

• 临床研究与应用 •

A20 突变与弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床病理特征及预后的关系

庾樱篮 陈琴 杨文秀

摘要 目的:检查弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)中肿瘤坏死因子诱导蛋白 3 基因(tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 gene, A20 基因)突变情况,探讨其对 DLBCL 进展、预后及肿瘤耐药的影响。方法:收集 104 例 DLBCL 病例及其临床资料并随访部分病例,应用免疫组织化学染色检测肿瘤细胞中 P-gP 和 Ki-67 蛋白表达;聚合酶链反应扩增和 DNA 测序检测 A20 基因外显子 3、6、7 突变情况;分析 A20 基因与 DLBCL 临床病理特征及预后的关系。结果:104 例 DLBCL 中, A20 基因 3 号外显子存在错义突变,总突变率 17.3%。其中第 73 位突变率在 ABC-DLBCL 与 GCB-DLBCL 病例之间差异具有统计学意义(18.5% vs. 2.5%, $P=0.010$);在临床分期晚和高 IPI 指数的 DLBCL 病例中, A20 突变率明显高于相应的早临床分期和低 IPI 指数病例($P<0.05$)。在 A20 基因突变与未突变病例之间 P-gP 表达的差异有统计学意义(16/18 vs. 52/86, $P=0.021$), Ki-67 低表达与高表达病例之间差异有统计学意义(低表达/高表达:1/17 vs. 26/60, $P=0.030$);与未突变病例比较, A20 基因突变的 DLBCL 病例复发率有增高的趋势($P=0.06$), 生存状况较差($P=0.016$)。结论:DLBCL 病例中 A20 基因的突变对 DLBCL 的临床病理特征及生存状况有一定影响, A20 基因突变可能是 DLBCL 预后不良的相关因子。

关键词 淋巴瘤 A20 突变 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.20.882

Relationship of A20 mutation with clinicopathologic features and prognosis of diffuse large B cell lymphoma

Yinglan TUO, Qin CHEN, Wenxiu YANG

Correspondence to: Wenxiu YANG; E-mail: ypq1964@163.com

Department of Pathology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81160299).

Abstract Objective: To detect A20 mutation and to investigate its relationship with clinicopathologic features, prognosis, and resistance to therapy of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** A total of 104 cases with DLBCL and their clinical data were collected; follow-up was performed on a few of DLBCL patients. The expression of P-gP and Ki-67 protein was detected with immunohistochemical staining. The A20 gene mutation in exons 3, 6, and 7 were examined by polymerase chain reaction and DNA sequencing. Finally, the correlation of genetic abnormality of A20 with clinicopathologic features was analyzed. **Results:** Missense mutation in exon 3 of A20 gene was identified in 18 of 104 patients (17.3%). The A20 gene mutation at site 73 of exon 3 was greater in the cases with activated B cell-like-DLBCL than with germinal center B-cell-like-DLBCL (18.5% vs. 2.5%, $P=0.010$). In contrast to the advanced clinical stage and high International Prognostic Index (IPI) cases, the rate of A20 mutation was superior to the opposite ($P<0.05$). The expression for P-gP was higher in the cases with mutation than that of those with wild-type A20 gene (16/18 vs. 52/86, $P=0.021$). The difference in A20 mutation between the groups of low and high positive expression for Ki-67 (1/17 vs. 26/60, $P=0.030$) was significant. DLBCL with A20 mutation had an increasing recurrence tendency ($P=0.06$) and a worse survival ($P=0.016$) compared with those with wild-type A20 gene. **Conclusion:** The A20 mutation has a certain influence on the clinicopathologic characteristics and survival conditions of BLBCL patients. Probably, A20 mutation is a factor associated with a poor prognosis of DLBCL.

