

· 中青年学者论坛 ·



何妙侠 教授、主任医师，海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院病理科主任，博士生导师。毕业于四川大学华西临床医学院，获病理学博士学位。先后师从我国著名的淋巴瘤病理学专家梁国祯、李甘地和刘卫平教授。2015—2016 年赴美国国立卫生研究院（NIH）访学 1 年，师从国际著名的淋巴瘤专家 Elaine Jaffe 教授。专长各种淋巴造血组织肿瘤及骨髓组织的病理诊断与鉴别诊断。现兼任上海市医师协会病理科医师分会第三届委员会副会长，中国研究型医院学会病理学专业委员会副主任委员，中国医师协会病理科医师分会第五届委员会委员，中华医学会病理学分会淋巴瘤组委员，中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会委员。在国内外专业期刊发表论文 60 余篇，主持国家自然科学基金面上项目 1 项、上海市科技创新项目 1 项，入选上海市浦江人才计划。多次被评为校级及院级优秀文职人员，荣立个人三等功 2 次。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230551

基因检测助推淋巴瘤诊疗新篇章

焦莉娟，何妙侠*

海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院病理科，上海 200433

〔摘要〕 随着分子病理与高通量测序技术的广泛应用，人们对淋巴造血组织肿瘤基因组特征的认识越来越深入。基因检测技术及其带来的新进展对推动淋巴瘤诊疗具有重要意义。本文介绍了用于淋巴瘤病理诊断与研究的新技术，包括全基因组测序、循环肿瘤 DNA 分析、单细胞分析和表观遗传学研究等；并以新版 WHO 淋巴造血组织肿瘤分类为基础，阐述了常见淋巴瘤的基因特征、预后分层与治疗的最新进展，以指导淋巴瘤的病理诊断与临床治疗。

〔关键词〕 基因检测；淋巴瘤；辅助诊断；治疗

〔引用本文〕 焦莉娟，何妙侠. 基因检测助推淋巴瘤诊疗新篇章[J]. 海军军医大学学报，2025，46（2）：155-167. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230551.

Genetic detection in diagnosis and treatment of lymphoma

JIAO Lijuan, HE Miaoxia*

Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

〔Abstract〕 Many genomic features of lymphohematopoietic tissue tumors have been recognized by molecular pathological testing and high-throughput sequencing technology. The gene detection technology and its progress are of great significance for the diagnosis and treatment of lymphoma. This paper introduces new technologies for the pathological diagnosis and research of lymphoma, including whole genome sequencing, circulating tumor DNA analysis, single cell analysis and epigenetic research, etc. The latest progress in the genetic characteristics, prognostic stratification and treatment prospects of common lymphoma based on the new WHO classification of lymphohematopoietic tissue tumors will help to guide the pathological diagnosis and clinical treatment of lymphoma.

〔Key words〕 genetic testing; lymphoma; auxiliary diagnosis; treatment

〔Citation〕 JIAO L, HE M. Genetic detection in diagnosis and treatment of lymphoma[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(2): 155-167. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230551.

〔收稿日期〕 2023-10-16

〔接受日期〕 2024-01-18

〔基金项目〕 上海市科学技术委员会科技支撑项目（18411963000）。Supported by Science and Technology Supporting Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (18411963000).

〔作者简介〕 焦莉娟，技师. E-mail: 381874286@qq.com

*通信作者（Corresponding author）. Tel: 021-31162259, E-mail: miaoxiahe@smmu.edu.cn

遗传学特征是淋巴组织肿瘤分类的基础之一^[1]。淋巴瘤中存在的一些关键基因突变对诊断和治疗具有重要指导价值^[2], 如淋巴浆细胞淋巴瘤以髓分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MYD88) L265P 突变为特征^[3], 毛细胞白血病 90% 以上存在 B-Raf 原癌基因 (B-Raf proto-oncogene, BRAF) V600E 突变等^[4]。但是, 大多数淋巴造血组织肿瘤呈现多样化基因改变, 包括早期驱动因素、二次打击或双重突变等^[2]。遗传学特征的分析离不开基因检测技术。一些常规基因检测技术, 如荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 等, 在基因重排的克隆性分析、染色体畸变和基因融合的检测等方面发挥了重要的作用^[1]。近年来兴起的高通量测序技术能以更高的灵敏度检测亚克隆改变、识别淋巴瘤亚型和细胞起源等, 在揭示淋巴造血组织肿瘤的演进和治

疗反应等方面发挥了关键性的引领作用^[2,5]。这些基因检测技术使人们对淋巴造血组织肿瘤基因组特征的认识越来越深入, 在辅助淋巴瘤诊断、指导治疗方案制定、判断预后等方面的应用越来越广泛。

1 层出不穷的基因检测技术为淋巴瘤诊治带来新机遇

PCR 技术可对 Ig 和 T 细胞受体基因重排进行克隆性分析, FISH 可用于检测染色体畸变、基因融合等。高通量测序技术结合循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 分析、单细胞分析和 DNA 甲基化分析等技术, 能够对转录组和基因组进行细致、全貌的分析, 被广泛应用于寻找疾病的候选基因、探究疾病的遗传学机制和特点, 从而为疾病的诊断和治疗提供帮助 (表 1)。

表 1 不同检测技术的检测范围与特征

Tab 1 Detection range and characteristics of different detection techniques

Technique	Target	Level	Significance	Example
PCR	Gene rearrangement	DNA	Clonality	Immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements
FISH	Chromosomal aberration, Chromosome translocation		Gene fusion, gene amplification, gene deletion	MYC and Bcl2 gene rearrangements
TRS	Gene mutation and variation	DNA	Target gene abnormality	Targeted second generation sequencing
WTS		mRNA, lncRNA, circRNA, miRNA		
WES	Gene mutation and variation	Exon	Deep sequencing	Low-frequency mutations and rare variants
WGS	Gene sequence and structural variation	DNA	Understanding unknown variants	Gene variants and copy number variations
ctDNA	Circulating tumor cell	ctDNA	Gene rearrangements, multiple gene mutations, gene fusions, and copy number alterations	Dynamic monitoring of genetic information after treatment
Single cell analysis	Tumor cell clusters	DNA, RNA	Tumor cells and immune cells	Single-cell sequencing and spatial transcriptomics analysis
DNA methylation and chromatin analysis	Epigenetic analysis	DNA, chromatin	Tumor cell origin, chromatin abnormalities	Methylation histone modification

PCR: Polymerase chain reaction; FISH: Fluorescence *in situ* hybridization; MYC: MYC proto-oncogene; Bcl2: B-cell lymphoma 2; TRS: Target region sequencing; WTS: Whole-transcriptome sequencing; lncRNA: Long non-coding RNA; circRNA: Circular RNA; miRNA: MicroRNA; WES: Whole-exome sequencing; WGS: Whole-genome sequencing; ctDNA: Circulating tumor DNA.

