

207 例原发性 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 临床病理特征和预后分析：一项淮海淋巴瘤 工作组多中心回顾性研究*

沈子园¹ 闫冬梅² 李炳宗³ 顾伟英⁴ 王飞⁴ 朱俊峰⁵ 朱太岗⁶ 贾韬⁷ 苗雨青⁸ 张颢⁹
于亮¹⁰ 王春玲¹⁰ 夏瑞祥¹¹ 刘沁华¹¹ 徐开林² 桑威² 张翠娟¹² 叶静静¹³

[摘要] 目的：探讨原发性 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(CD5⁺DLBCL)的临床病理特征和预后影响因素。方法：收集 2010 年 3 月—2021 年 8 月淮海淋巴瘤协作组中 11 家医疗中心确诊的 207 例 CD5⁺DLBCL 患者的临床资料。采用免疫组织化学方法分析患者的病理特征，基于 Cox 比例风险回归模型筛选 CD5⁺DLBCL 患者的预后影响因素。结果：207 例患者中男 102 例，女 105 例，中位年龄 61(24~90)岁，5 年总体生存率为 47.5%，Ann Arbor 分期Ⅲ/Ⅳ期 119 例(57.5%)，44 例(21.3%)出现中枢神经受累，MYC/BCL-2 双表达 95 例(45.9%)。采用 R-CHOP/R-CHOP-like 治疗方案、强化化疗方案和 CHOP/CHOP-like 治疗方案的患者间生存时间比较，差异均无统计学意义；接受 BTK 抑制剂泽布替尼治疗方案的患者生存时间明显优于未使用 BTK 抑制剂的患者(P=0.038)。Kaplan-Meier 分析结果表明，Ann Arbor 分期、ECOG 评分、IPI 评分和细胞起源影响患者的生存(P<0.05)。多因素分析结果提示，年龄、白蛋白和 ECOG 评分是预后的独立影响因素(P<0.05)。结论：CD5⁺DLBCL 患者具有独特的临床病理特征，年龄、白蛋白和 ECOG 评分是预后的独立影响因素。

[关键词] 原发性 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤；临床病理特征；预后分析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.010

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Clinicopathological features and prognosis of 207 patients with primary CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study of Huaihai Lymphoma Working Group

SHEN Ziyuan¹ YAN Dongmei² LI Bingzong³ GU Weiyong⁴ WANG Fei⁴
ZHU Junfeng⁵ ZHU Taigang⁶ JIA Tao⁷ MIAO Yuqing⁸ ZHANG Hao⁹
YU Liang¹⁰ WANG Chunling¹⁰ XIA Ruixiang¹¹ LIU Qinhua¹¹ XU Kailin²
SANG Wei² ZHANG Cuijuan¹² YE Jingjing¹³

(¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, 230032, China; ²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University; ³Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University; ⁴Department of Hematology, the First People's Hospital of Changzhou; ⁵Depart-

*基金项目：国家自然科学基金项目(No:82170182)；江苏省青年医学重点人才(No:QNRC2016791)；江苏省自然科学基金(No:BK20171181)；江苏省科技厅社会发展重点项目(No:BE2019638)

¹安徽医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系(合肥,230032)

²徐州医科大学附属医院血液科

³苏州大学附属第二医院血液科

⁴常州市第一人民医院血液科

⁵蚌埠医学院第一附属医院血液科

⁶安徽皖北煤电集团总医院血液科

⁷连云港市第一人民医院血液科

⁸盐城市第一人民医院血液科

⁹济宁医学院附属医院血液科

¹⁰淮安市第一人民医院血液科

¹¹安徽医科大学附属第一医院血液科

¹²山东大学齐鲁医院病理科

¹³山东大学齐鲁医院血液科

通信作者：叶静静，E-mail: yejingjing@sdu.edu.cn

引用本文：沈子园，闫冬梅，李炳宗，等. 207 例原发性 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床病理特征和预后分析：一项淮海淋巴瘤工作组多中心回顾性研究[J]. 临床血液学杂志，2022，35(9)：656-662. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.010.

ment of Hematology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College; ⁶Department of Hematology, Wanbei Coal Power Group General Hospital; ⁷Department of Hematology, the First People's Hospital of Lianyungang; ⁸Department of Hematology, Yancheng First People's Hospital; ⁹Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Jining Medical University; ¹⁰Department of Hematology, the First People's Hospital of Huaian; ¹¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; ¹²Department of Pathology, Qilu Hospital of Shandong University; ¹³Department of Hematology, Qilu Hospital of Shandong University)

