

• 临床研究 •

153 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床病理特征及预后相关因素分析*

谭晓虹, 孙洁, 冯荣浩, 岑洪[△]

530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院 淋巴血液及儿童肿瘤科(谭晓虹、孙洁、岑洪); 530000 广西 贵港, 广西贵港市人民医院 肿瘤科(冯荣浩)

[摘要] 目的: 分析 153 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 的临床病理特征及影响预后的相关因素。方法: 收集 2006 年 8 月至 2014 年 8 月广西医科大学附属肿瘤医院收治的 153 例 DLBCL 患者的完整临床病理资料, 分析和探讨该 153 例 DLBCL 患者的临床病理特征及影响预后的相关因素。结果: 单因素分析结果发现, III ~ IV 期、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) 升高、国际预后指数(international prognostic index, IPI) 评分 3 ~ 5 分、CD10 蛋白阳性表达均是影响预后的危险因素($P < 0.05$)。COX 风险模型回归分析结果发现, LDH 升高、IPI 评分 3 ~ 5 分均是影响患者预后效果的独立因素($P < 0.05$)。结论: LDH 升高, IPI 3 ~ 5 分是影响患者预后的独立预后因素, CD10 作为重要分子标志物, 在评估 DLBCL 患者预后中具有一定的判断价值。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 临床病理特征; 预后因素

[中图分类号] R733.1; R730.7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.08.003

引文格式: Tan XH, Sun J, Feng RH, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of 153 DLBCL patients[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(8): 645-650. [谭晓虹, 孙洁, 冯荣浩, 等. 153 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床病理特征及预后相关因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(8): 645-650.]

Clinicopathological Features and Prognostic Factors of 153 DLBCL Patients

Tan Xiaohong, Sun Jie, Feng Ronghao, Cen Hong

Department of Hematology and Pediatric Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China (Tan Xiaohong, Sun Jie, Cen Hong); Department of Oncology, People's Hospital of Guigang, Guigang 530000, Guangxi, China (Feng Ronghao)

Corresponding author: Cen Hong, E-mail: cen_hong@163.com

This study was supported by Natural Science Foundation of Guangxi Province (NO. 2016GXNSFDA380029) and by grants from Health Commission of Guangxi Province (NO. S2017095, NO. Z20170454).

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinicopathological characteristics and prognostic factors of 153 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients. **Methods:** Complete clinicopathological data of 153 DLBCL patients treated in Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University from August 2006 to August 2014 were collected. Clinicopathological features and prognostic factors of 153 DLBCL patients were analyzed and discussed. **Results:** Univariate analysis revealed that stage III-IV, elevated lactate dehydrogenase, 3-5 international prognostic index (IPI) score points, positive expression of CD10 protein were risk factors influencing the prognosis. COX regression analysis showed that elevated lactate dehydrogenase, 3-

5 IPI score points were independent factors influencing the prognosis (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Elevated lactate dehydrogenase, 3-5 IPI score points are independent prognostic factors. CD10 as a molecular marker is of high value for evaluating the prognosis of DLBCL patients.

[Key words] Diffuse large B-cell lymphoma; Clinicopathological feature; Prognostic factor

[收稿日期] 2019-12-10 **[修回日期]** 2020-03-31

[基金项目] * 广西自然科学基金重点项目(编号:2016GXNSFDA380029); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2017095); 广西医药卫生自筹经费计划课题(编号:Z20170454)

[通讯作者] [△]岑洪, E-mail: cen_hong@163.com

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 作为最常见的非霍奇金淋巴瘤类型,在生物学行为、组织形态学及临床表现上异质性较大,其预后与多方面因素密切相关^[1-2]。靶向 CD20 的单克隆抗体利妥昔单抗联合化疗可治愈约 70% 的 DLBCL 患者,但依然有 30% 的患者最终面临复发进展,因此有必要进一步探讨 DLBCL 患者预后评估的指标及方法^[3]。本研究回顾性分析广西医科大学附属肿瘤医院 153 例具备临床完整资料的 DLBCL 患者的临床病理特征,探讨影响 DLBCL 患者预后的相关因素。

1 材料和方法

1.1 病例资料

广西医科大学附属肿瘤医院 2006 年 8 月至 2014 年 8 月收治的 153 例病理确诊、具有完整临床资料的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,所有患者均接受至少 4 周期化疗,119 例患者 (77.78%) 接受 CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 或类 CHOP (环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、泼尼松) 方案治疗,34 例患者 (22.22%) 接受 RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 方案治疗。

