

# CD38 表达在侵袭性 B 细胞淋巴瘤诊断中的价值

朱明霞<sup>1</sup> 万文丽<sup>1</sup> 洪韞<sup>1</sup> 李敏<sup>2</sup> 胡凯<sup>1</sup> 王艳芳<sup>1</sup> 克晓燕<sup>1</sup> 景红梅<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨 CD38 表达在侵袭性 B 细胞淋巴瘤诊断和鉴别诊断中的意义。**方法:**应用多参数流式细胞术检测 102 例初发侵袭性 B 细胞淋巴瘤[主要包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)73 例、Burkitt 淋巴瘤 7 例和高级别 B 细胞淋巴瘤 22 例]患者淋巴结或骨髓标本中流式免疫标记物的表达情况,比较 CD38 在各组患者肿瘤细胞上表达水平的差异,分析其在侵袭性 B 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的特点。**结果:**3 组患者肿瘤细胞膜表面 CD5、CD19<sup>dim</sup>、CD20<sup>dim</sup>和 CD45<sup>dim</sup>表达水平差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),CD10 表达水平以及缺乏免疫蛋白轻链表达差异有统计学意义( $P = 0.029$ ,  $P = 0.043$ );将 DLBCL 分为 MYC-R<sup>+</sup>和 MYC-R<sup>-</sup>患者,CD38<sup>+</sup>、CD38<sup>++</sup>和平均荧光强度在 DLBCL MYC-R<sup>+</sup>、DLBCL MYC-R<sup>-</sup>、Burkitt 淋巴瘤和双重/三重打击淋巴瘤 4 组患者肿瘤细胞表达水平差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),CD38<sup>+</sup>在诊断这 4 组侵袭性 B 细胞淋巴瘤时除 DLBCL MYC-R<sup>+</sup>外特异性可达 100%,但敏感性较低;CD38<sup>++</sup>诊断 DLBCL MYC-R<sup>+</sup>时特异性可达 100%,敏感性低至 13%,而诊断 Burkitt 淋巴瘤和双重/三重打击淋巴瘤时敏感性则明显升高(分别为 86%和 79%)。**结论:**CD38 不同表达水平在侵袭性 B 细胞淋巴瘤鉴别诊断中具有重要作用,尤其 CD38 高表达可以及时准确地早期诊断双重/三重打击淋巴瘤,对临床治疗具有指导意义。

**[关键词]** CD38;侵袭性 B 细胞淋巴瘤;多参数流式细胞术;双重/三重打击淋巴瘤

**doi:**10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.008

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** A

## Bright CD38 expression by flow cytometric analysis in diagnosis of aggressive B cell lymphomas

ZHU Mingxia<sup>1</sup> WAN Wenli<sup>1</sup> HONG Yun<sup>1</sup> LI Min<sup>2</sup> HU Kai<sup>1</sup>  
WANG Yanfang<sup>1</sup> KE Xiaoyan<sup>1</sup> JING Hongmei<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China; <sup>2</sup>Department of Pathology, Peking University Third Hospital, Beijing)