1.1 高通量测序技术 高通量测序技术主要通过 DNA 片段化、文库构建和文库与载体交联扩增, 进一步在载体面上进行边合成边测序, 获得相关遗传信息。用于人类医学研究领域中的高通量测序技术包括目标区域测序 (target region

sequencing, TRS)、全外显子测序 (whole-exome sequencing, WES) 和全基因组测序 (whole-genome sequencing, WGS)。

TRS 又称靶向基因测序, 是通过定制目标基因组区域的探针与基因组 DNA 进行杂交, 富集目标

区域DNA再进行高通量测序的方法^[6]。TRS能获得目标区域的遗传信息,对候选位点或候选基因进行重点研究,进而挖掘候选基因或易感位点的深度特征,在临床诊断和药物开发方面具有重要的应用潜力^[7]。

WES是对基因组上的全部外显子进行检测的方法,其关键步骤是对外显子区域的捕获,一般采用液相探针对外显子区域进行靶向捕获,经过富集后再进行高通量测序。相对于WGS,WES检测区域较小,更容易做到深度测序,能显著提高低频突变和罕见变异的检出率,并降低检测成本和压缩数据空间^[8]。

WGS是利用高通量测序平台对人类不同个体或群体的全基因组进行测序和生物信息学分析的技术^[9]。WGS可全面挖掘基因组DNA水平的遗传变异,包括较大的结构性变异,为筛选疾病的致病及易感基因、研究发病及遗传机制、发现新的遗传变异等提供重要信息。相对于WES,WGS能检测出多种蛋白质编码基因的不同突变,发现未知的基因变异,包括结构变异(如基因重排)、拷贝数变化(如缺失与扩增)、单核苷酸变异和非编码突变等^[8-10]。因此,WGS对淋巴组织肿瘤不同类型存在特定驱动基因突变(包括结构变异和拷贝数变化)和多种基因改变时具有广阔的应用前景,例如涉及癌基因活化以及调节因子异常激活导致异位癌基因*Bcl2*表达,或者形成核仁磷蛋白1(nucleophosmin 1, *NPM1*)::间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)功能性融合基因等的结构变异,均可成为病理诊断、靶向治疗和预后判断的重要指标。*MYC*原癌基因(*MYC* proto-oncogene, *MYC*)和*Bcl6*具有混杂重排配体,功能性*MYC*重排位于基因远端,增加了通过靶向测序获取基因特征的难度。常见基因结构变异更多源自癌基因或增强子的盒式插入、复杂的基因重排等,传统FISH检测技术难以识别这些基因改变,例如在慢性淋巴细胞性白血病中发现的影响U1剪接体的RNA突变、非编码突变产生新的蛋白质亚型或影响野生型蛋白质的丰度而改变顺式剪接等。3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)结构变异或突变促进了包括细胞周期蛋白D(cyclin D, *CCND*)1、*CD274*和NF- κ B抑制因子 ζ 等多种癌基因的表达。诸如此类的基因改变无法通过常规基

因检测技术获取相关信息,却是靶向治疗的重要突破口,逐渐成为WGS检测技术的优势所在^[2,7-10]。

1.2 ctDNA检测 ctDNA是从肿瘤细胞释放到体液(包括血浆、脑脊液等)中的细胞碎片或小分子中获取的肿瘤DNA,可连续微创采样,已广泛应用于多种恶性肿瘤的基因分型或监测,包括检测ctDNA中的体细胞突变、微卫星不稳定性、甲基化等与肿瘤诊断治疗相关的特征。ctDNA检测可用于淋巴瘤的Ig和T细胞受体基因重排、多基因突变、基因融合和拷贝数变化等^[11],同时结合分子条形码和/或生物信息学分析以降低高通量测序错误发生率,进而增加其检测准确性,帮助动态评估肿瘤负荷,连续监测肿瘤治疗反应和肿瘤残留,协助判断肿瘤分期和评估治疗反应等^[12]。目前,用于淋巴瘤的液体活检和ctDNA检测技术需要进一步通过临床实践不断完善和优化^[12-13]。

1.3 单细胞分析 单细胞分析能直接分析肿瘤中复杂的细胞群,包括肿瘤微环境中的肿瘤细胞及免疫细胞等^[14]。用于单细胞分析的方法包括单细胞测序和质谱流式细胞技术等,能实现对细胞身份包括新的免疫细胞类型的动态评估^[14]。目前单细胞分析技术还不够成熟,无法为临床实践提供具体建议,但新近涌现的与甲醛固定石蜡包埋(formalin-fixed paraffin-embedding, FFPE)组织兼容的空间可视化技术,如全转录组测序(whole-transcriptome sequencing, WTS)、空间转录组检测等^[15],将联合病理学家、分子生物学家和生物信息学分析专家,实现多学科领域交融,对临床诊疗决策产生巨大影响。如果用单细胞分析技术动态监测淋巴瘤治疗期间的肿瘤细胞和免疫细胞群体变化,发现微小残留病灶、指导治疗方案调整等,将推动研究成果更多应用于临床转化,形成新的淋巴瘤诊疗模式,造福更多患者。

1.4 DNA甲基化和染色质分析 表观遗传学机制在淋巴瘤发生中发挥着关键作用,具有重要的临床指导意义。DNA甲基化印记可用于分析淋巴瘤细胞起源,对协助病理诊断和治疗分层具有重要价值^[16]。大多数淋巴瘤中普遍存在胞嘧啶异常甲基化和特定基因高甲基化,如肿瘤抑制基因细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKN)2A和SMAD家族成员1,前者与疾病进展相关,后者与化疗耐药相关,两者均可

通过 DNA 甲基转移酶抑制剂逆转其异常甲基化, 目前已经进入临床试验的验证阶段^[16]。

全基因组染色质分析对发现组蛋白异常修饰具有重要价值^[17]。由表观遗传修饰因子突变和转录因子功能异常引起的染色质异常也在淋巴瘤研究中显示出重要的临床转化潜能, 如淋巴瘤中调节元件活性的异常变化已成为溴结构域和超末端结构域抑制剂等药物的重要靶标。Zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, *EZH2*) 获得性突变导致组蛋白 H3 赖氨酸 27 三甲基化启动子抑制, *EZH2* 抑制剂旨在逆转这种基因改变; 组蛋白赖氨酸 N 甲基转移酶 2D (histone-lysine N-methyltransferase 2D, *KMT2D*) 基因突变导致功能丧失使组蛋白 H3 赖氨酸 4 单甲基化增强子失活, 可望通过抑制组蛋白去甲基化酶来恢复其功能; SET 结构域 2 组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (SET domain containing 2, histone lysine methyltransferase; *SETD2*) 基因突变导致组蛋白 H3 赖氨酸 36 三甲基化 (histone H3 lysine 36 trimethylation, H3K36me3) 丢失, 使胞苷脱氨酶激活诱发基因组不稳定。这些研究结果有望用于临

床新药的开发^[16-18]。

临床实践中如何优选检测样本也是不可忽视的关键问题。最佳基因检测样本包括手术切除或活检标本, 以及液体标本如血液、骨髓液或胸腹水等。扩大 FFPE 组织的检测范畴, 甚至包括对穿刺活检标本如针吸活检样本的检测, 以最大限度满足临床需求和普及基因检测的应用范围具有重要意义。目前, FFPE 组织已经可以用于靶向基因组检测、WES 和 WTS, 但是 WGS 尚不能用 FFPE 组织进行检测。尝试对高通量测序技术进行合理化, 包括对肿瘤细胞含量、序列覆盖范围或深度、去除背景干扰等重要参数不断进行完善具有重要价值。

2 常见淋巴造血组织肿瘤分子特征

目前淋巴造血组织肿瘤的分类仍基于形态学评估和免疫表型分析, 以下以第五版 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤分类^[1]为基础介绍常见淋巴造血组织肿瘤基因特征, 以帮助临床病理医师以新的视角理解常见淋巴瘤的基因检测最新进展, 进行必要的预后分层并指导治疗 (表 2)。

