

23例套细胞淋巴瘤患者临床特征及预后相关因素分析

梁蓉 王哲 朱米娜 郝彩霞 张娜 王健红 张涛
杨岚 顾宏涛 董宝侠 白庆咸 高广勋 陈协群

【摘要】 目的 观察套细胞淋巴瘤(MCL)患者的临床特征并探讨预后相关因素。方法 回顾性分析23例MCL患者的临床资料,并采用免疫组化检测12例MCL患者的Mcl-1、磷酸化(p)NF- κ B p65和14-3-3 ζ 蛋白的表达,分析预后相关因素。结果 23例MCL患者中,国际预后指数(IPI)0~2分17例(73.9%),3~4分6例(26.1%),前者2年无进展生存(PFS)率优于后者(47.1%对0, $P=0.049$);MCL国际预后指数(MIPI) < 5.7分16例(69.5%),总反应率(ORR)、2年总生存(OS)率及PFS率均优于MIPI \geq 5.7组患者(7例)(ORR: 81.3%对33.3%, $P=0.032$; OS: 68.8%对16.7%, $P=0.041$; PFS: 50.0%对0, $P=0.040$)。利妥昔单抗(R)+CHOP(E)[阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松(依托泊苷)]方案组ORR、2年OS及PFS率分别为100.0%、80.0%及70.0%,均优于CHOP(E)方案组(分别为38.5%、30.8%及7.7%)(P 值分别为0.002、0.024、0.003)。12例患者中6例Mcl-1阳性,其中2例短期治疗有效[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)],随访2年存活,1例随访2年持续CR;而Mcl-1阴性患者均达CR,随访2年存活,5例随访2年持续CR/PR。6例pNF- κ B p65阳性患者中3例短期治疗有效,随访2年存活,1例随访2年持续CR;而6例pNF- κ B p65阴性患者5例达到CR,随访2年持续CR/PR。8例14-3-3 ζ 阳性患者中5例治疗有效,4例随访2年存活,3例随访2年持续CR/PR;4例14-3-3 ζ 阴性患者3例达到CR,4例随访2年存活,3例随访2年持续CR/PR。结论 MCL患者异质性明显,MIPI较IPI具有更好的预后判断意义。R+CHOP(E)方案较CHOP(E)方案疗效好。Mcl-1、pNF- κ B p65、14-3-3 ζ 蛋白表达可能与MCL预后有一定关系。

【关键词】 淋巴瘤,膜细胞; 病理学,临床; 预后
基金项目:国家自然科学基金(81370641)

Clinical analysis of the character and prognostic factors of 23 cases of mantle cell lymphoma Liang Rong, Wang Zhe, Zhu Mi'na, Hao Caixia, Zhang Na, Wang Jianhong, Zhang Tao, Yang Lan, Gu Hongtao, Dong Baoxia, Bai Qingxian, Gao Guangxun, Chen Xiequn. Department of Hematology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China
Corresponding author: Chen Xiequn, Email: xiequnchen@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and prognostic factors of mantle cell lymphoma (MCL) patients. **Methods** The clinical data of 23 MCL patients were retrospectively analyzed. Immunohistochemical stain was performed to detect the protein expressions of Mcl-1, pNF- κ B p65 and 14-3-3 ζ of MCL patients to analyze its prognostic factors. **Results** Among 23 MCL patients, there were 17(73.9%) patients with IPI 0-2 (low risk group) and 6(26.1%) patients with IPI 3-4. Only the rate of 2y-progression-free survival (PFS) of group IPI 0-2 was superior to that of group IPI 3-4 patients (47.1% vs 0, $P=0.049$); There were 16(69.5%) patients with MIPI < 5.7, whose rates of overall response rate (ORR), 2y overall survival (OS) and PFS were better than those of the ones with MIPI \geq 5.7 (ORR: 81.3% vs 33.3% $P=0.032$; OS: 68.8% vs 16.7% $P=0.041$; PFS: 50% vs 0, $P=0.040$ respectively). The rates of ORR, 2y-OS and 2y-PFS (100.0%, 80.0% and 70.0%) of patients received regimen R+CHOP (E) were all superior to those (38.5%, 30.8% and 7.7%) of ones received regimen CHOP(E) ($P=0.002$, $P=0.024$, $P=0.003$, respectively). Among 12 patients, 2 out of 6 cases with Mcl-1 positive expression

