

P53 及 BCL2 蛋白在双表达弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的预后判断价值

黄浦^{1,2} 陈舒^{1,2} 杨鑫^{1,2} 雷圆圆^{1,2} 徐晓莹^{1,2} 刘岩雪^{1,2} 郭玉虹^{1,2}
潘毅^{1,2} 王先火^{1,3} 张会来^{1,3} 付凯⁴ 孟斌^{1,2}

¹天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津医科大学肿瘤医院中美淋巴血液肿瘤诊治中心 300060; ²天津医科大学肿瘤医院病理科 300060; ³天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科 300060; ⁴天津医科大学肿瘤医院中美淋巴血液肿瘤诊治中心, 美国内布拉斯加大学医学中心病理学与微生物学系

通信作者: 孟斌, Email: mbincn@163.com

【摘要】 目的 探讨 P53 及 BCL2 蛋白强表达在 MYC 和 BCL2 双表达淋巴瘤 (DEL) 分层诊断及预后预测中的作用。**方法** 以 2011 年 1 月至 2016 年 12 月 174 例 DLBCL 患者的存档蜡块制作组织芯片, 应用免疫组化和 FISH 技术对相应标记物进行检测并筛选出 DEL 病例, 结合临床病理特征及随访资料进行统计学分析。**结果** 筛选出 DEL 病例 45 例 (27.1%), 生存分析显示 DEL 与非 DEL 病例的总生存 (OS) 和无进展生存 (PFS) 无显著性差异 ($P=0.668$ 和 $P=0.790$)。在随访到的 42 例 DEL 病例中, P53 和 BCL2 蛋白单独 ($P=0.012$ 和 $P=0.032$, $P=0.027$ 和 $P=0.004$) 或两者联合强表达 ($P=0.003$ 和 $P=0.000$) 的 OS 和 PFS 均显著缩短, 其中 P53 和 BCL2 蛋白联合强表达预后最差, 而 P53 和 BCL2 蛋白同时弱表达和/或阴性的 DEL 病例预后甚至优于非 DEL 病例。虽然总病例中 P53 阳性和/或 BCL2 强阳性患者的 OS 和 PFS 也明显缩短 ($P=0.063$ 和 $P=0.024$), 但在去除 DEL 病例的影响后, 单独非 DEL 病例中 P53 阳性或/和 BCL2 强阳性对 OS 和 PFS 则无显著影响 ($P=0.590$ 和 $P=0.550$)。**结论** P53 和 BCL2 蛋白强表达可作为双表达淋巴瘤进一步分层诊断和评估预后的生物学指标。

【关键词】 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 双表达淋巴瘤; BCL2; P53; 预后

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.010

Prognostic evaluation of P53 and BCL2 proteins in MYC/BCL2 double expression DLBCL

Huang Pu^{1,2}, Chen Shu^{1,2}, Yang Xin^{1,2}, Lei Yuanyuan^{1,2}, Xu Xiaoying^{1,2}, Liu Yanxue^{1,2}, Guo Yuhong^{1,2}, Pan Yi^{1,2}, Wang Xianhuo^{1,3}, Zhang Huilai^{1,3}, Fu Kai⁴, Meng Bin^{1,2}

¹Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center of Cancer, Tianjin 300060, China; ²Department of Pathology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Tianjin 300060, China; ³Department of Lymphoma, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Tianjin 300060, China; ⁴Department of Pathology and Microbiology, UNMC, Omaha, USA
Corresponding author: Meng Bin, Email: mbincn@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the strong expression (S+) of P53 and BCL2 proteins in MYC/BCL2 double-expression DLBCL (DEL) and whether they can be used for the prognostic evaluation and stratified diagnosis of DELs. **Methods** Tissue microarray were made by filed FFPE blocks of 174 DLBCL cases. The translocation of MYC, BCL2 and BCL6 genes were detected by FISH, and the proteins were detected by IHC. Data of clinicopathologic features and follow up of patients were collected and OS (overall survival) and PFS (progression free survival) were analyzed by statistics. **Results** Eight double-hit lymphomas (DHLs) were identified in all cases, and 45 DELs were selected from 166 remaining cases, which have no significant difference in OS and PFS compared with non-DEL cases ($P=0.668$ and $P=0.790$). Of 42 DEL-cases with follow up data, 24 cases with P53+ or/and BCL2 (S+) are significantly shorter OS and PFS than others ($P=0.003$ and $P=0.000$), in which the cases with P53+/BCL2 (S+) co-expression were the worst prognosis, and P53/BCL2 co-weaker positive DEL cases even have superior OS

and PFS than those non-DELS. Although statistics showed that the cases of P53+ or/and BCL2(S+) have a lower OS and PFS in total cases ($P=0.063$ and $P=0.024$), it is not the case when the DEL-cases take out from total cases, that is the cases with P53+ or/and BCL2(S+) are as similar OS and PFS as others in non-DEL group ($P=0.590$ and $P=0.550$). **Conclusion** The strong expression of P53 and BCL2 proteins can be used as indicators of stratified diagnosis and poor prognosis of DEL.