1.2 随访

采用电话随访方式,所有患者均具备完整随访资料,随访截止时间为 2014 年 11 月 1 日,随访时间 2~108 个月,中位随访时间 10.5 个月。无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为从诊断确立到肿瘤复发、进展或死亡的时间。总生存期 (overall survival, OS) 为从诊断确立到患者任何原因引起的死亡,或随访终止的时间,随访截止日期尚存活的患者列入截尾。

1.3 统计学分析

统计学分析软件采用 SPSS 13.0,单因素分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,log-rank 检验比较两者生存率。多因素分析采用 COX 比例风险模型。当 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理特征

153 例患者中,男性 101 例,女性 52 例;确诊时的中位年龄 51 岁 (13~81 岁);Ann Arbor 分期:早期 (I~II 期) 73 例 (47.71%),进展期 (III~IV 期) 80 例 (52.29%);原发淋巴结内 112 例 (73.20%),

累及结外器官 41 例 (26.80%);乳酸脱氢酶正常 69 例 (45.10%),大于正常 84 例 (54.90%);美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~1 分 129 例 (84.31%),2 分及以上 24 例 (15.69%);国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 评分:0~2 分 69 例 (45.10%),3~5 分 84 例 (54.90%)。153 例 DLBCL 患者中,检测 CD10 病例共 133 例,阳性患者 40 例 (30.08%),阴性患者 93 例 (69.92%);检测 BCL-6 病例共 128 例,阳性患者 91 (71.09%),阴性患者 37 例 (28.91%);检测 MUM-1 病例共 118 例,阳性患者 91 例 (77.12%),阴性患者 27 例 (22.88%);检测 BCL-2 病例共 94 例,阳性患者 69 例 (73.40%),阴性患者 25 例 (26.60%);参照 Hans 分型标准,生发中心 B 细胞样 (germinal center B-cell-like, GCB) 亚型 47 例 (30.72%),非生发中心 B 细胞样 (non-germinal center B-cell-like, non-GCB) 亚型 72 例 (47.06%),分类不明确的 34 例 (22.22%) (表 1)。

表 1 153 例 DLBCL 患者临床病理特征
Table 1. Clinicopathological Features of 153 DLBCL Patients

Characteristic	N	Percent (%)
Age (years)		
> 60 years	39	25.49
≤ 60 years	114	74.51
Gender		
Male	101	66.01
Female	52	33.99
LDH		
> Normal	84	54.90
≤ Normal	69	45.10
Number of extranodal sites		
≤ 1	112	73.20
> 1	41	26.80
ECOG PS		
≤ 1	129	84.31
> 1	24	15.69
Ann Arbor staging		
I - II	73	47.71
III - IV	80	52.29

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Characteristic	N	Percent (%)
IPI score		
0 - 2	69	45.10
3 - 5	84	54.90
^a CD10 ⁺	40	30.08
^b BCL - 6 ⁺	91	71.09
^c BCL - 2 ⁺	69	73.40
^d MUM - 1 ⁺	91	77.12
Subtype		
GCB	47	30.72
Non-GCB	72	47.06
Unknown	34	22.22

^a A total of 133 cases were detected; ^b A total of 128 cases were detected; ^c A total of 94 cases were detected; ^d A total of 118 cases were detected.

表 2 影响 DLBCL 预后的单因素分析

Table 2. Univariate Analyses for PFS and OS

Prognostic factor	PFS		OS	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
CD10 ⁺	2.521 (1.632 - 5.843)	0.025	1.496 (0.732 - 3.976)	0.079
LDH: > normal	2.034 (1.335 - 7.261)	<0.05	2.352 (1.439 - 7.996)	0.002
Ann Arbor stage: III - IV	1.462 (1.033 - 2.384)	0.020	0.934 (0.678 - 8.541)	0.070
IPI: 3 - 5	1.896 (1.475 - 2.325)	0.010	1.733 (1.145 - 4.683)	0.025
BCL-6 ⁺	1.246 (0.475 - 2.345)	0.081	1.356 (0.575 - 2.345)	0.090
MUM-1 ⁺	2.126 (0.475 - 3.345)	0.100	2.108 (0.543 - 4.242)	0.110
BCL-2 ⁺	2.234 (0.433 - 5.363)	0.150	3.234 (0.532 - 5.345)	0.130
Age	1.232 (0.874 - 1.456)	0.200	1.345 (0.645 - 1.893)	0.180
Number of extranodal sites: >1	1.789 (0.786 - 3.099)	0.120	1.453 (0.865 - 1.987)	0.140
ECOG PS: >1	1.652 (0.652 - 2.563)	0.180	1.87 (0.891 - 2.456)	0.126
Non-GCB	1.875 (0.890 - 1.863)	0.090	1.974 (0.790 - 1.765)	0.081
Gender	1.120 (0.351 - 1.523)	0.125	1.520 (0.251 - 1.923)	0.255