表 2 常见淋巴瘤的基因检测策略

Tab 2 Genetic testing strategies for common lymphomas

Lymphoma type	Genetic changes and methods	Diagnostic value	Clinical application	Detection recommendation
B-cell lymphoma	<i>Ig</i> gene rearrangement: PCR or gene sequencing	Determine the clone of B lymphocyte	To help determine the tumor lesion	WGS for the detection of CNAs and SVs WTS to detect microenvironment signatures
CLL/SLL	<i>IGHV</i> mutation status: <i>IGHV</i> sequencing <i>TP53</i> mutations: gene sequencing		Prognostic and predictive	Evaluation of BCR, CNAs, SV, MRD and prognosis
Hairy cell leukemia	<i>BRAF</i> V600E mutations: gene sequencing and immunohistochemistry	Help for pathological diagnosis		
Follicular lymphoma	<i>Bcl2</i> rearrangement: FISH <i>EZH2</i> mutations: gene sequencing	Help for pathological diagnosis, especially the <i>Bcl2</i> negative lymphoma by IHC	<i>EZH2</i> mutations can be used as a basis for the use of <i>EZH2</i> inhibitors	
Mantle cell lymphoma	<i>CCND1</i> , <i>CCND2</i> , and <i>CCND3</i> rearrangement: FISH <i>TP53</i> mutations: gene sequencing	Help for pathological diagnosis	Prognostic and predictive	HTS help determine the MRD, etc.
Marginal zone lymphoma	<i>Bcl2</i> and <i>CCND1</i> rearrangement: FISH <i>MALT1</i> , <i>Bcl10</i> , and <i>FOXP1</i> rearrangement: FISH <i>KLF2</i> and <i>NOTCH2</i> mutation: HTS	Help for pathological diagnosis		

(续表 2)

Lymphoma type	Genetic changes and methods	Diagnostic value	Clinical application	Detection recommendation
MM	t(4;14) <i>NSD2::IGH</i> ; t(14;16) <i>IGH::MAF</i> ; t(11;14) <i>CCND1::IGH</i> : FISH	Diagnosis of the MM subtypes	t(11;14) can help evaluate venetoclax treatment response	WGS for subtype assignment, risk stratification, and decision making MRD using HTS for decision making
Lymphoplasmacytic lymphoma	<i>MYD88</i> L265P mutations: gene sequencing <i>CXCR4</i> mutations: gene sequencing	Aid to differentially diagnose with small B-cell lymphomas	To predict the efficacy of ibrutinib treatment	HTS methods for sensitive mutation detection
Large B-cell lymphoma	<i>MYC</i> , <i>Bcl2</i> , and/or <i>Bcl6</i> rearrangement: FISH COO subtype: GEP	Required to exclude HGBCL-DH- <i>Bcl2</i> and HGBCL-DH- <i>Bcl6</i>		The WGS and GEP are used to determine cell origin and residual lesions
HGBCL	<i>MYC</i> , <i>Bcl2</i> , and/or <i>Bcl6</i> rearrangement: FISH	Help for pathological diagnosis	Prognostic and predictive	HTS helps to identify the partner genes of <i>MYC</i> rearrangements
Burkitt lymphoma	<i>MYC</i> , <i>Bcl2</i> , and/or <i>Bcl6</i> rearrangement: FISH	Required to exclude HGBCL		
Pediatric lymphomas	TNFRSF14, MAP2K1 or IRF8 abnormal: FISH <i>IRF4</i> and <i>Bcl6</i> rearrangement: FISH	Help for differential diagnosis	Guide for treatment	HTS helps detect CNAs and SV, etc.
Hodgkin lymphoma	9p24.1 amplification: FISH			ctDNA for the detection of genetic aberrations in the Hodgkin/Reed-Sternberg cells and for response- adapted therapy
Anaplastic large cell lymphoma	<i>ALK</i> gene fusion: FISH <i>DUSP22-IRF4</i> gene rearrangement: FISH	Help for pathological diagnosis	Guide the <i>ALK</i> inhibitor application	
T follicular helper cell lymphoma	<i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>IDH2</i> and <i>RHOA</i> mutations: HTS or PCR	Help for pathological diagnosis	<i>DNMT3A</i> hotspot mutations may help to predict treatment response and prognosis	
Peripheral T-cell lymphoma	Minor alterations such as insertional mutations: HTS <i>TP53</i> mutations: HTS		Prognostic and predictive	
NK/T cell lymphoma	CD274 structural variant: HTS <i>STAT3</i> and <i>STAT5B</i> gene mutations: HTS		Prognostic and predictive	

Ig: Immunoglobulin; PCR: Polymerase chain reaction; WGS: Whole-genome sequencing; CNA: Copy-number aberration; SV: Structural variation; WTS: Whole-transcriptome sequencing; CLL: Chronic lymphocytic leukemia; SLL: Small lymphocytic lymphoma; IGHV: Immunoglobulin heavy chain variable region; BCR: B-cell receptor; MRD: Measurable residual disease; TP53: Tumor protein p53; BRAF: B-Raf proto-oncogene; Bcl: B-cell lymphoma gene; FISH: Fluorescence *in situ* hybridization; EZH2: Enhancer of zeste homolog 2; IHC: Immunohistochemistry; CCND: Cyclin D; HTS: High-throughput sequencing; MALT1: Mucosa-associated lymphoid tissue 1; FOXP1: Forkhead box protein P1; KLF2: Krüppel like factor 2; NOTCH2: Neurogenic locus notch homolog 2; MM: Multiple myeloma; NSD2: Nuclear receptor binding SET domain protein 2; IGH: Immunoglobulin heavy chain; MAF: MAF bZIP transcription factor; MYD88: Myeloid differentiation factor 88; CXCR4: C-X-C motif chemokine receptor 4; MYC: MYC proto-oncogene; COO: Cell of origin classification; GEP: Gene expression profiling; HGBCL: High-grade B-cell lymphomas; DH: Double hit; TNFRSF14: Tumor necrosis factor receptor superfamily member 14; MAP2K1: Mitogen-activated protein kinase kinase 1; IRF: Interferon regulatory factor; ctDNA: Circulating tumor DNA; ALK: Anaplastic lymphoma kinase; DUSP22: Dual-specificity phosphatase 22; TET2: TET methylcytosine dioxygenase 2; DNMT3A: DNA methyltransferase 3 α ; IDH2: Isocitrate dehydrogenase 2; RHOA: Ras homolog family member A; NK: Natural killer; STAT: Signal transducer and activator of transcription.

2.1 常见惰性B细胞肿瘤

2.1.1 慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL) CLL/SLL 诊断和治疗已基本依赖于分子遗传学特征。检测 CLL/SLL 中免疫球蛋白重链可变区 (immunoglobulin heavy chain variable region, *IGHV*) 基因克隆性重排和体细胞超突变状态具有重要价值。CLL 中 *IGHV* 突变与未突变患者的治疗开始时间、缓解持续时间和总生存期均存在显著差异^[19]。通过 FISH 常规检测 del(11q)、12 号染色体三体、del(13q) 和 del(17p) 可以看出 del(17p) 预后较差且对化疗反应不佳^[19]。CLL 中 *IGHV* 突变与未突变病例的驱动基因突变不同, 并影响细胞信号转导通路包括 B 细胞受体 (B-cell receptor, BCR)、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、NF- κ B 和神经源性基因座缺口同源蛋白 (neurogenic locus notch homolog, NOTCH) 信号通路, 以及 DNA 损伤反应、RNA 加工和染色质修饰。肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, *TP53*) 基因畸变通常由 del(17p) 或 *TP53* 基因内的突变引起, *TP53* 畸变可能在复发/进展时出现, *TP53* 突变与化疗反应差相关。共济失调毛细血管扩张突变基因 (ataxia telangiectasia-mutated gene, *ATM*) 突变与 DNA 损伤、化疗的不良反应、化疗作用的不持久有关。布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, *BTK*)、磷脂酶 C γ 2 和胱天蛋白酶招募域家族成员 11 (caspase recruitment domain family member 11, *CARD11*) 的突变和 *Bcl2* 的突变分别与 *BTK* 抑制剂和维奈克拉 (venetoclax) 耐药性相关^[19]。高通量测序和流式细胞术已被用于检测残留病灶并指导未来的治疗。目前, *IGHV* 突变但无 *TP53* 畸变的 CLL 患者仍然选择化学免疫治疗作为一线治疗, 而 *BTK* 抑制剂及抗 CD20 抗体靶向治疗已成为没有 *IGHV* 突变 CLL 患者的标准治疗方案^[20]。