Keywords: lymphoma, A20, mutation, prognosis

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是常见的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)类型,属于侵袭性的大细

胞淋巴瘤,2008 年的 WHO 淋巴造血组织肿瘤分类将其分为十几种亚型^[1]。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)异常活化对 DLBCL 发生和演进的影响

作者单位:贵州医科大学附属医院病理科(贵阳市 550004)

通信作者:杨文秀 ypq1964@163.com

越来越受到重视。肿瘤坏死因子诱导蛋白 3 基因(tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 gene, A20 基因)位于染色体 6q23.3(为侵袭性 B 细胞淋巴瘤缺失高发的区域),其编码的 A20 蛋白作为肿瘤抑制因子,可以负调节 NF- κ B 通路的活化^[2-3]。有学者在黏膜相关结外边缘区 B 细胞淋巴瘤(extra-nodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)中发现 A20 基因的缺失突变或缺失异常(18%~22%),在 DLBCL 中检出 A20 突变和甲基化等异常^[2,4-5]。目前的研究认为 NF- κ B 信号传导通路的持续活化是弥漫大 B 淋巴瘤的重要特征。由此推测 DLBCL 中 A20 的异常可能通过减少对 NF- κ B 活化的抑制而影响 DLBCL 的发展和预后。本研究收集了一组 DLBCL 病例,检测 A20 基因突变情况、肿瘤细胞的增殖及多药耐药基因编码产物 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gP)的表达情况,收集临床病理资料,探讨 A20 突变与 DLBCL 临床过程、预后及肿瘤耐药的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

收集贵阳医学院附属医院病理科 2005 年 1 月至 2013 年 6 月期间诊断的部分原发于结内或结外的弥漫大 B 细胞淋巴瘤病例。按照 2008 年 WHO 淋巴造血组织肿瘤分类^[1],进行病例筛选,其中符合诊断标准、具有完整病理和临床资料的 104 例 DLBCL 被纳入研究。DLBCL 的分型参考 Hans 标准分为 2 个亚型:GCB 样(CD10⁺或 CD10⁺/bcl-6⁺/MUM1⁻)和 non-GCB 样即 ABC 样(CD10⁻/bcl-6⁺/MUM1⁺或 CD10⁻/bcl-6⁻/MUM1⁺)。其中 GCB-DLBCL 39 例,ABC-DLBCL 65 例。

1.2 方法

1.2.1 苏木素伊红染色 按照常用病理操作规范进行^[6-7]。

1.2.2 免疫组织化学染色 采用 S-P 三步法,并根据抗体要求进行枸橼酸盐高压热修复。一抗 P-gP(迈新公司)为单克隆-即用型,单克隆抗体 Ki-67(1:100)和免疫组化检测试剂盒均购自中杉公司。以 0.01M PBS(pH=7.2~7.4)的 PBS 代替一抗作空白对照。

阳性结果判定:P-gP 阳性信号定位于细胞浆和细胞膜,Ki-67 阳性信号定位于细胞核。每张切片计数 10 个 400 倍视野,计数 1 000 个细胞中的阳性细胞数,取 10 个 400 倍视野的均值。Ki-67 蛋白以肿瘤细胞表达百分率划分为 2 个等级,即<40%(低表达)及≥40%(高表达)。P-gP 蛋白以细胞质和细胞膜出现棕黄色颗粒的肿瘤细胞数>20%为阳性。

1.2.3 A20 基因突变检测 石蜡包埋组织 DNA 提取及 PCR 扩增:3~8 μ m 厚石蜡切片置于 EP 管中,二甲

苯脱蜡、无水乙醇清洗、蛋白酶 K 消化,用酚-氯仿法提取 DNA,分光光度计测提取 DNA 的吸光度值(260/280 的比值)。A20 基因外显子 3、6、7 的 PCR 扩增引物序列:外显子 3 上游 5'-TCTTCTCCTCCTTTCTGTCC-3',下游 5'-GTACCCTATGCCCACCAT-3'(产物 271 bp);外显子 6 上游 5'-CTTGTTTAGTAGAATACTGTTTACTTATG-3',下游 5'-GGTGGCTGAGGTTAAAGACA-3'(产物 291 bp);外显子 7 上游 5'-CTGGTAGATGATTACTTTGAAGTTG-3',下游 5'-GGGCGTTTACATTTTACAT-3'(产物 150 bp);PCR 循环参数:94℃预变性 3 min;94℃变性 45 s,退火(温度依次为 56℃、58℃、58℃)45 s,72℃延伸 40 s,循环 40 次,总延伸 72℃ 10 min。PCR 产物以 2%琼脂糖凝胶电泳进行观察,PCR 产物送上海生工基因公司进行双向测序,对有突变病例再进行了反向测序证实。

