·临床研究·

CD5和B细胞淋巴瘤/白血病蛋白-2对老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后的影响

王健红,梁蓉*
(空军军医大学西京医院血液内科,西安 710032)

【摘 要】 **目的** 探讨CD5和B细胞淋巴瘤/白血病蛋白-2(Bcl-2)对老年弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者预后的影响。**方法** 回顾性分析2007年1月至2013年12月空军军医大学西京医院血液内科被诊断为DLBCL、年龄>60岁的患者35例,对入选患者进行2年随访。收集入选患者临床病理资料及治疗预后信息,免疫组织化学检测CD5、Bcl-2表达,并分别根据CD5、Bcl-2是否为阳性表达(以肿瘤细胞染色阳性>30%)、中枢神经累及与否以及肿瘤临床分期对患者进行分组,并比较各组患者间生存情况。采用SPSS 22.0统计软件对数进行分析。组间比较采用Fisher精确检验法。应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-Rank法进行曲线间单因素分析;多因素分析采用Cox回归模型。**结果** 研究最终有3例失访,失访率8.6%。入选患者CD5阳性率为21.9%(7/32),Bcl-2阳性率为46.9%(15/32),CD5及Bcl-2共阳性15.6%(5/32)。21.9%(7/32)患者出现中枢累及。10例患者为肿瘤临床Ⅲ期,22例为临床Ⅳ期。患者中位总生存期(OS)为24个月,中位无进展生存期(PFS)为18个月。1年生存率为96.9%(31/32),2年生存率为71.9%(23/32)。单因素分析显示,与$CD5^-$和$Bcl\text{-}2^-$患者比较,$CD5^+$和$Bcl\text{-}2^+$患者OS和PFS均较低($P<0.05$);临床Ⅲ期及Ⅳ期患者PFS($P=0.055$)及OS($P=0.076$)比较差异均无统计学意义;与无中枢累及患者相比,中枢累及患者OS和PFS较低(均为$P=0.004$)。另外,$CD5^+$患者中枢累及率显著大于$CD5^-$患者(57.1% *vs* 12.0%;$P=0.026$),$Bcl\text{-}2^+$患者中枢累及率显著大于$Bcl\text{-}2^-$患者(40.0% *vs* 5.9%;$P=0.033$),差异均有统计学意义。多因素Cox分析显示,CD5阳性为影响DLBCL患者OS的独立危险因素($OR=11.205$, 95% CI 1.717~73.112;$P=0.012$)。**结论** CD5阳性表达可作为影响老年DLBCL患者预后不良的独立危险因素,对预后判断和未来治疗策略的选择具有重要的临床价值。

【关键词】 老年人;弥漫大B细胞淋巴瘤;CD5;B细胞淋巴瘤/白血病蛋白-2;预后
【中图分类号】 R592;R733 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.07.109

Prognostic significance of CD5 and B cell lymphoma/leukemia protein-2 in the elderly patients with diffuse large B cell lymphoma

WANG Jian-Hong, LIANG Rong*
(Department of Hematology, Xijing Hospital, Military Medical University of PLA Air Force, Xi'an 710032, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the prognostic significance of CD5 and B cell lymphoma/leukemia protein-2 (Bcl-2) in the elderly patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A retrospective cohort study was carried out on 35 patients (>60 years old) who were diagnosed as DLBCL at Department of Hematology of Xijing Hospital from January 2007 to December 2013. The patients were followed up for 2 years. The clinicopathological data and prognosis were recorded, and the expression of CD5 and Bcl-2 was detected by immunohistochemistry. Patients were divided into groups according to the positive expression of CD5 and Bcl-2 (positive tumor cell >30%), central nervous system (CNS) involvement or not, clinical stage of the tumor, and survival of each group was compared. SPSS statistics 22.0 was used for data processing, Fisher test for intergroup comparison, Kaplan-Meier method for the survival curve, Log-Rank method for single factor analysis between the curves, and Cox regression model for multivariate analysis. **Results** Three cases were lost with a loss rate of 8.6%. The positivity rate were 21.9% (7/32) for CD5, 46.9% (15/32) for Bcl-2 and 15.6% (5/32) for both. CNS involvement was found in 21.9% (7/32) patients. The tumor was stage Ⅲ in 10 patients and stage Ⅳ in 22 patients. The median overall survival (OS) was 24 months, and median progression free survival (PFS) was 18 months.

