

# 原发结外弥漫大 B 细胞淋巴瘤的免疫分型及其与预后的关系

青晓艳 姚文秀 徐义全 王影 覃胜 李伦 万俊峰 汤梅

**【摘要】 目的** 了解原发结外弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的免疫分型及其与预后的关系。**方法** 复习 94 例原发结外 DLBCL 患者的临床及病理资料并进行随访,应用 Kaplan-Meier 法、Log-rank 检验及 Cox 比例风险回归模型对临床资料、实验室检测结果进行单因素和多因素生存分析。参照 Hans 等的分型原则将其分为生发中心 B 细胞型 (GCB 型) 和非生发中心 B 细胞型 (non-GCB 型), 标记抗体包括 CD20、CD10、bcl-6、MUM-1 和 Ki-67。**结果** (1) 本组患者中,以胃肠道受累为主,有 39 例 (41.5%), 其次包括鼻咽部、牙龈、腮腺、甲状腺、睾丸、卵巢、皮肤等。(2) 肿瘤细胞均表达 CD20 抗原; CD10、bcl-6、MUM-1 的阳性表达率分别为 39.4% (37/94)、72.3% (68/94)、45.7% (42/94), Ki-67 阳性指数 25% ~ 95%, 中位数为 80%。Hans 分型: 53.2% (50/94) 为 GCB 型, 46.8% (44/94) 为 non-GCB 型。(3) 89.4% (84/94) 的患者接受化疗, 66.8% (60/94) 的患者接受手术。患者的 2、3 和 5 年总体生存率分别为 71.3%、61.7% 和 36.2%, 环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松方案 (CHOP) 治疗组的 2、3 和 5 年总体生存率分别为 70.3%、60.8% 和 37.8%。GCB 型 2、3 和 5 年总体生存率分别为 78.0%、70.0% 和 48.0%, non-GCB 型 2、3 和 5 年总体生存率分别为 63.6%、52.3% 和 22.7%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.700, P = 0.003$ )。**结论** Hans 分型、结外病变数量、IPI 评分、化疗是原发结外 DLBCL 患者独立的预后因素。

**【关键词】** 淋巴瘤, B 淋巴细胞; 免疫表型分型; 预后; 原发结外

## Primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma: an immunohistochemical and prognostic study of 94 cases

QING Xiao-yan, YAO Wen-xiu, XU Yi-quan, WANG Ying, TAN Sheng, LI Lun, WAN Jun-feng, TANG Mei. Department of Medical Oncology, The Second People's Hospital of Sichuan, Chengdu 610041, China

Corresponding author: YAO Wen-xiu, Email: ywxhlx@sina.com

**【Abstract】 Objective** To study the immunophenotype and prognostic significance of primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma. **Methods** The clinicopathologic features and follow-up data in 94 cases of primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma were analyzed by Kaplan-Meier method, Log-rank test and Cox regression model. Immunohistochemistry was carried out using EnVision method for CD 20, CD10, bcl-6, MUM-1 and Ki-67. **Results** Amongst the 94 cases studied, 41.5% were gastrointestinal tract involved, others including nasopharynx, gingiva, parotid, thyroid, testicles, ovary, skin and so on. The percentages of tumor cells expressed CD 20, CD10, bcl-6 and MUM-1 were 100% (94/94), 39.4% (37/94), 72.3% (68/94), 45.7% (42/94), respectively. The Ki-67 index ranged from 25% to 95% (median = 80%). 53.2% (50/94) were GCB type and the rest 46.8% (44/94) were non-GCB type. 89.4% (84/94) received chemotherapy and 66.8% (60/94) underwent surgical resection. The overall 2, 3 and 5-year survival rates were 71.3%, 61.7% and 36.2%, respectively. The overall 2, 3 and 5-year survival rates in the CHOP therapy group were 70.3%, 60.8% and 37.8%, respectively. The overall 2, 3 and 5-year survival rates in GCB type were higher than non-GCB type ( $\chi^2 = 8.700, P = 0.003$ ). **Conclusions** Hans classification, number of involved sites, international prognostic index and chemotherapy were independent prognostic factors.