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.010

作者单位: 710032 西安, 第四军医大学西京医院血液内科(梁蓉、朱米娜、郝彩霞、张娜、王健红、张涛、杨岚、顾宏涛、董宝侠、白庆咸、高广勋、陈协群); 病理科(王哲)

通信作者: 陈协群, Email: xiequnchen@fmmu.edu.cn

achieved good response (CR+PR) and 2y-OS, 1 case 2y-PFS; All 6 cases with Mcl-1 negative expression achieved good response (CR+PR) and 2y-OS, 5 cases 2y-PFS. 3 out of 6 cases with pNF- κ B p65 positive expression achieved good response (CR+PR) and 2y-OS, 1 case 2y-PFS; 5 out of 6 cases with pNF- κ B p65 negative expression achieved good response (CR+PR) and 2y-OS/PFS. 5 out of 8 cases with 14-3-3 ζ positive expression achieved good response (CR+PR), 4 cases 2y-OS, and 3 cases 2y-PFS. 3 out of 4 cases with 14-3-3 ζ negative expression achieved CR, 4 cases 2y-OS, and 3 cases 2y-PFS. **Conclusion** MCL patients had high heterogeneity. MIPI has better prognostic significance than IPI. R+CHOP(E) as first line treatment improved the rates of OS/PFS. The expressions of Mcl-1, pNF- κ B p65 and 14-3-3 ζ proteins in MCL might be related to prognosis.

【Key words】 Lymphoma, Mantle-cell; Pathology, clinical; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81370641)

套细胞淋巴瘤(MCL)起源于淋巴结套区内的小B淋巴细胞,占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的3%~10%,兼有惰性淋巴瘤和侵袭性淋巴瘤的两种特征,具有特征性的染色体t(11;14)(q13;q32)和CyclinD1表达,部分SOX-11过表达。SOX11 mRNA过表达与预后相关,可能为MCL预后良好的评估指标^[1-3]。MCL目前尚缺乏标准有效的治疗方法,预后较差,中位生存期3~5年,复发难治仍是目前影响长期生存的因素^[4-6]。MCL预后受多种因素影响,目前淋巴瘤国际预后指数(IPI)和MCL国际预后指数(MIPI)的预后评分难以准确指导临床治疗和预后评估^[7-8]。因此,亟需探讨新的预后判断指标。本研究中,我们回顾性分析我中心诊治的MCL患者病理资料、临床特征及疗效,探讨预后相关因素,现报告如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2007年3月至2012年3月我院病理科确诊的2 220例淋巴瘤患者。NHL 2 070例(93.24%),其中B细胞NHL(B-NHL)1 560例(75.36%),T细胞NHL(T-NHL)510例(24.64%)。诊断MCL 48例,占B-NHL的3.1%,占淋巴瘤的2.1%;其中23例患者在我科住院治疗,仅12例取得完整的2年随访资料,经免疫组化检测Mcl-1、磷酸化(p)NF- κ B p65及14-3-3 ζ 蛋白表达,以15份淋巴结反应性增生的标本为免疫组化的对照。临床资料包括:性别,年龄,B症状(发热、盗汗、体重减轻),ECOG评分,原发部位,有无脾肿大,骨髓侵犯情况,其他结外侵犯情况,临床分期,发病时的WBC、LDH和 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)。参照文献^[8-10],采用IPI、MIPI及Ki-67指数进行预后评估。