Corresponding author: JING Hongmei, E-mail: hongmei\_jing@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the expression level and clinical significance of CD38 in the diagnosis of aggressive B cell lymphomas. **Method:** Several cytometric markers were detected in the lymph nodes and bone marrows by flow cytometry in 102 newly diagnosed aggressive B cell lymphoma patients, including 73 patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 7 patients with Burkitt lymphoma (BL) and 22 patients with high-grade B cell lymphoma. We compared the expression levels of CD38 on the lymphoma cells in each group, and further analyzed the significance of CD38 expression in the differential diagnosis among aggressive B cell lymphomas. **Result:** Of the flow cytometric parameters assessed, the expression levels of CD5<sup>+</sup>, CD19<sup>dim+</sup>, CD20<sup>dim+</sup> and CD45<sup>dim+</sup> showed no statistically significant differences among three groups ( $P > 0.05$ ). Significant differences were observed in expression of CD10<sup>+</sup> and lacking surface immunoglobulin light chain among these three groups ( $P = 0.029$ ,  $P = 0.043$ ). Bright CD38 expression (CD38<sup>+</sup>), very bright CD38 expression (CD38<sup>++</sup>) and median fluorescence intensity of CD38 showed statistically significant differences among four groups including DLBCL MYC-R<sup>+</sup>, DLBCL MYC-R<sup>-</sup>, BL and DHL/THL patients. CD38<sup>+</sup> diagnosed these aggressive B cell lymphomas except for DLBCL MYC-R<sup>+</sup> with very high specificities (100%) and very low sensitivities. The specificity of CD38<sup>++</sup> in the diagnosis of DLBCL MYC-R<sup>+</sup> was 100% and the sensitivity was low to 13%, while CD38<sup>++</sup> was a significant diagnostic biomarker associated with BL and DHL/THL with higher sensitivities (86% and 79%, respectively). **Conclusion:** Different expression levels of CD38 could play an important role in the differential diagnosis among aggressive B cell lymphomas, especially bright CD38 expression (CD38<sup>+</sup>) might early and accurately diagnose DHL/THL and help to guide clinical treatment.

**Key words** CD38; aggressive B cell lymphomas; multiparameter flow cytometry; double/three hit lymphomas

<sup>1</sup> 北京大学第三医院血液科(北京,100191)

<sup>2</sup> 北京大学第三医院病理科

通信作者:景红梅,E-mail:hongmei\_jing@163.com

侵袭性 B 细胞淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤中发病率最高的一大类疾病,主要包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、Burkitt 淋巴瘤(BL)和高级别 B 细胞淋巴瘤(HGBL)。不管是 MYC 蛋白表达上调还是 MYC 基因重排(MYC-R)的侵袭性 B 细胞淋巴瘤,均具有高度侵袭的生物学行为,治疗效果较差,临床预后不良,因此尽早、迅速而准确地进行早期诊断对指导临床治疗和预后评估具有重要的意义。国外研究发现具有 MYC 基因重排的成熟 B 细胞淋巴瘤表达较高水平 CD38<sup>[1]</sup>,CD38 是一种跨膜蛋白,参与细胞黏附和信号转导;国内尚未见 CD38 表达水平在侵袭性 B 细胞淋巴瘤中是否具有意义的相关报道。本研究回顾性分析 DLBCL、BL 和 HGBL 3 组淋巴瘤中 CD38 蛋白的表达水平,综合其他免疫表型特点,探讨 CD38 在侵袭性 B 细胞淋巴瘤诊断及鉴别诊断中的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选择 2016-01—2019-05 收住我院血液科门诊的 102 例初发侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者(DLBCL、BL 和 HGBL)为研究对象,依据世界卫生组织 2008 年诊断标准和 2016 年修订标准确诊,病理结果均经北京大学第三医院淋巴瘤实验室 2 位不同病理医师复核。记录患者相关临床数据。标本采集分为淋巴结穿刺或活检标本 64 例(包括 3 例反应增生性淋巴结)标本,组织穿刺标本 12 例,经肝素抗凝的骨髓穿刺标本 36 例。本研究患者共 102 例,但送检的阳性标本中有 7 例患者既有淋巴结,也有骨髓累及;64 例淋巴结标本中有 3 例最后诊断不是淋巴瘤患者的穿刺物。

### 1.2 方法

**1.2.1 流式细胞术检测** 不同标本制备如下:将活检的淋巴结或活组织标本剪碎后充分碾磨,加适量 PBS,经 200 目筛网过滤,制备成单细胞悬液,计数调整细胞浓度后待测;骨髓标本制备无需特殊处理。采用直接免疫荧光标记法进行抗体标记,所有抗体均购自美国 Becton Dickinson 公司,抗体组合为 Kappa-FITC/Lambda-PE/CD19-PerCP-Cy5.5/CD10-PE-Cy7/CD38-APC/CD20-APC-Cy7/CD5-BV421/CD45-V500。用 FACS Canto<sup>TM</sup> II 型细胞流式仪、FACS Diva 软件获取并分析至少 10 000 个细胞,通过 CD45/侧向散射光强度(SSC)和 CD19/SSC 联合设门识别 B 淋巴细胞,并计算该群中各抗原的阳性表达率,阳性率 $\geq 20\%$ 判断为该抗原表达阳性。以平均荧光强度(MFI)将 CD38 表达水平定义为 CD38<sup>++</sup>(MFI $> 1 500$ )和 CD38<sup>+</sup>( $500 < \text{MFI} < 1 500$ )。