Corresponding author: YE Jingjing, E-mail: yejingjing@sdu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the clinicopathological features and prognostic factors of primary CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma (CD5⁺ DLBCL). **Methods:** Clinical data of 207 patients with CD5⁺ DLBCL diagnosed in 11 medical centers in the Huaihai Lymphoma Working Group from March 2010 to August 2021 were collected. Immunohistochemical methods were used to analyze the pathological characteristics of patients, and Cox proportional risk regression model was used to screen the prognostic factors of CD5⁺ DLBCL patients. **Results:** The median age at diagnosis was 61 (24-90) years old, with 102 males and 105 females. The overall 5-year survival rate was 47.5%. One hundred and nineteen cases (57.5%) were Ann Arbor stage III/IV, 44 cases (21.3%) had central nervous system involvement, and 95 cases (45.9%) had MYC/BCL-2 double expression. There was no difference in survival among patients treated with R-CHOP/R-CHOP-like, intensive chemotherapy, or CHOP/CHOP-like, and patients treated with BTK inhibitor zanubrutinib had significantly better survival than those without BTK inhibitor ($P=0.038$). Kaplan-Meier analysis showed that Ann Arbor staging, ECOG score, IPI score and cell origin influenced survival ($P<0.05$). Multivariate analysis indicated that age, albumin and ECOG score were independent prognostic factors ($P<0.05$). **Conclusion:** CD5⁺ DLBCL patients have unique clinicopathological features, and age, albumin and ECOG score are independent prognostic factors.

Key words CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma; clinicopathological features; prognostic analysis

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是具有高度异质性的非霍奇金淋巴瘤,患者在临床表现、组织学特征、免疫表型、遗传学特点及预后等方面均表现出异质性^[1-3]。原发性CD5阳性(CD5⁺)DLBCL占DLBCL的5%~10%^[4-5],具有独特的临床病理特征,多发于老年女性,常伴有乳酸脱氢酶升高、B症状和中枢神经系统受累,有研究表明CD5⁺DLBCL患者的5年生存率约为40%^[6]。目前关于CD5⁺DLBCL患者预后影响因素的研究较少,且IPI预后体系还存在局限性。因此本研究回顾性收集淮海淋巴瘤协作组中11家医疗中心共计207例原发性CD5⁺DLBCL患者的临床资料及实验室检查数据,从而探索患者的临床病理特征及预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2010年3月—2021年8月淮海淋巴瘤协作组中11家医疗中心初诊为原发性CD5⁺DLBCL患者的临床病理资料,共207例。入选标准:符合2017版WHO淋巴造血系统肿瘤分类标准。排除标准:其他肿瘤相关疾病;特殊类型的DLBCL(原发胃肠道大B细胞淋巴瘤,原发中枢和原发睾丸大B细胞淋巴瘤以及原发纵隔大B细胞淋巴瘤)。

1.2 临床信息

收集患者的临床数据,包括年龄、性别、体质状态(ECOG评分)、Ann Arbor分期、B症状、白蛋

白、淋巴细胞计数、血小板计数、红细胞计数、血红蛋白、乳酸脱氢酶、骨髓侵犯和中枢神经系统受累及患者治疗方案等指标。

1.3 方法

所有标本用甲醛固定,石蜡包埋,切片,常规苏木精-伊红染色。形态学上,DLBCL分为中心母细胞型、免疫母细胞型和间变型。中心母细胞变异显示有大尺寸的细胞核,2~3个小核仁靠近核膜,肿瘤细胞中可见大、奇异、不规则的细胞。免疫母细胞亚型的特点是细胞质丰富,核仁位于中央,局部可见细胞质样分化。间变型细胞核多形性,类似于间变大细胞淋巴瘤的肿瘤细胞。

使用各自的抗体检测生物标志物CD5、MYC、BCL-2、BCL-6和Ki-67的表达。所有组织病理切片均至少由2名病理专家证实。CD5阳性判断标准:DLBCL,表达PanB标记(如CD20, PAX5, CD19等)的肿瘤细胞同时表达CD5(>20%)。确保阳性表达在肿瘤性B细胞上,肿瘤性大B细胞超过20%表达CD5(包括弱阳性表达),可认为CD5阳性。MYC、BCL-2和BCL-6表达基于免疫组织化学进行确定,分别按照截断值的40%、50%和50%进行判定。通过Hans分型确定生发中心来源(GCB)型或非生发中心来源(Non-GCB)型^[7]。