1.2.4 随访 随访资料通过患者门诊复查、电话随访结合信函调查获得。以首次明确病理诊断为随访开始时间,2013 年 12 月 31 日为随访结束时间。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理分析。组间比较,采用 χ^2 检验,计量资料采用独立样本 *t* 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线,生存曲线的比较采用对数秩检验(Log-rank test),以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

104 例 DLBCL 病例被纳入研究。其中男性 59 例,女性 45 例,男女之比 1.31:1,发病年龄 24~87 岁,中位年龄 56 岁;发生于结内 64 例,结外 40 例;临床分期:I 期 39 例,II 期 20 例,III 期 15 例,IV 期 30 例;IPI 指数 0~2 为 65 例,3~5 为 39 例;有 B 症状 38 例,无 B 症状 66 例;LDH 值 109~245 U/L 70 例,>245 U/L 有 34 例。

2.2 A20 基因突变检测结果

104 例 DLBCL 样本的 A20 基因外显子 3、6、7 的 PCR 扩增产物经 2%琼脂糖凝胶电泳,均可见目的条带(图 1)。

104 例 DLBCL 中 18 例存在 A20 基因突变,总突变率为 17.3%(18/104)。均为 3 号外显子的错义突变(表 1,图 2)。

2.3 A20 基因 3 号外显子突变与 DLBCL 类型及临床病理特征的关系

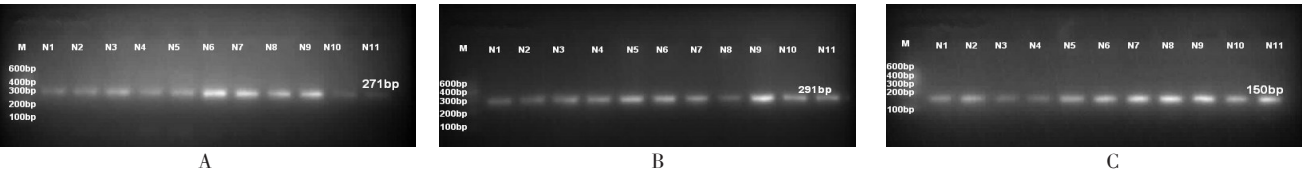
检测到 A20 基因 3 个位点突变,在 73 碱基位点,ABC-DLBCL 突变率为 18.5%(12/65),GCB-DLBCL 突变率为 2.5%(1/39),差异具有统计学意义,即第 3 号外显子 73 位是 A20 基因的主要突变位点,为非随机

突变。3 号外显子 208 和 131 位点的突变可能是随机突变,两种淋巴瘤亚型之间差异无统计学意义(表 2)。

A20 基因突变在临床分期较早(Ⅰ期,Ⅱ期)与较晚(Ⅲ期,Ⅳ期)病例之间有统计学差异,IP1 指数 0~2 组与 3~5 组病例之间 A20 突变亦有差异(表 3, P 均 <0.05)。

2.4 A20 突变与 P-gP 和 Ki-67 表达的关系

DLBCL 肿瘤细胞中不同程度地表达 P-gP 和 Ki-67(图 3A,B)。P-gP 阳性表达率 65.4%(68/104);Ki-67 阳性表达率 27 例 $<40\%$,77 例 $\geq 40\%$ 。DLBCL 中 A20 基因突变在 Ki-67 低表达组($<40\%$)与高表达组($\geq 40\%$)之间以及 P-gP 阳性与阴性表达组之间差异均有统计学意义($P<0.05$,表 4)。

