

单克隆 B 淋巴细胞增多症

魏冲¹ 张薇¹ 周道斌¹

[关键词] 单克隆 B 淋巴细胞增多症;慢性淋巴细胞白血病;分子遗传机制;免疫表型

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.09.015

[中图分类号] R733.72 [文献标志码] A

Monoclonal B-cell lymphocytosis

Summary Monoclonal B-cell lymphocytosis(MBL) is defined as the presence of a low level of clonal B-cell in the peripheral blood of healthy individuals. Since the first discovery of MBL in the early 1990 s, great progress has been made in the understanding of the biological mechanism of MBL in the past 30 years. The population of MBL is large and heterogeneous. However, there is no consensus or guidelines for the management of MBL so far. This article reviews the epidemiology, diagnosis, classification, molecular genetics, and management of MBL.

Key words monoclonal B-cell lymphocytosis; chronic lymphocytic leukemia; molecular genetics; immunophenotype

单克隆 B 淋巴细胞增多症(monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL)是指健康个体外周血存在低水平的单克隆 B 淋巴细胞。自 90 年代初 MBL 在人群中首次发现,距今近 30 年的时间里,针对 MBL 的生物学机制的研究已取得了阶段性进展。MBL 是一个存在高度异质性的庞大群体,但迄今为止,针对 MBL 人群的管理尚无明确的国际共识和指南可循。本文就 MBL 的诊断及分型、流行病学特点、分子遗传学机制及该人群的管理进行综述。

1 MBL 的发现和发

90 年代初期,在美国进行了一项针对危险废弃物堆放区附近居民的健康风险的横断面研究。研究采用 CD5、CD19 双色流式细胞通道,对该人群淋巴细胞亚群进行分析。在大于 40 岁的人群中,11/1926(0.6%)例可检出 CD5⁺CD19⁺异常克隆性 B 淋巴细胞群,表型类似慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)^[1]。此后,在全球不同地区及种族的人群中展开多项研究发现,外周血克隆性 B 淋巴细胞并非偶然现象,而是在人群中普遍存在。且随着高敏感性流式细胞技术的应用,克隆性 B 细胞的检出率也随之增加^[2-5]。

2005 年,国际家族性慢性淋巴细胞白血病协作组(International Familial CLL Consortium)提议将外周血克隆性 B 淋巴细胞数量低于 $5 \times 10^9/L$,且无相关症状、体征的状态定义为“MBL”^[6]。2008 年国际慢性淋巴细胞白血病工作组(Interna-

tional Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL)在 CLL 的修订诊疗标准中,正式将 MBL 纳入指南^[7]。

2 MBL 的诊断标准及分类

MBL 定义为健康个体外周血存在低水平的单克隆 B 淋巴细胞^[8]。具体诊断标准为:①B 淋巴细胞克隆性异常, B 细胞表面限制性表达轻链 κ 或 λ (κ 与 λ 之比 $>3:1$ 或 $<0.3:1$) 或有 $>25\%$ 的 B 淋巴细胞表面免疫球蛋白(sIg)不表达或弱表达;②单克隆 B 淋巴细胞计数 $<5.0 \times 10^9/L$;③无肝脾、淋巴肿大,无贫血及血小板减少,无慢性淋巴增殖性疾病的其他临床表现^[8]。

根据免疫表型表达谱, MBL 可分为以下 3 种类型:①CLL 表型-MBL:具有典型 CLL 的免疫表型,共表达 CD5、CD19、CD23, sIg 和 CD20 弱表达或不表达。CLL 样 MBL 在 3 种类型中最为常见,约占 MBL 的 75%^[9]。多数生物学机制及预后相关研究,均针对 CLL 表型-MBL 展开。②不典型 CLL 表型-MBL:表达 CD5,强表达 CD20, CD23 可阳性也可阴性^[9]。③非 CLL 表型-MBL:CD5 阴性,通常 CD10 也为阴性,并缺乏其他慢性淋巴增殖性疾病的特殊标记。非典型 CLL 表型-MBL 及非 CLL 表型-MBL 相对少见,共占 MBL 的 25%^[9]。由于相关研究较少,非典型 CLL 表型-MBL 及非 CLL 表型-MBL 的临床意义仍未完全明确。