1.4 随访

通过查阅患者电子病历系统及纸质病史记录,确认患者住院治疗情况,对患者进行电话随访,随

访时间截至 2021 年 9 月。总生存期(overall survival, OS)定义为患者确诊 CD5⁺DLBCL 到任何原因死亡或随访结束之间的时间间隔。

1.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS 19.0 和 R 软件进行统计分析。两组间计量资料比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,计数资料组间比较采用 Pearson χ^2 检验。对连续变量采用 MaxStat 统计量的方法,以确定连续变量的最佳截断值。预后分析采用 Kaplan-Meier 曲线,组间比较使用 log-rank 检验,采用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

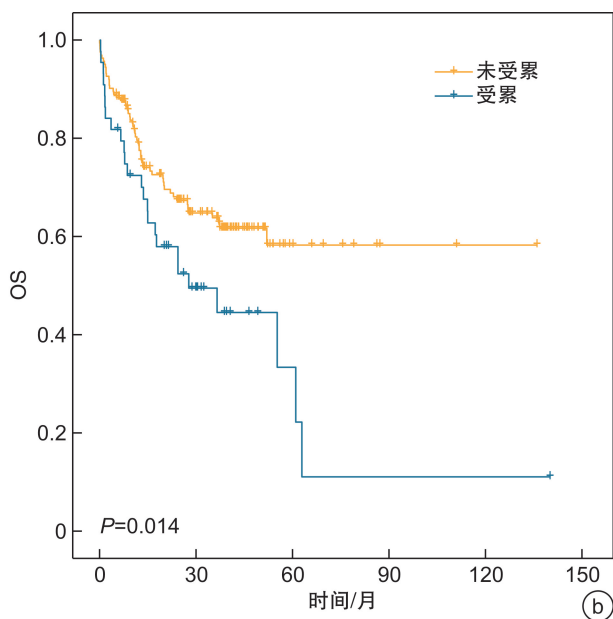
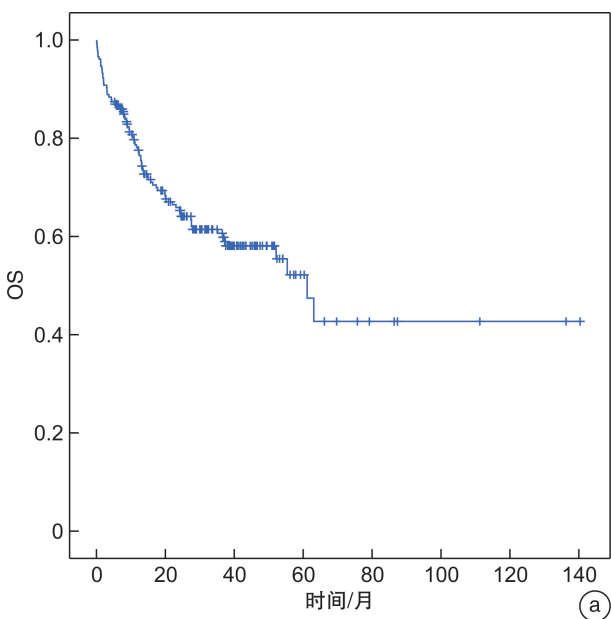
207 例 CD5⁺DLBCL 患者中男 102 例(49.3%),女 105 例(50.7%),中位年龄 61(24~90)岁,≤60 岁 100 例(48.3%),>60 岁 107 例(51.7%)。中位随访时间 38.6(95%CI 36.5~40.6)个月,截至末次随访时间,81 例患者死亡,病死率为 39.1%。59 例(28.5%)患者伴有 B 症状,80 例

(38.6%)患者乳酸脱氢酶水平升高(>240 U/L),26 例(12.6%)患者有大包块,47 例(22.7%)患者出现骨髓受累,44 例(21.3%)患者出现中枢神经系统受累,IPI 评分>2 分(中高危组/高危组)109 例(52.7%),ECOG<2 分 137 例(66.2%),Ann Arbor 分期 III/IV 期 119 例(57.5%)。

207 例 CD5⁺DLBCL 患者的中位生存时间为 61(95%CI 50~72)个月,5 年 OS 率为 47.5%(图 1a),44 例出现中枢神经系统受累的患者 5 年 OS 率仅为 33.4%(图 1b)。

