

# BCL-2、MYC基因异常对弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的影响

杨海燕 尹文娟 吴美娟 孙文勇

**【摘要】** 目的 探讨BCL-2及MYC基因表达对弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)预后的影响。方法 回顾性分析111例DLBCL患者的临床及病理资料,对有充足病理资料的患者通过免疫组化法检测CD10、BCL-6、MUM-1、BCL-2等蛋白表达情况,用间期荧光原位杂交(FISH)法分析BCL-2及MYC基因的异常情况,并采用SAS 8.2软件对数据进行 $\chi^2$ 检验、COX比例风险模型及寿命表生存分析。结果 111例患者中男77例,女34例,中位发病年龄为55(14~85)岁。CD10、BCL-6、MUM-1、BCL-2蛋白阳性率分别为15.7%(16/102)、58.8%(60/102)、33.0%(34/103)、74.8%(77/103)。BCL-2基因异常检出率为43.1%(25/58),其中多拷贝24例,易位1例。MYC基因异常检出率为20.4%(10/49),10例均为多拷贝。BCL-2及MYC基因异常并存占13.0%(6/46)。按照Hans模型分类,生发中心起源B细胞亚型(GCB型)占41.2%(42/102),非生发中心起源B细胞亚型(non-GCB)占58.8%(60/102)。101例患者获得完整随访资料,中位生存时间为24(1~108)个月,3、5年总生存率分别为48.5%、39.7%,BCL-2基因正常组及异常组总生存率差异无统计学意义(34.2%对22.8%, $P=0.770$ ),MYC基因正常组、异常组总生存率差异无统计学意义(35.9%对22.2%, $P=0.650$ ),两基因同时存在异常患者的总生存率为0。BCL-6蛋白表达为良性预后因素,ECOG评分 $\geq 2$ 、IPI危险分级增加为不良预后因素。COX风险模型回归分析显示ECOG评分、IPI分级、治疗方法为独立的预后因素,以化疗为基础的综合治疗方法能够改善患者预后。结论 BCL-2基因及MYC基因“双打击”为DLBCL的不良预后因素,ECOG评分、IPI分级及治疗方法是DLBCL的独立预后因素。

**【关键词】** 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性; 基因,bcl-2; 基因,myc; 预后

**Prognostic analysis of BCL-2/MYC double-hit in diffuse large B-cell lymphoma** Yang Haiyan, Yin Wenjuan, Wu Meijuan, Sun Wenyong\*. *Pathology Department, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China*

Corresponding author: Sun Wenyong, Email: sunweny2222@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of BCL-2/MYC double-hit on prognosis in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A retrospective study was conducted to investigate clinical and pathological data of 111 patients with DLBCL. CD10, BCL-6, MUM-1, BCL-2 protein expressions were examined by immune-histochemical methods, and abnormal BCL-2 and MYC genes were analyzed by FISH for patients with sufficient pathological data. SAS 8.2 was adopted to perform Chi-square test, COX's proportional Hazard Model, Life table survival analyses. **Results** Of 111 patients, male 77 cases, female 34 cases, the median age was 55 (14–85) years, CD10, BCL-6, MUM-1, BCL-2 positive rates were 15.7% (16/102), 58.8% (60/102), 33.0% (34/103), 74.8 (77/103) respectively, the abnormal rate of BCL-2 gene was 43.1% (25/58, 24 cases with multiple copies, 1 case with translocation), and the abnormal rate of MYC gene was 20.4% (10/49, 10 cases with multiple copies). Coexistence of BCL-2 and MYC genes abnormalities accounted for 13.0% (6/46). According to the classification of Hans model, GCB subgroup accounted for 41.2% (42/102), and non-GCB subgroup 58.8% (60/102), the median survival time was 24 months, 3-year and 5-year overall survival rates were 48.5% and 39.7% respectively. Overall survival rates of normal and abnormal BCL-2 gene were 34.2%, 22.8%, respectively with no statistical significance ( $P=$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.006

基金项目:浙江省卫生厅项目(2010KYB021、2013KYB044)

作者单位:310022 杭州,浙江省肿瘤医院淋巴瘤科(杨海燕),病理科(尹文娟、吴美娟、孙文勇)