2.1.2 滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 经典 FL、原位 FL 和十二指肠型 FL 均以 t(14;18)(q32;q21)/*IGH::Bcl2* 易位引起 *Bcl2* 表达为特征^[1]。FL 的分子检测有助于 *Bcl2* 易位阴性 FL 的鉴别诊断。FL 的发病机制涉及遗传、表观遗传和微环境因素的复杂网络^[21], 包括编码基因的反复突变, 特别是几种表观遗传调节因子如 CREB

结合蛋白 (CREB binding protein, CREBBP)、KMT2D、EZH2, 转录因子如肌细胞增强因子 2B、叉头框蛋白 (Forkhead box protein, FOX) O1、信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 6, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路相关分子如 RAS 相关 GTP 结合蛋白 C、ATP 酶 H⁺ 转运 V1 亚基 B2 等; 也涉及一些与免疫微环境相互作用的分子如肿瘤坏死因子受体超家族成员 14 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 14, TNFRSF14) 失活、*IGHV* 基因 N-糖基化修饰等, 但均缺乏预后相关价值, 尚未进入临床常规检测。美国 FDA 要求对既往接受过至少 2 次全身治疗的患者在进行 EZH2 抑制剂他泽司他 (tazemetostat) 治疗时需检测 *EZH2* 突变^[21], 但对于在后续治疗中缺乏替代选择的患者则不需要进行此检测。

2.1.3 套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 经典型和白血病型 MCL 均涉及 *CCND1* 基因重排, 以及少量 *CCND2* 或 *CCND3* 基因重排, 主要与免疫球蛋白重链 (immunoglobulin heavy chain, IGH) 或免疫球蛋白轻链基因座有关^[1-2]。*CCND* 基因重排可通过 FISH 检测, *CCND1* 的表达采用免疫组织化学检测较为方便且结果稳定。携带未突变的 *IGHV* 基因并具有不同表达谱的 MCL 患者通常具有较高的 SRY 盒转录因子 11 (SRY-box transcription factor 11, SOX11) 表达水平。但白血病型 MCL 起源于记忆 B 细胞, 携带 *IGHV* 基因突变, 而 SOX11 呈阴性^[22]。经典型 MCL 在 *ATM*、*KMT2D*、*TP53*、含杆状病毒 IAP 重复序列蛋白 3 (baculoviral IAP repeat containing 3, BIRC3) 和 *CCND1* 的 3'-UTR 突变频繁, 导致癌基因高表达。白血病型 MCL 常见由激活诱导性胞苷脱氨酶 (activation induced cytidine deaminase, AID) 介导的 *CCND1* 和 *TP53* 突变。两种亚型的母细胞样或多形性组织均存在大量复杂的基因组结构改变, 预后较差, 其中 *TP53*、*CDKN2A* 缺失和 *MYC* 重排影响较为明显^[23]。

2.1.4 边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL) MZL 无特征性免疫标记^[1], 细胞遗传学和分子特征可以帮助鉴别 MZL 与其他小 B 细胞淋巴瘤^[24]。不同部位的 MZL 具有不同的遗传学特征, 主要涉及正常边缘区 B 细胞稳态的 BCR、

NF- κ B 和 NOTCH 等信号通路。黏膜相关淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤是一种结外 MZL, 根据其主要解剖部位具有独特的基因组改变。胃和肺 MALT 淋巴瘤最常发生 t(11;18) (q21;q21)/*BIRC3::MALT1* 融合, 在与幽门螺杆菌阴性的胃 MALT 淋巴瘤中更多见, 并且与幽门螺杆菌阳性病例对抗生素缺乏反应有关^[1]。肺和眼附属器 MALT 淋巴瘤通常发生 t(14;18) (q32;q21)/*IGH::MALT1* 易位。甲状腺和眼附属器 MALT 淋巴瘤常见 t(3;14)(p14.1;q32)/*FOXP1::IGH* 易位, 且与原发性皮肤边缘区淋巴增殖性疾病 (lymphoproliferative disease, LPD) 相关。t(1;14) (p22;q32)/*Bcl10::IGH* 易位存在于胃和肺 MALT 淋巴瘤及皮肤边缘区 LPD 中^[24]。据报道, 所有类型的 MZL 中都存在肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 (TNF α induced protein 3, *TNFAIP3*) 突变, 以眼附属器 MALT 淋巴瘤中最为多见^[25]。原发性皮肤边缘区 LPD 中细胞表面死亡受体 FAS 突变较常见。脾和淋巴结 MZL 均缺乏 MALT 淋巴瘤常见的易位^[24]。淋巴结和脾脏边缘区淋巴瘤具有共同的遗传背景, 其特征是 NOTCH 基因如 *NOTCH2*、*NOTCH1*、*spen* 家族转录抑制因子, NF- κ B 信号转导相关基因如 *BIRC3*、肿瘤坏死因子受体作用因子 3 和 Krüppel 样转录因子 2 (Krüppel like factor 2, *KLF2*) 的突变。淋巴结 MZL 具有特征性 *BRAF* 和蛋白酪氨酸磷酸酶受体 D 突变。脾脏 MZL 涉及 NF- κ B、NOTCH 和 *KLF2* 的突变, 或 *TP53*、*MAPK* 和 *TLR* 的突变, 还可见 7q31-32 的半合子缺失^[26]。

2.1.5 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 基因组分析对于 MM 风险分层较为重要^[1,27]。MM 的遗传学检测主要依赖于 FISH, 也可通过基因表达谱 (gene expression profiling, GEP) 和 / 或 WGS 更全面地检测 MM 5 个独立亚型, 包括 *CCND* 家族易位、*MAF bZIP* 转录因子家族易位、核受体结合 SET 域蛋白 2 易位、超二倍体和非特殊型。遗传学检测可帮助指导患者的治疗, GEP 检测结果还能反映肿瘤的增殖特征, 近一半新诊断的 MM 患者通过 WGS 检测出克隆异质性、局灶性拷贝数变化、染色体碎裂和结构变异信息, 涉及不良预后的遗传学事件还包括 t(4;14)、t(14;16)、add(1q)、del(17p)、del(13q)、神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物和 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因突变、*MYC* 重排等,

可能成为 MM 治疗的遗传学基础^[28]。对于 t(4;14) 或 del(17p) 患者, 用蛋白酶体抑制剂或达雷妥尤单抗治疗, 并进行干细胞移植可以延长患者的无进展生存期^[29]。抗 CD38 抗体、蛋白酶体抑制剂、沙利度胺类似物和糖皮质激素可以用于治疗新诊断的高危 MM, 伴有 t(11;14) 的复发 MM 患者则能从维奈托克治疗中受益^[29]。