PFS: Progression free survival; OS: Overall survival; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval; LDH: Lactate dehydrogenase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performance status; IPI: International prognostic index; GCB: Germinal center B-cell-like.

表 3 影响 DLBCL 预后的多因素分析

Table 3. Multivariate Analyses for PFS and OS

Prognostic factor	PFS		OS	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
LDH > normal	1.608 (1.583 - 4.309)	<0.05	2.48 (1.631 - 7.615)	0.030
IPI: 3 - 5	2.747 (1.335 - 3.881)	0.012	2.57 (1.224 - 3.992)	0.020

Abbreviations as indicated in Table 2.

LDH: Lactate dehydrogenase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performance status; IPI: International prognostic index; GCB: Germinal center B-cell-like.

2.2 影响 DLBCL 预后的相关因素分析

单因素分析发现, CD10 阳性表达患者的 PFS 优于 CD10 阴性表达患者 ($P=0.025$)。乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高 ($P < 0.05$)、III ~ IV 期 ($P=0.020$)、IPI 评分 3 ~ 5 分 ($P=0.010$) 是影响患者 PFS 的不良预后因素; 同时, LDH 升高 ($P=0.002$)、IPI 评分 3 ~ 5 分 ($P=0.025$) 也是影响患者 OS 的不良预后因素 (表 2、图 1 ~ 4)。BCL-6、MUM-1、BCL-2 的阳性表达以及年龄、性别、结外器官受累、ECOG PS 评分以及 non-GCB 亚型对 PFS 的影响差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经 COX 多变量分析, 结果发现, LDH 升高 ($P=0.030$)、IPI 评分 3 ~ 5 分 ($P=0.020$) 是影响患者预后的独立因素 (表 3)。

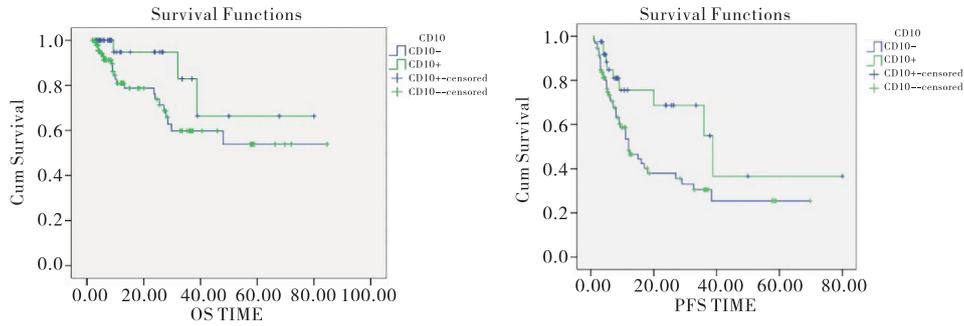


图 1 CD10 阳性和阴性患者生存曲线

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of OS and PFS in DLBCL Patients Stratified by Expression of CD10

Abbreviations as indicated in Table 2.