通信作者:孙文勇,Email:sunweny2222@163.com

0.770)。Overall survival rates of normal and abnormal MYC gene were 35.9% and 22.2% , with no statistical significance ( $P=0.650$ )。Overall survival rate of double-hit was 0, far worse than that of single abnormal gene ( $P=0.034$ ), which implied double-hit of BCL-2 and MYC gene abnormality to be adverse prognostic factors. BCL-6 protein express could be classified as benign prognostic factors, while ECOG score $\geq 2$ , escalated IPI index as adverse prognostic factors, and further COX risk model regression analysis indicated that ECOG score, IPI grading and treatment methods were independently adverse factors affecting prognosis. Comprehensive therapy based on chemotherapy could improve outcome.

**Conclusions** BCL-2/MYC genes double-hit was the factor for the adverse outcome in DLBCL patients. However, ECOG score, IPI risk grading and treatment methods were the independent factors affecting prognosis .

**【Key words】** Lymphoma, large B-Cell, diffuse; Genes, bcl-2; Genes, myc; Prognosis

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是最常见的非霍奇金淋巴瘤, 其形态学及生物学行为异质性强, 其预后与多种因素有关<sup>[1]</sup>。研究表明, 基因异常及其生物学行为与 DLBCL 预后关系密切, 然而关于 BCL-2 及 MYC 基因“双打击”与 DLBCL 预后的关系文献报道并不一致<sup>[2-5]</sup>。在本研究中, 我们对 111 例 DLBCL 患者临床及病理资料进行回顾性分析并检测 BCL-2、MYC 基因状态及相关蛋白标志, 探讨 BCL-2 及 MYC 基因状态与 DLBCL 预后的关系。

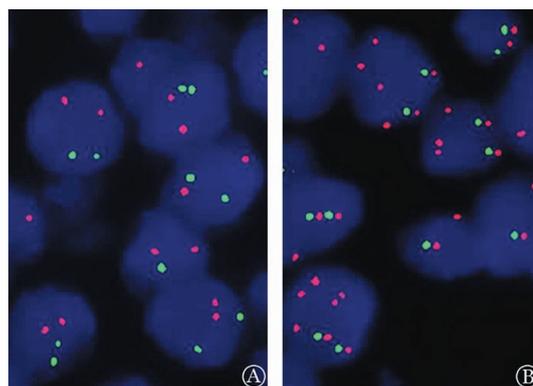
### 病例和方法

1. 病例: 2002 年 1 月至 2008 年 1 月本院收治的 111 例 DLBCL 患者纳入研究。根据患者临床和病理资料, 按照 2008 年 WHO 淋巴造血系统肿瘤分类标准重新分类。

2. 免疫组化方法及抗体: 免疫组化检测采用 Envision 二步法, 所用一抗包括丹麦 DAKO 公司的 CD20、CD3、CD79a、CD5、CyclinD1、CD10、BCL-6、MUM1、BCL-2 和英国 Novocastra 公司的 CD30。

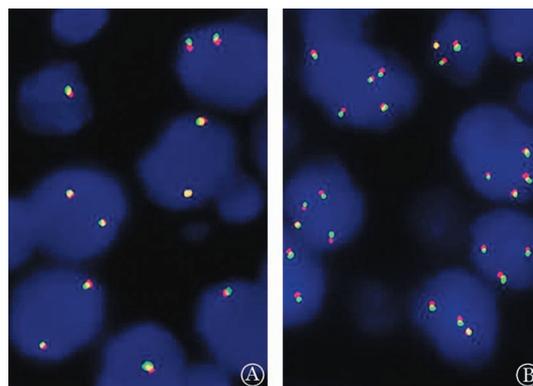
3. 间期荧光原位杂交 (FISH) 法检测 BCL-2 及 MYC 基因: BCL-2 及 MYC 基因检测使用美国 Vysis 公司探针及试剂盒。BCL-2 为融合探针, MYC 为分离探针, 操作过程及判读标准均按照试剂盒说明书进行。以 5 例反应性增生的淋巴结标本假阳性信号频率的均数加 3 倍标准差为正常值上限。BCL-2 易位和拷贝数增加的正常值上限分别为 20% 和 5%, MYC 易位和拷贝数增加的正常值上限分别为 3% 和 5%。BCL-2 及 MYC 基因 FISH 检测结果分别见图 1、2。