**【Key words】** Lymphoma, B-lymphocytes; Immunophenotyping; Prognosis; Primary extranodal

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lympho-

ma, DLBCL) 是最常见的一类淋巴瘤, 约占非霍奇金淋巴瘤的 30% 左右。DLBCL 可发生于淋巴结内或结外, 约 40% DLBCL 原发于结外, 主要是胃肠道, 其他常见结外部位包括骨、睾丸、唾腺、甲状腺、皮肤等。DLBCL 的临床表现、形态学、免疫表型及遗传学特征极具异质性<sup>[1]</sup>。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.17.022

作者单位: 610041 成都市第七人民医院肿瘤内科 (青晓艳); 四川省肿瘤医院内二科 (姚文秀), 麻醉科 (徐义全), 病理科 (王影、覃胜、李伦、万俊峰、汤梅)

通讯作者: 姚文秀, Email: ywxhlx@sina.com

近年来,淋巴瘤的发病率逐年升高,原发结外淋巴瘤发病率较之结内更高<sup>[2]</sup>。结外病变作为国际预后指数(IPI)指标之一,是DLBCL患者重要的预后指标。最近有研究显示:结内与原发结外DLBCL之间分子标记差异有统计学意义,从而得出二者之间基因起源可能不同<sup>[3-5]</sup>。然而许多研究仅从临床方面讨论原发结外DLBCL与结内DLBCL的区别,而关于临床病理学特征和预后差异原因的研究因样本数量较少,结果差异性较大。因此,本研究回顾性分析了我院2003~2008年间收治的94例原发结外DLBCL患者,探讨原发结外DLBCL的免疫分型、临床病理学特征、治疗方案与预后的关系,为结外DLBCL患者选择治疗方案提供临床和病理学依据。

## 材料与方 法

1. 材料:选取四川省肿瘤医院2003~2008年有详实随访资料的原发结外DLBCL患者存档蜡块标本94例进行研究。本组病例均有明确病理诊断,且通过手术或影像学检查确定肿瘤侵犯部位;采用Ann Arbor分期系统。收集临床资料包括性别、年龄、病程、主要症状、实验室检查[如血常规、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平]以及治疗情况。根据患者有无发热、消瘦、盗汗等全身症状分为A症状(无症状)和B症状(有症状)。采用国际预后指数(IPI)、美国东部协作肿瘤组(ECOG)体力状态评分系统对患者状况进行评估。总体生存时间计算是从首次确诊开始至随访截止日期、死亡或最后失访日期。随访止于2011年6月30日,随访时间为12~102个月。

2. 主要试剂:单克隆抗体:CD20(鼠抗人,1:350),CD10(鼠抗人,1:50),bcl-6(鼠抗人1:100),MUM-1(鼠抗人1:100),Ki-67(鼠抗人1:150),以上抗体均购自北京中杉金桥公司。

3. 方法:根据WHO(2008版)造血与淋巴组织肿瘤分类标准,结合形态学表现及免疫表型检测结果,本组94例均为原发结外DLBCL。免疫组织化学检测:94例标本均经4%中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,行4 $\mu$ m连续切片。采用EnVision法进行CD20、CD10、bcl-6、MUM-1和Ki-67(均为工作液)标记。根据CD10、bcl-6、MUM-1的表达结果,参照Hans等<sup>[6]</sup>的分型原则将其分为生发中心B细胞型(GCB型)和非生发中心B细胞型(non-GCB型)。将已知阳性组织切片作为阳性对照,用PBS代替一抗作为阴性对照。阳性结果以阳性细胞数 $\geq 30\%$ 为阳性, $< 30\%$ 为阴性。疗效评价标准:完全缓解(CR):肿瘤完全消失并至少维持4周以上。部分缓解(PR):肿瘤病灶最大径及其最

大垂直径(两径)的乘积减少50%以上,并维持4周以上,无新的病变出现。稳定(SD):肿瘤病灶最大垂直径(两径)的乘积减少50%以下或增大25%以下,无新的病变出现。进展(PD):肿瘤病灶最大垂直径(两径)的乘积增大25%以上或有新的病变出现。