**1.2.2 免疫组织化学染色** 病理标本进行常规石

蜡包埋、切片,采用 EnVision 二步法进行免疫组织化学染色。MYC、Bcl-2、Bcl-6、CD20、CD21、CD79a、PAX5、CD3、CD5、CD10 和 Ki-67 单抗均购自福州迈新生物技术开发有限公司,MUM-1 购自丹麦 Dako 公司。MYC 和 Bcl-2 阳性细胞比例 $\geq 50\%$ 判断为阳性表达,其余则阳性细胞比例 $\geq 30\%$ 判断为阳性。

**1.2.3 荧光原位杂交技术(FISH)检测** 经中性甲醛固定的石蜡切片,脱蜡后在蒸馏水中煮片,经胃蛋白酶消化、系列乙醇脱水后气干过夜。应用双色断裂点分离探针 MYC、Bcl-6、Bcl-2,具体方法参照探针说明书。通过 Isis 系统进行判读,每个标本计数 200 个分散良好的肿瘤细胞, $> 5\%$ 肿瘤细胞出现信号分离则判断为阳性。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计软件包进行数据分析。对患者的临床特征及实验室检查数据用描述性统计方法统计,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;分类变量以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验或直接计算概率法(Fisher's exact test)比较侵袭性淋巴瘤的临床特征和流式免疫表型特征。诊断指标的敏感性和特异性按下列公式计算:敏感性=真阳性/(真阳性+假阴性);特异性=真阴性/(真阴性+假阳性)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的临床特征