4. 随访: 随访信息收集自本院随访科 (电话、信件随访), 以确诊时间为随访开始时间, 随访截止时间为 2013 年 10 月 30 日。此外, 对于终止随访的患者记录终止随访原因 (如因病死亡、失访或死于其他无关原因)。将从确诊到任何原因引起死亡之间



A: 正常信号 (两红两绿); B: BCL-2 基因多拷贝 (肿瘤细胞核内多个红绿信号)

图 1 间期荧光原位杂交法检测 BCL-2 基因 (融合探针)



A: 正常信号 (两个黄色信号或两个相邻的红绿信号); B: 基因多拷贝 (多个橘色信号或相邻的红绿信号)

图 2 间期荧光原位杂交法检测 MYC 基因 (分离探针)

的时间段定义为总生存 (OS) 期。

5. 统计学处理: 采用 SAS 8.2 统计学软件进行数据分析。进行  $\chi^2$  检验、COX 比例风险回归模型及寿命表生存分析, 不同生存曲线间差异性比较采用对数秩和检验 (Log-rank 检验)。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料: 111 例患者中男 77 例、女 34 例, 中

位发病年龄为55(14~85)岁。原发淋巴结内者64例,原发结外者38例,9例同时累及淋巴结及结外脏

器。有完整随访结果的101例患者中,男68例、女33例;发病年龄:<40岁17例(16.8%),40~60岁44例(43.6%),>60岁40例(39.6%),中位发病年龄为55(14~85)岁;淋巴结内原发64例,淋巴结外原发38例,9例同时累及淋巴结及结外脏

器;Ann Arbor分期:早期(I、II期)74例(73.3%)、进展期(III、IV期)27例(26.7%)。LDH水平:正常41例(40.6%),升高60例(59.4%);美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分:<2分61例(60.4%),≥2分40例(39.6%);国际预后指数(IPI)分组:低危组(0~1分)50例(49.5%),中危组(2~3分)40例(39.6%),高危组(4~5分)11例(10.9%)。2. 免疫组化结果:所有111例患者均表达B细胞标志,不表达T细胞标志。部分患者进行CD10、BCL-6、MUM-1、BCL-2蛋白检测,阳性率分别为15.7%(16/102)、58.8%(60/102)、33.0%(34/103)、74.8%(77/103)。Ki-67标记肿瘤增殖活性检测:低增殖活性(阳性率<30%)占44.1%(45/102),中等增殖活性(阳性率30%~50%)占9.8%(10/102),高增殖活性(阳性率>50%)占46.1%(47/102)。按照Hans模型分类,生发中心起源B细胞型(GCB型)占40.8%(42/103),非生发中心起源B细胞型(non-GCB)占59.2%(61/103)。GCB组BCL-2表达率为64.3%(27/42),non-GCB组为82.0%(50/61),差异有统计学意义(P=0.040)。

3. BCL-2、MYC基因FISH检测结果及其与蛋白表达之间的关系:73例患者进行了FISH检测,计算有明确可判读信号样本中BCL-2及MYC基因异常检出率。BCL-2基因异常检出率为43.1%[25/58,24例多拷贝(以3拷贝为主),1例易位],MYC基因异常检出率为20.4%[10/49,10例均为多拷贝(以4拷贝为主)],BCL-2及MYC基因同时存在异常者占13.0%(6/46)。

BCL-2基因正常、异常患者蛋白表达率分别为60.6%(20/33)、88.0%(22/25),差异有统计学意义( $\chi^2=5.343, P=0.020$ )。GCB组、non-GCB组BCL-2基因异常检出率分别为28.6%(6/21)、51.4%(19/37),差异无统计学意义( $\chi^2=2.169, P=0.141$ )。GCB组、non-GCB组MYC基因异常检出率分别为15.8%(3/19)、23.3%(7/30),差异无统计学意义( $\chi^2=0.408, P=0.523$ )。