【Key words】 Diffuse large B-cell lymphoma; Double-expression lymphoma; BCL2; P53; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.010

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)具有高度侵袭性和异质性,虽然根据基因表达谱并参照细胞起源(cell-of-origin, COO)对DLBCL进行分子分型[即生发中心来源(GCB)和ABC/非生发中心来源(non-GCB)亚型]的预后价值已得到广泛接受和认可^[1-2],但DLBCL的精准诊断和治疗仍存在很多不足。近年来对MYC及相关基因与DLBCL预后相关性的研究取得了很大进展,MYC和BCL2或(和)BCL6基因同时易位的“双/三打击淋巴瘤(D/THL)”,因其独特的生物学行为和极差的预后,在WHO 2017年版淋巴瘤分类中被作为新类型命名为高级别B细胞淋巴瘤(HGBL)^[1],但其发病率较低,仅占DLBCL的4%~8%^[1]。而MYC和BCL2蛋白双表达的DLBCL(DEL)则较为常见(19%~34%)^[3-5],一般认为DEL的预后介于典型的DLBCL和D/THL之间。但由于其诊断标准(MYC和BCL2阳性阈值)及预后相关性仍存在争议,也缺乏统一有效的治疗方案,因此目前并没有将其列为独立诊断类型^[1]。有报道BCL2蛋白强表达是R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+泼尼松)方案治疗的DLBCL患者独立预后不良因素^[6],P53基因突变及蛋白异常表达与DLBCL的预后相关性也越来越受到关注,但各研究不完全一致^[7-8]。本研究中,我们收集了一组初治DLBCL病例,分析P53阳性及BCL2强阳性对DEL预后的影响,以期对DEL病例的进一步分层诊断和治疗提供依据。

病例与方法

1. 病例资料及组织芯片制作:收集2011年1月至2016年12月间在我院经手术切取组织病理确诊的DLBCL病例174例,由2位专科病理医师复验,选取合适蜡块制作组织芯片,4 μm厚连续切片行免疫组化及FISH检测。临床资料要求实验室及影像学检查资料齐全,能进行IPI及Ann Arbor临床分期评估;全部病例经CHOP或R-CHOP样方案治疗至少3个周期。

2. 免疫组织化学染色及其结果判读:CD20、CD10、BCL6、MUM1、Ki-67、BCL2、MYC及P53等抗体均购自北京中杉金桥生物技术公司;按照说明书进行操作,苏木素对比染色,中性树胶封片。CD10、BCL6、MUM1肿瘤细胞≥30%为阳性。BCL2肿瘤细胞≥50%为阳性^[1],染色强度淡黄、黄和棕黄色依次判定为+、++和+++。BCL2肿瘤细胞≥90%同时染色强度达到+++判定为强阳性^[6]。MYC肿瘤细胞≥40%为阳性^[1]。P53肿瘤细胞≥50%为阳性^[8]。

3. 荧光原位杂交(FISH)及其结果判读:Vysis LSI MYC、BCL2和BCL6双色分离探针均购自上海基因科技有限公司,按照说明书进行操作。基因易位阳性判定标准参照文献^[9]标准。

4. 随访及统计学处理:随访时间截至2018年8月,中位随访52(22~88)个月。166例患者中31例(18.7%)失访,其中45例DEL患者失访3例,121例非DEL患者失访28例。失访患者均作为删失数据纳入生存分析。无进展生存(PFS)时间定义为从诊断至复发、患者死亡或随访截止时间;总生存(OS)时间从诊断到随访结束,死亡患者从诊断到死亡时间计算。应用SPSS 17.0软件进行统计学分析,组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、DEL的筛选及其一般临床特征

1. 免疫组化表型分型:174例病例经免疫组化染色,Hans分型:GCB亚型78例(44.8%),non-GCB亚型96例(55.2%)。以BCL2≥50%、MYC≥40%为判定标准^[1],共获得DEL病例47例。