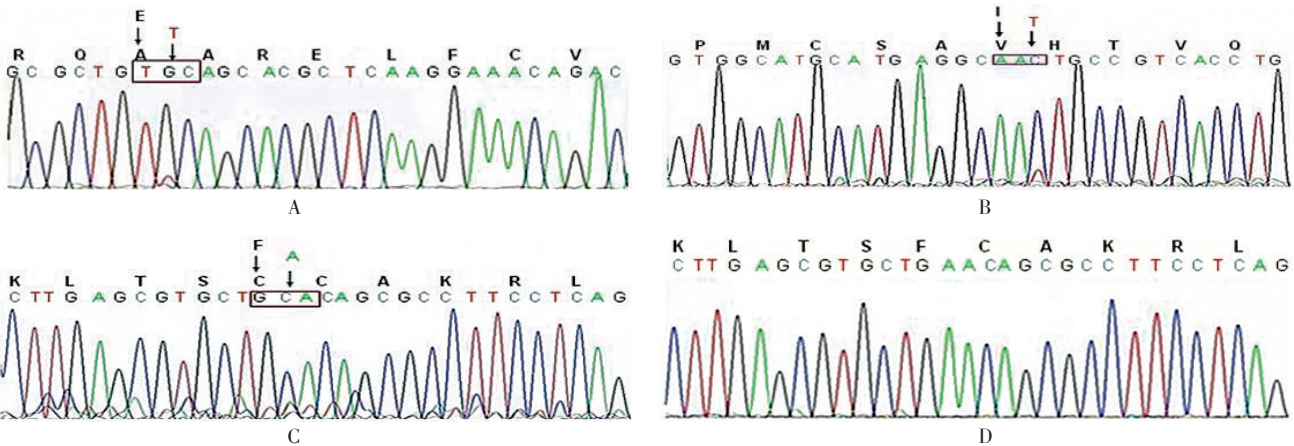


A. Exon 3; B. Exon 6; C. Exon 7
图1 A20 基因 3、6、7 外显子 PCR 扩增产物琼脂糖凝胶电泳结果
Figure 1 PCR products of exons 3, 6, and 7 of A20 gene on agarose electropherogram

表 1 A20 基因错义突变类型

Table 1 Types of missense mutation of A20 gene

Exon site	<i>n</i>	Mutation rate	Mutation site	Base substitution	Amino acid change	Mutation type
3 (1)	13	12.50%	73	G→T	Glu→Ala	Missense
3 (2)	3	2.80%	208	C→T	Ile→Val	Missense
3 (3)	2	1.90%	131	A→C	Cys→Phe	Missense
6	0	0	None	None	None	None
7	0	0	None	None	None	None



A. Mutational exon 3 (codon 73: G→T); B. Mutational exon 3 (codon 208: C→T); C. Mutational exon 3 (codon 131: A→C); D. Wild type of exon 3
图2 A20 基因第 3 外显子 DNA 序列
Figure 2 DNA sequence of exon 3 of A20 gene

表 2 A20 基因 3 号外显子突变与 DLBCL 类型的关系

Table 2 Correlation between the types of mutation in exon 3 of A20 and DLBCL

DLBCL type	<i>n</i>	3 (1) mutation		<i>P</i>	3 (2) mutation		<i>P</i>	3 (3) mutation		<i>P</i>
		Yes	No		Yes	No		Yes	No	
ABC-DLBCL	65	12	53	0.01	2	63	0.879	1	64	0.717
GCB-DLBCL	39	1	38		1	38		1	38	

表3 A20 基因突变与DLBCL 临床病理特征的关系
Table 3 Correlation between the genetic mutation of A20 and clinico-pathologic features of DLBCL

Characteristics	n	Mutation		χ^2	P
		Yes	No		
Age (years)					
<60	49	5	44	3.383	0.066
≥60	55	13	42		
Gender					
Male	59	11	48	0.171	0.679
Female	45	7	38		
Clinical stage					
I, II	59	6	53	4.842	0.028
III, IV	45	12	33		
IPI					
0-2	65	7	58	5.015	0.025
3-5	39	11	28		
Primary site					
Nodal	64	14	50	2.584	0.108
Extranodal	40	4	36		
B symptom					
Yes	66	8	58	3.279	0.070
No	38	10	28		
LDH (U/L)					
109-245	70	10	60	1.315	0.251
>245	34	8	26		