2. 免疫组化检测方法:收集MCL患者骨髓活检组织石蜡标本常规切片、HE染色。用链霉素抗生素蛋白-过氧化物酶(SP)二步法检测免疫表型及

Mcl-1、pNF- κ B p65和14-3-3 ζ 蛋白的表达。一抗包括兔抗人Mcl-1多克隆抗体(美国SANTA CRUZ公司产品)、兔抗人14-3-3 ζ 多克隆抗体(英国Abcam公司产品)及鼠抗人pNF- κ B p65单克隆抗体(美国SANTA CRUZ公司产品)。二抗为GT Vision™羊抗鼠/兔通用型免疫组化检测试剂盒(丹麦DAKO公司产品)。采用PBS作阴性对照,并采用抗体说明建议的阳性对照作阳性对照。病理医师在不知晓临床预后信息的情况下独立观察,计数10个高倍镜视野($\times 400$)的阳性细胞数取平均值,按阳性细胞数占肿瘤细胞的比例分为:肿瘤细胞阳性细胞率 $<10\%$ 为阴性(-),介于 $10\% \sim <20\%$ 为弱阳性(+), $\geq 20\%$ 为阳性(++).

3. 治疗方案:所有患者均接受1个疗程以上CHOP(E)[阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松(依托泊苷)]方案 \pm 利妥昔单抗(375 mg/m^2)联合化疗,其中2例患者同时接受局部放疗。1例经化疗+局部放疗达完全缓解(CR)后行自体干细胞移植(ASCT);3例经过R-CHOP治疗后难治复发患者选用PAD(硼替佐米、阿霉素、地塞米松)方案联合化疗,达CR后采用利妥昔单抗(375 mg/m^2)每月1次维持治疗。所有药物剂量均参照2007版NCCN指南MCL治疗方案的标准剂量,按体表面积计算得出。

4. 疗效判断标准及随访:患者完成2~6个疗程治疗后,参照NCCN指南进行短期疗效[CR和部分缓解(PR)]评定并计算总反应率(ORR)。随访截止时间为2015年3月,中位随访时间37(24~84)个月;总生存(OS)定义为治疗开始至因任何原因导致死亡的时间;无进展生存(PFS)定义为治疗开始到患者出现肿瘤进展或死亡的时间。

5. 统计学处理:采用SPSS 17.0进行统计学分析,疗效及预后的分析采用Kaplan-Meier法,采用Log-rank进行单因素分析,不同治疗方案对MCL疗

效及预后的比较采用 Fisher 确切概率法。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床及病理学特征:23 例 MCL 患者男 17 例,女 6 例,中位年龄 58(43~76)岁,一般临床特征见表 1。临床病理结果显示,23 例患者中 2 例为母细胞型,其余均为经典型。CD20 阳性率为 100%;Cyclin D1 阳性率为 95.2%(23 例中 22 例),1 例 Cyclin D1 阴性患者 CD5 及 SOX-11 均阳性;CD5 阳性率为 73.9%(23 例中 17 例),6 例(26.1%)阴性表达者 Cyclin D1 表达阳性。

2. 预后相关单因素分析:在治疗 2~4 个疗程时,IPI 0~2 分(低危组)患者 ORR(70.6%)高于 IPI 3~4

分(高危组)患者(50.0%),但差异无统计学意义(P=0.548);MIPI<5.7 分(低中危组)患者 ORR(81.3%)高于 MIPI≥5.7 分(高危组)患者(33.3%)(P=0.032)。β₂-MG<3 mg/L 组患者 ORR(100.0%)高于 β₂-MG≥3 mg/L 组患者(50.0%)(P=0.024);Ki-67≤30%组患者 ORR、OS 率、PFS 率与 Ki-67>30%组患者比较差异均无统计学意义(表 1)。

3. 不同治疗方案对 MCL 患者疗效及预后的影响:10 例患者采用 R+CHOP(E)治疗,5 例达到 CR,5 例达 PR,ORR 为 100.0%,2 年 OS 和 PFS 率分别为 80.0%和 70.0%;而采用 CHOP(E)方案组 13 例,1 例达到 CR,4 例达 PR,ORR 为 38.5%,2 年 OS 和 PFS 率分别为 30.8%和 7.7%;提示 R+CHOP(E)方案组的 ORR、2 年 OS 率及 PFS 率明显优于 CHOP(E)方案