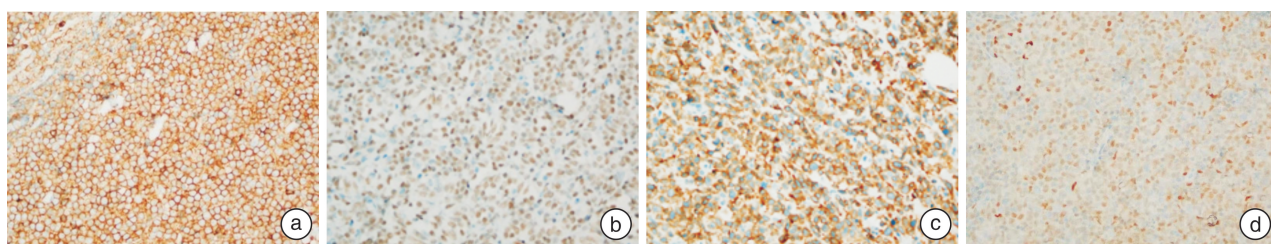
2.2 病理特征

MYC、BCL-2 和 BCL-6 表达基于免疫组织化学进行确定,分别按照截断值的 40%、50%和 50%进行判定。结果提示 207 例患者中 MYC、BCL-2 和 BCL-6 阳性患者分别为 72 例(34.8%)、145 例(70.0%)、120 例(58.0%)(图 2)。MYC/BCL-2 双表达患者 95 例(45.9%),MYC/BCL-6 双表达患者 92 例(44.4%)。根据 Hans 标准分类^[7],Non-GCB 型 DLBCL 患者 147 例(71.0%)。



a: CD5⁺DLBCL 患者的生存曲线;b: 中枢神经系统受累患者的生存曲线。

图 1 DLBCL 患者的 5 年生存曲线



a: CD5 呈弥漫阳性;b: C-MYC 呈弥漫阳性;c: BCL-2 呈弥漫阳性;d: BCL-6 呈弥漫阳性。

图 2 DLBCL 患者的病理特征

进一步分析患者的临床特征与免疫表型之间的相关性,结果表明MYC、BCL-2和BCL-6阳性表达的患者伴有更多的骨髓受累,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。MYC阳性表达的患者伴有更多

的B症状($P = 0.036$),见表1。此外,BCL-6阳性与阴性表达患者间红细胞计数和Ki-67比较差异有统计学意义($P = 0.028, 0.029$)。

表1 207例CD5⁺DLBCL患者的临床特征与免疫表型间的相关分析

临床特征		MYC/例		χ^2	P	BCL-2/例		χ^2	P	BCL-6/例		χ^2	P
		-	+			-	+			-	+		
性别	男	66	36	0.023	0.879	31	71	0.019	0.892	45	57	0.360	0.548
	女	69	36			31	74			42	63		
B症状	无	103	45	4.386	0.036	41	107	1.252	0.263	56	92	3.744	0.053
	有	32	27			21	38			31	28		
中枢受累	无	111	52	2.805	0.094	45	118	2.009	0.156	65	98	1.457	0.227
	有	24	20			17	27			22	22		
骨髓受累	无	111	49	5.370	0.024	42	118	4.602	0.032	58	102	9.659	0.002
	有	24	23			20	27			29	18		
Ann Arbor分期	I/II期	61	27	1.135	0.287	27	61	0.039	0.844	31	57	2.907	0.088
	III/IV期	74	45			35	84			56	63		
细胞起源	GCB	43	17	1.976	0.160	16	44	0.696	0.404	23	37	0.676	0.411
	Non-GCB	92	55			46	101			64	83		