2.1.6 淋巴浆细胞淋巴瘤 (lymphoplasmacytic lymphoma, LPL) LPL 主要存在 *MYD88* 和 C-X-C 基序趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, *CXCR4*) 的体细胞突变, 几乎所有伴 *MYD88* 突变的 LPL 都会进展为华氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia, WM)^[1,30]。在 LPL/WM 中, *MYD88* 和 *CXCR4* 的突变直接影响疾病表现、预后、治疗开始时间和 / 或治疗结果。*MYD88* 突变触发 BTK 诱导的 NF- κ B 信号通路活化, 而 *CXCR4* 突变触发与耐药性相关的 ERK 和 AKT 信号通路。*MYD88* 野生型患者具有与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 相似的突变, 导致 NF- κ B 通路激活者死亡风险增加, 用 BTK 抑制剂如苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗反应降低和 / 或无进展生存期缩短, 而泽布替尼对 *MYD88* 野生型患者治疗反应较好^[30]。多达一半的 WM 患者存在 6q 杂合性缺失, 且与 *CXCR4* 突变相互排斥, 包括调节基因 *BTK*、*Bcl2*、NF- κ B、*TNFAIP3* 和凋亡基因 *FOXO3*。针对 LPL/WM 患者的 *CXCR4* 拮抗剂已进入临床研究^[30]。在理想情况下, *MYD88* 和 *CXCR4* 突变状态应通过基于等位基因特异性的 PCR 检测来确定, 高通量测序可能会漏诊肿瘤负荷低和等位基因变异频率低的患者^[30]。

2.2 常见侵袭性 B 细胞肿瘤

2.2.1 DLBCL DLBCL 的分子分型是制定治疗策略的关键^[31]。目前可通过 FISH 检测评估具有 *MYC* 和 *Bcl2* 重排的 DLBCL。根据细胞起源不同, DLBCL 可分为活化 B 细胞样 (activated B cell-like, ABC) 和生发中心 B 细胞样 (germinal center B-cell like, GCB) 亚型, 通过 GEP 来区分 DLBCL 亚型, 或通过免疫组织化学检测进行 GCB 或非 GCB 分型, 能够为预后判断提供依据。ABC 亚型 DLBCL 通常与 BCR/NF- κ B 信号通路活化有关, 对 BTK 抑制剂敏感, 尤其是年轻、新诊断的 ABC 亚

型DLBCL患者使用R-CHOP方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)联合BTK抑制剂治疗反应较好。2018年Schmitz等^[32]根据二代测序基因变异检测结果,将DLBCL分为MCD(*MYD88L265P*和*CD79B*共突变)、BN2(*Bcl6*融合和*NOTCH2*突变)、N1(*NOTCH1*突变)和EZB(*EZH2*突变和*Bcl2*易位)4类分子亚型。MCD亚型反映了以BCR信号转导和逃避免疫识别的特征。MCD和N1亚型DLBCL的治疗,在R-CHOP方案基础上添加BTK抑制剂非常有益^[33]。EZB亚型反映了生发中心暗区与明区起源。结合*MYC*基因表达的GEP特征可将DLBCL分为MYC⁺和MYC⁻亚型。同年,Chapuy等^[34]将DLBCL分为C0~C5六类分子亚型组。

2020年Wright等^[35]将DLBCL分子分型为*MYD88*、*NOTCH2*、*Bcl2*、细胞因子信号抑制物1/血清和糖皮质激素调节激酶1(*serum and glucocorticoid-regulated kinase 1, SGK1*)、TET甲基胞嘧啶双加氧酶(*TET methylcytosine dioxygenase, TET*)2/*SGK1*、未分类等6类,并开发了一种概率分类算法LymphGen。LymphGen算法是一种对DLBCL进行遗传分型的方法,在个独立的DLBCL队列中表现一致,可对63%的DLBCL进行分类,其余37%的DLBCL中有些可能代表罕见的、未描述的亚型,另一些则可以使用WGS、GEP、表观遗传分析和肿瘤微环境分析进行归类,在Wright等^[35]所提出的6个分型中表现良好。由于DLBCL的分子分型研究还在不断完善之中,因此临床应用还很局限。为了对DLBCL进行精准诊断与治疗,需要在未来的临床试验中纳入基因分析,至少需要WES或WGS来进行*MYC*、*Bcl2*和*Bcl6*重排分析,以评估肿瘤微环境的特征和进行预后分层^[32-35]。

2.2.2 高级别B细胞淋巴瘤(high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) 目前主要通过检测具有高级别或大B细胞形态的肿瘤是否具有*MYC*和*Bcl2*重排来诊断HGBCL,伴有*MYC*及*Bcl2*和/或*Bcl6*重排的HGBCL又分为双打击HGBCL(HGBCL-double hit, HGBCL-DH)和三打击HGBCL(HGBCL-triple hit, HGBCL-TH)^[1,36]。一般使用分离探针通过FISH平台进行检测,约一半*MYC*的伴侣基因是HGBCL-DH-*Bcl2*中的

*Ig*基因座,FISH检测可能会漏掉20%的重排病例。部分HGBCL-DH-*Bcl2*突变病例出现*Bcl2*、*KMT2D*、*CREBBP*、*TNFRSF14*和*EZH2*频繁突变,与FL常见的基因改变相似,表明这些肿瘤源自隐匿性FL或FL样前体病变^[34]。HGBCL-DH-*Bcl2*突变病例具有异质性,其中30%包含t(3;8)(q27;q24)/*Bcl6::MYC*(即“伪双击”),第五版WHO淋巴造血组织肿瘤分类已删除该类类型^[1]。部分HGBCL-DH-*Bcl2*突变和EZB⁻MYC⁺病例显示生发中心暗区特征,有关暗区特征的HGBCL需要进一步研究^[37]。HGBCL非特指型仍然是一个由形态学定义的罕见类别,并且缺乏明确的基因重排特征^[1,34-37]。

2.2.3 伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL) BL的特点是几乎只涉及*Ig*基因的*MYC*易位,可能由AID异常诱导体细胞超突变活化引起*MYC*突变^[1]。疟疾流行地区的BL通常为EB病毒阳性^[38],而其他散发病例则与EB病毒关系不大。免疫缺陷患者包括HIV感染者发生BL的风险较高。BL的发病机制可能因EB病毒状态而异,如EB病毒阴性肿瘤中某些驱动基因突变较高。但是,BL的EB病毒状态和基因组特征并不影响治疗决策^[1-2]。据报道,*TP53*突变具有潜在的预后相关性,可能改善BL的风险分层^[38]。另外,蛋白质翻译因子X染色体连锁DEAD盒解旋酶3(DEAD-box helicase 3 X-linked, DDX3X)失活突变,以及转录因子3或其负调节因子DNA结合抑制因子3的突变可激活肽酶抑制因子3激酶而影响BL的存活^[38]。相比之下,在GCB亚型DLBCL中常见的*EZH2*、*CREBBP*和*KMT2D*突变在BL中很少出现^[34],可用于两者的鉴别诊断和治疗方案的选择。部分具有高级别、大细胞形态、生发中心表型和高增殖活性且无*MYC*重排的病例应考虑伴11q畸变的大B细胞淋巴瘤(large B-cell lymphoma-11q, LBCL-11q),此类病例常有典型的11q23.2-q23.3获得和11q24-qter缺失,部分病例表现为杂合性缺失^[1,34-35]。LBCL-11q病例存在ETS原癌基因1(ETS proto-oncogene, *ETSI*)、G蛋白亚基α13(G protein subunit alpha 13, *GNA13*)、BTG抗增殖因子2和NF-κB相关结合蛋白基因的反复突变,且缺乏典型的BL形态特征。LBCL-11q无论畸变模式如何,*ETSI*和佛氏白血病病毒整合蛋白1基