表 1 23 例套细胞淋巴瘤(MCL)患者的临床特征及预后单因素分析

基本情况	例数	总有效率(%)	P 值	2 年 OS 率(%)	P 值	2 年 PFS 率(%)	P 值
年龄			0.038		0.030		0.109
≤60 岁	15	100.0		60.0		53.3	
>60 岁	8	62.5		50.0		25.0	
性别			0.548		0.667		0.700
男	17	70.6		52.9		47.1	
女	6	50.0		50.0		33.3	
B 症状			0.040		0.022		0.013
有	11	63.5		27.1		18.8	
无	12	100.0		66.7		66.7	
淋巴结起病			0.681		0.681		0.589
是	18	88.9		88.9		83.8	
否	5	100.0		100.0		100.0	
伴脾肿大			0.611		0.611		0.208
是	15	86.7		86.7		80.0	
否	8	100.0		100.0		100.0	
骨髓侵犯			0.208		0.082		0.042
是	10	80.0		70.0		60.0	
否	13	100.0		100.0		100.0	
临床分期			0.568		0.910		0.821
I~II 期	2	100.0		50.0		50.0	
III~IV 期	21	80.9		47.6		42.9	
β ₂ 微球蛋白			0.024		0.352		0.048
<3 mg/L	9	100.0		62.5		62.5	
≥3 mg/L	14	50.0		58.3		25.0	
Ki-67 指数 ^a			0.341		0.275		0.119
≤30%	10	70.0		60.0		50.0	
≥30%	7	63.6		45.5		18.2	
IPI 评分			0.548		0.216		0.049
0~2 分	17	70.6		58.8		47.1	
3~4 分	6	50.0		33.3		0	
MIPI 评分			0.032		0.041		0.040
<5.7 分	16	81.3		68.8		50.0	
≥5.7 分	7	33.3		16.7		0	

注:B 症状:发热、盗汗、体重减轻;OS:总生存;PFS:无进展生存;IPI:国际预后指数;MIPI:MCL 国际预后指数;a:17 例患者有 Ki-67 检测资料

组(P 值分别为0.002、0.024、0.003)。

23例MCL患者中14例为复发/难治性,其中7例因个人原因于治疗1~2年后放弃治疗;7例继续治疗的患者中3例予PAD方案化疗,1例行ASCT,3例予巩固维持治疗。ASCT患者PFS;PAD方案治疗患者2例持续CR/PR,1例原发耐药;3例维持治疗患者均存活。

3. Mcl-1、pNF- κ B p65和14-3-3 ζ 在MCL中的表达和临床分析:①Mcl-1在反应性增生淋巴结对照中均表达弱阳性。12例患者中6例Mcl-1阳性,其中2例Mcl-1阳性患者短期治疗有效,而Mcl-1阴性患者均达CR;6例Mcl-1阳性患者只有2例随访2年存活,Mcl-1阴性患者6例均存活;Mcl-1阳性患者中只有1例随访2年持续CR,6例Mcl-1阴性患者中5例随访2年持续CR/PR。②pNF- κ B p65在反应性增生淋巴结对照中阴性或表达弱阳性。12例MCL患者中6例pNF- κ B p65阳性,其中3例短期治疗有效,而6例pNF- κ B p65阴性患者5例达到CR;6例pNF- κ B p65阳性患者3例随访2年存活,6例pNF- κ B p65阴性患者5例随访2年存活;6例pNF- κ B p65阳性患者1例随访2年持续CR,6例pNF- κ B p65阴性患者5例随访2年持续CR/PR。③14-3-3 ζ 在反应性增生淋巴结对照中均表达弱阳性。12例MCL患者中8例表达14-3-3 ζ 阳性,其中5例14-3-3 ζ 阳性患者短期治疗有效,4例14-3-3 ζ 阴性患者3例达到CR;8例14-3-3 ζ 阳性患者4例随访2年存活,4例14-3-3 ζ 阴性患者随访2年存活;8例14-3-3 ζ 阳性患者3例随访2年持续CR/PR,4例14-3-3 ζ 阴性患者3例随访2年持续CR/PR;以上虽然病例数少,但是结果能看得出一定的临床意义。