4. 治疗方法与疗效分析:有完整随访资料的101例患者中,单纯化疗(化疗组)40例,单纯手术或放疗(非化疗组)15例,化疗联合手术和(或)放疗(综合治疗组)46例。86例接受化疗的患者(单纯化疗40例、综合治疗46例)中,74例初治方案为CHOP(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)方案,6例为CHOPE(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松+依托泊苷)方案,6例为COP(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)方案,8例患者联合使用了利妥昔单抗(6例使用4个疗程或以上)。所有患者中仅有1例在化疗完全缓解后接受了自体造血干细胞移植。23例原发于头颈部或瘤体较大的患者在初治或复发治疗时接受了25~46 Gy的局部放疗。

至随访终点,有完整随访资料的101例患者中死亡60例(59.4%)。非化疗组、化疗组、综合治疗组的病死率分别为93.8%(14/15)、62.5%(25/40)、45.7%(21/46)。生存分析显示患者中位OS时间为24(1~108)个月,3、5年OS率分别为48.5%、39.7%。非化疗组(15例)3年及5年OS率分别为7.94%及0,化疗组(40例)3年及5年OS率分别为40%及36%,综合治疗组(46例)3年及5年OS率分别为64.5%及54.2%,各组之间OS率差异有统计学意义(P<0.001)(图3)。

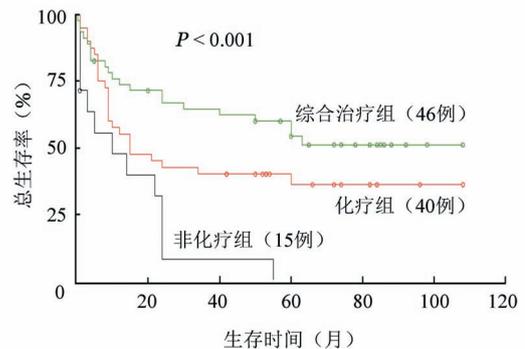


图3 不同治疗方法对弥漫大B细胞淋巴瘤患者生存状况的影响

5. 基因异常与患者预后之间的关系分析:单因素生存分析显示,BCL-2基因异常、正常患者OS率差异无统计学意义(22.8%对34.2%, $P=0.770$ )。MYC基因异常、正常患者OS率差异亦无统计学意义(22.2%对35.9%, $P=0.650$ )。在此基础上,我们将6例两基因同时存在异常患者的生存状况与单基因异常的患者进行比较,结果显示两基因同时存在异常患者的5年OS率为0,状况明显较单基因异常患者差( $P=0.034$ )。6例两基因同时存在异常患者临床治疗及随访资料详见表1。

表1 6例BCL-2、MYC基因同时存在异常患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	发病部位	临床分期	LDH(U/L)	结外受累部位	ECOG评分	IPI评分(拷贝数)	BCL-2(拷贝数)	MYC(拷贝数)	治疗	转归	生存时间(月)
1	男	56	回盲部	ⅡE	389	1	0	1	4~6	3~5	CHOP×2+局部放疗(26 Gy)	死亡	1
2	男	82	咽	ⅡE	189	1	0	1	3~6	3~6	CHOP×2+局部放疗(28 Gy)	死亡	58
3	女	57	回肠、直肠与周围淋巴结	ⅣE	367	2	1	4	3~5	3~5	直肠癌根治术+部分小肠切除	死亡	9
4	男	48	颈部	Ⅱ	429	0	1	1	3~5	3~5	CHOP×6	死亡	6
5	男	79	胃	ⅡE	200	1	1	2	3~5	3~5	胃癌根治术	死亡	3
6	男	77	颈部	Ⅱ	586	0	0	2	3~5	3~5	CHOP×6	死亡	6

注:ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体能状态评分;IPI:国际预后指数;CHOP:环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松

6. 生存分析:单因素分析显示 BCL-6 蛋白表达 ( $P=0.024$ ) 为良性预后因素。ECOG 评分  $\geq 2$  ( $P=0.006$ )、IPI 危险分级增加 ( $P<0.001$ )、BCL-2 及 MYC 基因同时存在异常 ( $P=0.034$ ) 为不良预后因素。101 例患者全部纳入 COX 比例风险模型回归分析,结果显示 ECOG 评分 ( $HR=2.938$ , 95%  $CI$  1.409~6.125,  $P=0.004$ )、IPI 危险分级 ( $HR=1.845$ , 95%  $CI$  1.183~2.278,  $P=0.007$ )、治疗方法 ( $HR=0.054$ , 95%  $CI$  0.324~0.911,  $P=0.021$ ) 为独立预后因素。