收稿日期: 2018-02-14; **修回日期**: 2018-05-12
基金项目: 国家自然科学基金(81360641)
通信作者: 梁蓉, E-mail: rongliang1071@yahoo.com

The 1-year survival rate was 96.9% (31/32) and 71.9% (23/32) for 2 years. Univariate analysis showed that OS and PFS were lower in $CD5^+$ and $Bcl\text{-}2^+$ patients ($P<0.05$) than $CD5^-$ and $Bcl\text{-}2^-$ patients, but no significant difference was found between the patients at Stage Ⅲ and those at Stage Ⅳ in PFS ($P=0.055$) and OS ($P=0.076$). In addition, the rate of CNS involvement was significantly higher among $CD5^+$ patients than that of $CD5^-$ patients (57.1% *vs* 12.0%; $P=0.026$), and significantly higher among $Bcl\text{-}2^+$ patients than that of $Bcl\text{-}2^-$ patients (40.0% *vs* 5.9%; $P=0.033$). Multivariate Cox analysis showed that $CD5^+$ was an independent risk factor for OS in patients with DLBCL (*OR* = 11.205, 95% *CI* 1.717 – 73.112; $P=0.012$). **Conclusion** $CD5^+$ can be an independent risk factor for poor prognosis of the elderly DLBCL patients. It is of important clinical value for the prognosis and the choice of future treatment strategies.

【Key words】 aged; diffuse large B cell lymphoma; CD5; B cell lymphoma/leukemia-2; prognosis

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81360641).

Corresponding author: *LIANG Rong*, *E-mail*: *rongliang1071@yahoo.com*

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma,DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)中最常见的类型,约占成人NHL的30%~50%[1,2],具有高度侵袭性。DLBCL异质性强,其临床表现、年龄、组织学特征、免疫分型、遗传学特点及其生物学行为差异较大,治疗的反应及预后亦存在较大差异。老年人是NHL的主要累及对象,其中>80岁的DLBCL患者在NHL中的比例>50%[3],加上老年人合并症较多,疾病分期常较晚,治疗难度较大。有文献报道,CD5阳性的DLBCL患者占所有DLBCL患者的5%~10%,但化疗效果不佳[4-6],且CD5阳性可能与中枢神经系统累及有关[7-11]。另外,B细胞淋巴瘤/白血病蛋白-2(B cell lymphoma/leukemia protein-2,Bcl-2)阳性的DLBCL占所有DLBCL患者的74%,但目前CD5及Bcl-2的表达与老年DLBCL患者预后的关系仍不明确。本研究通过收集空军军医大学西京医院血液内科35例患者的病理及临床资料,分析影响DLBCL患者预后的因素,为存在该疾病的老年患者个体化治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集我院2007年1月至2013年12月初诊DLBCL且年龄>60岁的患者35例。所有患者均经组织学和免疫组织化学检测到CD5、Bcl-2表达并确诊为DLBCL,且在我科接受治疗,患者临床资料保留完整。确诊后患者均在我院接受至少4~6个疗程的化疗,化疗方案包括CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)以及RCHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松),部分患者行病变部位局部放疗。排除既往有惰性淋巴瘤及其他原发恶性肿瘤病史、原发中枢神经系统淋巴瘤患者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 对35例患者进行随访,随访时间以患者接受治疗开始至2年后结束。收集和记录患者的临床资料、免疫学分型、临床分期、患者中枢累及与否、CD5和Bcl-2表达情况。免疫学分型根据Hans等[12]标准分为生发中心B细胞样(germinal center B-cell-like,GCB)和非生发中心B细胞样(non-germinal center B-cell-like,non-GCB)。分别根据CD5、Bcl-2是否为阳性表达(以肿瘤细胞染色阳性>30%示为阳性表达)、中枢神经累及与否以及临床分期进行分组并比较各组患者间生存情况。