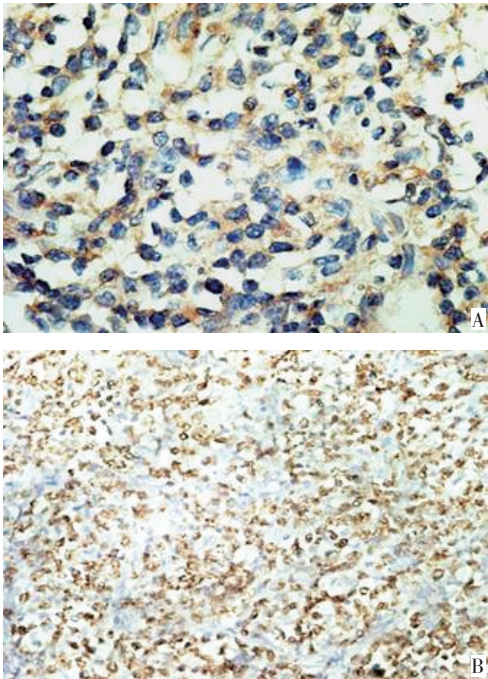
2.5 随访

104 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤中有随访结果者 62 例, 获访率为 59.6%。随访时间为 1~123 个月, 中位随访时间为 40 个月。62 例获访病例中, 生存 33 例, 死亡 29 例(ABC-DLBCL 20 例、GCB-DLBCL 9 例), 复发 34 例, 死亡的 29 例中 23 例死于肿瘤, 4 例死于化疗反应, 2 例死于其他疾病。62 例进行肿物切除; 肿物切除后治愈 2 例, 47 例接受化疗治疗, CHOP 化疗方案 37 例, 疗程 1~6 个; 余病例治疗方案不祥。

表4 DLBCL 中 A20 基因突变与两种蛋白表达的关系

Characteristics	n	Ki-67 expression		χ^2	P	P-gP expression		χ^2	P
		Low	High			Yes	No		
A20 mutation									
Yes	18	1	17	0.208	0.03	16	2	0.22	0.021
No	86	26	60			52	34		

DLBCL 的复发与 DLBCL 类型和 Ki-67 有关, ABC-DLBCL 及肿瘤细胞高增殖活性的 DLBCL 复发率高($P<0.05$)。DLBCL 死亡病例与 A20 基因突变、Ki-67 高表达、高 IPI 评分及 B 症状等关系密切($P<0.05$)。同时, 根据 62 例 DLBCL 病例 A20 基因突变情况绘制生存曲线(图 4), A20 基因突变与未突变病例之间生存状况有明显差异($P=0.016$)。此外, 在 62 例随访病例中, A20 突变 13 例, 其中 ABC-DLBCL 12 例(死亡 9 例), GCB-DLBCL 1 例(死亡 1 例)。根据 40 例 ABC-DLBCL 病例 A20 基因突变情况绘制生存曲线(图 5)。经生存分析结果显示, A20 突变是 ABC-DLBCL 病例不良预后的独立因素($P<0.05$, 表 5)。



A. Expression of P-gp in DLBCL (SP×400); B. Expression of Ki-67 protein in DLBCL (SP× 200)

图3 DLBCL 肿瘤组织中 P-gp、Ki-67 表达情况
Figure 3 Expression of P-gp and Ki-67 protein in DLBCL tissues

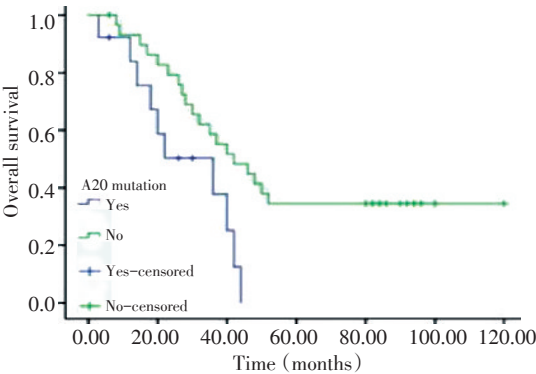


图4 A20基因突变与未突变病例的生存曲线比较($P=0.016$)
Figure 4 Comparison of survival functions between the cases with and without A20 mutation ($P=0.016$)

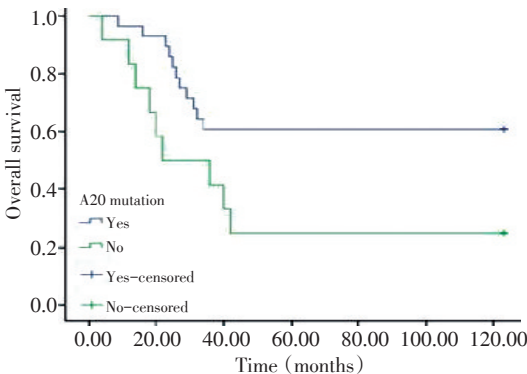


图5 ABC-DLBCL病例A20基因突变与未突变病例的生存曲线($P=0.024$)
Figure 5 Comparison of survival functions between the cases with and without A20 mutation in DLBCL ($P=0.024$)