讨 论

MCL发病率低、异质性强,就诊时常为Ⅲ~Ⅳ期^[1-6]。目前国内MCL发病特点与预后因素分析报道较少,本研究旨在探讨我中心MCL患者的临床特征和预后相关因素分析。我院近5年病理科确诊MCL 48例,占B-NHL 3.1%,占淋巴瘤的2.1%,低于国外相关报道。在我科住院治疗的23例MCL患者中,男性多于女性,以淋巴结起病最为多见,脾脏肿大占65.2%,骨髓受累占43.5%,其他受累部位可有肝脏、双肺、消化道等;确诊时多为Ⅲ~Ⅳ期(占91.3%),与文献[7-8]结果相似。从病理形态上看,2例为母细胞型,其余均为经典型。Cyclin D1阳性占95.2%;1例阴性表达者CD5及SOX-11均阳性;6例

CD5阴性表达者Cyclin D1表达阳性。染色体t(11;14)(q13;q32)和Cyclin D1的过表达是MCL诊断的“金标准”,而SOX11有助于少数Cyclin D1阴性MCL的诊断^[9-11]。

分子靶向药物为复发/难治性MCL提供了新的治疗方案。利妥昔单抗已被用于联合化疗及诱导治疗后维持治疗,可提高MCL疗效^[1-5]。本研究中R+CHOP(E)方案疗效优于CHOP(E)方案;2例复发/难治性患者缓解后以利妥昔单抗维持治疗,随访2年,均持续CR/PR,提示利妥昔单抗联合化疗可显著提高疗效及改善生存,与文献[12-13]报道一致。蛋白酶体抑制剂能特异性抑制哺乳动物细胞内26S蛋白酶体的类胰凝乳蛋白酶活性,影响细胞信号转导通路,诱导肿瘤细胞死亡,目前代表性药物硼替佐米单药或与其他化疗药物合用方案已用于MCL的治疗^[14-18]。本研究中,3例复发/难治性患者均予含硼替佐米的PAD方案化疗,除1例原发耐药,另2例达CR后坚持每月1次利妥昔单抗维持治疗,随访2年未见复发。

MCL预后受多种因素影响。本研究显示,IPI 0~2分患者持续CR/PR率优于IPI 3~4分患者,但ORR、OS率差异无统计学意义。MIPI<5.7分患者ORR、OS率及PFS率均优于MIPI \geq 5.7分患者,提示MIPI评分较IPI评分更能反映MCL的疗效和预后。 β_2 -MG<3 mg/L组患者ORR高于 β_2 -MG \geq 3 mg/L组患者,但OS与PFS率差异无统计学意义。Ki-67 \leq 30%组患者ORR、OS及PFS率与Ki-67>30%组患者差异均无统计学意义,与文献[19-20]报道不同,可能与病例数过低有关。

研究显示,细胞凋亡障碍和信号通路失调在淋巴瘤发生、发展中起重要作用,其中pNF- κ B p65和Mcl-1通过参与淋巴瘤细胞凋亡的调控^[21-22]。NF- κ B活化通路被抑制,可促进淋巴瘤细胞的凋亡,有研究报道抑制NF- κ B信号通路,影响Cyclin D1、BAX、Bcl-2、XIAP等的表达,从而减少MCL细胞株增殖及诱导细胞凋亡^[21]。NF- κ B通路为分子靶向治疗提供新的思路,蛋白酶体抑制剂硼替佐米可抑制NF- κ B的活化,已被批准用于MCL的治疗^[16-18]。目前我国pNF- κ B p65常规检测尚未广泛开展,难以指导患者的治疗,因此,亟需深入研究我国MCL中pNF- κ B p65的表达情况。本研究12例患者pNF- κ B p65表达阳性6例,其中3例短期治疗有效,3例随访2年存活,1例随访2年持续CR;而6例pNF- κ B p65阴性患者5例CR,5例随访2年存活,5

