

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.008

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191023.0921.002.html>(2019-10-23)

MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白共表达弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床病理特征分析

胡代宏,闫文莉,白晓川[△]

(宁夏医科大学总医院血液内科,银川 750004)

[摘要] **目的** 探讨 MYC、BCL-2、BCL-6 的表达与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)临床病理特征及预后的相关性。**方法** 收集 2009—2018 年就诊于该院的初诊 DLBCL 患者的临床资料,用免疫组织化学染色法检测 DLBCL 中 MYC、BCL-2、BCL-6 的表达,阐述共表达患者的临床病理特征、治疗反应及生存情况。**结果** MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白阳性表达率分别为 32.7%、60.0%、50.3%。全组 DLBCL 患者中位生存时间为 45.0 个月;39 例共表达患者中位生存时间为 15.0 个月,其中 28 例 MYC/BCL-2 共表达患者中位生存时间为 16.0 个月;7 例 MYC/BCL-6 共表达患者中位生存时间为 13.0 个月;4 例 MYC/BCL-2/BCL-6 共表达患者中位生存时间为 3.0 个月。**结论** 免疫组织化学染色检测技术诊断“多重表达淋巴瘤”可靠;DLBCL 中 MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白共表达患者常规治疗效果差、生存期短。

[关键词] 淋巴瘤,B 细胞;病理学,临床;MYC;BCL-2;BCL-6**[中图分类号]** R733.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0548-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The analysis of MYC, BCL-2, BCL-6 co-expression with clinical pathological characteristics in Diffuse Large B cell Lymphoma

HU Daihong, YAN Wenli, BAI Xiaochuan[△]

(Department of Hematopathology, General Hospital of Ningxia Medical University, Ningxia, Yinchuan 750004, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between co-expression of MYC, BCL-2, BCL-6 and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) clinical pathological features and prognosis. **Methods** In this study, we assessed the expression of MYC, BCL2 and BCL6 by immunohistochemical staining in 165 newly diagnosed DLBCL patients. The clinic pathological characteristics, treatment response and survival of patients with co-expression of MYC, BCL-2 and BCL-6 were described. **Results** The positive expression rates of MYC, BCL-2 and BCL-6 were 32.7%, 60.0% and 50.3% respectively. The median survival time of all DLBCL patients was 45.0 months. The median survival time of 39 patients with co-expression was 15.0 months, in which the median survival time of 28 patients with co-expression of MYC/BCL-2 was 16.0 months; the median survival time of 7 patients with co-expression of MYC/BCL-6 was 13.0 months; and the median survival time of 4 patients with co-expression of MYC/BCL-2/BCL-6 was 3.0 months. **Conclusion** Immunohistochemical staining technique is reliable in the diagnosis of “multiple expression lymphoma” and suitable for popularization. Patients with the co-expression of MYC, BCL-2, and BCL-6 in DLBCL have poor therapeutic efficacy and short survival time after conventional chemotherapy treatment.

[Key words] lymphoma, B-cell; pathology, clinical; MYC; BCL-2; BCL-6

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤中最常见的一种亚型,约占每年新诊断非霍奇金淋巴瘤的 30%^[1]。自利妥昔单抗应用以后,化学治疗能够治愈接近 50%

的 DLBCL 患者^[2-7],但超过 50% 的患者对常规化学治疗有效率低,病情短时间内复发、进展,预后欠佳。根据 2008 年淋巴瘤 WHO 分类^[8],新增一类“多重打击淋巴瘤”,包括双重打击淋巴瘤(double-hit lympho-

ma, DHL)、三重打击淋巴瘤 (triple-hit lymphoma, THL)。DHL 是指 MYC 基因断裂且伴其他基因易位的 B 细胞淋巴瘤, 其中以 MYC、BCL-2 基因同时易位最为常见, 占有 DHL 的 62% 左右^[9]。THL 是指在 MYC、BCL-2 基因易位的同时, 伴有 BCL-6 等基因易位的 B 细胞淋巴瘤^[10-11]。近年来“多重打击淋巴瘤”检出率趋势上升, 作为一种具有高度异质性的淋巴瘤, 多以侵袭性强、临床分期晚、易浸润中枢及骨髓、治疗疗效差、生存期短等为临床特征。