表5 DLBCL患者预后与临床病理特征的关系

Table 5 Correlation between the relapse and death of DLBCL and its clinicopathologic characteristics

Characteristics		n	Death		χ^2	P	Relapse		χ^2	P
			Yes	No			Yes	No		
DLBCL type	ABC-DLBCL	40	20	20	0.473	0.492	26	14	6.124	0.02
	GCB-DLBCL	22	9	13			8	14		
A20 mutation	Yes	13	10	3	6.209	0.013	10	3	3.415	0.065
	No	49	19	30			24	25		
Age (years)	<60	25	13	12	0.46	0.498	11	14	0.014	0.907
	≥ 60	37	16	21			23	14		
Gender	Male	30	14	16	0.023	0.987	19	11	1.703	0.192
	Female	32	15	17			15	17		
Clinical stage	I, II	34	16	18	0.002	0.961	18	16	0.110	0.801
	III, IV	28	13	15			16	12		
IPI	0-2	40	14	26	6.375	0.012	19	21	2.495	0.114
	3-5	22	15	7			15	7		
Primary site	Nodal	34	18	16	1.730	0.188	21	13	1.462	0.227
	Extranodal	28	11	17			13	15		
B symptom	No	39	14	25	5.501	0.025	22	17	0.105	0.746
	Yes	23	15	8			12	11		
LDH (U/L)	109-245	42	18	24	0.802	0.370	20	22	0.309	0.578
	>245	20	11	9			14	6		
Ki-67	Low expression	17	4	13	5.315	0.021	5	12	6.198	0.013
	High expression	45	25	20			29	16		
P-gP	Positive	39	20	19	0.863	0.353	25	14	3.659	0.056
	Negative	23	9	14			9	14		

3 讨论

DLBCL是一组异质性的侵袭性淋巴瘤,近年来发病率逐渐上升,目前欧美国家发病约占NHL的31%^[8],我国病例已占到NHL的45.8%^[9]。不同DLBCL亚型临床过程和预后不尽一致,仅根据临床分期、肿瘤细胞增殖指数、国际预后指数(international prognosis index, IPI)等恶性肿瘤通用的预后预测因素不

能满足对异质性的DLBCL临床过程、预后、化疗效果等预测的需要。肿瘤的遗传学和分子生物学改变影响肿瘤的预后已被广泛报道。因此,在诊断时识别出影响DLBCL临床过程和预后、化疗效果的关键因素,对预后估计和治疗方案选择非常必要,同时也是寻求DLBCL治疗新靶点的重要基础。

NF- κ B持续性活化是肿瘤发生发展的一个重要

因素。由于 A20 与 NF- κ B 通路活化相关,故被看作是一个肿瘤抑制因子^[2]。A20 蛋白是一种新型的锌指蛋白,具有去泛素化酶功能^[10]。在 TNF 作用下或者 TNF-R1 过表达时,A20 蛋白与 IKK γ 相互作用,阻断 IKK γ 将上游信号传递给 IKK α 和 IKK β 亚基,从而阻止 NF- κ B 的活化^[11],通过影响凋亡蛋白酶的合成而抑制细胞凋亡。关于 A20 基因对淋巴瘤的影响,有研究^[12]发现将野生型 A20 基因导入 A20 缺失的淋巴瘤细胞株 SUDHL2、RC-K8、L-1236 和 KM-H2 中可以显著减少 NF- κ B 表达,并且可以促进细胞凋亡和抑制细胞的增殖;将野生型 A20 基因导入 A20 基因正常或无 NF- κ B 构成性活化的细胞株,则不能发挥其相应的作用。这一结果提示了 A20 作为 A20 缺失肿瘤的靶向基因治疗的可行性。国外有研究报道^[13],在多种淋巴瘤中存在 A20 基因的缺失或者突变。