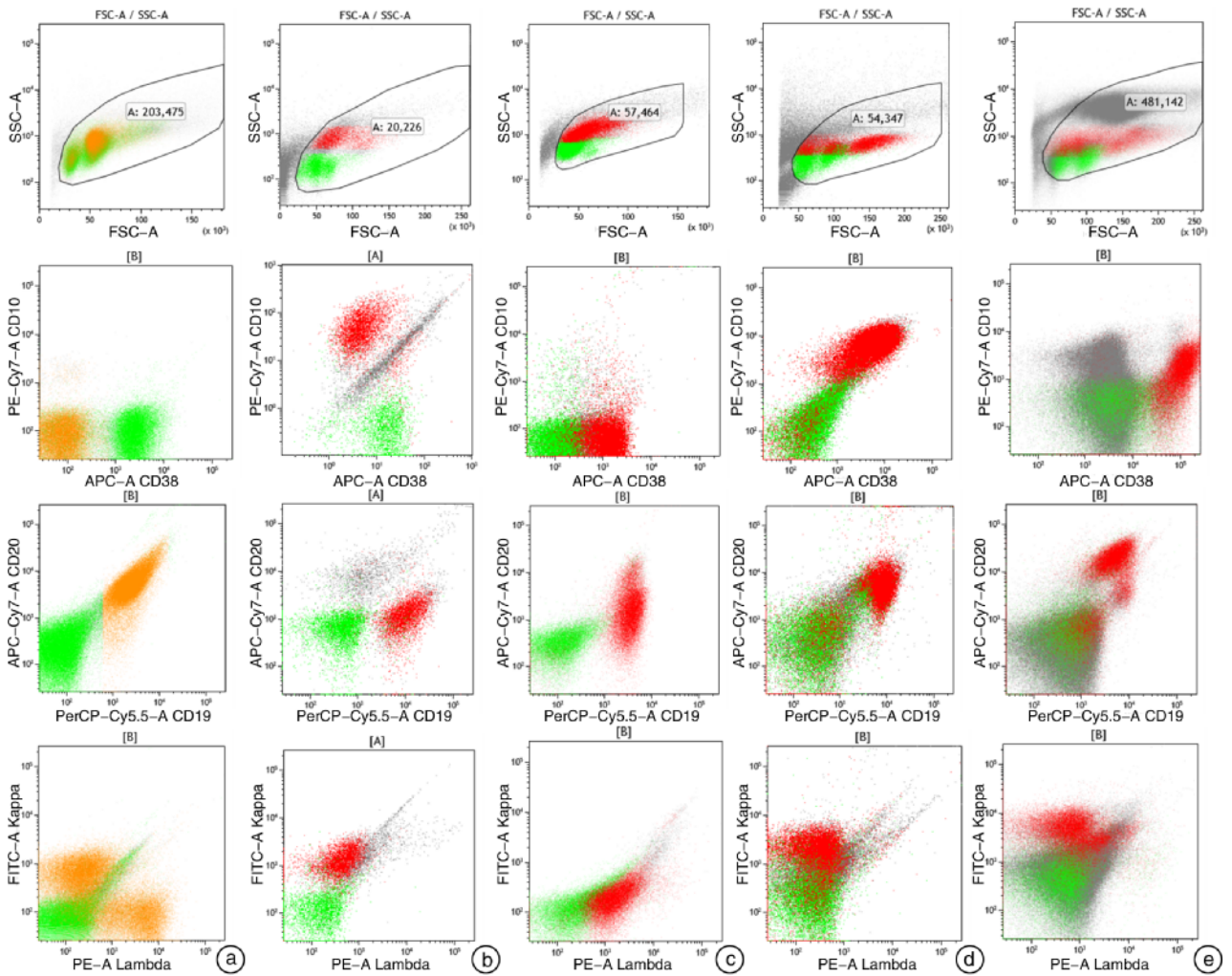
102 例初诊侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者中,男 60 例,女 42 例;年龄 $\geq 60$  岁 55 例, $< 60$  岁 47 例,中位年龄 64(25~81)岁。所有患者均具有较高的增殖指数(Ki-67 均值为 80%)。Ann Arbor 分期 I~II 期 46 例,III~IV 期 56 例;按国际预后指数(IPI)评分分为低中危组(0~2 分)36 例和中高危组(3~5 分)66 例。根据免疫组织化学和 FISH 结果,本组研究对象包括 DLBCL 73 例,BL 患者 7 例,HGBL 患者 22 例,其中包括 DHL-BCL2 患者 9 例,DHL-BCL6 患者 5 例。3 组患者在年龄分布和 MYC 基因重排方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),BL 发病年龄显著低于其他两组患者,其中 DLBCL 患者中仅有 8 例 MYC-R 阳性,HGBL 患者中 19 例 MYC-R 阳性,而所有 BL 患者 MYC-R 均为阳性;3 组患者在性别、疾病分期、ECOG 评分、乳酸脱氢酶、结外受累数目、巨大包块、骨髓受累以及 IPI 评分方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 1。

### 2.2 侵袭性 B 细胞淋巴瘤的免疫表型特征分析

流式细胞术分析 3 组患者肿瘤细胞的免疫表型特点(图 1 和表 2),以反应性增生的淋巴结为对照组,BL 患者前向散射角(FSC)较小,DLBCL 和

表 1 侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征

临床特征				例(%)
	DLBCL (n=73)	HGB (n=22)	BL (n=7)	P 值
性别(男)	41(56)	15(68)	4(57)	0.345
年龄≥60 岁	42(58)	12(55)	1(14)	0.016
Ann Arbor 分期 III/IV	38(52)	14(64)	4(57)	0.277
ECOG 评分>1	56(77)	18(82)	6(86)	0.542
乳酸脱氢酶升高	60(82)	19(86)	6(86)	0.857
结外受累数≥2	55(75)	20(91)	5(71)	0.215
有骨髓累及	15(21)	5(23)	3(43)	0.108
IPI 评分				0.073
0~2	29(40)	5(23)	2(29)	
3~5	44(60)	17(77)	5(71)	
MYC-R	8(11)	19(86)	7(100)	0.001