1.2.2 具体方法 (1)免疫组织化学:患者淋巴结病理组织标本经10%甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋制片,苏木素-伊红染色。应用EnVision 2步法进行免疫组织化学染色,单克隆抗体包括CD5、Bcl-2等。(2)计算生存时间:患者总生存期(overall survival,OS)为从诊断到死亡或末次随访的时间。无进展生存期(progression free survival,PFS)为从诊断到发生事件(如死亡、首次疾病进展、复发或更换二线治疗方案)或末次随访的时间。(3)临床分期:根据Ann Arbor分期标准确定患者的临床分期[13]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料以百分率表示,组间比较采用Fisher精确检验法。应用Kaplan-Meier法进行生存分析,应用log-rank法检验曲线间差异。多因素分析采用Cox回归法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床病理特征

本研究共成功随访32例患者,3例失访,失访率8.6%。32例患者年龄60~90岁,其中男性23例,女性9例。DLBCL发病部位分布:颈部淋巴结11例、腹股沟淋巴结7例、睾丸5例、鼻咽部3例、扁

桃体2例、胃肠道2例、盆腔1例、肾脏1例。免疫学分型:GCB 24例,non-GCB 8例。CD5及Bcl-2表达:CD5阳性表达者占21.9%(7/32),Bcl-2阳性表达占46.9%(15/32),CD5及Bcl-2共阳性占15.6%(5/32),细胞增殖指数Ki-67均较高,其中59.4%(19/32)的患者Ki-67>70%。临床分期:所有患者Ann Arbor分期均为Ⅲ~Ⅳ期,病变均累及横膈两侧淋巴结,其中Ⅲ期患者10例,病变侵犯脾脏或局部淋巴结外器官;临床Ⅳ期患者22例,合并1个或多个远处结外器官受侵。中枢神经系统累及情况:21.9%(7/32)患者出现中枢累及。

2.2 预后分析

2.2.1 总体生存情况 32例患者中,10例发生因肿瘤及与治疗相关的死亡,12例有疾病进展,3例复发,2例更换二线治疗方案,其余5例患者均为完全缓解。全部DLBCL患者的随访时间为8~24个月,中位OS为24个月,中位PFS为18个月。1年生存率为96.9%(31/32),2年生存率为71.9%(23/32)。

2.2.2 影响老年DLBCL患者生存的单因素分析 Kaplan-Meier分析显示,与$CD5^-$患者比较,$CD5^+$患者OS和PFS较低,与$Bcl\text{-}2^-$患者比较,$Bcl\text{-}2^+$患者的OS和PFS亦较低,差异均有统计学意义($P<0.05$;图1);临床Ⅲ期及Ⅳ期患者PFS($P=0.055$)及OS($P=0.076$)比较差异均无统计学意义;另外,与无中枢累及患者相比,中枢累及者OS和PFS均较低,差异有统计学意义(均为$P=0.004$)。

2.2.3 CD5、Bcl-2与中枢累及的关系 32例患者中,$CD5^+$患者中枢累及率为57.1%(4/7),$CD5^-$患者中枢累及率为12.0%(3/25),两者中枢累及率比较差异有统计学意义($P=0.026$)。另外,$Bcl\text{-}2^+$患者中枢累及率为40.0%(6/15),$Bcl\text{-}2^-$患者中枢累及率为5.9%(1/17),两者中枢累及率差异亦有统计学意义($P=0.033$)。

2.2.4 多因素Cox回归分析 将32例患者的临床分期、$CD5^+$、$Bcl\text{-}2^+$、中枢累及等变量纳入多因素Cox回归分析,结果显示$CD5^+$为影响老年DLBCL患者OS的独立预后因子($P=0.012$;表1)。