诊断“多重打击淋巴瘤”的方法目前主要有免疫组织化学染色法和分子细胞遗传学方法, 荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 是我国临床病理实验室中主要检测方法, 但此项检测技术对材料要求较高、检出率相对低、费用昂贵, 目前在临床推广较困难, 多数医院及检测机构未将此项目作为 DLBCL 患者的常规检查。目前应用免疫组织化学染色的方法检测 MYC 与 BCL-2、BCL-6 等蛋白共表达, 称为“双重表达淋巴瘤 (double-expression lymphoma, DEL)”, 检出率明显高于根据基因分子学定义的“双重打击淋巴瘤”。而且此方法操作简单、快速、重复性好, 费用便宜, 可满足临床医生需求, 在一定程度上优于 FISH。

本课题通过收集 2009—2018 年于本院诊断 DLBCL 患者的临床资料, 采用免疫组织化学染色的方法检测 DLBCL 中 MYC、BCL-2、BCL-6 的表达情况, 全面了解本院 2009—2018 年共表达 DLBCL 患者的临床病理特征、治疗及预后, 帮助临床医生为 DLBCL 患者预测预后提供有效信息, 以利于为 DLBCL 患者制订个体化治疗方案, 提高疗效并改善生存奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009—2018 年于宁夏医科大学总医院确诊的 DLBCL 患者的临床资料及蜡块组织, 筛选出可完成免疫组织化学染色的蜡块标本 165 例。纳入标准: 经活检组织病理学确诊的 DLBCL 患者; 临床病例资料完整。排除标准: 并发其他恶性肿瘤; 蜡块组织过少; 年龄小于 18 岁。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色

(1) 制作切片: 旋转式切片机切片, 切片放入盛有温水的玻璃平皿中, 展开切片 (水浴锅上加热平皿), 用涂有防脱片剂的载玻片捞取切片, 37 °C 过夜, 干燥。(2) 脱蜡: 将切片放入染色筐中, 二甲苯 I、二甲苯 II、二甲苯 III 各 15 min。(3) 脱水: 100% 乙醇 I、II 各 15 min, 95% 乙醇、90% 乙醇、80% 乙醇、70% 乙醇各 30 s, 蒸馏水浸洗。(4) 清除内源性过氧化物酶活性: 切片置入甲醇磷酸盐缓冲液 (PBS)-H₂O₂ 中 20~30 min。(5) PBS 洗涤切片: 蒸馏水冲洗 5 min, 再用 PBS 冲洗 5 min, 3 次。(6) 抗原修复: 切片置于 100 °C 压

力锅 乙二胺四乙酸 (EDTA) 缓冲液 (pH=8.0) 中煮沸 10 min, 自然冷却, 压力锅置于流水槽中冲洗 10 min, 冷却至室温后取出切片, PBS 冲洗 5 min, 3 次。(7) 特异性一抗孵育切片: 室温下滴加一抗孵育 3 h。(8) PBS 洗涤切片: PBS 冲洗 5 min, 3 次。(9) 针对一抗的生物素化二抗孵育切片: 滴加二抗后 37 °C 孵育 30 min。(10) PBS 洗涤切片: PBS 冲洗 5 min, 3 次。(11) ABC 法染色: 滴加 ABC 试剂, 自来水冲洗, 苏木素复染。(12) 常规脱水, 干燥, 封片。

1.2.2 结果判定

按照 KRAJEWSKA 等^[12]的方法将染色结果进行半定量分析。MYC 蛋白阳性结果定位于肿瘤细胞核或细胞膜, BCL-2 蛋白阳性结果定位于肿瘤细胞膜或细胞浆, BCL-6 蛋白阳性结果定位于肿瘤细胞核。IPI 评分参考国际预后指数 (International Prognostic Index) 系统; ECOG 评分参考美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group) 体能状态评分; 临床分期参考 Ann-Arbor 分期 (Cotswolds 会议修订)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS19.0 软件系统统计分析数据, 临床计数资料采用 χ^2 检验进行分析, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线图, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白的表达情况

在 165 例 DLBCL 患者中, MYC 蛋白阳性表达 54 例 (32.7%); BCL-2 蛋白阳性表达 99 例 (60.0%); BCL-6 蛋白阳性表达为 83 例 (50.3%), 见表 1。

表 1 MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白在组织中的表达

项目	染色结果	n	表达率 (%)
MYC	阳性	54	32.7
	阴性	111	67.3
BCL-2	阳性	99	60.0
	阴性	66	40.0
BCL-6	阳性	83	50.3
	阴性	82	49.7