## 讨 论

传统意义上的“双打击”淋巴瘤(double hit lymphoma, DHL)是指同时存在 MYC/8q24 及其他基因位点易位的 B 细胞淋巴瘤,最常见的是 BCL-2/18q21, 其他较少见的包括 BCL-6、CCND1 及 BACH2 等基因<sup>[5-10]</sup>。近年来有研究发现包括 MYC 基因在内的多个基因拷贝数增加或扩增同样可以影响肿瘤的生物行为,从而使 DHL 的概念进一步得到扩展<sup>[11-15]</sup>。

DHL 在 DLBCL 中发生率很低,属于少见病例。在本研究中,BCL-2 及 MYC 基因同时存在异常者占 13.0%,全部为基因拷贝数增加或扩增,较文献报道略高<sup>[16-18]</sup>,这种差别可能与这些研究中仅仅把基因易位作为判断 DHL 的标准有关。我们的检测结果中 BCL-2 及 MYC 基因的异常变化主要是基因拷贝数增加而非重排,提示本组 DLBCL 病例的分子遗传学特点可能与西方国家不同。

单因素生存分析未发现 BCL-2 或 MYC 基因异常对患者整体生存有明显影响,然而同时存在 BCL-2 及 MYC 基因异常患者预后明显较单个基因异常及未发生基因改变的患者预后差 ( $P=0.034$ )。6 例 DHL 患者中 2 例 II 期患者接受了当时较为规范的 2 个周期化疗联合局部放疗,2 例 II 期患者接受了

6 个周期化疗。当然其中 2 例患者仅仅接受了手术治疗对预后的统计学分析有一定影响。本研究为回顾性研究,中国 DHL 患者的基因异常是否与西方人种不同尚需更多的资料及研究证实。

MYC 基因编码转录因子,参与细胞生长、增殖、分化、凋亡等多个过程,与肿瘤形成密切相关。MYC 重排是 Burkitt 淋巴瘤(BL)的特征性表现,约见于 85% 的 BL。文献报道的 MYC 基因在 DLBCL 中重排率为 10%~15%,其伙伴基因主要为免疫球蛋白重链的编码基因,即 IgH-MYC 易位,众多研究显示 MYC 基因重排为 DLBCL 的不良预后因素,利妥昔单抗的应用也不能克服这一不良影响<sup>[3,15,19-22]</sup>,最近研究表明,除重排外,MYC 的基因拷贝数增加及扩增同样是 DLBCL 的不良预后因素<sup>[15,22-23]</sup>。本研究中 MYC 基因异常检出率为 20.4%,均为多拷贝,与文献报道存在一定的差异,单因素生存分析及 COX 多因素回归分析均未发现其与预后的相关性,分析原因可能是我们的 FISH 检测中有明确可判读信号病例数较少(49 例)造成的。

BCL-2 是凋亡抑制基因,其重排最常见于滤泡性淋巴瘤(FL)<sup>[23]</sup>。在原发性 DLBCL, BCL-2 基因重排发生率为 20%~30%,而 BCL-2 蛋白表达率在 40%~60%, BCL-2 基因重排与预后无明显相关性<sup>[23]</sup>。然而在众多研究中, BCL-2 蛋白表达对 DLBCL 预后的影响结果并不一致, BCL-2 蛋白表达是 GCB 及 non-GCB 患者的不良预后因素<sup>[24-26]</sup>。本研究中, BCL-2 基因异常检出率为 43.1%,生存分析显示基因异常与预后无明显相关性。non-GCB 组中 BCL-2 基因异常检出率与 GCB 组差异无统计学意义(51.4% 对 28.6%,  $P>0.05$ )。non-GCB 组中 BCL-2 蛋白表达率高于 GCB 组(82.0% 对 64.3%,  $P<0.05$ )。BCL-2 基因异常者蛋白表达率较 BCL-2 基因正常者高(88.0% 对 60.6%,  $P=0.020$ ),提示