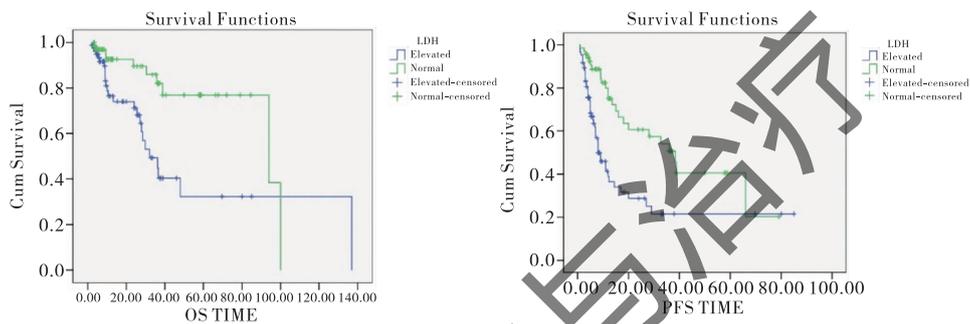


图 2 LDH 正常和升高患者生存曲线

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of OS and PFS in DLBCL Patients Stratified by Lactate Dehydrogenase

Abbreviations as indicated in Table 2.

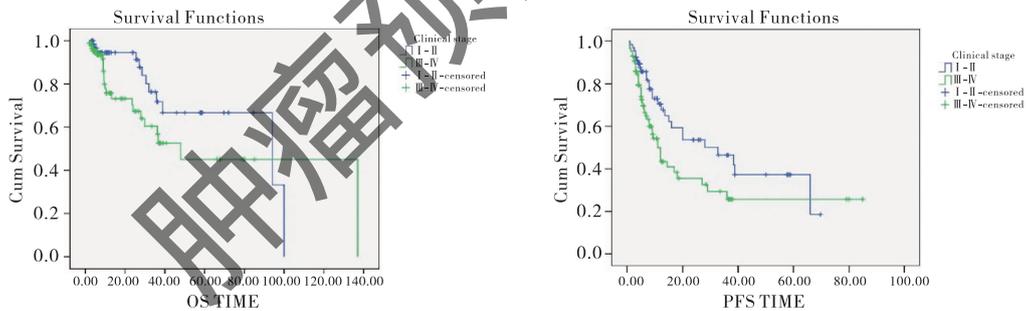


图 3 I ~ II 期与 III ~ IV 期患者的生存曲线

Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of OS and PFS in DLBCL Patients Stratified by the Ann Arbor Staging

Abbreviations as indicated in Table 2.

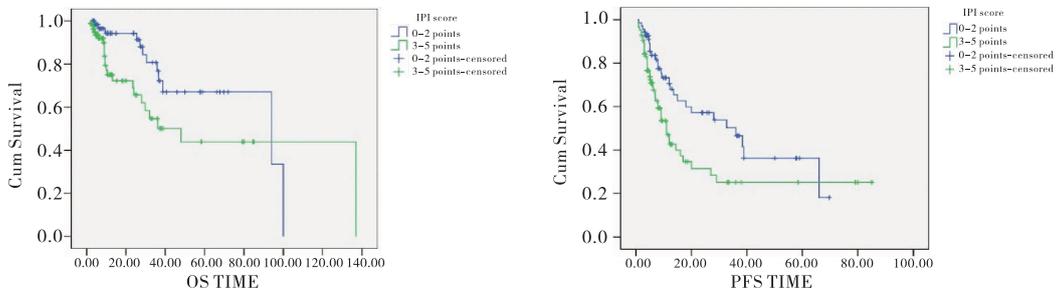


图 4 IPI 0 ~ 2 分与 3 ~ 5 分患者的生存曲线

Figure 4. Kaplan-Meier Estimates of OS and PFS in DLBCL Patients Stratified by IPI

Abbreviations as indicated in Table 2.

3 讨论

DLBCL 是一种高度异质性的非霍奇金淋巴瘤,其亚型较多,与预后相关的因素很多。随着新的分子标志物的发现,DLBCL 的预后评价指标及方法也不断被补充和完善。目前临床应用最为广泛的 IPI 是纯粹基于患者临床特征所制定的预后评估系统,在临床预后判断上具有一定局限性,因此寻找新的预后评估指标及新的预后评估系统依然是目前 DLBCL 临床诊疗的热点。