3 讨 论

老年人是DLBCL主要累及人群,具有临床分期晚、合并症多、预后差等特点。20世纪70年代,CHOP方案被普遍认为是治疗NHL的主要方案,可使

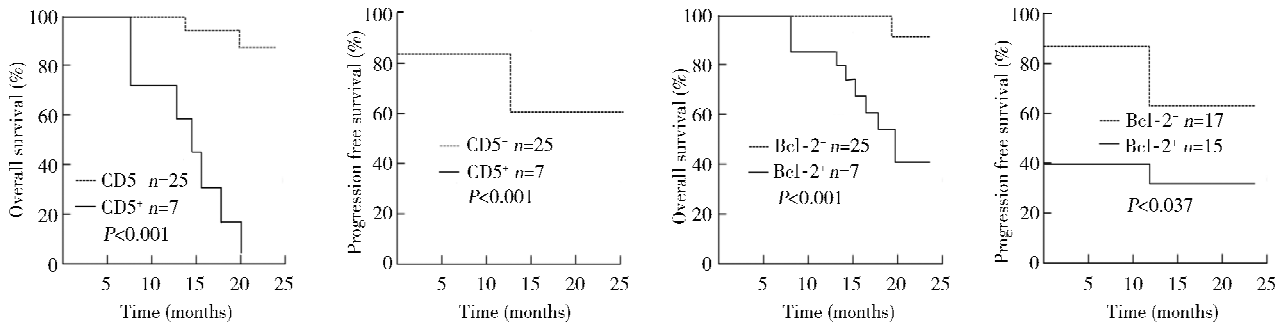


图1 影响老年DLBCL患者生存的单因素分析

Figure 1 Univariate analysis of the survival of elderly DLBCL patients

DLBCL: diffuse large B cell lymphoma; Bcl-2: B cell lymphoma/leukemia protein-2

表1 影响老年DLBCL患者生存的多因素Cox回归分析

Table 1 Multivariate Cox regression analysis of survival in elderly patients with DLBCL

Factor	OS			PFS		
	HR	95% *CI*	*P* value	*HR*	95% *CI*	*P* value
$CD5^+$	11.205	1.717-73.112	0.012	4.310	0.892-20.822	0.069
$Bcl\text{-}2^+$	0.212	0.019-2.353	0.207	1.010	0.264-4.154	0.989
CNS involvement	1.581	0.169-14.782	0.688	0.583	0.170-1.996	0.390
Clinical staging	1.346	0.290-6.256	0.705	2.184	0.452-10.539	0.331

DLBCL: diffuse large B cell lymphoma; OS: overall survival; PFS: progression free survival; Bcl-2: B cell lymphoma/leukemia protein-2; CNS: central nervous system

40%～50%的老年患者得到完全缓解[14,15]。1997年，美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration，FDA)批准利妥昔单抗应用于临床，其联合CHOP方案可使老年DLBCL患者完全缓解率>70%[16,17]，治疗总反应率达90%，同时PFS有所改善，化疗相关副作用亦未增加。但由于老年患者各脏器储备功能较差，合并症较多，很难耐受标准剂量的化疗。本研究根据患者年龄大小、疾病分期、临床症状以及器官储备功能等采取个体化的化疗方案，且为降低心脏毒性，个别患者应用脂质体多柔比星替代阿霉素。国外学者利用基因表达谱对DLBCL进行的Hans分型、Choi分型和Tally分型等可在一定程度上反应DLBCL的预后差别[18]，但其可靠性一直受到质疑。故探讨DLBCL尤其是老年DLBCL患者的预后相关指标，为老年DLBCL患者提供个体化综合治疗显得十分必要。

*CD5*基因位于染色体11q12.2区域，其转录的CD5蛋白是表达于T细胞和一部分正常naïve B细胞上的跨膜糖蛋白。研究表明，CD5是B细胞受体信号通路的负调控因子，参与调控细胞内钙离子动员，通过活化B细胞的磷脂酰肌醇-3-激酶及细胞外信号调节激酶1/2的信号通路来调节细胞生物学行为。CD5可刺激B细胞中白细胞介素-10分泌而促进其存活，而$CD5^+$ B细胞可以分泌自身抗体，与自身免疫疾病和淋巴恶性肿瘤如慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤和$CD5^+$ DLBCL的发生有关。文献报道，$CD5^+$ DLBCL占DLBCL的5%～10%[4]，本组老年DLBCL病例CD5阳性率为21.9%，明显高于上述文献报道，这可能与患者年龄和样本量有限有关。Xu-Monette等[19]总结了西方国家879例DLBCL患者CD5表达情况并探讨其与患者预后的关系，结果发现，接受标准R-CHOP治疗的$CD5^+$ DLBCL患者OS比$CD5^-$患者更短，多因素Cox回归表明，CD5阳性表达是影响DLBCL患者生存的不良预后因素。国内学者柳喜洋等[5]和郑彦等[8]的研究亦发现了CD5阳性的DLBCL患者CHOP方案疗效低于CD5阴性患者。本文经过Cox回归确定CD5阳性表达是DCBCL患者不良预后的一个独立影响因素，这与前述文献报道结果相似。同时本文证实$CD5^+$可能与中枢累及有关，但因本研究病例数较少，仍需扩大样本量进行证实。此外，有报道称以利妥昔单抗为基础的化疗可以改善$CD5^+$DLBCL患者的临床结局，但是与$CD5^-$ DLBCL患者相比，这种改善效果较差[20]。同时Thakral等[21]最新研究发现，R-EPOCH化疗方案似乎并没有改善$CD5^+$ DLBCL患者固有的不良预后，$CD5^+$仍然是影响这些患者生存的独立危险因素。