a: 正常反应性增生淋巴结: 橙色细胞群表达 CD19, CD20, 不表达 CD10, CD38, 未见胞膜限制性轻链表达, 为正常成熟 B 细胞; b: 不具有 MYC 基因重排的 DLBCL 患者的脾脏穿刺组织: 红色细胞群表达 CD19, CD20<sup>dim</sup>, CD10, 不表达 CD38, 见胞膜限制性轻链 Kappa 表达, 为肿瘤性 B 细胞; c: 具有 MYC 基因重排的 DLBCL 患者的穿刺淋巴结: 红色细胞群表达 CD19, CD20<sup>dim</sup>, CD38, 不表达 CD10, 见胞膜限制性轻链 Lambda 表达, 为肿瘤性 B 细胞; d: DHL 患者的穿刺淋巴结: 红色细胞群表达 CD19, CD20, CD38<sup>+</sup>, CD10, 见胞膜限制性轻链 Kappa 表达, 为肿瘤性 B 细胞; e: BL 患者的骨髓: 红色细胞群表达 CD19, CD20, CD38<sup>++</sup>, CD10, 见胞膜限制性轻链 Kappa 表达, 为肿瘤性 B 细胞。

图 1 多参数流式细胞术分析侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者肿瘤细胞免疫表型

表 2 流式细胞术分析侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者各种基因亚型的免疫表型 例(%)

疾病类型	CD5 <sup>+</sup>	CD10 <sup>+</sup>	CD19 <sup>dim+</sup>	CD20 <sup>dim+</sup>	CD19/CD20 <sup>dim+</sup>	CD45 <sup>dim+</sup>	sIg <sup>-</sup>
DLBCL (n=73)	5(7)	24(33)	9(12)	18(25)	7(10)	50(68)	37(51)
MYC-R <sup>+</sup> (n=8)	3	5	6	6	6	5	3
MYC-R <sup>-</sup> (n=65)	2	19	3	12	1	45	34
BL (n=7)	0	7(100)	1(14)	1(14)	1(14)	5(71)	2(29)
HGBL (n=22)	1(5)	19(86)	4(18)	7(32)	3(14)	18(82)	10(45)
DHL (n=14)	1	12	3	5	2	15	7
THL (n=5)	0	5	1	2	1	2	1
NOS (n=3)	0	2	0	0	0	1	2
P 值	>0.05	0.029	0.675	0.241	0.812	0.723	0.043

HGBL 组患者 FSC 明显增大。3 组患者半数以上均见 CD45 表达强度减弱(68%、71% vs 82%, P=0.723), 仅有少数患者见 CD19 和 CD20 表达减弱, 3 组患者中出现 CD19 和 CD20 同时弱减弱发生率更低。CD5 阳性表达率差异在 3 组患者中未见统计学意义, 7%(5/73) DLBCL 患者 CD5 表达阳性, 其中 3 例是原发 CD5 阳性的 DLBCL, 2 例是慢性淋巴细胞白血病转化成 DLBCL, HGBL 组患者中仅 1 例 DHL 表达 CD5 阳性, BL 患者均不表达 CD5。来源于生发中心的 B 细胞表达 CD10, 所有 BL 患者均表达 CD10, HGBL 组 86%(19/22) 患者 CD10 呈阳性表达, 仅 33%(24/73) DLBCL 患者表达 CD10, 其中 2 例由滤泡淋巴瘤转化为 HGBL, 3 组患者中 CD10 阳性表达率差异有统计学意义 (P=0.029)。肿瘤性 B 细胞常以缺乏免疫球蛋白表面轻链表达或者限制性轻链表达为特征, 约 50% 的 DLBCL 和 HGBL 患者(51% vs 45%) 缺乏轻链表达, 而 BL 患者常以表达免疫球蛋白限制性轻链为多, 有 29% 缺乏轻链表达, 3 组患者之间差异有统计学意义 (P=0.043)。