3 CLL 表型-MBL 的患病率

CLL 为西方国家最为常见的慢性淋巴增殖性疾病,发病率约为 4.2:100 000/年。MBL 的发病率百倍于 CLL^[2-5,10]。针对不同年代及人群 CLL

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院血液科(北京,100730)

通信作者:周道斌, E-mail:zhoudb@pumch.cn

表型-MBL 患病率的相关研究见表 1。MBL 的患病率主要与年龄和流式细胞技术的敏感性两方面因素相关。在 2002 年的大规模 MBL 患病率的研究中,采用 4 色通道流式细胞技术,CLL 表型-MBL 在年龄超过 40 岁人群中的患病率为 3.5%^[2]。在 2009 年西班牙的研究中,采用 8 色流式通道检测细胞数达到 5 000 000,CLL 表型-MBL 在 40 岁以上人群的患病率高达 12%^[5]。以上提示 MBL 的检出率部分依赖于流式细胞技术的敏感性。除与检测技术有关外,MBL 的患病率随年龄增长而升高。CLL 表型 MBL 在小于 40 岁人群中患病率极低(0.2%~0.3%),在 >40 岁人群中患

病率为 3.5%~6.7%^[2-4]。在 2009 年西班牙的研究中,>40 岁、>60 岁和 >90 岁人群 CLL 表型-MBL 的患病率分别为 12.0%、17.5% 和 75.0%^[5]。此外,家族性 CLL(指家系中至少有 2 位直系亲属患有 CLL)的家系成员及 CLL 患者的一级亲属,MBL 的患病率显著增加,约为普通人群的 2~3 倍^[11]。既往研究发现,在自身免疫性疾病如自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少症、类风湿性关节炎及肉芽肿性血管炎中均有 MBL 的病例报道,但尚无针对自身免疫性疾病患者中 MBL 发病率的大规模研究^[12-14]。

表 1 不同研究中 CLL 表型-MBL 的患病率

年份	研究人群	流式通道数	检测细胞数	检测人数	<40 岁患病率/%	>40 岁患病率/%	>60 岁患病率/%	>90 岁患病率/%	参考文献
2002	英国门诊就诊患者	4 色	200 000	910	ND	3.5	5.0	ND	2
2004	美国大众人群	4 色	500 000	1242	0.3	3.5	5.2	ND	3
2009	意大利大众人群	5 色	500 000	1725	0.2	6.7	9.0	ND	4
2009	西班牙门诊就诊患者	8 色	5 000 000	608	ND	12.0	17.5	75.0	5
2014	美国献血者	6 色	500 00	2090	ND	4.8*	ND	ND	10

ND:数据无法获得; * >45 岁。

4 “低计数”MBL 与“高计数”MBL

2010 年发表的一篇荟萃分析对世界范围多个 CLL 表型-MBL 病例系列进行累积效应分析发现,克隆性 B 淋巴细胞计数呈现双峰分布。第一个高峰,克隆性 B 淋巴细胞计数在 0.1~50 个/ μ L,多见于健康人群筛查;第二个高峰,克隆性 B 淋巴细胞计数在 500~5000 个/ μ L,多见于因“淋巴细胞增多症”就诊的患者;仅有少数病例的克隆性 B 淋巴细胞计数在两峰之间^[15]。以克隆性 B 淋巴细胞计数 500 个/ μ L($0.5 \times 10^9/L$)为界限,将 CLL 表型-MBL 划分为“低计数”MBL(low-count, LC-MBL)和“高计数”MBL(high-count, HC-MBL)^[16]。

LC-MBL 多见于普通人群筛查,极少进展为 CLL。在一项中位随访 7 年的研究中,59/86 例(69%)LC-MBL 在随访中出现克隆数量增加,仅有 1 例进展为 HC-MBL,无一例进展为 CLL^[17]。在 HCV 感染患者中,高达 28.5%可检出 MBL,但均为 LC-MBL^[18]。在免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因片段使用方面,LC-MBL 更优势选用 IGHV4-59/61,该基因片段通常在老年人中高频出现^[19]。综上,目前多数研究认为,LC-MBL 可能与免疫衰老及慢性抗原刺激相关,而并非 CLL 的肿瘤前期状态。

与 LC-MBL 不同,HC-MBL 每年进展为需要治疗的 CLL/SLL 的风险为 1%~2%^[20]。在美国一项回顾性研究中,45 例确诊为 CLL 的患者既往