2. FISH检测结果:为了排除双打击淋巴瘤(DHL)对分析结果的影响,对全部病例进行了FISH检测。174例中仅检出6例BCL2易位(3.5%)病例,均为GCB亚型;检出MYC易位13例(8.3%)、BCL6

易位37例(24.5%),两者在GCB及non-GCB亚型中分布无差异。MYC、BCL2及BCL6三者FISH检测结果完整的共140例,检出DHL病例8例(5.7%),其中2例为MYC/BCL2型,均为GCB亚型;6例为MYC/BCL6型,其中4例non-GCB亚型、2例GCB亚型;未检出MYC/BCL2/BCL6三打击病例。

3. DEL病例的一般临床病理特征:除外8例DHL患者,166例DLBCL患者中单纯DEL 45例(27.1%),非DEL 121例(72.9%)。DEL病例的一般临床特征见表1。与非DEL组比较,DEL患者结内受累更多见(62.2%对43.8%, $\chi^2=4.455, P=0.035$),Ann Arbor III~IV期多见(60.0%对36.4%, $\chi^2=7.487, P=0.006$),LDH升高比例更高(51.1%对36.4%, $\chi^2=2.964, P=0.085$),non-GCB亚型比例更高(66.7%对51.2%, $\chi^2=3.160, P=0.075$)。

二、P53阳性、BCL2强阳性分布情况

全部患者中P53阳性率为18.1%(30/166),在DEL(15.6%)和非DEL(19.0%)患者中P53阳性率无显著差异($P=0.774$),在其他分组中也未见显著差异(表2)。在总病例中,BCL2强阳性率为25.9%(43/166),DEL组BCL2强阳性率(46.7%)显著高于非DEL组(18.2%)($P<0.001$);此外,结内受累(37.0%对15.3%, $P=0.001$)和Ann Arbor III~IV期(35.2%对18.9%, $P=0.018$)患者中BCL2强阳性率更高(表2)。

三、预后分析

生存分析显示,总病例中DEL患者的OS和PFS与非DEL患者相比差异无统计学意义($P=0.668$ 和 $P=0.790$);在DEL病例中,P53阳性、BCL2强阳性患者各自的OS和PFS均显著缩短。虽然总

表1 MYC和BCL2蛋白双表达的弥漫大B细胞淋巴瘤(DEL)患者的临床特征[例数(%)]

临床特征	例数	DEL组 (45例)	非DEL组 (121例)	统计量	P值
年龄				0.006	0.936
<60岁	82	22(48.9)	60(49.6)		
≥60岁	84	23(51.1)	61(50.4)		
性别				0.669	0.413
男	91	27(60.0)	64(52.9)		
女	75	18(40.0)	57(47.1)		
受累部位				4.455	0.035
结内	81	28(62.2)	53(43.8)		
结外	85	17(37.8)	68(56.2)		
IPI评分				1.595	0.207
0~2分	119	28(62.2)	91(75.2)		
3~5分	47	17(37.8)	30(24.8)		
Ann Arbor分期				7.487	0.006
I~II期	95	20(44.4)	75(62.0)		
III~IV期	71	25(55.6)	46(38.0)		
LDH				2.964	0.085
正常	99	22(48.9)	77(63.6)		
升高	67	23(51.1)	44(36.4)		
细胞起源分型				3.160	0.075
GCB	74	15(33.3)	59(48.8)		
non-GCB	92	30(66.7)	62(51.2)		

注:IPI:国际预后指数;LDH:乳酸脱氢酶;GCB:生发中心来源;non-GCB:非生发中心来源

病例中P53阳性、BCL2强阳患者的OS和PFS也有缩短($P=0.030$ 和 $P=0.130, P=0.030$ 和 $P=0.002$),但在去除DEL病例后,单独非DEL病例中P53阳性、BCL2强阳性对OS和PFS则无显著性影响。

Cox单因素及多因素分析显示:在总病例中IPI评分是影响患者OS和PFS的独立预后因素、BCL2强阳仅是影响PFS的独立预后因素(表3);而在

表2 P53阳性、BCL2强阳性在MYC和BCL2蛋白双表达的弥漫大B细胞淋巴瘤(DEL)及其他分组中的分布[例数(%)]