2.3 CD38 在侵袭性 B 细胞淋巴瘤中的表达特征分析

流式细胞术检测 CD38 在肿瘤细胞中的表达情况(图 1 和表 3), 根据是否存在 MYC 重排进一步将 DLBCL 患者分为 MYC-R<sup>+</sup> 和 MYC-R<sup>-</sup> 组, 比较 4 组患者 CD38 表达水平的差异, 结果显示具有 MYC 重排的侵袭性淋巴瘤患者均不同程度地表达

CD38; 有 75%(6/8) MYC-R<sup>+</sup> 患者表达 CD38<sup>+</sup>, 仅 15%(10/65) MYC-R<sup>-</sup> 患者表达 CD38<sup>+</sup>, 4 组患者在 CD38<sup>+</sup> 表达水平上差异有统计学意义 (P=0.008); CD38<sup>++</sup> 在 BL 和 DHL/THL 患者中更多见(86% vs 79%), 仅 13%(1/8) DLBCL MYC-R<sup>+</sup> 患者表达 CD38<sup>++</sup>, 未见 DLBCL MYC-R<sup>-</sup> 患者表达 CD38<sup>++</sup>, 4 组患者在 CD38<sup>++</sup> 表达水平上差异有统计学意义 (P<0.001)。半定量分析 4 组患者肿瘤细胞表达 CD38 MFI 获得了相似的结果: DLBCL MYC-R<sup>+</sup> 患者 CD38 MFI 中位数显著高于 MYC-R<sup>-</sup> 患者(892 vs 413), BL 患者 CD38 MFI 中位数最高, DHL/THL 患者次之, CD38 MFI 中位数显著高于 DLBCL 患者, 4 组患者肿瘤细胞表达 CD38 MFI 差异有统计学意义 (P=0.003)。我们进一步分析在 4 种不同侵袭性 B 细胞淋巴瘤中表达水平具有显著差异的流式免疫标记物进行疾病诊断时的敏感性和特异性(表 4), 结果显示以 CD38<sup>+</sup> 诊断 DLBCL MYC-R<sup>-</sup>、BL 和 DHL/THL 患者特异性可达 100%, 而敏感性较低; 以 CD38<sup>++</sup> 诊断 DLBCL MYC-R<sup>+</sup> 患者特异性也可达 100%, 诊断 BL 和 DHL/THL 患者敏感性则分别为 86% 和 79%, 特异性分别为 57% 和 62%; CD10 在 DLBCL MYC-R<sup>+</sup>、BL 和 DHL/THL 患者中阳性表达的敏感性分别为 62.5%、100% 和 89%, 但特异性在 BL 患者中仅为 12%; CD38<sup>++</sup> 联合 CD10<sup>+</sup> 诊断时敏感性和特异性未见明显提高; 缺乏轻链表达在 4 组侵袭性 B 细胞淋巴瘤中敏感性和特异性均不高。

表 3 CD38 侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者各种基因亚型的流式免疫标志物的表达水平

疾病类型	CD38 <sup>+</sup>	CD38 <sup>++</sup>	CD38 MFI
DLBCL MYC-R <sup>+</sup> (n=8)	75%(6/8)	13%(1/8)	892(325~2082)
DLBCL MYC-R <sup>-</sup> (n=65)	15%(10/65)	0%(0/65)	413(127~1204)
BL (n=7)	14%(1/7)	86%(6/7)	3825(862~4302)
DHL/THL (n=19)	5%(1/19)	79%(15/19)	2164(622~3576)
P 值	0.008	<0.001	0.003