2.2 共表达患者临床病理特征

全组 DLBCL 患者中, 多重表达患者共 39 例 (23.6%), 其中 MYC/BCL-2 共表达 28 例、MYC/BCL-6 共表达 7 例、MYC/BCL-2/BCL-6 共表达 4 例; 共表达患者发病年龄 39~80 岁, 中位发病年龄为 65 岁, 60 岁以上 25 例 (25/39); 男女比例为 1.29 : 1.00; 汉族 37 例 (37/39), 回族 2 例 (2/39); 乙型肝炎病毒感染 12 例 (12/39); 有 B 组症状 25 例 (25/39); 首发部位位于结外 23 例 (23/39); 结外受累数目大于 1 个 21 例 (21/39); IPI 评分 3~5 分 29 例

(29/39); ECOG 评分 0~1 分 27 例(27/39), 2~4 分 12 例(12/39); 肿块大小大于或等于 7.5 cm 21 例(21/39); LDH 水平升高 37 例(37/39); 临床分期 I~II 期 12 例(12/39), III~IV 期占 27 例(27/39); 肝脏受侵 11 例(11/39); 脾脏受侵 7 例(7/39); 骨髓受侵 12 例(12/39); Ki67 指数大于或等于 50% 35 例(35/39); GCB 型 26 例(26/39), non-GCB 型 13 例(13/39)。

2.3 共表达患者的生存情况

全组 165 例 DLBCL 患者中位生存时间为 45.0 个月(图 1)。39 例共表达患者中位生存时间为 15.0 个月(图 2), MYC/BCL-2、MYC/BCL-6 蛋白共表达患者中位生存时间为分别为 16.0、13.0 个月(图 3、4); MYC/BCL-2/BCL-6 蛋白三重表达患者中位生存时间为 3.0 个月(图 5)。

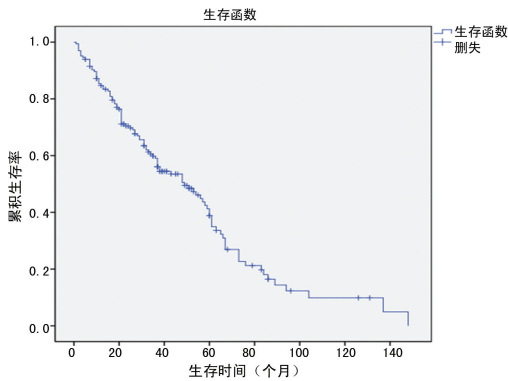


图 1 全组 DLBCL 患者生存曲线

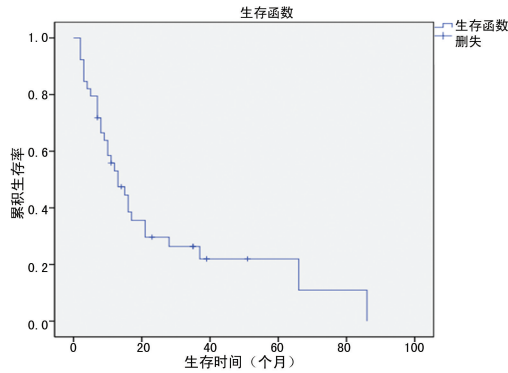


图 2 全组共表达患者生存曲线

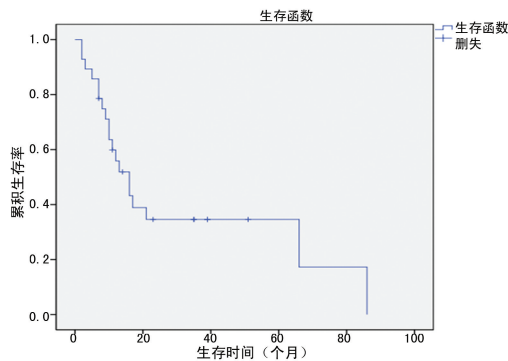


图 3 MYC/BCL-2 共表达患者生存曲线

2.4 治疗方式对共表达患者预后的影响

全组共表达 DLBCL 患者中, 35 例接受治疗生存时间为(16.000 ± 2.660)个月, 4 例放弃治疗为(2.000 ± 1.024)个月, 两组间差异有统计学意义($P=0.000$, 表 2、图 6); 35 例接受治疗的共表达患者中, 行单纯化疗 30 例生存时间为(16.000 ± 1.985)个月, 5 例化疗联合放疗为(19.000 ± 13.145)个月, 两组间差异无统计学意义($P=0.957$, 表 2、图 7); 单纯化疗的 30 例共表达患者中, 接受 R-CHOP 方案与 CHOP 方案化疗各 15 例, 生存时间分别为(17.000 ± 4.472)、(15.000 ± 2.366)个月, 两组间差异无统计学意义($P=0.983$, 表 2、图 8)。