参与一项大规模人群肿瘤筛查研究,以上患者在确诊前 6 个月~6.4 年留存有血液样本,其中 44 例患者在既往留取的血液样本中可检出克隆性 B 淋巴细胞^[21]。以上提示几乎所有 CLL 患者均由 MBL 进展而来。在一项纳入 227 例包含 3 种表型 HC-MBL 的研究中,中位随访至 79 个月,78 例(34.4%)出现疾病进展(包括 46/130 例 CLL 表型-MBL,15/42 例非典型 CLL 表型-MBL 和 17/55 例非 CLL 表型-MBL),27 例(11.9%)进展为需要治疗的疾病状态^[22]。在另一项研究中,中位随访至 43 个月,CLL 表型的 HC-MBL 与 Rai 0 期的 CLL 进展为需要治疗的 CLL 的比例分别为 15.5%和 30.5%^[23]。综上,类似意义未明的单克隆丙种球蛋白血症与多发性骨髓瘤的关系,目前多数研究认为,HC-MBL 为 CLL 的肿瘤前期状态。

5 CLL 表型-MBL 的免疫组学及遗传学特点

5.1 CLL 表型-MBL 的免疫组学特点

CLL 具有独特的免疫组学特点且与预后有一定相关性,主要包括以下 3 个方面:① IGHV 基因突变状态与 CLL 的预后相关。有突变者(定义为与胚系基因序列同源性<98%)提示起源于生发中心后 B 细胞,预后较好。无突变者提示起源于生发中心前 B 细胞,病情进展快,预后较差。② 无关 CLL 患者中,约 30%发现几乎相同的 BCR 互补决定区 3 (complementarity-determining region 3, CDR3) 序列,即“典型模式”BCR (stereotype

BCR)。CDR3是BCR结合抗原的关键区域。“典型模式”BCR的发现提示自身抗原选择可能在CLL的发病机制中发挥作用。③ CLL在IGHV基因片段使用方面具有一定限制性。优势选用的基因片段包括IGHV1-69、IGHV3-7、IGHV3-23和IGHV4-34。使用IGHV3-21基因片段(同型模式2)的CLL患者预后较差,其他亚组的预后意义尚不明确^[24]。

HC-MBL在免疫组学方面与Rai 0期CLL相近,而LC-MBL与CLL差异较大。在Vardi等^[19]研究中,HC-MBL的IGHV基因突变率为70%~80%,与Rai 0期CLL患者相近,高于整体CLL患者(约为50%)。在基因片段选用方面,HC-MBL同样与Rai 0期CLL相近,而与LC-MBL明显不同。IGHV1-69基因片段在LC-MBL显著低选用,而老年人群高频选用的IGHV4-59/61基因片段在LC-MBL的使用率显著高于HC-MBL和CLL。“典型模式”BCR在HC-MBL中的比例与Rai 0期CLL相近(20%左右),而LC-MBL则鲜有表达“典型模式”BCR(5.5%)^[19]。

5.2 CLL表型-MBL的遗传学特点

CLL患者的遗传学特征具有高度异质性和复杂性。Döhner等^[25]应用荧光原位杂交(FISH)方法,发现80%以上的CLL患者可检出细胞遗传学异常,主要包括del(13q)(55%)、del(11q)(18%)、+12(16%)和del(17p)(7%)。其中del(13q)出现频率最高,单纯del(13q)预后相对较好,+12预后中等,del(11q)与del(17p)与疾病进展及不良预后相关,尤以抑癌基因TP53所在的del(17p)预后最差。近期,Baliakas等^[26]研究发现,复杂染色体核型异常(≥ 5 个染色体异常)与不良预后相关。分子遗传学方面,提示与CLL预后相关基因突变包括TP53、NOTCH1、SF3B1等。Xia等^[27]在中国人群的研究发现,TP53、NOTCH1、SF3B1的突变率分别为15%、8%和5%。TP53突变与传统化疗耐药和不良预后的相关性较为明确,NOTCH1、SF3B1突变的预后意义有待更多研究证实^[24]。2018年最新iwCLL指南中,推荐所有患者在治疗前进行FISH检测和TP53突变筛查^[24]。