组别	例数	双表型分型		细胞起源分型		受累部位		IPI评分		Ann Arbor分期		LDH水平	
		DEL	非DEL	GCB	non-GCB	结内	结外	0~2分	3~5分	I~II期	III~IV期	正常	升高
P53													
阳性	30	7(15.6)	23(19.0)	13(17.6)	17(18.5)	12(14.8)	18(21.2)	19(16.0)	11(23.4)	15(15.8)	15(21.1)	17(17.2)	13(19.4)
阴性	136	38(84.4)	98(81.0)	61(82.4)	75(81.5)	69(85.2)	67(78.8)	100(84.0)	36(76.6)	80(84.2)	56(87.9)	82(82.8)	54(80.6)
统计量		0.082		<0.001		0.745		0.203		<0.001		0.026	
P值		0.774		1.000		0.388		0.652		1.000		0.872	
BCL2													
强阳性	43	21(46.7)	22(18.2)	22(29.7)	21(22.8)	30(37.0)	13(15.3)	26(21.8)	17(36.2)	18(18.9)	25(35.2)	21(21.2)	22(32.8)
非强阳性	123	24(53.3)	99(81.8)	52(70.3)	71(77.2)	51(63.0)	72(84.7)	93(78.2)	30(63.8)	77(81.1)	46(64.8)	78(78.8)	45(67.2)
统计量		13.866		1.018		10.216		2.263		5.600		2.813	
P值		<0.001		0.313		0.001		0.133		0.018		0.094	

注:GCB:生发中心来源;non-GCB:非生发中心来源;IPI:国际预后指数;LDH:乳酸脱氢酶

DEL病例中,P53阳性和BCL2强阳性为影响OS和PFS的独立预后因素(表4)。

P53阳性和BCL2强阳性表达相互间在总病例和DEL病例中均未显示相关性(资料未显示),由于45例DEL病例中P53阳性且BCL2强阳性仅有3例,P53阳性且BCL2非强阳性和P53阴性/BCL2强阳性分别有3例和18例。因此,我们将P53阴性且BCL2非强阳性作为一组(18例),将P53阳性和(或)BCL2强阳性合并作为一组进行生存分析,结果显示:与P53阴性且BCL2非强阳性DEL患者相比,P53阳性和(或)BCL2强阳性DEL患者的OS和PFS时间均显著缩短($P=0.003$ 和 $P=0.000$),其中以P53阳性且BCL2强阳性联合预后最差,3例病例均在1年左右死亡;其次为P53阳性且BCL2非强阳性和P53阴性且BCL2强阳性(资料未显示);而P53阴性且BCL2非强阳性DEL病例预后最好,甚至优于非DEL组。虽然在总病例中存在类似趋势,但在去除DEL的影响后,单纯非EDL病例中两组间的差异消失。

表3 总病例中各因素对OS和PFS的单因素和多因素分析

变量	OS		PFS	
	HR	P值	HR	P值
单因素				
部位	1.253	0.388	1.032	0.894
年龄	1.431	0.174	1.441	0.128
性别	1.396	0.205	1.366	0.193
P53阳性	1.286	0.438	1.069	0.827
IPI	2.374	0.001	2.342	<0.001
BCL2强阳性	1.777	0.032	2.071	0.003
LDH	0.503	0.009	0.570	0.019
临床分期	1.808	0.024	2.088	0.002
细胞起源分型	0.721	0.224	0.804	0.372
多因素				
IPI	2.374	0.001	2.191	0.001
BCL2强阳性		0.097	1.906	0.009
LDH		0.127		0.439
临床分期		0.488		0.215

注:OS:总生存;PFS:无进展生存

讨 论

随着R-CHOP方案的推广和普及,DLBCL治愈率已达60%,但是仍有30%~40%的患者表现为初始难治或复发耐药^[11],如何能更有效筛选出这部分患者是当前的研究热点。

DLBCL预后相关因素很多,但任何单一因素的影响均存在争议^[1],最近几项高通量多平台大样本

表4 MYC和BCL2蛋白双表达弥漫大B细胞淋巴瘤(DEL)中各因素对OS和PFS的单因素和多因素分析

变量	OS		PFS	
	HR	P值	HR	P值
单因素分析				
部位	1.290	0.578	1.093	0.842
年龄	1.279	0.585	1.299	0.542
性别	1.260	0.622	1.208	0.671
P53阳性	3.458	0.019	2.917	0.040
IPI	2.909	0.020	2.474	0.039
BCL2强阳性	2.730	0.033	3.507	0.007
LDH	0.526	0.166	0.664	0.348
临床分期	1.954	0.155	2.318	0.069
细胞起源分型	1.258	0.624	1.328	0.523
多因素分析				
P53阳性	3.896	0.012	3.075	0.035
IPI		0.069		0.165
BCL2强阳性	2.945	0.024	3.593	0.006

注:OS:总生存;PFS:无进展生存

的研究根据多种分子遗传学异常,分别提出了不同的DLBCL分子分型^[12-14],但这些研究所涉及的基因异常和分子分型仅有部分重合,充分说明DLBCL的分子遗传学异常存在巨大的异质性。