目前关于 A20 基因在淋巴瘤中的变化国外已有一些报道,而 A20 基因在 DLBCL 中变化的研究缺乏系统报道。有研究统计 A20 基因发生缺失或突变高频位点在外显子 3、6 和 7^[14]。本研究通过 PCR 扩增和直接测序,检查了 A20 基因外显子 3、6、7 的 DNA 突变情况。结果发现 DLBCL 中 A20 基因的 DNA 错义突变率为 17.3%,较 Dong 等^[15]的研究报道中错义突变率(21%)略低。同时发现 DLBCL 中外显子 3 的第 73 位的碱基突变率达 12.5%,而第 208 位和 131 位碱基突变率分别为 2.8%和 1.9%,第 73 位碱基突变应是非随机突变,后两种突变不排除随机突变的可能。统计分析还发现 ABC-DLBCL 与 GCB-DLBCL 病例之间 A20 总突变率差异无统计学意义(21.5% vs. 10.2%),但就主要突变位点(第 73 位碱基)分析,上述两组病例之间差异有统计学意义。推测该突变损害 A20 基因的功能,最终可能影响 DLBCL 尤其是 ABC-DLBCL 的发生发展,这仍需要更进一步的研究证实。

IPI 包含年龄、血清乳酸脱氢酶、行为状况评分、Ann Arbor 分期、淋巴结结外受侵数目^[16]。本研究临床病理特征分析发现,在晚临床分期和高 IPI 指数的 DLBCL 病例中 A20 基因突变较多见,此外,多药耐药基因(multi-drug resistance gene, *mdr* gene)是 NF- κ B 的靶基因,A20 突变的 DLBCL 中 *mdr* 编码的产物 P-gP 蛋白表达明显增多。A20 基因突变病例与野生型病例相比,肿瘤细胞 Ki-67 表达明显增高,后者是肿瘤细胞增殖活性的标志^[17]。可以推测 A20 基因异常可能通过 NF- κ B 对相关靶基因的调节而影响肿瘤细胞的增殖活性。生存分析也发现,A20 基因突变的 DLBCL 病例复发率较未突变的 DLBCL 病例有升高的趋势;单因素生存分析发现 A20 基因突变病例的生存状况明显差于未突变病例。结果表明,A20 基因突变

对 DLBCL 的临床过程、肿瘤耐药和预后有一定程度的影响。这可能与肿瘤中 A20 基因突变而失活,对 NF- κ B 的负调节作用减弱有关,使 NF- κ B 持续活化,从而上调了 *mdr* 等靶基因。这一信号通路中,NF- κ B 作用的下游靶基因有待于下一步深入研究。A20 突变对 A20 蛋白表达的影响也值得研究。

总而言之,一部分 DLBCL 中存在 A20 基因突变,而且这一遗传学改变与 DLBCL 的发生发展和预后有关,对 DLBCL 的临床病理特征有一定的影响,可能是 DLBCL 不良预后的相关因素。

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue[M]. IARC Press. 4th Edition, 2008: 214-217, 233-237.
- [2] Honma K, Tsuzuki S, Nakagawa M, et al. TNFAIP3/A20 functions as a novel tumor suppressor gene in several subtypes of non-Hodgkin lymphomas[J]. Blood, 2009, 114(12):2467-2475.
- [3] Hirsch B, Grunbaum M, Wagner F, et al. A novel A20 (TNFAIP3) antibody (Ber-A20) can be used to detect unmutated A20 by immunohistology[J]. Histopathology, 2012, 60(6B):E19-E27.
- [4] Compagno M, Lim WK, Grunn A, et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF- κ B in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Nature, 2009, 459(7247):717-721.
- [5] Liu F, Karube K, Kato H, et al. Mutation analysis of NF- κ B signal pathway-related genes in ocular MALT lymphoma[J]. Clin Exp Pathol, 2012, 5(5):436-441.
- [6] Duan YF, Zhao LY, Wong GZ. The quality control and management in clinical pathology technique[J]. Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, 30(1):93-95.[段英飞,赵凌云,翁敢志.临床病理技术室常规出片前质量控制及管理[J].临床与实验病理学杂志,2014,30(1):93-95.]
- [7] Wang DT, Dong JQ. Practical modern pathology technology[M]. Peking Union Medical Press, 2012:4-5.[王德田,董建强.实用现代病理学技术[M].北京:协和医科大学出版社,2012:4-5.]
- [8] Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 87(2):146-171.
- [9] Li XQ, Li GD, Gao ZF, et al. Distribution pattern of lymphoma subtypes in China: A nationwide multicenter study of 10 002 cases[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2012, 11(2): 111-115.[李小秋,李甘地,高子芬,等.中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例 10002 例分析[J].诊断学理论与实践,2012,11(2): 111-115.]
- [10] Bosanac I, Wertz IE, Pan B, et al. Ubiquitin binding to A20 ZnF4 is required for modulation of NF- κ B signaling[J]. Mol Cell, 2010, 40(4):548-557.
- [11] Sarah G, Hymowitz, Iogrid E, et al. A20 from ubiquitin editing to tumour suppression[J]. Nature, 2010, 10(5):332-340.
- [12] Kato M, Sanada M, Kato I, et al. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas[J]. Nature, 2009, 459(7247):712-716.
- [13] Chanudet E, Huang Y, Ichimura K, et al. A20 is targeted by promoter methylation, deletion and inactivating mutation in MALT