4. 统计学分析:采用SPSS 16.0软件进行数据处理。生存曲线绘制采用乘积极限法(Kaplan-Meier法),单因素生存分析采用对数秩检验(Log-rank检验),多因素生存分析采用Cox比例风险回归模型。

## 结 果

1. 临床情况:94例患者的年龄为15~81岁,中位年龄62岁。病程2~40个月,中位病程6个月。男女比例为1.6:1。本组患者中,以胃肠道受累为主,有39例(41.5%),其中结肠15例(16.0%),胃11例(11.7%),回盲部9例(9.6%),小肠、阑尾各2例(2.1%)。其次包括骨骼10例(10.6%),鼻咽部、甲状腺各6例(6.4%),牙龈、睾丸各5例(5.3%),脑组织、舌根部、腮腺、乳腺、卵巢各3例(3.2%)。皮肤、口颊部、肺、肾上腺、腹膜、腰椎、髂窝、股四头肌各1例(1.1%)。据Ann Arbor分期:50例(53.2%)为I~II期,44例(46.8%)为III~IV期。ECOG体力状态评分:68例(72.3%) $\leq 1$ 分,26例(27.7%) $\geq 2$ 分。44例(46.8%)有血清LDH水平升高( $\geq 250$  U/L)。IPI评分:50例(53.2%) $\leq 2$ 分,44例(46.8%) $\geq 3$ 分。34例(36.2%)有B症状,26例(27.7%)为多部位发病或累及。

2. 免疫组化特点及免疫表型:94例(100%)肿瘤细胞均表达B细胞抗原CD20(图1);肿瘤细胞分型标记:37例(39.4%)表达CD10(图1C)、68例(72.3%)表达bcl-6(图1D)、42例(45.7%)表达Mum-1(图1E),Ki-67阳性指数25%~95%(图1F),中位数为80%,65例(69.1%) $< 90\%$ ,29例(30.9%) $\geq 90\%$ 。根据Hans分型原则,本组病例中53.2%(50/94)为GCB型,46.8%(44/94)为non-GCB型。

3. 治疗与疗效:本组病例的治疗包括单纯手术、单纯化疗、手术+化疗、化疗+放疗、手术+化疗+放疗和其他对症支持治疗,化疗方案为环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(CHOP方案)或利妥昔单抗(R)-CHOP,疗程2~15个周期不等。单纯手术10例(10.6%),单纯CHOP化疗32例(34.0%)(其中有5例加放疗),手术+CHOP化疗42例(44.7%)(其中有6例加放疗),手术+R-CHOP化疗8例(8.5%),单纯R-CHOP 2例(2.1%),无单纯放疗。

94例中70例死亡,余24例存活。生存时间为12

~102个月,中位生存时间(median survival time, MST)和平均生存时间分别为45个月(95% CI:37~53个月)和53个月(95% CI:46~60个月)。2、3和5年总体生存率(OS)分别为71.3%、61.7%和36.2%(图2)。GCB型2、3和5年OS分别为78.0%、70.0%和48.0%,non-GCB型2、3和5年OS分别为63.6%、52.3%和22.7%;GCB型和non-GCB型MST分别为56个月(95% CI:26~86个月)和40个月(95% CI:25~55个月)(图3)。对接受化疗患者依据化疗结果进行疗效评价,CR 60例(63.8%),PR 15例(16.0%),SD 10例(10.6%),PD 9例(9.6%)。本组病例中74例接受CHOP治疗方案患者的2、3和5年OS分别为70.3%、60.8%和37.8%,其中接受手术者和未接受手术者的MST分别为56个月(95% CI:39~73个月)和45个月(95% CI:24~66个月)。10例接受R-CHOP治疗方案患者的2、3和5年生存率分别为100%、80%和60%。

4. 生存分析:对Hans分型、Ann Arbor分期、结外病变数量( $\geq 2$ 个)、有无B症状、ECOG评分、IPI评分( $\geq 3$ )、化疗采用Log-rank检验进行单因素预后分析,均为 $P < 0.05$ ,差异均有统计学意义。对性别、年龄( $\geq 60$ 岁)、LDH水平、有无手术、化疗方案(CHOP、R-CHOP)采用对数秩检验(Log-rank检验)进行单因素预后分析,均为 $P > 0.05$ ,差异均无统计学意义(表1)。

