

# 伴 MYC、BCL2 和(或)BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的发生率

李敏<sup>1</sup> 张秋露<sup>2</sup> 赵炜<sup>3</sup> 黄欣<sup>1</sup> 宫丽平<sup>3</sup> 史秦峰<sup>4</sup> 刘翠苓<sup>1</sup> 高子芬<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学第三医院病理科,北京大学基础医学院病理学系 100191;<sup>2</sup>四川大学华西临床医学院,成都 610041;<sup>3</sup>首都医科大学临床检验中心,北京 100069;<sup>4</sup>首都医科大学病理学系,北京 100069

通信作者:高子芬,Email:wjshgao@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 探究伴 MYC、BCL2 和(或)BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中的发生率。方法 回顾性收集 2013 年 1 月至 2020 年 8 月共 922 例 DLBCL 患者的临床资料,检测 C-MYC 及 BCL2 蛋白表达情况,并应用 FISH 技术检测 MYC、BCL2 和 BCL6 基因断裂及拷贝数变化等结构异常。结果 922 例 DLBCL 病例中,29 例(3.15%)检测到 MYC、BCL2 和(或)BCL6 基因断裂,其中 25 例为双重打击淋巴瘤(DHL),14 例为 MYC 合并 BCL2 基因断裂,11 例为 MYC 合并 BCL6 基因断裂;4 例为三重打击淋巴瘤(THL)。以 C-MYC 表达 $\geq 40\%$ 、BCL2 表达 $\geq 50\%$  作为阳性阈值时,541 例(58.68%)患者同时高表达 C-MYC 和 BCL2;以 C-MYC 表达 $\geq 70\%$  及 BCL2 表达 $\geq 50\%$  作为阳性阈值时,52 例(5.64%)患者同时高表达 C-MYC 和 BCL2。DHL 患者中,22 例 C-MYC 表达 $\geq 40\%$  且 BCL2 表达 $\geq 50\%$ ,其中 9 例 C-MYC 表达 $\geq 70\%$  且 BCL2 表达 $\geq 50\%$ 。709 例患者检测了 P53 蛋白表达,其中 101 例(14.25%)为突变型,13 例(1.83%)为阴性,提示可能存在大片段缺失。结论 伴 MYC、BCL2 和(或)BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤在 DLBCL 中的发生率较低,基因结构异常与蛋白高表达之间无明显相关性;DHL 的检出依赖分子遗传学检测。

**【关键词】** 淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性; 淋巴瘤,高级别; 基因,myc; 基因,bcl2

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.006

## The incidence of high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma

Li Min<sup>1</sup>, Zhang Qiulu<sup>2</sup>, Zhao Wei<sup>3</sup>, Huang Xin<sup>1</sup>, Gong Liping<sup>3</sup>, Shi Qin Feng<sup>4</sup>, Liu Cuiling<sup>1</sup>, Gao Zifen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Third Hospital, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; <sup>2</sup>West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; <sup>3</sup>Clinical Laboratory Center, Capital Medical University, Beijing 100069, China; <sup>4</sup>Department of Pathology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Gao Zifen, Email: wjshgao@bjmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the incidence of high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement in Chinese diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** From January 2013 to August 2020, 922 DLBCL cases were collected. C-MYC and BCL2 protein expression levels were analyzed by immunohistochemistry staining. Fluorescence in situ hybridization was used to detect the structural abnormalities of MYC, BCL2, and BCL6, including gene breaks and copy number changes. **Results** MYC and BCL2 and/or BCL6 gene breaks were found in 29 out of 922 DLBCL cases (3.15%), including 25 cases of double-hit lymphoma (DHL; 14 cases involving MYC and BCL2 rearrangements and 11 cases involving MYC and BCL6 rearrangements) and four cases involving MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements, referring to triple-hit lymphoma. According to the threshold of C-MYC  $\geq 40\%$  and BCL2  $\geq 50\%$ , 541 cases (58.68%) overexpressed C-MYC and BCL2 proteins, including 22 DHL cases. Moreover, according to the threshold of C-MYC  $\geq 70\%$  and BCL2  $\geq 50\%$ , 52 cases (5.64%) overexpressed C-MYC and BCL2 proteins, including nine DHL cases. The P53 protein