Bcl-2在不同肿瘤中提示不同的预后，在淋巴瘤及前列腺癌中Bcl-2阳性表达提示预后较差[6,22]。国内有研究表明，Bcl-2蛋白表达可作为与DLBCL免疫学亚型相关的预后标志物，Bcl-2阳性的GCB型患者预后较差[23]。目前更多的研究开始关注Myc和Bcl-2双阳性表达对DLBCL预后的影响。Myc和Bcl-2双阳性DLBCL被称为“双打击”淋巴瘤，是一种预后很差的DLBCL类型，且双阳性与中枢复发有关，利妥昔单抗或干细胞移植均不能逆转其预后，目前亦缺乏标准的治疗方案[24,25]。本研究结果显示Bcl-2的阳性表达率为46.9%，虽然单因素生存分析中Bcl-2阳性表达与患者生存时间减少以及中枢累及有关，但多因素Cox分析并未检测出Bcl-2对预后的独立影响，与上述结论有差异。另外，与Ⅳ期患者比较，临床Ⅲ期患者倾向有较短PFS($P=0.055$)及OS($P=0.076$)，但差异无统计学意义。上述结果均可能与本研究样本量小、研究人群年龄范围选择有关，因此有待进一步探索。

综上，CD5阳性表达是老年DLBCL患者生存的不良预后因素，可用于DLBCL的预后评估，具有重要的临床指导意义。DLBCL是高度异质性的疾病，尤其针对老年且高龄患者，医师应根据不同的病理、临床预后指标及各脏器功能情况采取个体化的治疗，争取最佳疗效，提高生存质量。

【参考文献】

[1] 王晓卿，徐钢，李娟，等. 淋巴瘤589例构成分析[J]. 临床与实验病理学杂志，2011，27(12)：1356-1358. DOI：10.3969/j.issn.1001-7399.2011.12.023.
Wang XQ, Xu G, Li J, *et al*. Analysis of lymphoma subtype in 589 patients[J]. J Chin Exp Pathol, 2011, 27(12): 1356-1358. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7399.2011.12.023.

[2] Sun J, Yang Q, Lu Z, *et al*. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4638 cases according to the World Health Organization classification[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 138(3): 429-434. DOI: 10.1309/AJCP7YLTQPUSDQ5C.

[3] Nabhan C, Smith SM, Helenowski I, *et al*. Analysis of very elderly (≥80 years) non-Hodgkin lymphoma: impact of functional status and comorbidities on outcome[J]. Br J Haematol, 2012, 156(2): 196-204. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08934.x.

[4] Alinari L, Gru A, Quinion C, *et al*. De novo $CD5^+$ diffuse large B-cell lymphoma: adverse outcomes with and without stem cell transplantation in a large, multicenter, rituximab treated cohort[J]. Am J Hematol, 2016, 91(4): 395-399. DOI: 10.1002/ajh.24299.

[5] 柳喜洋，宋波，张蕾，等. 弥漫大B细胞淋巴瘤CD5表达与临床病理特征及疗效关系的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志，

2013, 20(3): 217-220.

Liu XY, Song B, Zhang L, *et al*. Relation between CD5 expression and the clinicopathologic features and therapeutic effect of diffuse large B-cell lymphoma[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2013, 20(3): 217-220.

[6] Tzankov A, Leu N, Muenst S, *et al*. Multiparameter analysis of homogeneously R-CHOP-treated diffuse large B cell lymphomas identifies CD5 and FOXP1 as relevant prognostic biomarkers: report of the prospective SAKK 38/07 study[J]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 70. DOI: 10.1186/s13045-015-0168-7.

[7] Chuang WY, Chang H, Shih LY, *et al*. CD5 positivity is an independent adverse prognostic factor in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. Virchows Arch, 2015, 467(5): 571-582. DOI: 10.1007/s00428-015-1845-1.