因都包含在最小缺失区域或杂合性缺失中,这与在DLBCL中观察到的其他11q畸变不同^[35],对这些病例进行基因组结构变异分析有助于LBCL-11q的确诊。

2.2.4 儿童B细胞淋巴瘤 儿童B细胞淋巴瘤主要包括儿童型FL (pediatric-type FL, PTFL) 和干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, *IRF*) 4重排相关的LBCL (LBCL-*IRF4*)^[39]。PTFL表现为局部肿块,形态上具有滤泡结构、高增殖活性,并且缺乏*Bcl2*表达和/或重排。对于PTFL,明确有无单克隆性基因重排至关重要^[1]。PTFL可以检测到TNFRSF14改变和/或丝裂原活化蛋白激酶激酶1或*IRF8*突变。存在*IRF4*、*MYC*或*Bcl6*重排的患者可以排除PTFL。值得注意的是,儿童淋巴瘤MZL与PTFL具有共同的临床和形态学特征及相似的突变和甲基化谱,遗传复杂性均较低,说明它们有可能是组织学谱上存在差异的同一类疾病。LBCL-*IRF4*常累及头颈或胃肠道。肿瘤由大B细胞组成滤泡样结构,高表达多发性骨髓瘤基因1/*IRF4*和生发中心标记。通过FISH断裂探针能检测到*IRF4*重排和*Bcl6*重排,但无*Bcl2*重排。该疾病也涉及*IRF4*基因突变,且与Ig可变区位点、*Bcl6*和NF- κ B通路基因(包括*CARD11*、*CD79B*、*MYD88*)并存。特征性改变还包括del17p和11q12-qter的获得^[39]。部分病例病理形态和临床特征符合,FISH检测无*IRF4*重排,不存在*Bcl2*、*Bcl6*和*MYC*重排,而存在*IRF4*体细胞突变,如果有Ig基因重排也可以诊断LBCL-*IRF4*^[1]。

2.2.5 霍奇金淋巴瘤和纵隔淋巴瘤 经典霍奇金淋巴瘤 (classic Hodgkin lymphoma, CHL)、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤 (primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL) 及纵隔灰区淋巴瘤 (mediastinal gray-zone lymphoma, MGZL) 是一组累及前纵隔的具有共同基因变化、免疫表型和临床特征性疾病^[1]。用FFPE活检标本进行GEP检测可区分DLBCL和PMBCL。WES能帮助区分PMBCL与DLBCL和CHL的不同突变^[40]。GEP和WES研究证实MGZL存在与CHL和PMBCL共有且处于中间状态的遗传和表型特征,背景富含T细胞和巨噬细胞,与霍奇金淋巴瘤关系密切。WES分析有助于区分MGZL突变谱,包括*TNFAIP3*、 β 2-微球蛋白、*GNAI3*突变。研究显

示,用FISH检测含有CD274、细胞程序性死亡蛋白1配体2和Janus激酶 (Janus kinase, JAK) 2等9p24.1区段基因的扩增,可作为使用程序性死亡蛋白1抑制剂治疗复发、难治性CHL患者的依据^[1,41-42]。

2.3 常见T细胞与自然杀伤细胞肿瘤

2.3.1 间变性大细胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 包括ALK阳性和ALK阴性的ALCL。ALK阳性ALCL表达ALK融合蛋白,通过免疫组织化学检测即可明确ALK的表达情况^[1]。80%以上ALCL病例存在*ALK*重排,其伴侣基因为*NPM1*,且使用ALK酪氨酸激酶抑制剂治疗有效^[1]。反复出现的*NOTCH1*突变或*ALK*融合引起的NOTCH通路激活是ALK阳性ALCL患者的另一个候选治疗靶点^[43]。ALK阴性ALCL则具有遗传异质性。约30%的ALCL出现双特异性磷酸酶22重排,是与肌球蛋白突变相关的独特亚型,部分显示高危,但总体预后良好^[44]。ALK阴性伴肿瘤蛋白p63 (tumor protein p63, *TP63*)重排的ALCL患者对化疗反应差,而原发皮肤ALCL病例出现*TP63*重排临床过程侵袭性增强^[45]。部分系统性ALCL和乳房植入相关ALCL常伴有*TP53*突变。*TP53*突变和/或*PRDM1*丢失与预后差关系密切^[46]。乳房植入相关ALCL涉及JAK/STAT信号通路激活、表观遗传修饰剂突变和染色体20q13.13的丢失^[46]。ALK阴性ALCL表达erb-B2受体酪氨酸激酶4具有潜在靶向治疗价值。ALK阴性ALCL中驱动STAT3激活的基因改变包括*JAK1*和*STAT3*突变^[47],以及涉及c-ros肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶、酪氨酸激酶2、fyn相关Src家族酪氨酸激酶和*JAK2*的重排,与肿瘤的发生有关^[48-49]。

2.3.2 滤泡辅助性T细胞淋巴瘤 (follicular helper T-cell lymphoma, TFHL) TFHL最常见的遗传学异常包括单核苷酸变异、拷贝数改变和基因重排^[1]。TFHL中存在TET2、DNA甲基转移酶3 α (DNA methyltransferase 3 α , DNMT3A) 和异柠檬酸脱氢酶2 (isocitrate dehydrogenase 2, IDH2) 等表观遗传调节因子基因突变,也涉及T细胞受体基因信号转导和激活基因如ras同源物家族成员A (ras homolog family member A, RHOA)、vav鸟嘌呤核苷酸交换因子1、CD28、诱导型T细胞共刺激因子、LCK原癌基因Src家族酪氨酸激酶等,

PI3K/Akt途径,以及肿瘤抑制基因包括 *TP53*、*CDKN2A*、*ATM*、磷酸酶与张力蛋白同源物、RB 转录核心抑制因子1 (RB transcriptional corepressor 1, *RBI*) 等。具体而言,TFHL 常携带 *TET2*、*DNMT3A*、*RHOA* 和 *IDH2* 突变,其他 T 细胞淋巴瘤中很少见到这些组合突变,具有一定的诊断价值^[1]。*TET2* 和 *DNMT3A* 突变常见于 TFHL,但其在外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 非特指型中较少见,可用于鉴别诊断^[50]。TFHL 与骨髓前体细胞可能携带相同的基因突变,表明存在克隆性关系。背景克隆性造血似乎是 TFHL 患者特别是在细胞毒性药物治疗后出现骨髓肿瘤的来源。因此,对骨髓进行克隆基因组分析以评估继发性骨髓肿瘤的风险能辅助早期诊断。TFHL 中携带表观遗传机制的调节基因突变对 5-氮胞苷等低甲基化药物和罗米地辛等组蛋白脱乙酰酶抑制剂有较好的反应,可以指导临床用药^[50]。

2.3.3 PTCL 基于高通量测序技术的基因组分析能提高 PTCL 克隆性分析的特异性和敏感性,包括酪氨酸激酶基因融合的遗传学异常。根据不同的遗传特征可将 PTCL 非特指型分为 PTCL-T 盒转录因子 21 (T-box transcription factor 21, *TBX21*) 和 PTCL-GATA 结合蛋白 3 (GATA binding protein 3, *GATA3*)^[51]。PTCL-GATA3 表现出高度的基因组复杂性,其特征是 *TP53*、*CDKN2A/B* 或 *RBI* 的双等位基因缺失或突变。而 PTCL-TBX21 显示出较低的基因组复杂性和很少的重复性特定遗传变化,包括 5 号染色体的获得和含 *Bcl11B* 基因座的 14q32 区段的部分获得,肿瘤抑制基因如 *TP53* 和 *CDKN2A* 缺失突变与 PTCL 非特指型的不良预后相关^[51]。

2.3.4 结外 T 细胞/自然杀伤细胞淋巴瘤 此类淋巴瘤具有器官特殊性,诊断主要依赖于形态学、免疫表型和临床特征,预后较差^[1]。*JAK/STAT* 信号通路的异常激活是潜在的治疗靶点,主要针对肠病相关性 T 细胞淋巴瘤 (enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL) 中的 *STAT3* 和 *JAK1*,单形性嗜上皮性 T 细胞淋巴瘤 (monomorphic epitheliotropic T-cell lymphoma, MEITL) 中的 *STAT5B* 和 *JAK3*,以及惰性胃肠道自然杀伤细胞 LPD 中 *JAK3* 反复缺失等基因改变^[52]。一部分胃肠道的惰性克隆 T 细胞 LPD 含有热点 *STAT3* 突变