expression was detected by immunohistochemistry staining. The mutant P53 expression pattern was shown in 101 out of 709 cases (14.25%), whereas 13 cases (1.83%) were negative, likely indicating P53 gene fragment deletion. **Conclusion** The incidence of high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements was low in DLBCLs, and no significant correlation between gene abnormality and protein overexpression was shown. The correct diagnosis of DHL depends on molecular genetic detection.

**【Key words】** Lymphoma, large B cell, diffuse; Lymphoma, high grade; Gene, myc; Gene, bcl2  
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.006

双重打击淋巴瘤(Double-hit lymphoma, DHL)是弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)近年来的研究热点, DHL指具有MYC基因断裂伴其他重现性染色体断裂的淋巴瘤,以伴BCL2或BCL6基因断裂最为常见,同时出现MYC、BCL2和BCL6基因断裂即三重打击淋巴瘤(Triple-hit lymphoma, THL)。DHL在B细胞恶性肿瘤中约占2%,在DLBCL中所占比例不超过12%。DHL或THL是一类侵袭性淋巴瘤,预后极差,尚无统一的标准治疗方案,2017年WHO淋巴瘤第4版修订版分类将其正式命名为高级别B细胞淋巴瘤伴MYC、BCL2和(或)BCL6重排<sup>[1-2]</sup>。近年学者提出双重表达淋巴瘤(Double-expressor lymphoma, DEL)的概念<sup>[2-3]</sup>,即检测C-MYC和BCL2蛋白的表达水平,筛选出同时高表达C-MYC和BCL2蛋白的病例,认为对DHL具有一定提示作用。但目前国内尚无关于DHL和DEL的大宗病例报道,本研究纳入922例DLBCL患者,在蛋白水平及基因层面进行检测,希望进一步了解DHL或THL在DLBCL中的发生率、DHL与DEL的鉴别与相关性。

### 病例与方法

1. 病例:本研究回顾性收集2013至2020年北京大学第三医院病理科及北京大学基础医学院病理学系血液病理研究室常规诊断及会诊的922例DLBCL患者,所有患者均符合2017年WHO分类的诊断标准。

2. 试剂:一抗P53、BCL2、C-MYC为北京中杉金桥公司产品,CD10、BCL6、MUM1为美国DAKO公司产品,二抗采用美国DAKO公司的兔/鼠通用试剂。

3. 免疫组化染色:采用石蜡组织切片免疫组化染色,Envision 二步法检测肿瘤细胞CD10、BCL6及MUM1的表达,阳性细胞/肿瘤细胞 $\geq 30\%$ 定义为阳性,染色强度强弱均可,并根据Hans蛋白模型确定肿瘤细胞来源。检测C-MYC和BCL2的表达情况,

阳性细胞比例以阳性细胞占肿瘤细胞总数的百分比表示,染色强度强弱均可。

4. 位点特异性间期荧光原位杂交(LSI-FISH):根据HE切片中的常规组织学形态选择肿瘤细胞丰富区域作为杂交区域,所用探针及DAPI复染剂均购自美国雅培公司,包括MYC双色分离重排探针(01N63-020)、BCL2双色分离重排探针(05N51-020)和BCL6双色分离重排探针(01N23-020)。每例患者计数100个肿瘤细胞, $> 5\%$ 肿瘤细胞出现信号分离判断为阳性,同一细胞核内黄色融合信号 $\geq 3$ 个视为基因多拷贝。

### 结 果

1. 基本情况:男467例,女455例,男性略多于女性,中位年龄58(3~88)岁。淋巴结内发病388例(42.08%),淋巴结外发病534例(57.92%),结外发病部位以胃肠道最为多见(138例)。