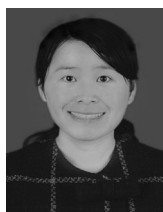
- lymphoma[J]. Leukemia. 2010, 24(2):483-487.
- [14] Zhang F, Yang L, Li Y. The role of A20 in the pathogenesis of lymphocytic malignancy[J]. Cancer Cell Int, 2012, 12(1):44.
- [15] Dong G, Chanudet E, Zeng N, et al. A20, ABIN-1/2, and CARD11 mutations and their prognostic value in gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma[J]. Clin Cancer Res. 2011, 17(6):1440-1451.
- [16] Chen JH, Ho CL, Chen YC, et al. Clinicopathological analysis and prognostic factors of 11 patients with primary non-Hodgkin lymphoma of the small intestine in a single institute[J]. Oncol Lett, 2014, 8(2):876.
- [17] Gebauer N, Gebauer J, Hardel TT, et al. Prevalence of targetable

oncogenic mutations and genomic alterations in Epstein-Barr Virus-associated diffuse large B-cell lymphoma of the elderly[J]. Leuk and Lymphoma, 2015, 56(5):1100-1106.

(2015-08-15 收稿)

(2015-09-30 修回)

(编辑:郑莉)



作者简介

唐樱篮 专业方向为淋巴瘤基础研究与临床。

E-mail: 1024028096@qq.com

• 读者 • 作者 • 编者 •

“首都国际癌症论坛 2015”成功召开

10月16日-17日“首都国际癌症论坛2015”在北京举办。本届论坛由首都医科大学、中国抗癌协会共同主办,首都医科大学附属北京世纪坛医院、首都医科大学肿瘤医学院、首都医科大学肿瘤学系承办,《中国肿瘤临床》编辑部协办。

本次论坛主题为“加强肿瘤整体治疗,提高患者生存质量”。论坛学术氛围浓郁,围绕肿瘤整体治疗及肿瘤学各个领域深入探讨,交流了国内外肿瘤学最新进展。来自国内外的院士、肿瘤学界顶级专家及学者、医护人员及医学生1700余人参加了本次论坛。开幕式第六届院士论坛上,中国工程院院士程书钧做了题为《肿瘤研究新视角-宿主研究》的学术演讲;美国科学院路德维希癌症中心院士Webster K. Cavenee做了题为《A Dynamic Episomal Basis for therapeutic Resistance》的学术演讲。随后会议分别以11个分论坛形式开展了关于神经肿瘤、肿瘤早诊早治新技术、肿瘤治疗药物、中西医结合肿瘤防治、肿瘤研究与免疫治疗、乳腺癌和肺癌、妇科肿瘤、Residency Training and Medical Education Seminar Young Chinese-British-American Scholar Forum、腹膜癌综合治疗、肿瘤患者护理、肿瘤研究与免疫治疗的学术研讨。会议上评选了优秀中青年论文,这些论文将优先刊出于《中国肿瘤临床》。

首都国际癌症论坛于2009年首次成功召开,于2011年3月纳入中国抗癌协会常规会议,每两年举办一次。历经四届,已成为我国肿瘤学界高水平的品牌学术论坛,代表了中国肿瘤学最新发展前沿和最新进展。

——本刊编辑部