表 4 不同流式免疫标记物诊断侵袭性 B 细胞淋巴瘤的敏感性和特异性

标记物	DLBCL MYC-R <sup>+</sup>		DLBCL MYC-R <sup>-</sup>		BL		DHL/THL	
	敏感性	特异性	敏感性	特异性	敏感性	特异性	敏感性	特异性
CD38 <sup>+</sup>	75%	68%	15%	100%	14%	100%	5%	100%
CD38 <sup>++</sup>	13%	100%	—	—	86%	57%	79%	62%
CD10 <sup>+</sup>	62.5%	70%	29%	83%	100%	12%	89%	51%
CD38 <sup>++</sup> CD10 <sup>+</sup>	12.5%	100%	—	—	86%	55%	79%	62%
sIg <sup>-</sup>	37.5%	75%	52%	74%	29%	81%	42%	70%

### 3 讨论

由于 DHL/THL 多为生发中心 B 细胞 (GCB) 表型、具有较高的增殖指数 (Ki67) 和高表达 MYC 蛋白等特点<sup>[2-4]</sup>, 比其他成熟 B 细胞淋巴瘤具有更高侵袭性和耐药性, 故及时准确地鉴别 DHL/THL 尤为重要。多参数流式细胞术进行免疫表型分析是临床上重要的血液肿瘤诊断和疗效评价的工具之一<sup>[5-6]</sup>, 在检测抗原表达异常方面比石蜡切片免疫组织化学更敏感, 可以作为侵袭性 B 细胞淋巴瘤诊断和鉴别诊断的最初辅助手段。另外, 目前临床上对侵袭性淋巴瘤选择性进行 FISH 检测, 故往往会漏掉一些增殖指数不太高或 MYC 蛋白阳性率较低的重排病例, 此时多参数流式细胞术更具有较大的优势。

本研究中 HGB 和 BL 患者大多出现 MYC-R, 11% 的 DLBCL 患者具有 MYC-R, 与文献报道相似<sup>[7]</sup>。侵袭性 B 细胞淋巴瘤大部分患者均见 CD45 表达强度减弱<sup>[8]</sup>, CD45 表达强度与 MYC 基因易位是否存在相关性未见相关研究。3 组患者中有少部分出现不同程度 CD19 和 CD20 弱表达或 CD19 和 CD20 同时弱表达, 有研究 CD19 和 CD20 同时弱表达是 DHL/THL 区别于其他成熟 B 细胞淋巴瘤的高度特异性免疫表型特征<sup>[9]</sup>, 但本研究结果显示这一特征在 DLBCL、BL 和 HGB 患者之间差异并无统计学意义, 可见不适合用于侵袭性 B 细胞淋巴瘤的鉴别诊断。我们研究发现 CD10 和免疫球蛋白轻链这两个免疫标记物在 3 组病例中表达差异有统计学意义。BL 和 HGB 患者出现 CD10 阳性表达率较高, DLBCL 中 MYC-R<sup>+</sup> 患者表达 CD10 阳性率显著高于 MYC-R<sup>-</sup> 患者, 进一步研究分析 CD10 这一免疫标记物诊断的敏感性较高, 但特异性很差。近一半 DLBCL 和 HGBL 患者病例缺乏表面轻链的表达, 但在这些淋巴瘤的鉴别诊断中敏感性不高。因此, 应用流式细胞术诊断 DHL/THL 具有一定的局限性<sup>[10]</sup>, 敏感度和特异性均较高的免疫标记物才能在侵袭性 B 细胞淋巴瘤的鉴别诊断中发挥作用。