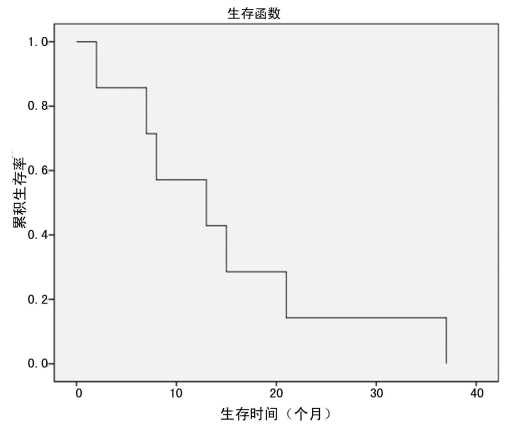


图 4 MYC/BCL-6 共表达患者生存曲线

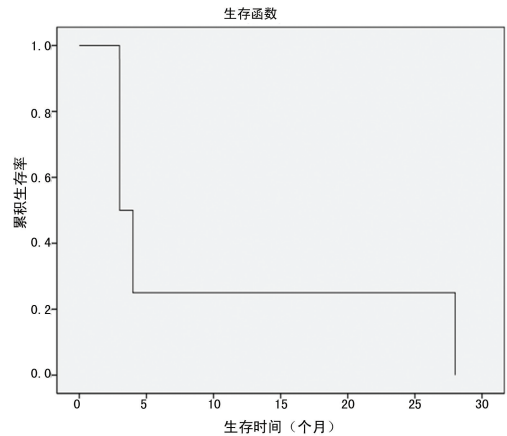


图 5 MYC/BCL-2/BCL-6 共表达患者生存曲线

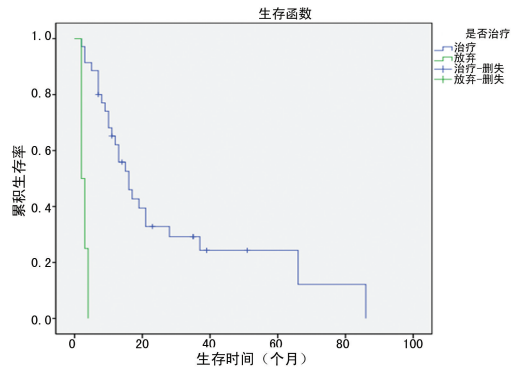


图 6 治疗组与放弃治疗组共表达患者生存曲线

表 2 治疗方式对共表达患者预后的影响

治疗方式	总数 (n)	生存时间(个月) ($\bar{x} \pm s$)	95%CI	Log-rank 检验	
				χ^2	P
是否治疗				27.805	0.000
否	4	2.000±1.024	0.000~41.327		
是	35	16.000±2.660	10.786~21.214		
治疗方案				0.003	0.957
化疗	30	16.000±1.985	12.309~19.891		
化疗+放疗	5	19.000±13.145	0.000~44.765		
化疗方案				0.000	0.983
R-CHOP	15	17.000±4.472	8.235~25.765		
CHOP	15	15.000±2.366	10.362~19.638		

