

弥漫大B细胞淋巴瘤的基因分型进展

李小凡, 郭新红*

新疆医科大学第一附属医院血液科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月18日; 录用日期: 2023年12月12日; 发布日期: 2023年12月18日

摘要

弥漫大B细胞淋巴瘤(Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL)是血液系统恶性肿瘤, 具有高度异质性, R-CHOP方案作为一线治疗方案, 已不能满足临床需求, 随着基因检测技术的飞快进展, 探讨DLBCL在分子遗传学方面的异常成为可能, 基于基因异常变化的基因亚型分型被人们熟知, 也为个体化治疗及靶向药物研究提供更多参考依据。本文就目前最新的DLBCL基因分型进行论述。

关键词

弥漫大B细胞淋巴瘤, 免疫表型, 分子生物学, MICM分型

Progress on Genotyping of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Xiaofan Li, Xinhong Guo*

Hematology Department of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 18th, 2023; accepted: Dec. 12th, 2023; published: Dec. 18th, 2023

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a malignant tumor of hematological system, which is highly heterogeneous. R-CHOP regimen can no longer be clinically needed as a first-line treatment regimen. With the rapid development of gene detection technology, it is possible to explore the molecular genetic abnormalities of DLBCL. Genotyping based on abnormal gene changes is well known and provides more reference for individualized therapy and targeted drug research. In this paper, the latest genotyping of DLBCL is discussed.

*通讯作者。

Keywords

Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Immunophenotype, Molecular Biology, MICM Classification

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

淋巴瘤是一系列源自淋巴结或其他淋巴组织的血液系统恶性肿瘤, 可以分为霍奇金淋巴瘤(Hodg-kin's lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodg-kin's lymphoma, NHL)。在非霍奇金淋巴瘤中, 最常见的类型是弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL), 占有非霍奇金淋巴瘤病例总数的近 30% [1]。这是一组在遗传学、形态学和临床上都具有很高的异质性和侵袭性的淋巴瘤[2] [3]。在当前的临床实践中, 以利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松为主要成分的 R-CHOP 治疗方案已被确定为标准一线治疗方案。在这其中, 50%~70%的患者能够实现治愈[4], 但还有大约 40%的患者最终会面临复发或难以治疗的情况[5] [6]。目前, 对于复发或难以治疗的患者, 主要的治疗手段是在进行挽救性大剂量化疗后, 结合自体干细胞移植, 但也有一小部分患者能够实现疾病的长期控制[7]。因此, 寻找能够进一步提升 DLBCL 患者治疗效果的策略成为了我们当前面临的一项重大挑战。在临床实践中, 我们更倾向于寻找针对致癌位点的靶向治疗方法。因此, 准确和明确的病理诊断对于提高治疗效果具有非常重要的指导作用。然而, DLBCL 的病理特性和遗传异质性尚未被完全揭示, 因此, 如何进行 DLBCL 的精确分层诊断成为了当前研究的一个热点问题。这篇文章将探讨近年来 DLBCL 分类的最新进展。

2. 形态学及免疫学

在形态学和免疫学的研究基础上, DLBCL 的标志性免疫表型是 CD20 阳性和 CD3 阴性。通过采用不同的免疫组织化学(IHC)技术, 如基于 Hans 等研究者的方法, 我们评估了三种不同的细胞蛋白表达(CD10、BCL6 和 MUM1/IRF4) [8], 并将 DLBCL 分为 GCB 亚型和非 GCB 亚型。大量临床结果显示, GCB 亚型的预后相对更为乐观。