或 *JAK2::STAT3* 融合突变。MEITL 中几乎恒定出现 *SETD2* 基因缺失导致 H3K36me3 降低,但是在 EATL 和惰性胃肠道 T 细胞/自然杀伤细胞 LPD 中几乎不出现此特征。相反,EATL 和胃肠道 T 细胞 LPD 中 *KMT2D* 和 *TET2* 经常发生突变^[52]。肝脾 T 细胞淋巴瘤存在相关基因组失衡,包括 7q 等臂染色体和 8 号染色体三体,基因突变如 INO80 复合 ATP 酶亚基、磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 δ 、*SETD2*、*TET3*、*SMARCA2* (switch defective/sucrose non-fermentable related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2) 的突变;目前研究认为 *STAT5B* 或 *STAT3* 等可用于该病的辅助诊断^[1,52]。

2.3.5 结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 (extranodal nature killer/T-cell lymphoma, ENKTCL) ENKTCL 中出现 *DDX3X*、*TP53* 和 *KMT2D* 突变与预后差有关^[1,53]。T 细胞与自然杀伤细胞的慢性活动性 EB 病毒感染具有与 ENKTCL 相似的基因突变。侵袭性自然杀伤细胞白血病中发现的突变群也与 ENKTCL 中的突变相似^[1-2,53]。一项关于 ENKTCL 的大型综合多组学分析研究定义了 3 种不同生物学分子亚型:(1) 肿瘤抑制因子或免疫调节因子改变组,与 *MYC* 基因相关,预后最差;(2) 组蛋白表观遗传改变组,预后最好;(3) 结构变异或 *CD274* 扩增组,对免疫检查点抑制剂治疗敏感^[53]。通过基因表达谱定义肿瘤微环境分组可用于指导 ENKTCL 免疫治疗。

3 小结

新的分子生物学检测技术生成了大量数据,为重新定义肿瘤和对肿瘤进行分类创造了突破性机会。不同淋巴瘤实体中观察到的基因突变、染色体重排、融合基因及表达特征,对肿瘤形态学基础上的精准诊断和治疗方案确定产生了深远影响^[2,54]。由于淋巴瘤的多样性及复杂性,仅依赖形态学和免疫组织化学检查难以实现精准诊断,基因检测为淋巴瘤的诊断、风险分层、治疗选择、预后评估提供了强有力支撑。根据第五版 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤分类,*MYC* 重排对侵袭性 B 细胞淋巴瘤的分类至关重要^[1]。已有学者尝试用人工智能辅助预测 DLBCL 中 *MYC* 基因易位以降低患者检测费用^[2]。不难想象,将人工智能、基因组学特征进一

步整合到淋巴瘤分类、精准诊断和个体化治疗中将不断助推淋巴瘤诊疗模式转变。不论病理诊断医师还是血液肿瘤治疗专家,只有不断拥抱新知识、新手段,才能将新技术发展带来的好处最大程度地应用于淋巴瘤病理诊断和精准治疗。

[参考文献]

- [1] ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [2] DE LEVAL L, ALIZADEH A A, BERGSAGEL P L, et al. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2022, 140(21): 2193-2227. DOI: 10.1182/blood.2022015854.
- [3] TREON S P, XU L, YANG G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 826-833. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710.
- [4] TIACCI E, TRIFONOV V, SCHIAVONI G, et al. *BRAF* mutations in hairy-cell leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(24): 2305-2315. DOI: 10.1056/NEJMoa1014209.
- [5] BÜHLER M M, MARTIN-SUBERO J I, PANHAMMARSTRÖM Q, et al. Towards precision medicine in lymphoid malignancies[J]. *J Intern Med*, 2022, 292(2): 221-242. DOI: 10.1111/joim.13423.
- [6] DAVIS A R, STONE S L, ORAN A R, et al. Targeted massively parallel sequencing of mature lymphoid neoplasms: assessment of empirical application and diagnostic utility in routine clinical practice[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(5): 904-921. DOI: 10.1038/s41379-020-00720-7.
- [7] STEWART J P, GAZDOVA J, DARZENTAS N, et al. Validation of the EuroClonality-NGS DNA capture panel as an integrated genomic tool for lymphoproliferative disorders[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(16): 3188-3198. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004056.
- [8] NAVRKALOVA V, PLEVOVA K, HYNST J, et al. Lymphoid NeXt-generation sequencing (LYNX) panel: a comprehensive capture-based sequencing tool for the analysis of prognostic and predictive markers in lymphoid malignancies[J]. *J Mol Diagn*, 2021, 23(8): 959-974. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2021.05.007.
- [9] MEGGENDORFER M, JOBANPUTRA V, WRZESZCZYNSKI K O, et al. Analytical demands to use whole-genome sequencing in precision oncology[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 84: 16-22. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.06.009.
- [10] SKAFTASON A, QU Y, ABDULLA M, et al. Transcriptome sequencing of archived lymphoma specimens is feasible and clinically relevant using exome capture technology[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2022, 61(1): 27-36. DOI: 10.1002/gcc.23002.
- [11] ROSSI D, KURTZ D M, ROSCHEWSKI M, et al. The development of liquid biopsy for research and clinical practice in lymphomas: report of the 15-ICML workshop on ctDNA[J]. *Hematol Oncol*, 2020, 38(1): 34-37. DOI: 10.1002/hon.2704.
- [12] ROSCHEWSKI M, ROSSI D, KURTZ D M, et al. Circulating tumor DNA in lymphoma: principles and future directions[J]. *Blood Cancer Discov*, 2022, 3(1): 5-15. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0029.
- [13] MERIRANTA L, ALKODSI A, PASANEN A, et al. Molecular features encoded in the ctDNA reveal heterogeneity and predict outcome in high-risk aggressive B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2022, 139(12): 1863-1877. DOI: 10.1182/blood.2021012852.
- [14] AOKI T, CHONG L C, TAKATA K, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals disease-defining T-cell subsets in the tumor microenvironment of classic Hodgkin lymphoma[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(3): 406-421. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0680.
- [15] STEWART B J, FERGIE M, YOUNG M D, et al. Spatial and molecular profiling of the mononuclear phagocyte network in classic Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2023, 141(19): 2343-2358. DOI: 10.1182/blood.2022015575.
- [16] BLECUA P, MARTINEZ-VERBO L, ESTELLER M. The DNA methylation landscape of hematological malignancies: an update[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(8): 1616-1639. DOI: 10.1002/1878-0261.12744.
- [17] ORDOÑEZ R, KULIS M, RUSSIÑOL N, et al. Chromatin activation as a unifying principle underlying pathogenic mechanisms in multiple myeloma[J]. *Genome Res*, 2020, 30(9): 1217-1227. DOI: 10.1101/gr.265520.120.
- [18] ZHANG P, ZHANG M. Epigenetic alterations and advancement of treatment in peripheral T-cell lymphoma[J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 169. DOI: 10.1186/s13148-020-00962-x.
- [19] AGATHANGELIDIS A, CHATZIDIMITRIOU A, CHATZIKONSTANTINOOU T, et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL[J]. *Leukemia*, 2022, 36(8): 1961-1968. DOI: 10.1038/s41375-022-01604-2.
- [20] SHANAFELT T D, WANG X V, KAY N E, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(5): 453-464. DOI: 10.1056/NEJMoa1811111.