以免疫分型和单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素[Hans分型、Ann Arbor分期、结外病变数量( $\geq 2$ 个)、有无B症状、ECOG评分、IPI评分( $\geq 3$ )、化疗]为自变量,患者的状态和生存时间为应变量,采用满足条件逐步前进法进行回归分析。采用Cox回归方程拟合结果的 $\chi^2$ 检验,结果提示,Hans分型、结外病变数量、IPI评分、化疗是原发结外DLBCL患者独立预后因素。Hans分型、结外病变数量、IPI评分、化疗与否的回归系数为正值,提示四者为原发结外DLBCL患者死亡危险因素,即non-GCB型较GCB型死亡风险高,高IPI评分、结外病变数量 $\geq 2$ 个及未化疗死亡风险更大(表2)。

## 讨 论

本组男、女发病无明显差异,中老年人多见,临床分期无明显差异,约46.8%的患者LDH水平高于正常上限。肿瘤可发生于任何部位,以胃肠道受累为主(41.5%)。

Alizadeh等<sup>[7]</sup>首先通过对基因表达谱结果的聚类分析提出了DLBCL可分为两型,即GCB型和ABC型,二者的5年OS分别为76%和16%,差异有统计学意义。自Hans分型建立以来,国内外越来越多地将其用

表1 94例原发结外DLBCL患者的单因素生存分析

项目	例数	2年生 存率(%)	3年生 存率(%)	5年生 存率(%)	$\chi^2$ 值	P 值
Hans 分型					8.700	0.003
GCB 型	50	78.0	70.0	48.0		
non-GCB 型	44	63.6	52.3	22.7		
性别					2.029	0.154
男	58	63.8	51.7	31.0		
女	36	83.3	77.8	44.4		
年龄					1.160	0.282
<60 岁	36	80.6	72.2	41.7		
$\geq 60$ 岁	58	65.5	55.2	32.8		
分期					15.294	0.000
I ~ II	50	82.0	78.0	50.0		
III ~ IV	44	59.1	43.2	20.5		
累及结外数量					10.299	0.001
<2 个	68	77.9	73.5	44.1		
$\geq 2$ 个	26	53.8	30.8	15.4		
LDH					1.609	0.205
正常	50	78.0	76.0	40.0		
升高	44	63.6	45.5	31.8		
A/B 症状					16.313	0.000
A	60	81.7	78.3	46.7		
B	34	52.9	32.4	17.6		
ECOG 评分					13.646	0.000
0~2 分	68	77.9	75.0	44.1		
3~4 分	26	53.8	26.9	15.4		
IPI 评分					12.497	0.000
0~2 分	50	86.0	86.0	52.0		
3~5 分	44	54.5	34.1	18.2		
CHOP 方案组					0.451	0.502
非手术	32	68.8	56.3	31.3		
手术	42	71.4	64.3	42.9		
手术与否					0.145	0.703
非手术	34	70.6	58.8	29.4		
手术	60	71.7	63.3	40.0		
化疗与否					13.884	0.000
化疗组	84	73.8	66.7	40.5		
未化疗	10	50.0	20.0	0.00		
化疗					1.339	0.247
CHOP 组	74	70.3	64.9	37.8		
R-CHOP 组	10	100	80.0	60.0		

表2 多种因素对原发结外 DLBCL 患者生存状态影响的分析

预后因素	回归系数	$\chi^2$ 值	P 值	风险比	95% CI
Hans 分型	0.758	6.351	0.012	2.133	1.183 ~ 3.845
结外病灶数量	0.823	6.182	0.013	2.278	1.190 ~ 4.360
IPI 评分	1.066	8.704	0.003	2.904	1.430 ~ 5.895
化疗与否	1.168	5.562	0.018	3.216	1.218 ~ 8.489