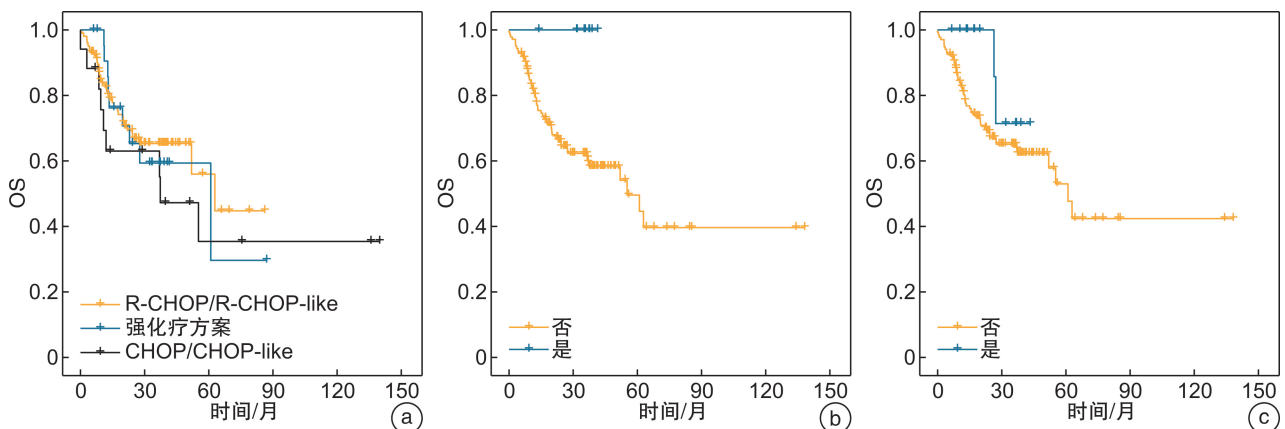
2.3 生存分析

2.3.1 治疗方案与生存分析 102例患者采用R-CHOP/R-CHOP-like治疗方案,30例患者采用强化疗治疗方案,17例患者采用CHOP/CHOP-like治疗方案。Kaplan-Meier分析表明,不同治疗方案组间生存时间比较差异无统计学意义($P = 0.568$,图3a)。此外绘制了14例患者接受泽布替尼(BTK抑制剂)治疗方案和9例使用甲氨蝶呤(MTX)方案患者的生存曲线(图3b、c),结果发现接受BTK抑制剂泽布替尼治疗方案的患者生存时间明显优于未使用BTK抑制剂的患者($P = 0.038$)。

2.3.2 临床病理特征在亚组中的分析 对存活组

与死亡组患者的临床表现及免疫组织化学特征进行分析,结果表明死亡组患者的Ann Arbor分期III/IV期患者、ECOG ≥ 2 分的患者占比更高,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而在MYC、BCL-2、BCL-6、Ki-67和双表达组间比较差异均无统计学意义,见表2。

此外,进一步分析临床表现及免疫组织化学特征对患者生存情况的影响。结果表明Ann Arbor分期、ECOG评分、IPI评分和细胞起源影响患者的生存($P < 0.05$,图4),而未发现MYC、BCL-2、BCL-6、MYC/BCL-2、MYC/BCL-6和Ki-67对患者生存有影响($P = 0.357, 0.802, 0.602, 0.919, 0.793, 0.192$)。