3. 细胞遗传学分型

在 DLBCL 患者群体中, 大约 10%的人存在 MYC 基因的重排现象[9], 大约 20%~30%的人有 Bcl-2 基因的易位现象[10], 而大约 20%~40%的人存在 Bcl-6 基因的易位现象[11]。这些基因的异常表达与多种疾病有关, 包括肿瘤、炎症、自身免疫病、神经退行性疾病、糖尿病及其它代谢性疾病。MYC 被认为是一种致癌基因, 它在多种癌症的形成、持续和进展中起到关键作用。MYC 蛋白作为一个转录调节剂, 参与调控各种细胞的生长、分化、凋亡和代谢等过程[12]。在人类的细胞结构中, MYC 位于 8 号染色体(8q24)上, 它可以通过激活 TP53 通道导致细胞凋亡。但是, 带有 MYC 易位的细胞也可能引发 TP53 的失活突变, 从而使细胞避免凋亡。Bcl-2 是一种抑制细胞凋亡的因子, 它在多个细胞系统中都有抑制细胞凋亡的功能, 并通过 t(14; 18)使淋巴瘤的染色体位置发生变化[13]。Bcl-6 是一个原癌基因, 它在生发中心的 B 细胞中有高度的表达, 并负责编码转录抑制因子, 同时也是非霍奇金淋巴瘤染色体易位和点突变的主要目标[14]。

双重打击淋巴瘤(double-hit lymphoma, DHL)其特点是具有 Bcl-2/Bcl-6 和 MYC 基因的重排, 这种情况在 DLBCL 患者中的比例大约是 2%~10% [15]; 多重打击淋巴瘤是一种罕见疾病, 其发病机制复杂, 临床表现多样, 且预后极差。三重打击淋巴瘤(THL)是指那些具有上述三个基因重排的 DLBCL 患者[16], 尽管他们的临床表现是积极的, 但他们对治疗的反应相对较弱。由于这些疾病都是发生于淋巴组织内的恶性病变, 因此, 寻找有效且安全的抗细胞增殖剂已成为当前癌症免疫治疗领域关注的焦点。在最近的几年中, 针对 MYC 化合物的药物, 无论是间接还是直接抑制, 在临床前肿瘤模型中都取得了迅猛的进展。这些药物主要在以下几个领域展现出抗癌效果: 抑制 MYC 与 MAX 的相互作用、预防 MYC 的过度表达以及阻止 MYC 过度表达的基因。目前, OmoMYC 的肽/迷你蛋白是被研究得最多的抑制剂之一, 它的主要功能是模拟 C-MYC 的结构域, 并模仿 C-MYC 的 bHLHLZ 结构域, 从而有效地抑制癌细胞的生长[17]。

4. 分子学

2001 年, 根据对原发性 DLBCL 活检所得的基因表达谱系进行全基因组分析, 得到了 DLBCL 的两种不同分子亚型, 分别为生发中心 B 细胞样(GCB)亚型和活化 B 细胞样(ABC)亚型, 但仍有大约 10% 至 15% 病例不能分型[18]。这些亚型来自于淋巴样分化的不同阶段(起源细胞), 表达不同的致癌机制[19]。ABC DLBCL 主要依靠 B 细胞受体(BCR)信号通路, 布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂伊布替尼可以抑制 BTK 相关的下游信号分子, 进一步参与介导 BCR 信号通路, 起到抗肿瘤相关作用[20], 而国内外研究也表明伊布替尼可用于治疗 B 细胞恶性肿瘤, 并起到进一步延长 DLBCL 患者的生存期的作用[21]; 而随着对于 DLBCL 分子生物学等方面的深入研究, MALT1 的出现给 ABC DLBCL 及其他 B 细胞恶性肿瘤患者带来新的治疗靶点, 提供更多可能性, MALT1 是 CARD11-BCL10-MALT1(CBM)复合物的关键效应物, MALT1 蛋白酶抑制剂可参与抑制 CBM 复合物相关作用, 从而阻遏 ABC DLBCL 的活性信号传导, 进而起到抗肿瘤相关作用, MALT1 蛋白酶抑制剂的出现还可有效解决 BTK 抑制逃逸相关问题, 提高患者生存率[22]。