于对 DLBCL 行免疫分型,但 Hans 分型对 DLBCL 预后判断的价值仍存争议。有学者认为 non-GCB 型 DLBCL 比 GCB 型预后差<sup>[8-9]</sup>,也有学者认为 non-GCB 型和 GCB 型 DLBCL 在预后上并无明显差别<sup>[10-12]</sup>。本组原发结外患者中,GCB 型 50 例,non-GCB 型 44 例,两者的 MST 分别为 56 个月(95% CI:26~86 个月)和 40 个月(95% CI:25~55 个月),5 年 OS 分别为 48.0% 和 22.7%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.700, P = 0.003$ )。多因素分析中,Hans 分型有统计学意义( $\chi^2 = 6.351, P = 0.012$ ),可作为独立的预后因素。这个结论提醒我们是否应在未来的临床工作中重视免疫学分型,并根据不同的免疫学亚型采取不同的治疗策略。

IPI 作为判断以 DLBCL 为代表的侵袭性淋巴瘤患者的预后指标,并指导治疗方案的选择,它在原发结外 DLBCL 患者的转归中仍发挥重要作用。本组患者中,IPI 评分 $\geq 3$ 分者有 44 例,经 Log-rank 检验提示,IPI 评分 $\leq 2$ 分者 2、3、5 年 OS(86.0%、86.0%、52.0%)优于 IPI 评分 $\geq 3$ 分者(54.5%、34.1%、18.2%)( $\chi^2 = 12.497, P = 0.000$ ),两者的 MST 分别为 60 个月(95% CI:48~72 个月)和 24 个月(95% CI:17~31 个月)。多因素分析中,IPI 评分有统计学意义( $\chi^2 = 8.704, P = 0.003$ ),可作为独立的预后因素。

结外受侵部位数目作为 IPI 评分的一个重要组成部分,在本组试验中也体现了统计学意义。有 26 例(27.7%)为多部位发病或累及,Log-rank 检验提示,结外累及一处者 2、3、5 年 OS(77.9%、73.5%、44.1%)优于多部位发病或累及者(53.8%、30.8%、15.4%)( $\chi^2 = 10.299, P = 0.001$ ),两者的 MST 分别为 50 个月(95% CI:39~61 个月)和 24 个月(95% CI:15~33 个月)。多因素分析中,结外累及数量可作为独立的预后因素( $\chi^2 = 8.704, P = 0.003$ )。Radic 等<sup>[13]</sup>在原发胃肠道淋巴瘤分析中提出,LDH 水平可作为独立的预后因素。本组研究中,年龄、临床分期、LDH 水平与患者预后无关,差异无统计学意义。造成差异的原因可能如下:(1)单因素分析中其他因素(IPI、化疗、手术和临床分期等)干扰了 LDH 水平对预后的影响;(2)本组病例时间跨度较长,治疗方面可能有比较大的差异,可能对 OS 有一定的影响;(3)个体化差异。因此,LDH 与原发

结外 DLBCL 预后的关系有待进一步的研究和探讨。

本组病例多数患者接受手术和(或)化疗,化疗组的预后优于非化疗组,且有统计学差异。手术组预后与非手术组预后无统计学差异,仅化疗为本组原发结外 DLBCL 患者的独立预后因素。CHOP、R-CHOP 方案为 DLBCL 的一线治疗方案,利妥昔单抗的联合运用显著提高了其疗效。Leopardo 等<sup>[14]</sup>对 60 例原发胃 DLBCL 进行研究,CHOP 方案组的 CR、5 年无病生存率(EFS)和 OS 分别为 76.6%、73.3% 和 63.3%,R-CHOP 方案组的 CR、5 年 EFS 和 OS 均为 100%。Jang 等<sup>[15]</sup>对 72 例原发结外 DLBCL 进行研究,认为他们不能从 R-CHOP 方案中获益,R-CHOP 方案组的 CR(68% vs. 75%,  $P = 0.57$ )和 5 年 EFS(88% vs. 88%,  $P = 1.00$ )与 CHOP 方案组无明显统计学差异。本研究采用 R-CHOP 方案化疗者的 2、3 和 5 年 OS 分别为 100%、80% 和 60%,CHOP 方案化疗者的 2、3 和 5 年 OS 分别为 70.3%、64.9% 和 37.8%,MST 分别为 66 个月(95% CI:54~78 个月)和 50 个月(95% CI:42~58 个月),差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.339, P = 0.247$ ),但存在 R-CHOP 组生存率高于 CHOP 组的趋势。R-CHOP 方案化疗者预后比国外报道差,究其原因如下:(1)本组患者年龄较大;(2)本组患者使用 R-CHOP 方案者较少(10 例);(3)化疗不规范(国际标准化疗方案为至少 6 个疗程,本组病例大部分患者未达 6 个疗程);(4)部分患者因随访终止而截尾,其生存时间计算不完整。