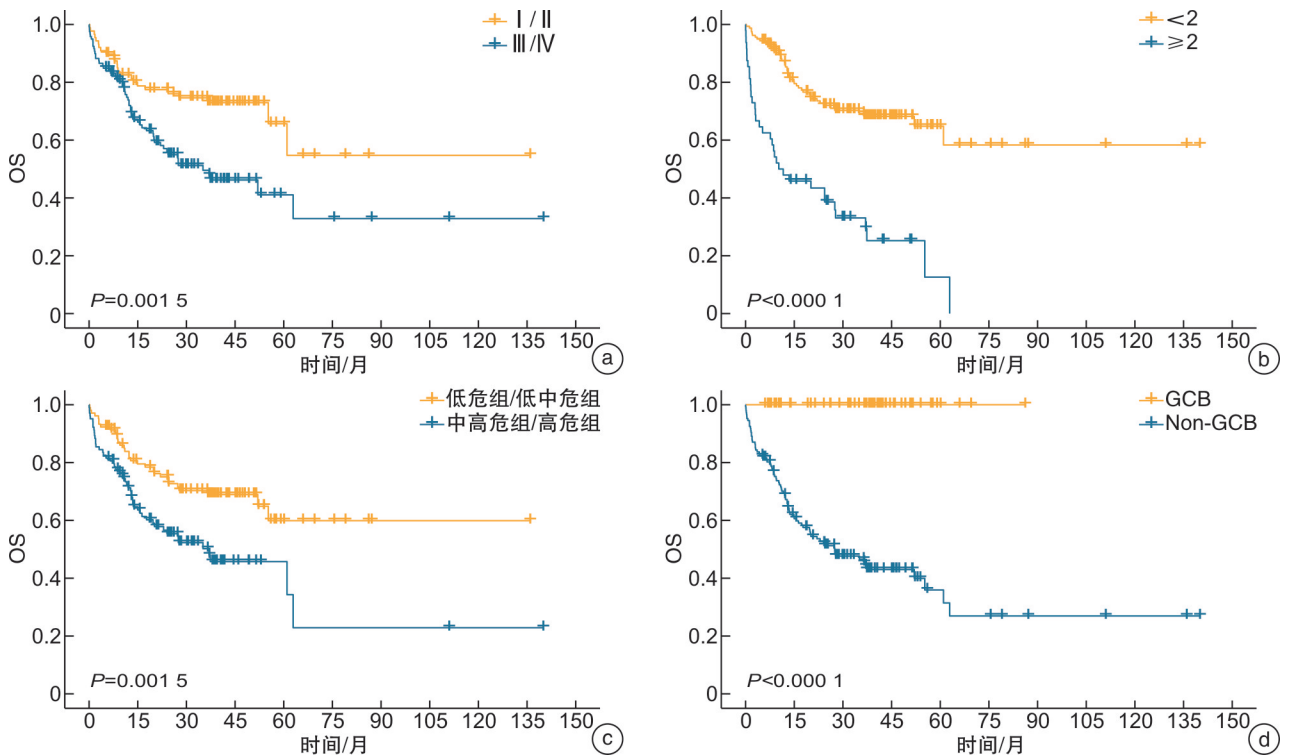


a:可评估治疗方案的CD5⁺DLBCL患者的生存曲线;b:使用泽布替尼治疗方案患者的生存曲线;c:使用MTX治疗方案患者的生存曲线。

图3 不同治疗方案DLBCL患者的生存曲线

表 2 存活组与死亡组患者间临床特征比较

临床特征	存活组 (126 例)	死亡组 (81 例)	χ^2	P	例(%)				
					临床特征	存活组 (126 例)	死亡组 (81 例)	χ^2	P
Ann Arbor 分期			9.036	0.003	BCL-2			0.053	0.818
I / II 期	64(50.79)	24(29.63)			阴性	37(29.37)	25(30.86)		
III / IV 期	62(49.21)	57(70.37)			阳性	89(70.63)	56(69.14)		
ECOG 评分			29.949	<0.001	BCL-6			0.091	0.763
<2	113(89.68)	24(29.63)			阴性	54(42.86)	33(40.74)		
≥2	13(10.32)	57(70.37)			阳性	72(57.14)	48(59.26)		
MYC			2.082	0.149	Ki-67			0.307	0.580
阴性	87(69.05)	48(59.26)			≤90%	123(97.62)	78(96.30)		
阳性	39(30.95)	33(40.74)			>90%	3(2.38)	3(3.70)		



a: Ann Arbor 分期; b: ECOG 评分; c: IPI 评分; d: 细胞起源。

图 4 不同临床特征对患者生存的影响

2.3.3 连续变量最佳截断值的计算 基于 MaxStat 计算出年龄、白蛋白(图 5)、淋巴细胞计数、白细胞计数、中性粒细胞、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数和乳酸脱氢酶的最佳截断值分别为 74 岁、42.8 g/L、 1.4×10^9 /L、 5.8×10^9 /L、 3.8×10^9 /L、 4.2×10^9 /L、131.0 g/L、 237.0×10^9 /L 和 344.0 U/L。

2.3.4 单因素及多因素分析 单因素分析表明, 年龄、红细胞计数、白蛋白、血红蛋白、中性粒细胞计数、乳酸脱氢酶、白细胞计数、Ann Arbor 分期、ECOG 评分、IPI 评分、B 症状和中枢受累对预后有影响($P < 0.05$)。将上述变量纳入 Cox 多因素回归模型, 采用后向逐步选择进行分析, 结果表明年龄、白蛋白和 ECOG 评分是预后的独立影响因素($P < 0.05$), 见表 3。