[8] 郑彦, 马小波, 姜晶, 等. CD5表达是弥漫性大B细胞淋巴瘤的不利预后因素[J]. 中华病理学杂志, 2012, 41(3): 156-116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.03.003.

Zheng Y, Ma XB, Jiang J, *et al*. CD5 expression is an adverse prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Chin J Pathol, 2012, 41(3): 156-116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.03.003.

[9] Hermine O, Haioun C, Lepage E, *et al*. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)[J]. Blood, 1996, 87(1): 265-272.

[10] Thakral B, Medeiros LJ, Desai P, *et al*. Prognostic impact of CD5 expression in diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab-EPOCH[J]. Eur J Haematol, 2017, 98(4): 415-421. DOI: 10.1111/ejh.12847.

[11] 徐海燕, 张凤春, 林玉梅. 198例弥漫大B细胞淋巴瘤临床特征及预后因素分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(11): 1618-1621. DOI: 11.3969/j.issn.1674-8115.2014.11.012.

Xu HY, Zhang FC, Lin YM. Analysis of clinical characteristics and prognosis in 198 cases of diffuse large B-cell lymphoma and effecting factors of prognosis[J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2014, 34(11): 1618-1621. DOI: 11.3969/j.issn.1674-8115.2014.11.012.

[12] 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.

[13] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, *et al*. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting[J]. J Clin Oncol, 1989, 7(11): 1630-1636. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.

[14] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, *et al*. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 1993, 328(14): 1002-1006. DOI: 10.1056/NEJM199304083281404.

[15] Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, *et al*. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP *versus* CNOP chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(10): 2530-2539. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.10.2530.

[16] Coiffier B, Lepage E, Briere J, *et al*. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2002, 346(4): 235-242. DOI: 10.1056/NEJMoa011795.

[17] 徐卫, 李建勇, 张智弘, 等. R-CHOP方案与CHOP方案治疗初治弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(4): 933-937.

Xu W, Li JY, Zhang ZH, *et al*. Comparison between efficacy and safety of rituximab plus CHOP regimen and CHOP regimen for treatment of newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Exp Hematol, 2008, 16(4): 933-937.

[18] 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. DOI: 10.1038/35000501.

[19] Xu-Monette ZY, Tu M, Jabbar KJ, *et al*. Clinical and biological significance of de novo CD5$^+$ diffuse large B-cell lymphoma in Western countries[J]. Oncotarget, 2015, 6(8): 5615-5633. DOI: 10.18632/oncotarget.3479.

[20] Jain P, Fayad LE, Rosenwald A, *et al*. Recent advances in de novo CD5$^+$ diffuse large B cell lymphoma[J]. Am J Hematol, 2013, 88(9): 798-802. DOI: 10.1002/ajh.23467.

[21] Thakral B, Medeiros LJ, Desai P, *et al*. Prognostic impact of CD5 expression in diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab-EPOCH[J]. Eur J Haematol, 2017, 98(4): 415-421. DOI: 10.1111/ejh.12847.

[22] Obermann EC, Csato M, Dirnhofer S, *et al*. *Bcl-2* gene aberration as an IPI-independent marker for poor outcome in non-germinal-centre diffuse large B cell lymphoma[J]. J Clin Pathol, 2009, 62(10): 903-907. DOI: 10.1136/jcp.2009.066597.

[23] 郗彦凤, 王国平, 李义, 等. Bcl-2与弥漫大B细胞淋巴瘤免疫学亚型及预后的关系[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(1): 34-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.01.012.

Xi XF, Wang GP, Li Y, *et al*. Correlation of Bcl-2 with immunological subtype and prognosis in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Chin J Hematol, 2010, 31(1): 34-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.01.012.

[24] Savage KJ, Slack GW, Mottok A, *et al*. The impact of dual expression of Myc and Bcl-2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL[J]. Blood, 2016, 127(18): 2182-2188. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676700.

[25] Takahashi H, Miura K, Nakagawa M, *et al*. Negative impact of concurrent overexpression of Myc and Bcl-2 in patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-intensified immunochemotherapy[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(12): 2784-2790. DOI: 10.3109/10428194.2016.1167205.

(编辑: 张美)