原发结外 DLBCL 主要累及结外病灶,作为可手术切除的病灶,手术的作用不可避免的被引入争论。本研究我们对手术的影响进行了单独评判,结果显示,手术对原发结外 DLBCL 患者的预后无显著性影响。本组手术组患者的生存率与非手术组其平均生存时间分别为 54 和 48 个月。CHOP 方案化疗组中化疗+手术者的生存率与单纯化疗者无明显差异,MST 分别为 56 个月(95% CI:39~73 个月)和 45 个月(95% CI:24~66 个月)( $\chi^2 = 0.145, P = 0.703$ )。对于原发胃肠道的淋巴瘤而言,在国际上存在两种相悖的观点:一是手术可提高胃肠道淋巴瘤患者的生存率并延长生存时间,同时可降低肿瘤负荷,提高术后放、化疗疗效,并改善患者的一般状况<sup>[16]</sup>;而另一种观点则认为手术+化疗和单纯化疗相比较,患者的生存率和生存时间并无明显差别,手术不作为首选治疗方案,而在有穿孔、出血和梗阻等并发症时才选择<sup>[17-18]</sup>。手术对原发结外 DLBCL 患者的预后尚需前瞻性随机化的研究,对这类淋巴瘤的预后和转归进行进一步的探索。

综上所述,本研究提示 Hans 分型、结外病变数量、IPI 评分、化疗是原发结外 DLBCL 患者独立预后因素,

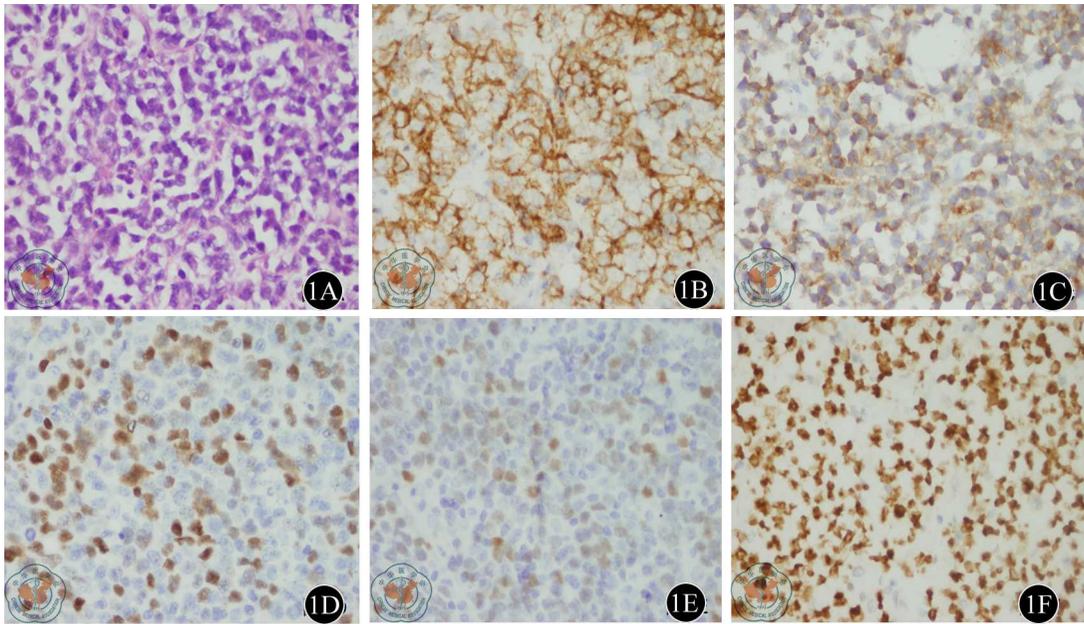


图1 1A: 原发结外弥漫大B细胞淋巴瘤 (HE ×400); 1B: CD20阳性 (EnVision法 ×400); 1C: CD10阳性 (EnVision法 ×400); 1D: bcl-6阳性 (EnVision法 ×400); 1E: Mum-1阳性 (EnVision法 ×400); 1F: Ki-67阳性表达 (EnVision法 ×400)