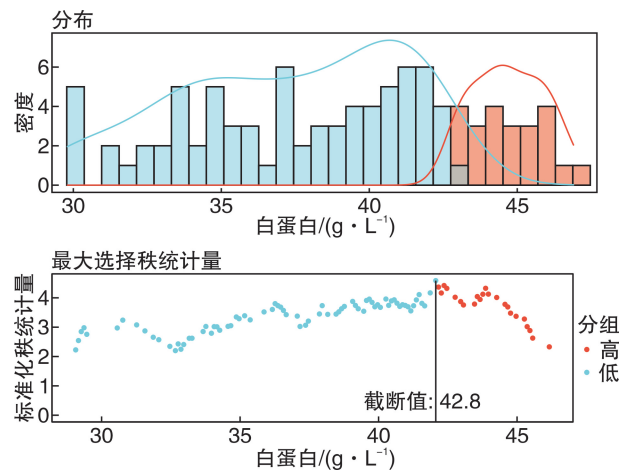


图 5 基于 MaxStat 获取白蛋白的最佳截断值

表3 207例CD5⁺DLBCL患者的预后影响因素分析

单因素分析			多因素分析			
变量	HR	P	变量	HR	95%CI	P
年龄>74岁	4.313	<0.001	年龄			
红细胞计数>4.2×10 ⁹ /L	0.354	<0.001	≤74岁			
白蛋白>42.8g/L	0.269	<0.001	>74岁	6.791	2.514~18.341	<0.001
血红蛋白>131.0g/L	0.448	0.003	白蛋白			
中性粒细胞计数>3.8×10 ⁹ /L	2.081	0.003	≤42.8g/L			
乳酸脱氢酶>344.0U/L	1.984	0.003	>42.8g/L	0.265	0.103~0.684	0.006
白细胞计数>5.8×10 ⁹ /L	2.040	0.004	ECOG评分			
Ann Arbor分期(Ⅲ/Ⅳ期)	2.132	0.002	<2			
ECOG评分>2	3.288	<0.001	≥2	2.401	1.233~4.673	0.010
IPI评分(中高危组/高危组)	2.263	0.001	红细胞计数			
B症状(有)	1.814	0.010	≤4.2×10 ⁹ /L			
中枢受累(有)	1.798	0.015	>4.2×10 ⁹ /L	0.252	0.063~1.010	0.052

3 讨论

CD5是一种跨膜糖蛋白,CD5抗原通常表达于T淋巴细胞,也表达于一部分的B淋巴细胞^[8]。原发性CD5⁺DLBCL临床上并不常见,占DLBCL的5%~10%^[9]。有研究表明,CD5⁺DLBCL患者的发病年龄较大、多见于老年女性、病程更具有侵袭性、预后差,同时易合并中枢神经系统复发^[10-12]。本研究通过回顾性收集淮海淋巴瘤协作组多中心207例CD5⁺DLBCL患者的数据,分析患者的临床病理特征和预后影响因素。

本研究207例CD5⁺DLBCL患者中女性占比略高于男性,38.6%的患者乳酸脱氢酶水平升高,21.3%的患者出现中枢神经系统受累,受累患者5年OS率仅为33.4%。34.8%的患者伴有MYC阳性表达,Non-GCB亚型患者占比高达71.0%,这与既往关于CD5⁺DLBCL的研究结果基本一致^[5,11,13]。患者的临床特征与免疫表型之间的相关性分析提示,MYC、BCL-2和BCL-6阳性表达的患者伴有更多的骨髓受累,BCL-6阳性与阴性表达患者间红细胞计数和Ki-67比较差异有统计学意义,此外MYC阳性表达患者伴有更多的B症状。BCL-2是BCL家族中的一员,调控细胞凋亡,对于CD5⁺DLBCL患者,CD5的表达升高导致肿瘤细胞逃避自身免疫,BCL-2高表达可能导致化疗耐药,且免疫表型多表现为Non-GCB,这些因素导致患者预后较差。本研究结果证明BCL-2阳性表达的患者多表现为Non-GCB(约70%),且Non-GCB患者的生存情况明显差于GCB患者。

目前,临床普遍采用R-CHOP/R-CHOP-like方案对DLBCL患者进行治疗,但不同患者化疗效果之间存在较大差异^[14]。CD5⁺DLBCL患者病程更具有侵袭性^[15],本研究中102例患者采用R-CHOP/R-CHOP-like治疗方案,17例患者采用

CHOP/CHOP-like治疗方案,采用R-CHOP/R-CHOP-like治疗方案的患者比采用CHOP/CHOP-like治疗方案的患者在总生存期上未显示出提升,这与Hyo等^[16]研究结果一致。30例患者采用强化化疗治疗方案,其中使用MTX治疗方案的患者生存结果较好,这与先前日本的一项单臂临床研究结果一致^[17],提示在常规治疗的基础上联合多种方案实施综合干预,以大剂量MTX为基础联合强化治疗方案有可能改善患者的预后。