2. 免疫组化结果:对所有患者的CD10、BCL6、MUM1、P53、C-MYC及BCL2蛋白表达情况进行检测。依据Hans模型将患者分为生发中心B细胞(GCB)组(223例)及非GCB(Non-GCB)组(699例)。892例(96.75%)C-MYC蛋白表达阳性,其中642例(71.97%)阳性细胞比例 $\geq 40\%$ ,64例(7.17%)阳性细胞比例 $\geq 70\%$ 。810例(87.85%)BCL2蛋白表达阳性,其中738例(91.11%)阳性细胞比例 $\geq 50\%$ 。若将C-MYC表达 $\geq 40\%$ 且BCL2表达 $\geq 50\%$ (DEL-MYC 40%)定义为阳性,541例(58.68%)同时高表达C-MYC和BCL2;若将C-MYC表达 $\geq 70\%$ 且BCL2表达 $\geq 50\%$ (DEL-MYC 70%)定义为阳性,52例(5.64%)同时高表达C-MYC和BCL2。709例患者检测了P53蛋白表达情况,595例(83.92%)为野生型(少数细胞强阳性,大多数细胞阴性或弱阳性),101例(14.25%)为突变型( $> 80\%$ 细胞强阳性),13例(1.83%)为缺失型(内对照阳性,肿瘤细胞均为阴性)。

3. FISH结果:本研究中922例DLBCL患者全

部进行了 FISH-MYC 检测,其中 51 例(5.53%)检测到基因断裂,100 例(10.85%)检测到基因多拷贝,4 例(0.43%)同时检测到基因断裂和多拷贝;389 例进行了 FISH-BCL2 检测,其中 32 例(8.23%)检测到基因断裂,69 例(17.74%)检测到基因多拷贝,3 例(0.77%)同时检测到基因断裂和多拷贝;368 例进行了 FISH-BCL6 检测,其中 58 例(15.76%)检测到基因断裂,56 例(15.22%)检测到基因多拷贝,1 例(0.27%)同时检测到基因断裂和多拷贝;368 例同时检测了 3 个基因,29 例检测到 MYC、BCL2 和(或) BCL6 断裂(3.15%),其中 14 例(48.26%)为 MYC 合并 BCL2 基因断裂,11 例(37.93%)为 MYC 合并 BCL6 基因断裂,4 例(13.79%)为 MYC、BCL2 和 BCL6 基因均断裂(THL)。DHL 与 THL 患者无明显性别差异(男 14 例,女 15 例);结外部位更为常见(结内 11 例,结外 18 例);GCB 来源更为常见(GCB 17 例,Non-GCB 12 例),但 MYC 合并 BCL6 基因断裂的 DHL 更常见于 Non-GCB(GCB 4 例,Non-GCB 7 例)。368 例患者中,24 例(6.52%)出现 3 个基因异常(包括基因断裂及多拷贝),72 例(19.57%)出现 2 个基因异常(包括基因断裂及多拷贝)。

29 例 DHL 或 THL 患者中,22 例为 DEL-MYC 40%,9 例为 DEL-MYC 70%。在 DEL 患者中,541 例为 DEL-MYC 40%,其中 19 例为 DHL,3 例为 THL,7 例非 DEL 患者为 DHL 或 THL。52 例 DEL-MYC 70% 患者中 7 例为 DHL,2 例为 THL,20 例非 DEL 患者为 DHL 或 THL。642 例 C-MYC 表达 $\geq 40\%$ 的患者中,FISH 检测基因断裂 46 例,基因多拷贝 69 例,基因断裂合并多拷贝 2 例,DHL 或 THL 25 例。64 例 C-MYC 表达 $\geq 70\%$ 的患者中,FISH 检测基因断裂 20 例,基因多拷贝 4 例,基因断裂合并多拷贝未检出,DHL 或 THL 11 例。595 例 P53 野生型表达患者中检出 DHL 或 THL 15 例;101 例突变型表达患者中检出 DHL 或 THL 2 例;13 例缺失型表达患者中检出 DHL 或 THL 1 例。