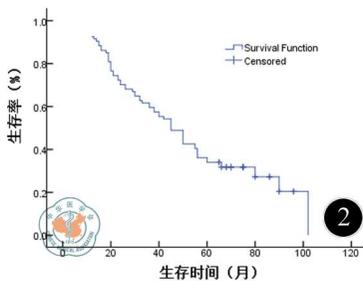


图2 94例原发结外DLBCL患者生存曲线

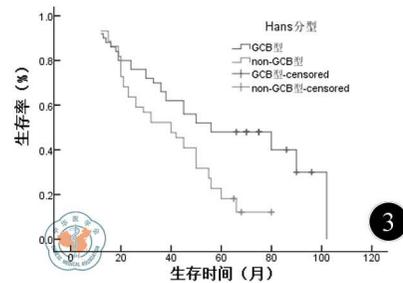


图3 GCB和non-GCB型原发结外DLBCL患者生存曲线

同时手术和 R-CHOP 方案对这类患者的预后作用还有待进一步前瞻性的研究。今后原发结外 DLBCL 的治疗方向将趋向于个体化,根据患者的临床特征、分子生物学分类及 IPI 等因素制定恰当的治疗方案将会有助于提高临床疗效。

### 参 考 文 献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
- [2] Chen WL, Tsai WC, Chao TY, et al. The clinicopathological analysis of 303 cases with malignant lymphoma classified according to the World Health Organization classification system in a single institute of Taiwan. Ann Hematol, 2010, 89:553-562.
- [3] Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, et al. BCL2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol, 2006, 24:961-968.
- [4] Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105:13520-13525.
- [5] Senff NJ, Zoutman WH, Vermeer MH, et al. Fine-mapping chromosomal loss at 9p21: correlation with prognosis in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. J Invest Dermatol, 2009, 129: 1149-1155.
- [6] 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. Blood, 103:275-282.
- [7] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature, 2000, 403:503-511.
- [8] Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. Blood, 2007, 109:4930-4935.
- [9] Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin Cancer Res, 2009, 15:5494-5502.
- [10] Fu K, Weisenburger DD, Choi WW, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol, 2008, 26:4587-4594.
- [11] Luo DL, Liu YH, Zhuang HG, et al. Immunophenotypes and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: a study of 500 cases. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2011, 40:235-239.
- [12] Kim MK, Bae SH, Bae YK, et al. Biological Characterization of Nodal versus Extranodal Presentation of Diffuse Large B-Cell Lymphoma using Immunohistochemistry. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011.
- [13] Radic-Kristo D, Planinc-Peraica A, Ostojic S, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in adults: clinicopathologic and sur-

- vival characteristics. Coll Antropol, 2010, 34:413-417.
- [14] Leopardo D, Di Lorenzo G, De Renzo A, et al. Efficacy of rituximab in gastric diffuse large B cell lymphoma patients. World J Gastroenterol, 2010, 16:2526-2530.
- [15] Jang G, Yoon DH, Kim S, et al. Addition of rituximab to the CHOP regimen has no benefit in patients with primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma. Korean J Hematol, 2011, 46:103-110.
- [16] Ruskoné-Fourmestraux A, Aegerter P, Delmer A, et al. Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. Groupe d' Etude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology, 1993, 105:1662-1671.
- [17] Binn M, Ruskone-Fourmestraux A, Lepage E, et al. Surgical resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone: comparison of two strategies to treat diffuse large B-cell gastric lymphoma. Ann Oncol, 2003, 14:1751-1757.
- [18] Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. Ann Surg, 2004, 240:44-50.

(收稿日期:2012-02-08)

(本文编辑:梁雷)

青晓艳,姚文秀,徐义全,等. 原发结外弥漫大B细胞淋巴瘤的免疫分型及其与预后的关系[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(17):5073-5078.