例随访2年持续CR/PR。Mcl-1基因属于Bcl-2基因家族成员,编码产物Mcl-1蛋白具有抗细胞凋亡作用,直接导致肿瘤的发生并拮抗放、化疗诱导的细胞凋亡,促进肿瘤细胞的发展。研究表明,Mcl-1在B-NHL中表达上调,并且与B-NHL恶性程度呈正相关。体外研究显示抗Mcl-1对MCL的发生、发展至关重要,下调Mcl-1可诱导MCL细胞株凋亡,因此,Mcl-1可能成为新的预后判断指标,为肿瘤治疗提供新的靶点^[22]。目前尚缺乏Mcl-1与MCL临床治疗、预后的关系研究。本研究12例患者Mcl-1表达阳性6例,其中2例短期治疗有效(CR+PR),而Mcl-1阴性患者均CR;6例Mcl-1阳性患者只有2例随访2年存活,Mcl-1阴性患者6例随访2年存活;Mcl-1阳性患者中只有1例随访2年持续CR,而6例Mcl-1阴性患者中5例随访2年持续CR/PR。另外,近年来研究发现作为一种重要连接蛋白并通过结合各种信号分子参与多种信号网络调控的14-3-3 ζ 分子参与细胞周期、生长和凋亡等多种生物学功能调控^[23]。14-3-3 ζ 高表达与肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、头颈肿瘤等的发生发展密切相关,下调14-3-3 ζ 表达可诱导凋亡并增加化疗敏感性,故其被认为是潜在的肿瘤未来治疗新靶点^[24-26]。14-3-3 ζ 过表达能激活NF- κ B p65,能促进后者降解,促进凋亡;而14-3-3 ζ /Noxa结合抑制了Noxa与Mcl-1蛋白结合从而抑制凋亡^[27-29]。研究表明14-3-3 ζ 与弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的发病有关,并且提出了针对DLBCL耐药性使用14-3-3抑制剂的综合治疗方案^[30]。目前未出现其在MCL表达的临床意义的体内外研究报告。其中5例14-3-3 ζ 阳性患者治疗有效,4例14-3-3 ζ 阴性患者3例随访CR;8例14-3-3 ζ 阳性患者4例随访2年存活,4例14-3-3 ζ 阴性患者随访2年存活;8例14-3-3 ζ 阳性患者3例随访2年持续CR/PR,4例14-3-3 ζ 阴性患者3例随访2年持续CR/PR。

以上结果提示,Mcl-1、pNF- κ B p65和14-3-3 ζ 蛋白可能与MCL预后有一定关系,虽然病例数少,但是结果能看得出一定的临床意义。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. Lyon: IARC Press, 2008:229-232.
- [2] Megendorfer M, Kern W, Haferlach C, et al. SOX11 overexpression is a specific marker for mantle cell lymphoma and correlates with t(11;14) translocation, CCND1 expression and an adverse prognosis[J]. *Leukemia*, 2013, 27(12):2388-2391. doi: 10.1038/leu.2013.141.
- [3] 王燕婴, 于珍, 易树华, 等. SOX11基因在套细胞淋巴瘤患者中的表达及其临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(7):556-560. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.07.018.
- [4] Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(8):739-745. doi: 10.1002/ajh.24094.
- [5] Kahl BS, Gordon LI, Dreyling M, et al. Advances and issues in mantle cell lymphoma research: report of the 2014 Mantle Cell Lymphoma Consortium Workshop[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(9):2505-2511. doi: 10.3109/10428194.2015.1045903.
- [6] Skarbnik AP, Goy AH. Mantle cell lymphoma: state of the art[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2015, 13(1):44-55.
- [7] Hoster E, Klapper W, Hermine O, et al. Confirmation of the mantle- cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle- Cell Lymphoma Network [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(13):1338-1346. doi: 10.1200/JCO.2013.52.2466.
- [8] Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2008, 111(2):558-565. doi: 10.1182/blood-2007-06-095331.
- [9] Zhou DM, Chen G, Zheng XW, et al. Clinicopathologic features of 112 cases with mantle cell lymphoma[J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(1):46-52. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0007.
- [10] Seto M. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2013, 121(8):1249-1250. doi: 10.1182/blood-2013-01-475954.
- [11] Lu TX, Li JY, Xu W. The role of SOX11 in mantle cell lymphoma [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(11):1412-1419. doi: 10.1016/j.leukres.2013.07.039.
- [12] 包维莺, 王焰, 胡喜梅, 等. 套细胞淋巴瘤的临床特点及预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(10):814-818. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.10.006.
- [13] Feugier P. A review of rituximab, the first anti-CD20 monoclonal antibody used in the treatment of B non-Hodgkin's lymphomas [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(9):1327-1342. doi: 10.2217/fon.15.57.
- [14] Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(3):520-525. doi: 10.1093/annonc/mdn656.
- [15] 梁蓉, 陈协群, 白庆咸, 等. PAD方案成功治疗难治性套细胞淋巴瘤一例报告[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(12):968-969.
- [16] 梁蓉, 王鲁华, 张亮, 等. 蛋白酶体抑制剂靶向治疗套细胞淋巴瘤的前景[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2012, 35(5):433-436. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2012.05.014.
- [17] 梁蓉, 石远凯, 韩晓红, 等. 套细胞淋巴瘤的靶向治疗时代——第53届美国血液学年会深度报道[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(8):690-692. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.031.
- [18] Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for