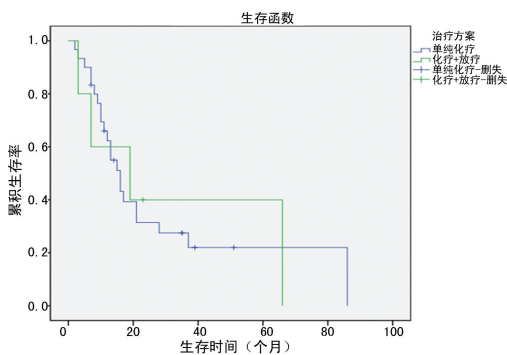


图 7 化疗组与放疗组共表达患者生存曲线

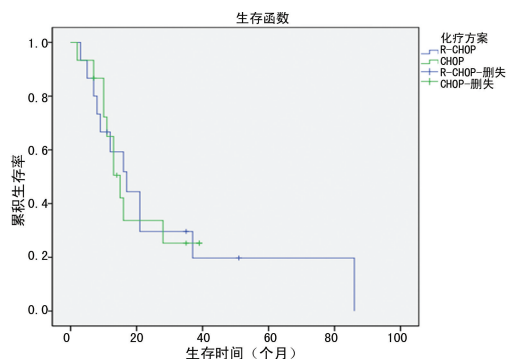


图 8 R-CHOP 组与 CHOP 组共表达患者生存曲线

表 3 化疗方案共表达与非共表达患者预后

化疗方案	总数 (n)	生存时间(个月) ($\bar{x} \pm s$)	95%CI	Log-rank 检验	
				χ^2	P
R-CHOP				23.102	0.000
共表达	15	17.000±4.472	8.235~25.765		
非共表达	33	83.000±13.923	55.712~110.288		
CHOP				22.750	0.000
共表达	15	15.000±2.366	10.362~19.638		
非共表达	68	51.000±4.415	42.346~59.654		

2.5 不同化疗方案共表达与非共表达 DLBCL 患者预后

选择 R-CHOP 方案化疗 DLBCL 患者中,15 例

共表达患者生存时间为(17.000±4.472)个月,33 例非共表达 DLBCL 患者为(83.000±13.923)个月,两组间差异有统计学意义(P=0.000,表 3、图 9)。选择 CHOP 方案化疗 DLBCL 患者中,15 例共表达患者生存时间为(15.000±2.366)个月,68 例非共表达患者为(51.000±4.415)个月,两组间差异有统计学意义(P=0.000,见表 3、图 10)。

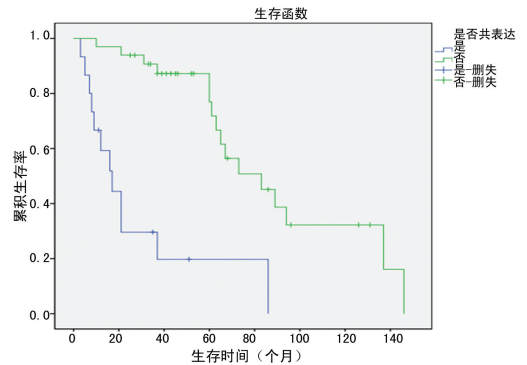


图 9 R-CHOP 治疗组中共表达组与非共表达组患者生存曲线

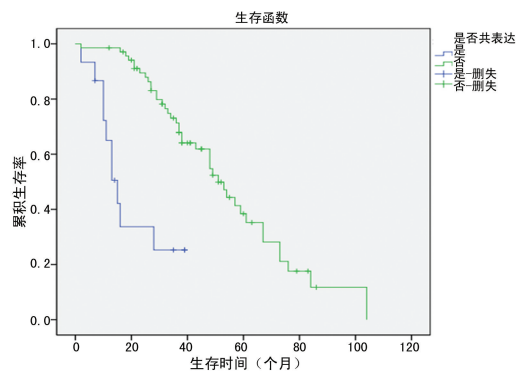


图 10 CHOP 方案治疗组中共表达组与非共表达组患者生存曲线

3 讨论

DLBCL 是非霍奇金淋巴瘤中最常见的一类独立亚型,具有高度侵袭性,在临床特征、免疫分型、分子遗传学、预后等方面均具有明显异质性^[12]。近年来基因芯片技术快速发展,逐渐揭示了 DLBCL 基因的差异表达谱,显著提高了对 DLBCL 的发病机制和分子遗传学特征的认识,基因表达对患者预后进行预判的重要性逐渐被临床意识到。相关研究表明 MYC、BCL-2、BCL-6 基因易位在 DLBCL 的发病过程中起到了重要作用^[13],目前检测上述基因尚未在临床推广。应用免疫组织化学染色技术检测 MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白共表达,符合率高达 86%^[14],且相对于基因检测明显提高了检出率。