随着高通量技术的不断进展、创新及应用, 根据遗传学特征将 DLBCL 进一步重新分型; 于 2018 年, Schmitz 等[23]首先提出了全新的关于 DLBCL 的 4 种基因分型, 分别为 MCD 亚型(主要为 MYD88L265P 和 CD79B 共突变)、BN2 亚型(主要为 BCL6 融合和 NOTCH2 突变)、N1 亚型(主要为 NOTCH1 突变)及 EZB 亚型(主要为 EZH2 突变和 BCL2 易位), 其中 MCD 亚型和 N1 亚型主要为起源于 ABC 的病例、EZB 亚型主要为起源于 GCB 的病例, BN2 亚型在起源于 ABC、GCB 和不能分类的病例中均占有一定比例[24], 进一步分析新的基因分型与患者预后关系, 结果提示: BN2 和 EZB 亚型的预后较好, 而 MCD 和 N1 亚型预后较差, 但此分类方法, 只能涵盖 46.6% 的 DLBCL 患者; 而于同年, Chapuy 等[25]提出了新的 DLBCL 的 5 种基因亚型, 分别为 C1 型(主要为 BCL10、TNFAIP3、UBE2A、CD70 突变和 BCL6 易位)、C2 型(与 ABC/GCB 来源无关, 存在 TP53 双等位基因失活)、C3 型(主要为 BCL2、CREBBP2、EZH2、KMT2D、TNFRSF14 突变)、C4 型(主要为 SGK1、HIST1H1E、NFKBIE、BRAF 和 CD83 突变)、C5 型(主要为 CD79B、MYD88L265P、ETV6、PIM1 和 TBL1XR1 突变)、C0 型(为缺乏明确的遗传驱动因素), 通过分析 DLBCL 患者的预后情况, 研究结果显示: C0、C1 和 C4 亚型的患者预后相对较好, 而 C3 和 C5 亚型的患者预后则相对较差; 在 2020 年, Wright 等人[26]在 Schmitz 的研究基础上, 除外原有的 MCD、BN2、N1 及 EZB 四种亚型, 新增 A53 亚型(即 TP53 基因的突变或缺失)及 ST2 亚型(包括 SGK1 基因突变和 TET2 基因突变)。George 发现, 在 EZB 亚型中表达 MYC + 的患者的预后通常不如表达 MYC-的患者。因此, 他将 EZB 亚型划分为七个不同的基因分型, 分别为 MCD 亚型、BN2 亚型、N1 亚型、EZB MYC + 亚型、EZB MYC-亚型、ST2 亚型和 A53 亚型, 并将此命名为 LymphGen 分型, 其中 ST2 亚型、EZB MYC-亚型预

后较好, 其次为 BN2 亚型、A53 亚型, EZB myc + 亚型、MCD 亚型及 N1 亚型预后较差; 采用这种分类方式, DLBCL 患者的覆盖范围可以增加至 63.1% [27]。在 2020 年, LACY 等人[28]提出了五种新的亚型, 它们是 MYD88 型(主要为 MYD88L265P、PIM1、CD79B 突变)、BCL2 型(主要为 EZH2、BCL2、CREBBP、TNFRSF14、KMT2D、MEF2B 突变)、SOCS1/SGK1 型(主要为 SOCS1、CD83、SGK1、NFKBIA、HIST1H1E、STAT3 突变)、TET2/SGK1 型(主要为 TET2、SGK1、KLHL6、ZFP36L1、BRAF、MAP2K1、KRAS 突变)、NOTCH2 型(主要为 NOTCH2、BCL10、TNFAIP3、CCND3、SPEN、TMEM30A FAS、CD70 突变)及未分类亚型(not elsewhere classified, NEC), 其中 BCL2 型、SOCS1/SGK1 型和 TET2/SGK1 型预后较好, 其次为 NOTCH2 型和 NEC 型, 而 MYD88 型预后较差[29]; 通过新的分子分型方法, 我们对 DLBCL 有了更深层次的认识, 这为提升患者的预后状况开辟了新的途径和思维方式; 鉴于 BN2 分型涉及 BCR/NF- κ B 信号途径, 因此我们可以有针对性地选择含有 BTK 抑制剂的治疗方案; 由于 MCD 分型可能导致近端 BCR 信号通路的异常和 BCL2 的易位现象, 因此可以选择采用包含 EZH2 抑制剂或 BCL2 抑制剂的治疗方案; 由于 N1 型的分型表达是 NOTCH1 基因的突变, 这种突变涉及到 T 细胞相关基因的表达, 因此可以选择包含 PD-1/PD-L1 抑制剂的方案; 这种治疗方法更加注重个体差异, 根据患者的具体情况和基因差异, 选择合适的治疗策略, 从而进一步增加患者的生存机会。尽管现有的研究表明这些治疗方法可以提高患者的预后, 但仍然需要进一步的临床试验研究[30] [31]。