newly diagnosed mantle-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2015, 372(10):944-953. doi: 10.1056/NEJMoa1412096.

[19] Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network [J]. J Clin Oncol, 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.63.8387.

[20] 李敏, 王小燕, 薛学敏, 等. 114例套细胞淋巴瘤患者的临床病理学及分子遗传学特征研究[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9):738-742. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.011.

[21] Rahal R, Frick M, Romero R, et al. Pharmacological and genomic profiling identifies NF-κB-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma [J]. Nat Med, 2014, 20(1):87-92. doi: 10.1038/nm.3435.

[22] Müller A, Zang C, Chumduri C, et al. Concurrent inhibition of PI3K and mTORC1/mTORC2 overcomes resistance to rapamycin induced apoptosis by down-regulation of Mcl-1 in mantle cell lymphoma [J]. Int J Cancer, 2013, 133(8):1813-1824. doi: 10.1002/ijc.28206.

[23] Gardino AK, Yaffe MB. 14-3-3 proteins as signaling integration points for cell cycle control and apoptosis [J]. Semin Cell Dev Biol, 2011, 22(7):688-695. doi: 10.1016/j.semcdb.2011.09.008.

[24] Bergamaschi A, Katzenellenbogen BS. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3ζ and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance [J]. Oncogene, 2012, 31(1):39-47. doi: 10.1038/onc.2011.223.

[25] Liang R, Chen XQ, Bai QX, et al. Increased 14-3-3ζ expression in the multidrug-resistant leukemia cell line HL-60/VCR as compared to the parental line mediates cell growth and apoptosis in part through modification of gene expression [J]. Acta Haematol, 2014, 132(2):177-186. doi: 10.1159/000357377.

[26] Yang X, Cao W, Zhang L, et al. Targeting 14-3-3zeta in cancer therapy [J]. Cancer Gene Ther, 2012, 19(3):153-159. doi: 10.1038/cgt.2011.85.

[27] Obsil T, Obsilova V. Structural basis of 14-3-3 protein functions [J]. Semin Cell Dev Biol, 2011, 22(7):663-672. doi: 10.1016/j.semcdb.2011.09.001.

[28] Lowman XH, McDonnell MA, Kosloske A, et al. The proapoptotic function of Noxa in human leukemia cells is regulated by the kinase Cdk5 and by glucose [J]. Mol Cell, 2010, 40(5):823-833. doi: 10.1016/j.molcel.2010.11.035.

[29] Tromp JM, Geest CR, Breij EC, et al. Tipping the Noxa/Mcl-1 balance overcomes ABT-737 resistance in chronic lymphocytic leukemia [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(2):487-498. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1440.

[30] Maxwell SA, Li Z, Jaye D, et al. 14-3-3zeta mediates resistance of diffuse large B cell lymphoma to an anthracycline-based chemotherapeutic regimen [J]. J Biol Chem, 2009, 284(33):22379-22389. doi: 10.1074/jbc.M109.022418.

(收稿日期:2015-10-08)

(本文编辑:刘爽)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

- 顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿
- 名誉总编辑 王建祥
- 总 编 辑 黄晓军
- 副 总 编 辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎
- 编 辑 委 员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅
 张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋
 周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡
- 通 讯 编 委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久嵬 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯
 贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平
 俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