3.1 MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白共表达与预后的关系

MYC 基因位于染色体 8q24,是一种可促进细胞分裂的转录因子,参与调控细胞的增殖、分化及凋零。MYC 基因易位后突变成一种具有高转录活性的原癌

基因^[15],可促进细胞恶变,参与多种肿瘤的形成和发展,且能促进肿瘤细胞在缺氧状态下进行新陈代谢,从而减弱治疗对肿瘤细胞的杀伤力,影响患者预后。国内外均有报道 MYC 易位是 DLBCL 患者不良预后的重要因素。BCL-2 蛋白在 B 细胞中表达较广泛,位于染色体 18q21,是一种抑制细胞凋亡的重要原癌基因,过表达在 B 细胞淋巴瘤的发病机制中起重要作用^[16]。DLBCL 患者化疗期间,BCL-2 高表达可减低化疗药物浓度,从而增强肿瘤细胞的再生能力,导致肿瘤细胞耐药。BCL-2 在 30%~60% 的 DLBCL 患者中阳性表达,其中因 t(14;18)所致 BCL-2 基因重排仅占 20%~30%,其余 BCL-2 高表达均因 BCL-2 基因扩增所致,但目前 BCL-2 表达是否影响患者预后存在争议^[17]。BCL-6 基因是一种转录抑制因子,位于染色体 3q27 末端,是生发中心的起源细胞,编码一种锌指结构蛋白,参与淋巴细胞增值、分化、凋亡及免疫反应、DNA 损伤修复等,在 B 细胞生发中心的形成及 B 细胞的发育和抗原表达过程中起重要作用。应用免疫组织化学染色的方法检测 DLBCL 患者中 MYC 和 BCL-2、BCL-6 蛋白表达从而诊断双重表达或多重表达淋巴瘤,已获得可靠的结果。GREEN 等^[15]采用免疫组织化学技术检测 193 例初诊 DLBCL 患者 MYC 及 BCL-2 蛋白共表达,检出率为 29%,并在另一组 116 例 DLBCL 患者中通过免疫荧光的方法获得验证。HORN 等^[18]分析发现在接受 R-CHOP 方案治疗的 506 例 DLBCL 患者中,应用免疫组织化学染色的方案检测出 MYC/BCL-2 蛋白共表达的占 34%,且具有高龄、分期晚、ECOG 评分差、多部位结外器官受累等诸多预后不良因素。GREEN 等^[15]研究发现 DHL 患者总生存期平均为 5.0~18.0 个月。TOMITA 等^[19]报道 THL 患者的平均总生存期(OS)相比 DHL 显著缩短,仅 4.0 个月($P=0.02$)。在本组 DLBCL 患者资料中,C-MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白共表达 DLBCL 患者中位生存为 15.0 个月,与上述研究者报道一致。目前,DHL/THL 预后较差尚无明确原因,可能与下列因素相关。(1)基因易位:有研究者认为可能是 MYC 基因重排所致,促进了肿瘤细胞的分裂增殖。但在伯基特淋巴瘤患者中,MYC 基因易位的预后相对较好。MYC 和 BCL-2、BCL-2 等基因改变的协同机制所致,增强了肿瘤细胞的侵袭性,从而导致 DHL/THL 患者恶性度高、对化学治疗不敏感是目前学者达成的可能性共识。(2)病理分型:依据 HANS 标准^[20],大部分 DHL/THL 患者为 GCB 表型,预后较差。(3)侵袭性临床特征:绝大多数 DHL/THL 患者 IPI 评分处于中高危组或高危组。(4)其他影响因素:SNUDERL 等^[21]认为高龄是影响患者预后的独立危险因素。

3.2 治疗方式对 MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白共表达患者预后的影响

DHL/THL 恶性程度高、侵袭性强、预后差,通过联合化学治疗仅有 30% 患者可缓解,但常在短期内复发,超过 20% 患者治疗无效。GREEN 等^[15]报道了 193 例接受 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者中,DHL/THL 患者中位生存期仅为 13.0 个月,而非 DHL/THL 的 DLBCL 患者为 95.0 个月。在本研究中选择 R-CHOP 方案化疗 DLBCL 患者中,共表达与非共表达患者生存时间分别为(17.000±4.472)个月、(83.000±13.923)个月。39 例共表达患者中接受治疗生存时间优于不治疗者,化疗方案及治疗方式对共表达患者预后影响无显著差异,表明共表达 DLBCL 患者侵袭性强、治疗疗效差。