## 讨 论

随着分子遗传学研究的迅速发展,多种 DLBCL 相关分子异常逐渐被发现,许多造血和淋巴组织肿瘤存在特征性染色体易位,这些染色体易位多产生融合基因或基因重排,所涉及基因大多为细胞凋亡和(或)增殖信号通路的关键分子,而癌基因和抑癌基因的突变及表达改变已成为肿瘤相关重要分子生物学标志,用于预测肿瘤的进展、疗效及预后。

具有双重打击遗传学特征的 DLBCL 近年来受到关注,虽然相对罕见,但由于具有明显的侵袭性,常规治疗疗效不佳,故成为研究热点。

本研究的结果显示,DLBCL 中存在多种分子异常,其中 BCL6 基因异常[断裂和(或)多拷贝]率达 31.25%,BCL2 基因次之,MYC 基因异常率亦达 16.81%。基因异常中,BCL6 以断裂重排最为常见,而 MYC 和 BCL2 以基因多拷贝最为常见,偶见两者合并发生。本研究检测到伴 MYC、BCL2 和(或) BCL6 基因重排的患者 29 例,其中 DHL 25 例,THL 4 例,总阳性率约 3.15%,以 MYC 合并 BCL2 基因重排最为常见,且多为 GCB 来源,与大多数研究数据相近,而国内部分研究显示 MYC 合并 BCL6 基因异常较为常见,与本研究结果存在差异,可能与 DHL 病例数较少有关<sup>[4-11]</sup>。本研究 29 例 DHL、THL 患者中仅 9 例获得临床随访结果,失访率较高,且采取的治疗方案不一,难以进行统计学分析,目前未显示出明显的预后倾向。与基因断裂重排相比,基因多拷贝的比例较高,其预后意义尚不明确,有待进一步研究探讨。杨海燕等<sup>[12]</sup>的研究显示,同时存在 MYC 及 BCL2 基因异常(主要为多拷贝)患者的预后明显较单基因异常患者差,其他基因异常是否与临床预后相关有待进一步研究。

本研究病例均为初诊 DLBCL,Ki-67 增殖指数均在 40% 以上,约 80% 的 DHL 或 THL 病例 Ki-67 指数超过 80%,非 DHL、THL 病例中 Ki-67 增殖指数平均值为 61%,提示 DHL 或 THL 肿瘤增殖明显活跃。但有研究报道,部分 DHL 病例 Ki-67 增殖指数可低至 30%,提示低增殖指数并不能除外 DHL<sup>[2]</sup>,因此无法通过形态学及简单的蛋白水平标志对 DHL 进行筛选。

由于 DHL 检出率低,而 FISH 检测费用较高,许多医疗机构并不推荐对所有 DLBCL 患者常规行 FISH 检查。基于 DEL 的概念,目前国内大多数病理科常规检测 C-MYC 和 BCL2 蛋白的表达,当两者均高表达,符合 DEL 时,方进行 FISH 检测以除外 DHL 或 THL。关于 DEL 中 C-MYC 及 BCL2 高表达的阈值,目前应用较为广泛的是 C-MYC 40% 和 BCL2 50%,但有学者认为这一阈值导致 DEL 筛出率过高,不能很好地提示 DHL<sup>[1,13]</sup>。最近德国研究者提出 MYC $\geq 70\%$  的新阈值,使 DEL 与 DHL 更为接近<sup>[14]</sup>。本研究数据显示,依据 MYC $\geq 40\%$  和 BCL2 $\geq 50\%$  的阈值,DEL 阳性率高达 58.68%,远高于 DHL 3.15% 的筛出率,且仅有 4.07% 的 DEL 病例