在临床预后因素上,IPI 评分仍然被认为是判断 DLBCL 患者预后的重要指标,其应用也最为广泛。IPI 评分系统包含了年龄、Ann Arbor 分期、LDH、结外侵犯、ECOG 评分 5 个临床中容易获得的参数。在利妥昔单抗应用前时代,按照 IPI 系统评分可将 DLBCL 患者分为低危、低中危、中高危及高危 4 组,其 5 年的 OS 分别为 75%、51%、43% 和 26%^[4]。由于 IPI 评分系统的制定是在单纯化疗时代,随着利妥昔单抗联合 CHOP 方案作为 DLBCL 一线治疗方案后,IPI 评分的预后判断价值受到了新的挑战。研究认为,在利妥昔单抗联合化疗时代,IPI 评分系统并不能充分预测新药的治疗效果,同时也不能充分识别高危患者,需要探讨新的预后评分系统及寻找新的预测指标^[5]。在此背景下,研究者提出了改良的 IPI 评分系统。其中改良国际预后指数(National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index, NCCN-IPI)评分系统将年龄和 LDH 两个指标进行了细分,也能较好地对比利妥昔单抗时代 DLBCL 患者预后进行判断^[6,7]。本研究通过单因素分析和多因素分析再次证实了 LDH 升高、IPI 评分 3~5 分的是影响 DLBCL 的独立预后因素,LDH 升高、IPI 3~5 分的患者具有较差的 PFS 和 OS。由于本研究入组患者使用利妥昔单抗治疗病例数只有 34 例,因此未能在利妥昔单抗联合化疗的患者中评价 IPI 评分及 NCCN-IPI 评分系统的预后判断价值。

DLBCL 按照细胞起源不同,可分为 GCB 亚型和活化 B 细胞样(activated B-like, ABC)亚型,目前认为 DLBCL 患者生存的差异和细胞起源密切相关^[8]。DLBCL 分子亚型的检测金标准是基因表达谱(gene expression profile, GEP)分类,通过基因芯片鉴别出的 GCB 亚型在 PFS 和 OS 均优于 ABC 亚型患者^[9]。但在临床应用中,GEP 检测方法对组织标本及检测技术要求高,费用昂贵,不利于临床应用推广。免疫组织化学法(immunohistochemistry,

IHC)是目前临床中应用最为广泛的判断细胞起源的检测方法。现有分型系统有 Hans、Choi、Tally 等分型系统,其中 Hans 分型系统利用 CD10、BCL-6、MUM-1 这 3 个免疫组化指标将 DLBCL 患者分为 GCB 亚型和 non-GCB 亚型,与 GEP 检测结果达到 86% 的一致性,在临床中广泛应用^[10]。在利妥昔单抗前时代,应用 Hans 分型法对 DLBCL 患者进行细胞起源分型发现,GCB 亚型的 OS 优于 non-GCB 亚型。但是随着利妥昔单抗的应用,加上 IHC 具有重复性及一致性差的固有缺陷,某些研究发现 IHC 分型方法并不能预测 DLBCL 患者 3 年 PFS 和 OS^[11]。从本研究的生存曲线分析可以发现,GCB 亚型患者的 PFS 及 OS 均有优于 non-GCB 亚型患者的趋势,但差异无统计学意义,原因可能与回顾性分析入组病例偏倚、IHC 本身的固有缺陷有关。

随着分子生物学检测技术的发展,研究者发现新的分子标志物与 DLBCL 患者的预后存在密切关系。CD10 是生发中心来源的标志物。目前大多数研究认为 CD10 阳性的 DLBCL 患者预后较阴性患者好,也有部分研究未能确认 CD10 阳性对预后判断的作用^[12]。本研究共 133 例患者进行了 CD10 检测,CD10 阳性表达率与相关研究结果相近;CD10 阳性患者的 PFS 优于阴性患者($P = 0.025$),说明 CD10 阳性有可能提示预后良好。现有的大多数研究认为 BCL-6 基因异常是 DLBCL 患者独立的预后不良因素,但对 BCL-6 蛋白表达的研究尚存在争议^[13]。Maeshima 等^[14]回顾性分析了 285 例利妥昔单抗联合化疗的 DLBCL 患者生存资料,发现 BCL-6 表达阳性的患者较 BCL-6 阴性患者预后好($P = 0.011$)。在本研究中,未发现 BCL-6 表达与预后有明显相关性。MUM-1 是一种转录调控因子,可作为生发中心后来源的细胞标志物。MUM-1 蛋白的表达与 DLBCL 的预后关系尚不明确,有研究发现 MUM-1 阳性患者预后更差,而部分研究则认为 MUM-1 蛋白的表达与 DLBCL 患者预后无明显关系^[15-16]。本研究 MUM-1 阳性表达患者占 77.12%,与国外相关报道的表达率相近,MUM-1 的阳性表达对 DLBCL 患者的生存无明显影响。BCL-2 蛋白与 DLBCL 患者预后的相关性存在争议,多数研究认为 BCL-2 蛋白表达阳性与预后不良相关^[17],而本研究结果提示 BCL-2 阳性表达对 DLBCL 患者的预后无影响。有研究提示 BCL-2 蛋白及 MYC 蛋白同时表达阳性是患者独立预后的不良因素^[18-19],这提示单一分子指标的预后判断价值有争议时,可以考虑寻