- 432-443. DOI: 10.1056/NEJMoa1817073.
- [21] CARBONE A, ROULLAND S, GLOGHINI A, et al. Follicular lymphoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 83. DOI: 10.1038/s41572-019-0132-x.
- [22] PETERSON J F, BAUGHN L B, KETTERLING R P, et al. Characterization of a cryptic IGH/CCND1 rearrangement in a case of mantle cell lymphoma with negative CCND1 FISH studies[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(8): 1298-1302. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019031450.
- [23] YI S, YAN Y, JIN M, et al. Genomic and transcriptomic profiling reveals distinct molecular subsets associated with outcomes in mantle cell lymphoma[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(3): e153283. DOI: 10.1172/JCI153283.
- [24] ROSSI D, BERTONI F, ZUCCA E. Marginal-zone lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(6): 568-581. DOI: 10.1056/NEJMra2102568.
- [25] VELA V, JUSKEVICIUS D, DIRNHOFER S, et al. Mutational landscape of marginal zone B-cell lymphomas of various origin: organotypic alterations and diagnostic potential for assignment of organ origin[J]. *Virchows Arch*, 2022, 480(2): 403-413. DOI: 10.1007/s00428-021-03186-3.
- [26] Bonfiglio F, Bruscazzin A, Guidetti F, et al. Genetic and phenotypic attributes of splenic marginal zone lymphoma. *Blood*. 2022;139(5): 732-747[J]. *Blood*, 2023, 141(13): 1647. DOI: 10.1182/blood.2023019847.
- [27] KEATS J J, CHESI M, EGAN J B, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2012, 120(5): 1067-1076. DOI: 10.1182/blood-2012-01-405985.
- [28] CAVO M, GAY F, BEKSAC M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(6): e456-e468. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30099-5.
- [29] CORRE J, MUNSHI N C, AVET-LOISEAU H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision?[J]. *Blood*, 2021, 137(1): 16-19. DOI: 10.1182/blood.2019004309.
- [30] GUSTINE J N, XU L, YANG G, et al. Bone marrow involvement and subclonal diversity impairs detection of mutated CXCR4 by diagnostic next-generation sequencing in Waldenström macroglobulinaemia[J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(4): 730-733. DOI: 10.1111/bjh.17385.
- [31] STEEN C B, LUCA B A, ESFAHANI M S, et al. The landscape of tumor cell states and ecosystems in diffuse large B cell lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(10): 1422-1437.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.08.011.
- [32] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG D W, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1396-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
- [33] LACY S E, BARRANS S L, BEER P A, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report[J]. *Blood*, 2020, 135(20): 1759-1771. DOI: 10.1182/blood.2019003535.
- [34] CHAPUY B, STEWART C, DUNFORD A J, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 679-690. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
- [35] WRIGHT G W, HUANG D W, PHELAN J D, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 551-568.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
- [36] ENNISHI D, JIANG A, BOYLE M, et al. Double-hit gene expression signature defines a distinct subgroup of germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(3): 190-201. DOI: 10.1200/JCO.18.01583.
- [37] COLLINGE B J, HILTON L K, WONG J, et al. The mutational landscape of double/triple-hit high-grade B-cell lymphoma with Bcl2 rearrangement (DH/TH-Bcl2)—an LLMPP project[J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(S2): 111-112. DOI: 10.1002/hon.65_2879.
- [38] RICHTER J, JOHN K, STAIGER A M, et al. Epstein-Barr virus status of sporadic Burkitt lymphoma is associated with patient age and mutational features[J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(3): 681-689. DOI: 10.1111/bjh.17874.
- [39] NEWMAN A M, ZAKA M, ZHOU P, et al. Genomic abnormalities of TP53 define distinct risk groups of paediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Leukemia*, 2022, 36(3): 781-789. DOI: 10.1038/s41375-021-01444-6.
- [40] SARKOZY C, HUNG S S, CHAVEZ E A, et al. Mutational landscape of gray zone lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 137(13): 1765-1776. DOI: 10.1182/blood.2020007507.
- [41] SÁNCHEZ-ESPIRIDIÓN B, SÁNCHEZ-AGUILERA A, MONTALBÁN C, et al. A TaqMan low-density array to predict outcome in advanced Hodgkin's lymphoma using paraffin-embedded samples[J]. *Clin Cancer Res*,

- 2009, 15(4): 1367-1375. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1119.
- [42] GONG C, KRUPKA J A, GAO J, et al. Sequential inverse dysregulation of the RNA helicases DDX3X and DDX3Y facilitates MYC-driven lymphomagenesis[J]. Mol Cell, 2021, 81(19): 4059-4075.e11. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.07.041.
- [43] LAROSE H, PROKOPH N, MATTHEWS J D, et al. Whole Exome Sequencing reveals *NOTCH1* mutations in anaplastic large cell lymphoma and points to Notch both as a key pathway and a potential therapeutic target[J]. Haematologica, 2021, 106(6): 1693-1704. DOI: 10.3324/haematol.2019.238766.
- [44] BOI M, RINALDI A, KWEE I, et al. PRDM1/BLIMP1 is commonly inactivated in anaplastic large T-cell lymphoma[J]. Blood, 2013, 122(15): 2683-2693. DOI: 10.1182/blood-2013-04-497933.
- [45] HAPGOOD G, BEN-NERIAH S, MOTTOK A, et al. Identification of high-risk *DUSP22*-rearranged ALK-negative anaplastic large cell lymphoma[J]. Br J Haematol, 2019, 186(3): e28-e31. DOI: 10.1111/bjh.15860.
- [46] PEDERSEN M B, HAMILTON-DUTOIT S J, BENDIX K, et al. *DUSP22* and *TP63* rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study[J]. Blood, 2017, 130(4): 554-557. DOI: 10.1182/blood-2016-12-755496.
- [47] LOBELLO C, TICHY B, BYSTRY V, et al. *STAT3* and *TP53* mutations associate with poor prognosis in anaplastic large cell lymphoma[J]. Leukemia, 2021, 35(5): 1500-1505. DOI: 10.1038/s41375-020-01093-1.
- [48] LUCHTEL R A, ZIMMERMANN M T, HU G, et al. Recurrent *MSCE116K* mutations in ALK-negative anaplastic large cell lymphoma[J]. Blood, 2019, 133(26): 2776-2789. DOI: 10.1182/blood.2019000626.
- [49] FELDMAN A L, DOGAN A, SMITH D I, et al. Discovery of recurrent t(6;7)(p25.3;q32.3) translocations in ALK-negative anaplastic large cell lymphomas by massively parallel genomic sequencing[J]. Blood, 2011, 117(3): 915-919. DOI: 10.1182/blood-2010-08-303305.
- [50] VALLOIS D, DOBAY M P D, MORIN R D, et al. Activating mutations in genes related to TCR signaling in angioimmunoblastic and other follicular helper T-cell-derived lymphomas[J]. Blood, 2016, 128(11): 1490-1502. DOI: 10.1182/blood-2016-02-698977.
- [51] AMADOR C, BOUSKA A, WRIGHT G, et al. Gene expression signatures for the accurate diagnosis of peripheral T-cell lymphoma entities in the routine clinical practice[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(36): 4261-4275. DOI: 10.1200/JCO.21.02707.
- [52] CORDING S, LHERMITTE L, MALAMUT G, et al. Oncogenetic landscape of lymphomagenesis in coeliac disease[J]. Gut, 2022, 71(3): 497-508. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322935.
- [53] TIAN X P, MA S Y, YOUNG K H, et al. A composite single-nucleotide polymorphism prediction signature for extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. Blood, 2021, 138(6): 452-463. DOI: 10.1182/blood.2020010637.
- [54] MANSOURI L, THORVALDSDOTTIR B, LAIDOU S, et al. Precision diagnostics in lymphomas—recent developments and future directions[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 84: 170-183. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.10.007.

[本文编辑] 孙 岩