为DHL或THL,24.14%的DHL病例为DEL阴性病例。MYC $\geq$ 70%和BCL2 $\geq$ 50%的阈值将DEL阳性率降至5.64%,DEL中DHL或THL的筛出率提高至17.34%,明显高于MYC $\geq$ 40%的阈值,但有高达68.97%的DHL为DEL阴性病例。分析DEL与DHL不一致的原因可能为:①MYC蛋白高表达的原因众多,MYC基因断裂重排只是原因之一,蛋白过表达可能存在除基因重排以外的其他异常,包括基因扩增,本研究数据显示MYC蛋白的高表达与断裂及扩增无明显相关性。②FISH检测所用探针的局限性。虽然文献报道,Vysis探针的敏感性较高,但同样存在漏检情况<sup>[15]</sup>,即MYC基因存在断裂重排,但FISH未检测出。③伴MYC及BCL6重排而无BCL2断裂的DHL病例,CD10及BCL2表达高低不等,而MUM1表达较其他DHL更常见<sup>[1]</sup>,因此部分DHL或THL病例并不会出现双重表达。④免疫组化检测及结果判读受到诸多因素影响,如组织处理、试剂、实验操作及人为判读差异,重复性较差。因此常规临床工作中,并不能使用DEL筛查DHL,否则会造成DHL或THL的漏检。但研究发现DEL病例的预后亦较差<sup>[16-18]</sup>,DEL的检测可用于提示临床预后,尤其是对于组织过少、患者经济情况差或无法接受高强度化疗者。

DHL或THL的诊断必须依赖基因检测,FISH检测具有诸多优势,包括需要的组织少(一项FISH仅用一张胶白片,厚度3 $\mu$ m)、易操作及判读、与形态学结合紧密等,值得推广使用。根据大宗病例的研究结果,建议对所有DLBCL患者常规进行FISH检测以筛查DHL或THL,鉴于FISH检测成本较高,可先进行FISH-MYC检测,如检测到MYC基因断裂重排,再进一步行FISH-BCL2及BCL6检测以明确是否是DHL或THL,此检测流程最为精准,也最经济可行。

也有研究认为仅出现MYC基因断裂重排的单打击淋巴瘤的生物学行为与DHL类似,且具有较高的P53基因突变率<sup>[19]</sup>。免疫组化检测中,P53蛋白存在多种表达模式:野生型、突变型及缺失型,可能分别对应P53基因正常、点突变及大片段丢失。本研究因材料所限,无法进行P53基因突变的检测,但免疫组化结果显示,呈P53突变型表达的患者约101例,其中仅6例出现MYC基因断裂重排,远低于文献报道<sup>[19]</sup>。同样也有研究认为MYC拷贝数增加或扩增可能亦是DLBCL的不良预后因素<sup>[20-21]</sup>。因此建议FISH检查不仅要关注MYC基因断裂,亦应

关注和明确拷贝数异常。MYC基因重排的伙伴基因可以是免疫球蛋白(MYC/IG)和非免疫球蛋白(MYC/Non-IG),有研究显示MYC/IG重排患者的预后较MYC/Non-IG重排患者差<sup>[22-23]</sup>。本研究数据显示,虽然DHL或THL发生率很低,但超过25%的患者出现了2个以上基因异常,显示DLBCL中异常分子遗传学改变是DLBCL中常见的分子学事件。众多研究提示,DLBCL复杂的分子学异常与DLBCL生物学行为差异有关<sup>[24]</sup>。因此,如条件允许,建议对DLBCL患者行较完整的分子遗传学检测,包括FISH、二代测序等,以更为精准地为临床预后及治疗提供参考。

综上所述,本研究对大样本DLBCL病例进行了免疫组化及FISH检测,结果显示,需对DLBCL患者进行全面的FISH-MYC检测以有效鉴别高级别B细胞淋巴瘤伴MYC、BCL2和(或)BCL6重排。