找其他指标进行联合预测,这样可能会提高预后判断的准确性。

综上,DLBCL 作为一种高度异质性的淋巴瘤,无论是分子生物学特征、临床表现和预后均存在巨大差异。伴随分子生物学检测技术的发展,越来越多的分子指标被发现并可能用于临床预后判断。由于大量新药及治疗手段的出现改变了 DLBCL 传统治疗模式,原有预后判断系统的价值正受到挑战。在 IPI 评分系统的基础上,如何结合分子指标更精准地判断预后,进而指导患者的个体化治疗仍然是临床医师面临的巨大挑战。DLBCL 的预后判断需要在综合考虑多种因素的情况下不断改进和完善,从而更精准地评估患者的预后。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Jamil MO, Mehta A. Diffuse large b-cell lymphoma: Prognostic markers and their impact on therapy[J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9 (5) :471-477.
- [2] 姚宛芝,冯薇臻,欧阳楚桐,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对早期原发乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床特征及预后的影响[J]. *肿瘤预防与治疗*,2019,32(5) :402-408.
- [3] Joel CW, Geoffrey C, Andrew PG, *et al.* Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: Moving beyond the IPI[J]. *Blood Rev*,2018,32(5) :400-415.
- [4] Shipp MA, Harrington DP. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329 (14) : 987-994.
- [5] Prochazka KT, Melchardt T, Posch F, *et al.* NCCN-IPI score- independent prognostic potential of pretreatment uric acid levels for clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115 (10) :1264-1272.
- [6] Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, *et al.* Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL):The addition of beta2 -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI [J]. *Br J Haematol*,2017, 176 (6) :918-928.
- [7] Spiegel JY, Cheung MC, Guirguis HR, *et al.* Validation of the NCCN-IPI in both de novo and transformed diffuse large B cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*,2017, 58 (1) :214-217.
- [8] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, *et al.* Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling [J]. *Nature*, 2000, 403 (6769) :503-511.
- [9] Li SY, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Pathology*. 2018, 50(1) :74-87.
- [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.
- [11] Read JA, Koff JL, Nastoupil LJ, *et al.* Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: A meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14 (6) :460-467.
- [12] Coutinho R, Clear AJ, Owen A, *et al.* Poor concordance among nine immunohistochemistry classifiers of cell-of-origin for diffuse large B-cell lymphoma: Implications for therapeutic strategies[J]. *Clin Cancer Res*,2013, 19(24) :6686-6695.
- [13] Bajwa AA, Khadim MT, Din HU, *et al.* Immunohistochemical expression of CD10, BCL6 and MUM1 in differentiating diffuse large B cell lymphoma subtypes[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27(10) :621-624.
- [14] Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, *et al.* Bel-2, Bel-6, and the international prognostic index are prognostic indicators in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy[J]. *Cancer Sci*,2012, 103(10) :1898-1904.
- [15] Bodoor K, Matalka I, Hayajneh R, *et al.* Evaluation of BCL-6, CD10, CD138 and MUM-1 expression in diffuse large B-cell lymphoma patients; CD138 is a marker of poor prognosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2012, 13(7) :3037-3046.
- [16] Liu J, Wang YM, Liu YT, *et al.* Immunohistochemical profile and prognostic significance in primary central nervous system lymphoma: Analysis of 89 cases[J]. *Oncol Lett*,2017, 14(5) :5505-5512.
- [17] Pătrașcu AM, Rotaru I, Olar L, *et al.* The prognostic role of Bcl-2, Ki67, c-MYC and p53 in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Rom J Morphol Embryol*,2017,58(3) :837-843.
- [18] 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.
- [19] Ennishi D, Mottok A, Ben-Neriah S, *et al.* Genetic profiling of MYC and BCL2 in diffuse large b-cell lymphoma determines cell-of-origin-specific clinical impact [J]. *Blood*,2017, 129(20) : 2760-2770.