综上所述,采用免疫组织化学染色法检测 DLBCL 中 MYC、BCL-2、BCL-6 的表达从而诊断多重表达淋巴瘤已获得令人信服的结果,且对 DLBCL 的分型及预后判断起到了重要作用。虽然目前 MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白共表达患者治疗效果差、生存期短,但新的靶点研究已经成为该独特类型淋巴瘤治疗的热点。目前相关的靶向药物治疗已经开展,如 MYC 靶向药物、BCL-2 拮抗剂等药物,已逐渐开始临床试验,并应用于临床。随着前沿科学技术的快速发展、检测手段的更新及对 DLBCL 的继续研究,MYC、BCL-2、BCL-6 蛋白共表达患者的最佳治疗方式及良好的预后值得共同期待。

参考文献

- [1] OH M Y, CHUNG J S, SONG M K, et al. Prognostic value of Waldeyer's ring involvement of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(3): 397-402.
- [2] PARRENS M, VERGIER B, FITOUSSI O, et al. Sequential development of Hodgkin's disease and CD30+ diffuse large B-cell lymphoma in a patient with MALT-type lymphoma: evidence of different clonal origin of single microdissected Reed-Sternberg cells[J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(12): 1634-1642.
- [3] BEA S, LOPEZ-GUILLERMO A, RIBAS M, et al. Genetic imbalances in progressed B-cell chronic lymphocytic leukemia and transformed large-cell lymphoma (Richter's syndrome)[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(3): 957-968.
- [4] LOSSOS I S, ALIZADEH A A, DIEHN M, et

- al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large-cell lymphoma: alternative patterns with increased or decreased expression of c-myc and its regulated genes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(13): 8886-8891.
- [5] DONNER L R. Epstein-Barr virus-induced transformation of cutaneous plasmacytoma into CD30⁺ diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Dermatopathol*, 2004, 26(1): 63-66.
- [6] BOONSTRA R, BOSGA-BOUWER A, MASTIK M, et al. Identification of chromosomal copy number changes associated with transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(9): 915-923.
- [7] HOUGH R E, GOEPEL J R, ALCOCK H E, et al. Copy number gain at 12q12-14 maybe important in the transformation from follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Br J Cancer*, 2005, 84(4): 499-503.
- [8] SABATTINI E, BACCI F, SAGRAMOSO C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview [J]. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87.
- [9] PLATT M Y, DELELYS M E, PREFFER F I, et al. Flow cytometry is of limited utility in the early identification of "double-hit" B-cell lymphomas [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2013, 84(3): 143-148.
- [10] MOTILLO C, GRAU J, JUNCA J, et al. Translocation (3;8)(q27;q24) in two cases of triple hit lymphoma [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 203(2): 328-332.
- [11] BARRANS S, CROUCH S, SMITH A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3360-3365.
- [12] KRAJEWSKA M, KRAJEWSKI S, EPSTEIN J I, et al. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X, and mcl-1 expression in prostate cancers [J]. *Am J Pathol*, 1996, 148(5): 1567-1576.
- [13] DE PAEPE P, DE WOLF-PEETERS C. Diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas comprising several distinct clinicopathological entities [J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 37-43.
- [14] CHETTIANKANDY T J, TUPKARI J V, KUMAR K, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Burkitt's lymphoma: a case report and review [J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2016, 20(2): 333.
- [15] GREEN T M, NIELSEN O, DE STRICKER K, et al. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(4): 612-619.
- [16] ROBERTUS J L, KLUIVER J, WEGGEMANS C, et al. MiRNA profiling in B non-Hodgkin lymphoma: a MYC-related miRNA profile characterizes Burkitt lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(6): 896-899.
- [17] LE GOUILL S, TALMANT P, TOUZEAU C, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement [J]. *Haematologica*, 2007, 92(10): 1335-1342.
- [18] HORN H, ZIEPERT M, BECHER C, et al. MYC status in concert with BCL-2 and BCL-6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2013, 121(12): 2253-2263.
- [19] TOMITA N, TOKUNAKA M, NAKAMURA N, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL-2 and MYC translocations [J]. *Haematologica*, 2009, 94(7): 935-943.
- [20] HANS C P, WEISENBURGER D, GREINER T, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using microarray [J]. *Blood*, 2008, 103(1): 275-282.
- [21] SNUDERL M, KOLMAN O K, CHEN Y B, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-Bcl-2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(3): 327-340.