MBL患者的细胞遗传学异常与低危CLL接近,del(13q)和+12最为常见,比例分别为30%~50%和10%~20%^[15,22-23]。高危染色体异常如del(11q)与del(17p)在MBL患者极少见,比例分别为2%~6%和0~3%,在LC-MBL患者几乎未见^[15,22-23]。针对MBL患者基因突变的研究相对较少。有限的研究提示,即使HC-MBL的患者,以上基因突变比例均较低($< 3\%$)^[23],提示MBL向CLL转变可能是驱动基因突变积累的过程。

6 预测 MBL 进展的高危因素

目前多数研究认为,克隆性B淋巴细胞计数是预测MBL患者进展为CLL的最重要的因素^[22-23]。Rossi等^[23]根据外周血CLL表型淋巴细胞计数,以 $1.2 \times 10^9/L$ 和 $3.7 \times 10^9/L$ 为界限,将MBL进展为CLL/SLL的危险度分为低危组($< 1.2 \times 10^9/L$)、中危组($1.2 \times 10^9/L \sim 3.7 \times 10^9/L$)和高危组($> 3.7 \times 10^9/L$),其进展至CLL/SLL的中位时间分别为199.9个月、65.4个月和31.3个月。Kostopoulos等^[22]研究得出相似的结论,该研究以外周血B淋巴细胞计数 $2.0 \times 10^9/L$ 和 $3.9 \times 10^9/L$ 为界限划分低危、中危、高危组,其进展至CLL的中位时间分别为116个月、58个月和37个月。

与CLL不良预后相关的免疫表型及遗传学异常对预测MBL进展有一定的提示意义。Barrio等^[28]研究发现,存在驱动基因突变(包括NOTCH1、SF3B1、BIRC3)的MBL进展至需要治疗的时间显著缩短。在Rossi等^[23]研究中,表达CD38、ZAP-70、CD49d为疾病进展的高危因素,但在多因素分析中,FISH检测出+12或del(17p)为预测疾病进展至需要治疗的唯一独立危险因素。总体而言,目前尚无明确的生物学标志能够区分高危进展的MBL人群。

7 不典型 CLL 表型-MBL 及非 CLL 表型-MBL

相比CLL表型-MBL,不典型CLL表型-MBL及非CLL表型-MBL的相关研究较少,临床意义仍未完全明确。人群研究显示,不典型CLL表型-MBL及非CLL表型-MBL的患病率在1%~2%,且与年龄相关性不大^[4,10]。多数不典型CLL表型-MBL和非CLL表型-MBL呈现稳定状态,部分可出现克隆群自发消退,小部分可进展为明确的淋巴瘤。

由于缺乏CLL的特征性免疫表型,不典型CLL表型-MBL及非CLL表型-MBL诊断前需充分与其他淋巴增殖性疾病的白血病期相鉴别。对于免疫表型为CD5⁺CD23⁻的MBL,因其与套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)免疫表型相近,故诊断前推荐行FISH检测t(11,14)^[29]。虽MBL的免疫表型少见生发中心标志,但如出现相关免疫表型,需想到与滤泡性淋巴瘤相鉴别。对于免疫表型为CD5⁻的MBL,需与边缘带淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)和淋巴浆细胞淋巴瘤相鉴别,基线评估需包括MYD^{L265P}突变筛查、骨髓活检及全身影像学评估。

一部分非CLL表型-MBL的免疫表型及细胞形态(绒毛样淋巴细胞)类似于MZL。早在1999年,Berger等^[30]研究发现,脾边缘带淋巴瘤在疾病早期,即可出现外周血克隆性B淋巴细胞,并可先于脾脏肿大出现。Xochelli等^[31]研究纳入102例

免疫表型与 MZL 相近的淋巴细胞增多症患者,中位随访 5 年,其中 85 例(83.3%)未出现疾病进展,15 例进展为脾边缘带淋巴瘤,1 例进展为黏膜相关淋巴组织边缘带淋巴瘤,1 例进展为弥漫大 B 细胞淋巴瘤。因此,有研究提出边缘区起源的克隆性 B 淋巴细胞增多症(clonal B cell lymphocytosis of marginal zone origin, CBL-MZ)的概念,定义为免疫表型提示为边缘带来源的非 CLL 表型-MBL^[32]。绝大多数 CBL-MZ 临床进程极为惰性,小部分进展为淋巴瘤,以脾边缘带淋巴瘤为主。