目前研究结论比较一致的预后不良因素是已被确立为HGBL独立类型的D/THL,但也仍存在一些争议,包括MYC分别与BCL2或BCL6同时重排是否存在差异、MYC与IG基因或非IG基因融合以及非易位性异常如突变和扩增等因素对预后的影响等^[1,15-16]。而我们本次及前期研究^[9]均显示,与欧美患者相比,我们的病例中BCL2重排率显著偏低(3.5%对19%),但MYC及BCL6基因重排发生率相似^[17-18]。因而我们的病例中MYC/BCL2型的DHL明显少于MYC/BCL6型的DHL,这是否与种族遗传背景有关以及对预后的影响等都有待于多中心大样本和更加深入的研究。

对于DEL的预后意义各家报道差异更大,一般认为DEL预后比非DEL差但好于DHL^[1,3-5]。我们采用的cutoff值是MYC \geq 40%、BCL2 \geq 50%,结果显示DEL患者的OS和PFS仅略低于非DEL组,没有统计学意义,与Moore等^[15]的结果相似。Petrella等^[19]的结果显示在60岁以上的老年DLBCL中,与不良预后相关的是BCL2的表达而非MYC或MYC/BCL2双表达。Tsuyama等^[6]的结果则显示BCL2蛋白的强表达是DLBCL预后差的独立影响因素,其次是MYC重排和MYC蛋白高表达(\geq 60%),BCL2基因重排和预后无明显相关性。同样,虽然P53基

因异常在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用,但作为单一因素,其对DLBCL预后和疗效的影响各家报道也不一致^[7-8,20]。

我们在研究中发现,应用P53阳性和(或)BCL2强阳性可以将DEL病例分为预后显著不同的2个亚组,即P53阳性和BCL2强阳性单独或联合存在的DEL病例预后明显变差,尤以P53阳性且BCL2强阳性时预后最差,而P53阴性且BCL2非强阳性组的预后甚至优于非DEL病例。在非DEL病例中P53阳性和(或)BCL2强阳性对预后的影响则完全消失。目前,有很多针对P53、BCL2及MYC的靶向药物正在临床试验研发中,有的甚至已经获批上市,因此对DLBCL进行更加精准的分层诊断将越来越重要。虽然我们的病例数较少且为回顾性研究,但由于可操作性强,经扩大样本验证后,P53阳性($\geq 50\%$)和BCL2强阳性将极有可能成为对DEL病例进行进一步分层诊断的标记物,为DEL得到更加精准的诊断并选择和探索更加有效的治疗方案,提高患者的生存率提供依据。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. Lyon: IARC, 2017.
- [2] 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.
- [3] Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15):e555-555e567. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00005-4.
- [4] 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. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0985.
- [5] 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.
- [6] Tsuyama N, Sakata S, Baba S, et al. BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation [J]. *Blood*, 2017, 130(4):489-500. DOI: 10.1182/blood-2016-12-759621.
- [7] Lu TX, Young KH, Xu W, et al. TP53 dysfunction in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 97:47-55. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.006.
- [8] Wang XJ, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, et al. P53 expression correlates with poorer survival and augments the negative prognostic effect of MYC rearrangement, expression or concurrent MYC/BCL2 expression in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(2):194-203. DOI: 10.1038/modpathol.2016.178.
- [9] 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, 40(9):513-516.
- [10] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. *Blood*, 2004, 103(1):275-282. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545.
- [11] Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure- what to do? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016:366-378.
- [12] Reddy A, Zhang J, Davis NS, et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma [J]. *Cell*, 2017, 171(2):481-494.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.027.
- [13] Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Author Correction: Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes [J]. *Nat Med*, 2018, 24(8):1290-1291. DOI: 10.1038/s41591-018-0097-4.
- [14] Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15):1396-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
- [15] Moore EM, Aggarwal N, Surti U, et al. Further Exploration of the Complexities of Large B-Cell Lymphomas With MYC Abnormalities and the Importance of a Blastoid Morphology [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(9):1155-1166. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000818.
- [16] Scott DW, King RL, Staiger AM, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology [J]. *Blood*, 2018, 131(18):2060-2064. DOI: 10.1182/blood-2017-12-820605.
- [17] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0267.
- [18] 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/encr.27396.
- [19] Petrella T, Copie-Bergman C, Briere J, et al. BCL2 expression but not MYC and BCL2 coexpression predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma independently of cell of origin in the phase 3 LNH03-6B trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5):1042-1049. DOI: 10.1093/annonc/mdx022.
- [20] Chan WC. Using Gene Expression Profiling to Move Beyond MYC/BCL2 Rearrangements in High-Grade Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(3):175-177. DOI: 10.1200/JCO.18.01910.

(收稿日期:2019-04-20)

(本文编辑:董文革)