5. 小结

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是一种在血液系统中普遍存在且高度异质性的血液系统恶性肿瘤, 它在临床症状、治疗效果和预后等多个维度上都展现出显著的特异性和差异性。随着众多检测技术的发展, 如基因测序、高通量测序等先进的分子技术, 以及 PET-CT [32]等影像学技术的进步, DLBCL 的诊断和分型变得更为精细和精确。随着对分子分型的深入研究, DLBCL 在预测 DLBCL 患者的预后方面的重要性逐渐增加, 这有助于实现个性化的治疗方案, 从而进一步提升患者的治疗效果和生存期。然而, 由于基因测序技术还存在一些局限性, 我们还需要进一步开发更为简洁的测序平台, 以帮助患者更好地选择靶向药物治疗, 从而提高患者的预后情况。

参考文献

- [1] Sehn, L.H. and Salles, G. (2021) Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 842-858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>
- [2] Campo, E., Jaffe, E.S., Cook, J.R., et al. (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, **140**, 1229-1253.
- [3] 王艳君, 孟丹. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤异质性研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2009, 16(5): 455-457.
- [4] Pfreundschuh, M., Schubert, J., Ziepert, M., et al. (2008) Six versus Eight Cycles of Bi-Weekly CHOP-14 with or without Rituximab in Elderly Patients with Aggressive CD20 + B Cell Lymphomas: A Randomised Controlled Trial (RICOVER-60). *The Lancet Oncology*, **9**, 105-116. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0)
- [5] Ennishi, D., His, E.D., Steidl, C., et al. (2020) Toward a New Molecular Taxonomy of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Discovery*, **9**, 1267-1281. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0174>
- [6] Epperla, N., Vaughn, J.L., Othus, M., et al. (2020) Recent Survival Trends in Diffuse Large B-Cell Lymphoma—Have We Made Any Progress beyond Rituximab. *Cancer Medicine*, **9**, 5519-5525. <https://doi.org/10.1002/cam4.3237>
- [7] 杨漾, 张义成. 自体造血干细胞移植及 CAR-T 细胞疗法在复发/难治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的应用进展[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(9): 622-626. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.003>
- [8] Hans, C.P., Weisenburger, D.D., Greiner, T.C., Gascoyne, R.D., Delabie, J., Ott, G., et al. (2004) Confirmation of the Molecular Classification of Diffuse Large B-Cell Lymphoma by Immunohistochemistry Using a Tissue Microarray. *Blood*, **103**, 275-282. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545>
- [9] Barrans, S., Crouch, S., Smith, A., Turner, K., Owen, R., Patmore, R., Roman, E. and Jack, A. (2010) Rearrangement