8 MBL 的管理及展望

迄今为止,MBL 的管理尚无明确的国际共识和指南,主要依据专家组的建议和大规模的临床研究得出的结论。参照国外文献,对于 MBL 的管理流程总结见图 1^[33]。对于 CLL 表型的 LC-MBL,其发生可能与免疫衰老及慢性抗原刺激相关,临床极少进展,无需定期血液科随诊。HC-MBL 在免疫及遗传学方面与 Rai 0 期 CLL 相近,为 CLL 的肿瘤前期状态,每年进展为需要治疗的 CLL/SLL 的风险为 1%~2%,需定期血液科随诊^[16]。监测的重点为全血细胞分析和体检(淋巴结及肝脾)。CLL 的高危生物学标志(如 TP53 异常、IGHV 基因突变状态)对于预测 MBL 进展有一定提示意义,有条件者可行。对于不典型 CLL 表型-MBL 和非 CLL 表型-MBL,诊断前需充分除外 MCL、MZL 及其他类型淋巴瘤。故基线评估需包括骨髓活检及全身影像学评估,CD5⁺ 的 MBL 推荐行 FISH 检测 t(11,14)。对于不典型 CLL 表型-MBL 和非 CLL 表型-MBL 同样推荐定期血液科随诊监测。此外,与 CLL 患者相似,MBL 人群的正常免疫功能亦相对受损。研究发现,即使为 LC-MBL,其罹患非血液系统肿瘤及感染的风险均高于普通人群^[34-35]。因此,临床医师在管理 MBL 时,除需关注疾病进展外,该人群感染及非血液系统肿瘤的风险亦需引起重视。

MBL 是一个存在高度异质性的庞大群体,获得临床诊断的人群可能只是浮出水面的冰山一角。随着我国医学检测技术及健康管理的发展,MBL 的人群必然会随之扩增,临床医师需加强对 MBL 的认识和对该人群的管理。后续对于 MBL 向 CLL 进展机制的进一步研究,有望发现更多预测 MBL 进展的生物学标志,进而优化 MBL 的分层管理,减少不必要的就诊和减轻该人群的心理压力。

参考文献

[1] Vogt RF, Shim YK, Middleton DC, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis as a biomarker in environmental health studies[J]. Br J Haematol, 2007, 139(5): 690-700.

[2] Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts[J]. Blood, 2002, 100(2): 635-639.

[3] de Tute R, Yuille M, Catovsky D, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis(MBL) in CLL families: substantial increase in relative risk for young adults[J]. Leukemia, 2006, 20(4): 728-729.

[4] Dagklis A, Fazi C, Sala C, et al. The immunoglobulin gene repertoire of low-count chronic lymphocytic leukemia(CLL)-like monoclonal B lymphocytosis is different from CLL: diagnostic implications for clinical monitoring[J]. Blood, 2009, 114(1): 26-32.

[5] Nieto WG, Almeida J, Romero A, et al. Increased frequency(12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach [J]. Blood, 2009, 114(1): 33-37.

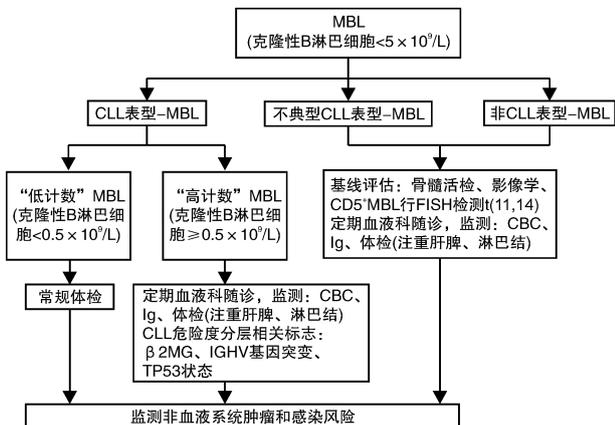
[6] Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis [J]. Br J Haematol, 2005, 130(3): 325-332.

[7] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia; a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines [J]. Blood, 2008, 111(12): 5446-5456. Erratum in: Blood, 2008 Dec 15; 112(13): 5259.

[8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 353-358.

[9] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon, France: IARC Press, 2017: 220-221.