MYC 基因异常表达与 B 细胞淋巴瘤发生、发展、治疗和评估预后具有直接的关系<sup>[11-12]</sup>, 早期检

测患者是否具有 MYC 易位是启动合适化疗的关键, 通过病理石蜡切片组织化学或流式细胞术均可检测原位组织或液体中 MYC 蛋白的表达<sup>[13]</sup>。Maleki 等<sup>[1]</sup>首次报道用流式细胞术方法系统评价 CD38 表达模式可以预测患者具有 MYC 基因重排。Mandelker 等<sup>[14]</sup>进一步比较具有 MYC 重排和不具有 MYC 重排的 2 组 B 细胞淋巴瘤患者免疫表型特征, 流式细胞术结果显示 CD38 表达增强以及 CD45 表达减弱有助于携带 MYC 基因重排的 B 细胞淋巴瘤的鉴别诊断。本研究中 4 组患者在 CD38 表达强度的差异有统计学意义, 且 BL 和 DHL/THL 组病例 CD38 平均荧光强度较高, 可见 CD38 荧光强度与 MYC 蛋白表达存在相关性, 与文献报道结果相似<sup>[14]</sup>。大部分 BL 和 DHL/THL 患者的肿瘤细胞免疫表型为 CD38<sup>++</sup> CD10<sup>+</sup>, 分析这 2 种免疫标记物联合诊断的敏感性和特异性均不高, 而 CD38<sup>+</sup> 在 BL 和 DHL/THL 鉴别诊断时具有较高的特异性 (100%), 但 CD38<sup>++</sup> 在鉴别诊断时特异性并不高, 这与 Alsuwaidan 等<sup>[15]</sup>的研究结果并不一致, 他们认为 CD38<sup>very bright</sup> 诊断 DHL/THL 具有很高的特异性, CD38<sup>bright</sup> 诊断 DHL/THL 特异性为 83%, 其原因可能与本研究病例数远低于国外研究病例数有关。

本研究结果表明应用流式细胞术分析 CD38 荧光表达强度在侵袭性 B 细胞淋巴瘤鉴别诊断中具有重要作用, 能对 DHL/THL 准确及时做出早期诊断, 结合 FISH 检查进一步对患者进行危险分层、预后评估, 更好地指导临床治疗。今后的工作应扩大各组病例数, 深入研究 CD38 表达水平与患者临床结局的相关性, 为侵袭性 B 细胞淋巴瘤的靶向治疗提供依据。

### 参考文献

- [1] Maleki A, Seegmiller AC, Uddin N, et al. Bright CD38 expression is an indicator of MYC rearrangement[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50: 1054-1057.
- [2] Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expression in lymphoma: definition and treatment[J]. *Cancer*, 2018, 124: 4622-4632.
- [3] Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve

- first complete remission[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 2260–2267.
- [4] Bisso A, Sabò A, Amati B. MYC in germinal center-derived lymphomas; mechanisms and the therapeutic opportunities[J]. *Immunol Rev*, 2019, 288: 178–197.
- [5] 刘志伟, 郭桂凤, 韩泽平, 等. 流式细胞术在多发性骨髓瘤诊断中的应用研究[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9): 714–716.
- [6] 霍莹莹, 李艳. 流式细胞术对急性髓系白血病微小残留病的检测及研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(11): 878–881.
- [7] Ott G, Rosenwald A, Campo E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas; pathogenesis and classification[J]. *Blood*, 2013, 122: 3884–3891.
- [8] Kroft SH, Harrington A. Flow cytometry of B-cell neoplasms[J]. *Clin Lab Med*, 2017, 37: 697–723.
- [9] Roth CG, Gillespie-Twardy A, Marks S, et al. Flow cytometric evaluation of double/triple hit lymphoma [J]. *Oncol Res*, 2016, 23: 137–146.
- [10] Platt MY, DeLelys ME, Preffer FI, 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: 143–148.
- [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: 3360–3365.
- [12] 李洋, 赵倩, 马倩文, 等. R-EPOCH 在初治 MYC/Bcl-2 双表达弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的疗效分析[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(7): 517–520.
- [13] Alayed K, Schweitzer K, Awadallah A, et al. A multi-colour flow cytometric assay for c-MYC protein in B-cell lymphoma[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71: 906–915.
- [14] Mandelker DL, Dorfman DM, Li B, et al. Antigen expression patterns of MYC-Rearranged versus non-MYC-Rearranged B-cell lymphomas by flow cytometry[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55: 2592–2596.
- [15] Alsuwaidan A, Pirruccello E, Jaso J, et al. Bright CD38 expression by flow cytometric analysis is a biomarker for double/triple hit lymphomas with a moderate sensitivity and high specificity[J]. *Cytometry Part B Clin Cytom*, 2019, 96: 368–374.

(收稿日期: 2019-10-15)