#### 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [2] 苏丽萍,温晓莲. 高级别B细胞淋巴瘤的诊断及鉴别诊断[J]. *内科理论与实践*, 2017, 12(5):314-317. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2017.05.004.
- [3] 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. DOI: 10.1111/bjh.12763.
- [4] Akyurek N, Uner A, Benekli M, et al. Prognostic significance of MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone plus rituximab [J]. *Cancer*, 2012, 118(17):4173-4183. DOI: 10.1002/cncr.27396.
- [5] Thieblemont C, Brière J. MYC, BCL2, BCL6 in DLBCL: impact for clinics in the future? [J]. *Blood*, 2013, 121(12):2165-2166. DOI: 10.1182/blood-2013-01-480392.
- [6] 罗东兰,刘艳辉,张芬,等. 同时发生myc和bcl-2/IgH或bcl-6易位的B细胞淋巴瘤临床病理特征[J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(9):584- 588. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529- 5807. 2013.09.003.
- [7] 梁艳,潘毅,房爱菊,等. 弥漫性大B细胞淋巴瘤C-MYC基因异常分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2013(9):513-516. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.09.006.
- [8] 林珍珍,黄菲,马晓梅,等. BCL-2、BCL-6、C-MYC基因重排的高级别B细胞淋巴瘤临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(8): 906- 910. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2019.08.006.
- [9] 贡金英,张翼鹭,张敬东,等. 伴有MYC、bcl-2和bcl-6基因重

- 排的高级别 B 细胞淋巴瘤的临床病理特征[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47 (1): 14-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.01.004.
- [10] 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. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3182a289f2.
- [11] Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Blood, 2013, 121 (12):2253-2263. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435842.
- [12] 杨海燕, 尹文娟, 吴美娟, 等. BCL-2、MYC 基因异常对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36 (8):656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.006.
- [13] Pfreundschuh M. Growing importance of MYC/BCL2 immunohistochemistry in diffuse large B-cell lymphomas[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(28):3433-3435. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4729.
- [14] Ziepert M, Lazzi S, Santi R, et al. A 70% cut-off for MYC protein expression in diffuse large B cell lymphoma identifies a high-risk group of patients[J]. Haematologica, 2020, 105 (11): 2667-2670. DOI: 10.3324/haematol.2019.235556.
- [15] Muñoz-Mármol AM, Sanz C, Tapia G, et al. MYC status determination in aggressive B-cell lymphoma: the impact of FISH probe selection[J]. Histopathology, 2013, 63(3):418-424. DOI: 10.1111/his.12178.
- [16] Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (28): 3460-3467. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.4342.
- [17] 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. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460063.
- [18] 俞文娟, 曹利红, 王敬瀚, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者蛋白表达检测的预后意义[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (9): 784-788. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.010
- [19] Li S, Weiss VL, Wang XJ, et al. High-grade B-cell Lymphoma With MYC Rearrangement and Without BCL2 and BCL6 Rearrangements Is Associated With High P53 Expression and a Poor Prognosis [J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40 (2):253-261. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000542.
- [20] Quesada AE, Medeiros LJ, Desai PA, et al. Increased MYC copy number is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Mod Pathol, 2017, 30 (12): 1688-1697. DOI: 10.1038/modpathol.2017.93.
- [21] Pophali PA, Marinelli LM, Ketterling RP, et al. High level MYC amplification in B-cell lymphomas: is it a marker of aggressive disease? [J]. Blood Cancer J, 2020, 10 (1):5. DOI: 10.1038/s41408-019-0271-z.
- [22] Chong LC, Ben-Neriah S, Slack GW, et al. High-resolution architecture and partner genes of MYC rearrangements in lymphoma with DLBCL morphology [J]. Blood Adv, 2018, 2 (20):2755-2765. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018023572.
- [23] 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. DOI: 10.1111/ejh.12212.
- [24] 王书楠, 白鸥. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床预后系统与分子预后因素的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (6): 538-541. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.022.

(收稿日期:2020-10-05)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

## 关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部