[10] Shim YK, Rachel JM, Ghia P, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis in healthy blood donors: an unexpect-



CBC: 全血细胞分析; Ig: 免疫球蛋白; $\beta 2$ MG: $\beta 2$ 微球蛋白。

图 1 MBL 患者的管理流程图

- edly common finding[J]. *Blood*, 2014, 123(9): 1319-1326.
- [11] Goldin LR, Lanasa MC, Slager SL, et al. Common occurrence of monoclonal B-cell lymphocytosis among members of high-risk CLL families[J]. *Br J Haematol*, 2010, 151(2): 152-158.
- [12] Mittal S, Blaylock MG, Culligan DJ, et al. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura[J]. *Haematologica*, 2008, 93(1): 151-152.
- [13] Yang CL, Shen K, Xie QB, et al. Monoclonal B-cell Lymphocytosis in a Patient with Wegener Granulomatosis: A Case Report and Update on 2016 World Health Organization Classification[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(18): 2258-2259.
- [14] Bruzzese V, Marrese C, Hassan C, et al. Prompt efficacy of very low-dose rituximab on monoclonal B lymphocytosis in a rheumatoid arthritis patient[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(6): 764-765.
- [15] Rawstron AC, Shanafelt T, Lanasa MC, et al. Different biology and clinical outcome according to the absolute numbers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL)[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78 Suppl 1(Suppl 1): S19-S23.
- [16] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [17] Criado I, Rodríguez-Caballero A, Gutiérrez ML, et al. Low-count monoclonal B-cell lymphocytosis persists after seven years of follow up and is associated with a poorer outcome[J]. *Haematologica*, 2018, 103(7): 1198-1208.
- [18] Fazi C, Dagklis A, Cottini F, et al. Monoclonal B cell lymphocytosis in hepatitis C virus infected individuals[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78 Suppl 1: S61-S68.
- [19] Vardi A, Dagklis A, Scarfò L, et al. Immunogenetics shows that not all MBL are equal; the larger the clone, the more similar to CLL[J]. *Blood*, 2013, 121(22): 4521-4528.
- [20] Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification[J]. *Blood*, 2015, 126(4): 454-462.
- [21] Landgren O, Albitar M, Ma W, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(7): 659-667.
- [22] Kostopoulos IV, Paterakis G, Pavlidis D, et al. Clonal evolution is a prognostic factor for the clinical progression of monoclonal B-cell lymphocytosis[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(8): e597.
- [23] Rossi D, Sozzi E, Puma A, et al. The prognosis of clonal monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors[J]. *Br J Haematol*, 2009, 146(1): 64-75.
- [24] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL[J]. *Blood*, 2018, 131(25): 2745-2760.
- [25] Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(26): 1910-1916.
- [26] Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact[J]. *Blood*, 2019, 133(11): 1205-1216.
- [27] Xia Y, Fan L, Wang L, et al. Frequencies of SF3B1, NOTCH1, MYD88, BIRC3 and IGHV mutations and TP53 disruptions in Chinese with chronic lymphocytic leukemia: disparities with Europeans[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 5426-5434.
- [28] Barrio S, Shanafelt TD, Ojha J, et al. Genomic characterization of high-count MBL cases indicates that early detection of driver mutations and subclonal expansion are predictors of adverse clinical outcome[J]. *Leukemia*, 2017, 31(1): 170-176.
- [29] Karube K, Scarfò L, Campo E, et al. Monoclonal B cell lymphocytosis and "in situ" lymphoma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 24: 3-14.
- [30] Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients[J]. *Blood*, 2000, 95(6): 1950-1956.
- [31] Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A, et al. Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity? [J]. *Blood*, 2014, 123(8): 1199-1206.
- [32] Xochelli A, Oscier D, Stamatopoulos K. Clonal B-cell lymphocytosis of marginal zone origin[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017, 30(1-2): 77-83.
- [33] Maitre E, Troussard X. Monoclonal B-cell lymphocytosis[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2019, 32(3): 229-238.
- [34] Solomon BM, Chaffee KG, Moreira J, et al. Risk of non-hematologic cancer in individuals with high-count monoclonal B-cell lymphocytosis[J]. *Leukemia*, 2016, 30(2): 331-336.
- [35] Moreira J, Rabe KG, Cerhan JR, et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls[J]. *Leukemia*, 2013, 27(1): 136-141.