- of MYC Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated in the Era of Rituximab. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3360-3365. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3947>
- [10] Rosenthal, A. and Younes, A. (2017) High Grade B-Cell Lymphoma with Rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double Hit and Triple Hit Lymphomas and Double Expressing Lymphoma. *Blood Reviews*, **31**, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.09.004>
- [11] Dent, A.L., Vasanwala, F.H. and Toney, L.M. (2002) Regulation of Gene Expression by the Proto-Oncogene BCL-6. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **41**, 1-9. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00164-0](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00164-0)
- [12] Beaulieu, M.E., Castillo, F. and Soucek, L. (2020) Structural and Biophysical Insights into the Function of the Intrinsically Disordered Myc Oncoprotein. *Cells*, **9**, Article No. 1038. <https://doi.org/10.3390/cells9041038>
- [13] Wei, M.C. (2004) Bcl-2-Related Genes in Lymphoid Neoplasia. *International Journal of Hematology*, **80**, 205-209. <https://doi.org/10.1532/IJH97.04110>
- [14] Leeman-Neill, R.J. and Bhagat, G. (2018) BCL6 as a Therapeutic Target for Lymphoma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **22**, 143-152. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1420782>
- [15] 钟幸, 余娜莎, 刘志良, 等. “双表达”与“双打击”淋巴瘤临床特征、生存及预后因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(1): 150-153.
- [16] 许彭鹏, 赵维莅. 中国临床肿瘤学会淋巴瘤诊疗指南解读之弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的规范治疗[J]. 华西医学, 2019, 34(4): 351-354.
- [17] Duffy, M.J., O'Grady, S., Tang, M. and Crown, J. (2021) MYC as a Target for Cancer Treatment. *Cancer Treatment Reviews*, **94**, Article ID: 102154. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102154>
- [18] 张炜, 沈克锋, 张美兰, 等. 中国人群中弥漫性大 B 细胞淋巴瘤基于基因变异的分型及其预后意义[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(3): 186-190.
- [19] Rosenwald, A., Wright, G., Chan, W.C., et al. (2002) The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 1937-1947. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012914>
- [20] 沈昊, 李超群, 郭玉娇, 等. 伊布替尼治疗 B 细胞恶性肿瘤的疗效和安全的单臂 Meta 分析[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(5): 434-440. <https://doi.org/10.13664/j.cnki.pcr.2022.05.005>
- [21] 王根, 李红红. 伊布替尼联合 R-CHOP 化疗方案在弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗中的临床效果分析[J]. 名医, 2022(13): 165-167.
- [22] Seshadri, M.R. and Melnick, A.M. (2022) Targeting MALT1 for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, **63**, 789-798. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1999444>
- [23] Schmitz, R., Wright, G.W., Huang, D.W., Johnson, C.A., Phelan, J.D., Wang, J.Q., et al. (2018) Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1396-1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801445>
- [24] 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. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1004-2806.2020.09.002>
- [25] Chapuy, B., Stewart, C., Dunford, A.J., Kim, J., Kamburov, A., Redd, R.A., et al. (2018) Molecular Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma Are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nature Medicine*, **24**, 679-690. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0016-8>
- [26] Wright, G.W., Huang, D.W., Phelan, J.D., Coulibaly, Z.A., Roulland, S., Young, R.M., et al. (2020) A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*, **37**, 551-568.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.015>
- [27] 赵凯祺, 苏丽萍. MICM 分型在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的作用研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(9): 1275-1278.
- [28] Lacy, S.E., Barrans, S.L., Beer, P.A., Painter, D., Smith, A.G., Roman, E., et al. (2020) Targeted Sequencing in DLBCL, Molecular Subtypes, and Outcomes: A Haematological Malignancy Research Network Report. *Blood*, **135**, 1759-1771. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003535>
- [29] Liang, X.J., Song, X.Y., Wu, J.L., Liu, D., Lin, B.Y., Zhou, H.S. and Wang, L. (2022) Advances in Multi-Omics Study of Prognostic Biomarkers of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 1313-1327. <https://doi.org/10.7150/ijbs.67892>
- [30] Grommes, C., Pastore, A., Palaskas, N., Tang, S.S., Campos, C., Schartz, D., et al. (2017) Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discovery*, **7**, 1018-1029. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0613>
- [31] Ling, Y., Tao, M.X., De, Y.W., et al. (2023) Structural Classification of EZH2 Inhibitors and Prospects for the Treat-

ment of Tumor: A Review. *Medicinal Chemistry Research*, **32**, 1589-1604.
<https://doi.org/10.1007/s00044-023-03105-y>

- [32] 李佳苗, 曹小梅, 李冬菊, 等. 18F-FDG PET/CT 扩散参数联合肿瘤代谢体积评估弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后 [J/OL]. 中国医学影像技术, 2023: 1-9. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1881.R.20230926.1417.026.html>