基于MaxStat计算出年龄和白蛋白等连续变量的最佳截断值,进一步的多因素分析结果表明,年龄越大、白蛋白越低和ECOG评分越高是CD5⁺DLBCL患者预后的独立不良影响因素。Miyazaki等^[18]一项大样本研究表明,年龄、ECOG评分和升高的乳酸脱氢酶水平是CD5⁺DLBCL患者的预后影响因素。

总之,本研究探索了CD5⁺DLBCL患者的临床病理特征和预后影响因素,但由于回顾性研究固有的局限性以及基因测量数据的限制,迫切需要进一步的前瞻性研究来验证本研究的结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2021, 384(9):842-858.
- [2] 谢萌,张青青,郭瑞昕,等. 头颈部弥漫大B细胞淋巴瘤的临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(1):1-7.
- [3] 徐卫,梁金花. 弥漫大B细胞淋巴瘤新基因分型及分子靶向的治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(9):594-598.
- [4] Durani U, Ansell SM. CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a narrative review [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(13):3078-3086.
- [5] Na HY, Choe JY, Shin SA, et al. Characteristics of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma among

- Koreans; High incidence of BCL2 and MYC double-expressors[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0224247.
- [6] Shen Z, Wang L, Zhang B, et al. Development and Validation of a Novel Prognostic Nomogram for CD5-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Multicenter Study in China[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 754180.
- [7] 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.
- [8] Burgueno-Bucio E, Mier-Aguilar CA, Soldevila G. The multiple faces of CD5[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(5): 891-904.
- [9] 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.
- [10] Xu Y, Sun W, Li F. De Novo CD5+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Biology, Mechanism, and Treatment Advances[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(10): e782-e790.
- [11] Zhao P, Li L, Zhou S, et al. CD5 expression correlates with inferior survival and enhances the negative effect of p53 overexpression in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(4): 360-367.
- [12] Tang H, Zhou H, Wei J, et al. Clinicopathologic significance and therapeutic implication of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 446-454.
- [13] 王保峰, 胡红霞. 伴 CD5 表达的原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床及预后特征分析[J]. *广东医学*, 2020, 41(9): 915-920.
- [14] 苏永宏, 焦宁超. 沙利度胺联合 R-CHOP 化疗方案对 CD20 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者疗效及其对 TNF- α 、PDGF-BB 的影响[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(5): 326-329.
- [15] Ge J, Xia Y, Sun Z, et al. Improving outcomes in limited-stage de novo CD5+ DLBCL: systemic approaches with consolidative radiation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(6): 1369-1374.
- [16] Hyo R, Tomita N, Takeuchi K, et al. The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2010, 28(1): 27-32.
- [17] Miyazaki K, Asano N, Yamada T, et al. DA-EPOCH-R combined with high-dose methotrexate in patients with newly diagnosed stage II-IV CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase II study[J]. *Haematologica*, 2020, 105(9): 2308-2315.
- [18] Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1601-1607.

(收稿日期: 2022-06-17)

(本文编辑: 叶莎)

(上接第 655 页)

- [18] Shahriari M, Shakibzad N, Haghpanah S, et al. Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review and guideline-based approach of treatment[J]. *Am J Blood Res*, 2020, 10(6): 360-374.
- [19] Park KM, Yang EJ, Lee JM, et al. Treatment Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia With Hyperleukocytosis in the Yeungnam Region of Korea: A Multicenter Retrospective Study[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(4): 275-280.
- [20] Takahashi T, Ichikawa S, Ichinohasama R, et al. BCR-ABL1 positive lymphoblastic lymphoma-should it be treated like a B-lymphoblastic leukemia with t(9;22); BCR-ABL1? [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(5): 1265-1267.
- [21] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 2020, 395(10230): 1146-1162.
- [22] Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(1): 4-12.
- [23] Shen S, Cai J, Chen J, et al. Long-term results of the risk-stratified treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in China[J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(4): 679-688.
- [24] Cui L, Li ZG, Chai YH, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7): 913-920.
- [25] Tang JY, Pui CH. The International Collaboration to Save Children With Cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(4): 499-500.
- [26] Cai J, Yu J, Zhu X, et al. Treatment abandonment in childhood acute lymphoblastic leukaemia in China: a retrospective cohort study of the Chinese Children's Cancer Group[J]. *Arch Dis Child*, 2019, 104(6): 522-529.

(收稿日期: 2022-02-17)

(本文编辑: 段炼)