BCL-2基因异常与BCL-2蛋白表达明显相关。生存分析显示BCL-2蛋白表达对DLBCL整体预后影响不大,而在non-GCB组中,BCL-2蛋白表达与不良预后明显相关,与文献[25-26]报道结果一致。

BCL-6蛋白在生发中心形成和维持生发中心B细胞的存活中起着重要作用,多项研究表明,BCL-6蛋白表达是DLBCL患者的一个良性预后因素<sup>[27-29]</sup>。本研究中BCL-6蛋白表达率为58.8%(60/102),单因素分析显示BCL-6蛋白表达为良性预后因素。

本研究综合治疗组长期生存状况显著优于另外两组,而单纯化疗组较非化疗组长期生存状况好,提示治疗方法的不同是影响预后的重要因素。本研究中接受利妥昔单抗治疗的病例数有限,故对此未行相关预后分析。IPI评分是迄今为止公认的预后相关指标,报道显示IPI评分对DLBCL有较好的预后提示作用,IPI评分越高预后越差<sup>[25-26,29]</sup>。在利妥昔单抗使用以后,IPI评分仍为独立的预后因素<sup>[30-31]</sup>。本研究中,COX比例风险模型回归分析结果显示治疗方法及IPI危险分级均为独立的预后指标。

“双打击”DLBDL为高度侵袭性淋巴瘤。本研究显示DLBCL中存在的BCL-2及MYC基因的变化主要是基因拷贝数增加而非重排,提示我国DLBCL患者的分子遗传学特征可能与西方国家患者存在差异。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会.中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J].中华血液学杂志,2013,34(9):816-819.
- [2] Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab[J]. Br J Haematol, 2014, 165(3):382-391.
- [3] Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy[J]. Blood, 2009, 114(17):3533-3537.
- [4] Li S, Lin P, Young KH, et al. MYC/BCL2 double-hit high-grade B-cell lymphoma[J]. Adv Anat Pathol, 2013, 20(5):315-326.
- [5] Wang HY, Bossler AD, Schaffer A, et al. A novel t(3;8)(q27;q24.1) simultaneously involving both the BCL6 and MYC genes in a diffuse large B-cell lymphoma[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2007, 172(1):45-53.
- [6] Delas A, Sophie D, Brousset P, et al. Unusual concomitant rearrangements of Cyclin D1 and MYC genes in blastoid variant of mantle cell lymphoma: case report and review of literature[J]. Pathol Res Pract, 2013, 209(2):115-119.
- [7] Hao S, Sanger W, Onciu M, et al. Mantle cell lymphoma with 8q24 chromosomal abnormalities: a report of 5 cases with blastoid features[J]. Mod Pathol, 2002, 15(12):1266-1272.
- [8] Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival[J]. Blood, 2009, 114(11):2273-2279.
- [9] Salaverria I, Siebert R. The gray zone between Burkitt's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma from a genetics perspective[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14):1835-1843.
- [10] Ueda C, Nishikori M, Kitawaki T, et al. Coexistent rearrangements of c-MYC, BCL2, and BCL6 genes in a diffuse large B-cell lymphoma[J]. Int J Hematol, 2004, 79(1):52-54.
- [11] Klapper W, Stoecklein H, Zeynalova S, et al. Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis independent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated within randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL)[J]. Leukemia, 2008, 22(12):2226-2229.
- [12] Li S, Lin P, Fayad LE, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome[J]. Mod Pathol, 2012, 25(1):145-156.
- [13] Smith SM, Anastasi J, Cohen KS, et al. The impact of MYC expression in lymphoma biology: beyond Burkitt lymphoma[J]. Blood Cells Mol Dis, 2010, 45(4):317-323.
- [14] Stasik CJ, Nitta H, Zhang W, et al. Increased MYC gene copy number correlates with increased mRNA levels in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Haematologica, 2010, 95(4):597-603.
- [15] Yoon SO, Jeon YK, Paik JH, et al. MYC translocation and an increased copy number predict poor prognosis in adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), especially in germinal centre-like B cell (GCB) type[J]. Histopathology, 2008, 53(2):205-217.
- [16] Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(28):3452-3459.
- [17] Perry AM, Crockett D, Dave BJ, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma: study of 39 cases[J]. Br J Haematol, 2013, 162(1):40-49.
- [18] Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(3):327-340.
- [19] Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates

- high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program [J]. Blood, 2013, 121(20): 4021-4031.
- [20] Lin P, Medeiros LJ. The impact of MYC rearrangements and "double hit" abnormalities in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2013,8(3):243-252.
- [21] Pedersen MØ, Gang AO, Poulsen TS, et al. MYC translocation partner gene determines survival of patients with large B-cell lymphoma with MYC- or double-hit MYC/BCL2 translocations [J]. Eur J Haematol, 2014, 92(1):42-48.
- [22] Valera A, Lopez-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy [J]. Haematologica, 2013, 98(10): 1554-1562.
- [23] Foot NJ, Dunn RG, Geoghegan H, et al. Fluorescence in situ hybridisation analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections in the diagnostic work-up of non-Burkitt high grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a single centre's experience[J]. J Clin Pathol, 2011, 64(9):802-808.
- [24] Iqbal J, Meyer PN, Smith LM, et al. BCL2 predicts survival in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like therapy and rituximab [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(24):7785-7795.
- [25] Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, et al. BCL2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(6):961-968.
- [26] Monni O, Joensuu H, Franssila K, et al. BCL2 overexpression associated with chromosomal amplification in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 1997,90(3):1168-1174.
- [27] Chen YW, Hu XT, Liang AC, et al. High BCL6 expression predicts better prognosis, independent of BCL6 translocation status, translocation partner, or BCL6-deregulating mutations, in gastric lymphoma[J]. Blood, 2006, 108(7):2373-2383.
- [28] Lossos IS, Jones CD, Warnke R, et al. Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2001, 98(4):945-951.
- [29] Winter JN, Weller EA, Horning SJ, et al. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study [J]. Blood, 2006, 107(11):4207-4213.
- [30] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18):4117-4126.
- [31] Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22):5027-5033.

(收稿日期:2014-12-30)

(本文编辑:徐茂强)

## 血液生理学专业委员会成立大会暨首届学术会议(2015 天津)第二轮通知

中国血液生理学会拟于 2015 年 9 月 23-24 日在天津召开“中国生理学会血液生理学专业委员会成立大会暨首届学术会议”。本次大会特邀血液学领域的院士和著名专家作大会报告。本次大会是我国血液学研究者、学生及相关领域学者的一次难得的交流机会,必将在血液学基础、转化、应用的交叉融合间碰撞出绚烂的科学火花!热诚欢迎全国各科研院所、高校及企业的同道积极参与!

会议将邀请刘德培院士、阮长耿院士以及程涛、黄晓军、陈国强、安秀丽等教授作大会报告。

会议征文:造血调控(包括造血发育与造血干细胞等)、红细胞及相关疾病(含骨髓衰竭等)、血小板及相关疾病(包括出凝血)、白细胞及相关疾病(不含恶性肿瘤)、血液肿瘤(包括 MDS 和各类血细胞恶性增殖性疾病)、造血干细胞移植、细胞及免疫治疗、血液组学、血液学研究新方法等。论文摘要上传至血液生理学会邮箱 blood\_physiology@126.com,截止日期为 2015 年 8 月 31 日。摘要(1000 字以内)包括题目、作者姓名、单位、所在城市及邮编、摘要内容、关键词、通讯作者联系方式,同时注明研究领域。

会议地点:天津市梅江南皇冠假日酒店(天津市友谊南路东侧团结大厦 2 号)

会议注册费 1 400 元,血液生理学会会员 1 000 元,研究生 800 元。凡投送摘要者必须在 2015 年 8 月 31 日前缴纳会议注册费。汇款时请注明“血液生理学会年会注册费”。收款单位:中国医学科学院血液病医院(血液学研究所),开户银行:天津工商银行兰州道支行,账号:0302010809008809285。参会报名截止日期:2015 年 8 月 31 日。联系人:郝莎、祁健伟,电话:022-23909032、022-23909396,传真:022-23909032, Email: blood\_physiology@126.com。地址:天津市南京路 288 号,中国医学科学院血液学研究所科教处。

中国生理学会血液生理学专业委员会  
中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)