

# MyD88L265P及CD79B基因突变对原发性中枢神经系统淋巴瘤预后的影响

蒋皓云, 金祺祺, 张丽田, 李翠翠, 岳宁宁, 吴重阳\*

兰州大学第二医院血液科, 甘肃兰州 730030

[中图分类号] R739.4 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1223.2023.0528

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 蒋皓云, 金祺祺, 张丽田, 等. MyD88L265P及CD79B基因突变对原发性中枢神经系统淋巴瘤预后的影响[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(1): 57-63.

[收稿日期] 2022-05-31 [录用日期] 2022-10-14 [上线日期] 2023-05-28

**[摘要]** **目的** 探究MyD88L265P及CD79B基因突变对原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)患者预后的影响。**方法** 收集2018年8月—2020年11月于兰州大学第二医院经开颅手术或立体定位活检术确诊的18例免疫功能正常(无HIV感染及免疫抑制药服用病史)的PCNSL患者临床资料进行回顾性分析。分别采用实时荧光定量PCR和一代基因测序技术检测18例PCNSL患者肿瘤组织中MyD88L265P和CD79B基因突变情况。针对可能与PCNSL首次无疾病进展生存期(PFS)和总生存期相关的指标行单因素分析, 并采用Cox回归进行多因素分析。**结果** 18例PCNSL肿瘤组织MyD88L265P突变率为38.9%, CD79B突变率为33.3%, MyD88L265P/CD79B共突变率为27.8%。单因素分析结果显示, 病灶多发、病灶深部受累、肿瘤组织CD79B突变患者的PFS时间更短( $P<0.05$ ); 多因素分析结果显示, 病灶深部受累( $HR=0.135$ , 95%CI 0.023~0.799,  $P<0.05$ )、肿瘤组织CD79B突变( $HR=0.149$ , 95%CI 0.028~0.800,  $P<0.05$ )是PCNSL患者预后不良的独立危险因素。**结论** 本组PCNSL患者肿瘤组织MyD88L265P、CD79B突变频率较高, 这两种基因突变尤其是CD79B突变可能与PCNSL不良预后相关。

**[关键词]** 原发性中枢神经系统淋巴瘤; MyD88L265P突变; CD79B突变; 预后

## Prognostic significance of MyD88L265P and CD79B mutations in primary central nervous system lymphoma

Jiang Hao-Yun, Jin Qi-Qi, Zhang Li-Tian, Li Cui-Cui, Yue Ning-Ning, Wu Chong-Yang\*

Department of Hematology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

\*Corresponding author, E-mail: wuchy0909@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (8226010026), and the Project of "Cuiying Graduate Instructor" Training in the Second Hospital of Lanzhou University (201710)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the relationship between MyD88L265P and CD79B mutations in tumor tissue and the prognosis of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). **Methods** 18 PCNSL patients with normal immune function (no history of HIV infection and immunosuppressants administration) who were diagnosed by craniotomy or stereotaxic biopsy in the Second Hospital of Lanzhou University from August 2018 to November 2020 were retrospectively analyzed. Real-time quantitative PCR and first-generation sequencing techniques were respectively used to detect MyD88L265P and CD79B mutations in tumor tissues of 18 PCNSL patients. Univariate analysis and Cox regression multivariate analysis were performed for indicators that may be associated with first progression-free survival (PFS) and overall survival in PCNSL. **Results** The mutation rate of MyD88L265P was 38.9%, the mutation rate of CD79B was 33.3%, and the co-mutation rate of MyD88L265P/CD79B was 27.8% in PCNSL tissue of 18 patients. Univariate analysis showed that the PCNSL patients with multiple lesions, deep involvement of lesions, and tissue CD79B

**[基金项目]** 国家自然科学基金(8226010026); 兰州大学第二医院“萃英研究生指导教师”培育计划(201710)

**[作者简介]** 蒋皓云, 硕士研究生, 主要从事淋巴瘤相关的临床与基础研究

**[通信作者]** 吴重阳, E-mail: wuchy0909@163.com

mutation had a statistically significant shorter time of PFS ( $P<0.05$ ). Multivariate analysis showed that deep lesion involvement ( $HR=0.135$ , 95%CI 0.023-0.799,  $P<0.05$ ) and *CD79B* mutation ( $HR=0.149$ , 95%CI 0.028-0.800,  $P<0.05$ ) in PCNSL tissue were independent prognostic factors for PCNSL patients. **Conclusion** The frequency of *MyD88L265P* and *CD79B* mutations was high in tumor tissues of 18 PCNSL patients, and these two gene mutations may be associated with poor prognosis of PCNSL, especially *CD79B* mutation.

**[Key words]** primary central nervous system lymphoma; *MyD88* mutation; *CD79B* mutation; prognosis

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种罕见的侵袭性结外非霍奇金淋巴瘤,病变局限于脑、脊髓、软脑膜或眼<sup>[1-2]</sup>。由于化疗药物难以有效通过血脑屏障,PCNSL患者治疗效果不佳,且复发率高、预后差<sup>[3-5]</sup>。目前PCNSL诊断的金标准仍为组织活检,联合特异性基因突变及脑脊液特征性细胞因子检测可提高诊断的敏感度<sup>[6]</sup>。多项研究发现,*MyD88L265P*、*CD79B*基因为PCNSL热点突变<sup>[7-10]</sup>,对PCNSL的诊断、预后及靶向治疗具有潜在临床价值。本研究检测18例PCNSL患者肿瘤组织中*MyD88L265P*、*CD79B*的突变频率,并回顾性分析其与PCNSL患者预后的相关性,旨在为PCNSL的临床诊治提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择2018年8月—2020年11月在兰州大学第二医院诊治的18例PCNSL患者作为研究对象。纳入标准:(1)依据2016年世界卫生组织(WHO)造血和淋巴组织肿瘤分类的诊断标准诊断为PCNSL,且初诊时均有明确的病理学诊断证据;(2)临床检验及病理资料完整;(3)免疫功能正常(无HIV感染史、无免疫抑制药服用病史);(4)接受以利妥昔单抗(Rituximab, R)、氨甲蝶呤(methotrexate, M)、替莫唑胺(temozolomide, T)/脂质体多柔比星(dorubicin liposomes, D)/阿糖胞苷(cytarabine, A)(R 375 mg/m<sup>2</sup> d0 ivgtt, M 3.0~3.5 mg/m<sup>2</sup> d1 ivgtt, T 200 mg/m<sup>2</sup> d1~d5 po, D 50 mg/m<sup>2</sup> ivgtt, A 2.0 mg/m<sup>2</sup> q12 d2~d3 ivgtt)为基础治疗方案,依照患者病情采用上述治疗方案。排除标准:(1)系统性弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)中枢浸润;(2)既往存在其他恶性肿瘤病史;(3)存在精神性疾病。

**1.2 方法** 收集PCNSL患者的临床病例资料,并对其临床指标及肿瘤组织中*MyD88L265P*、*CD79B*的突变频率与预后的相关性进行回顾性分析。患者生存分析采用Kaplan-Meier法。

**1.2.1 免疫组化及结果判定** 肿瘤组织标本经开颅手术或立体定位活检术获取,经常规组织包埋、切片和染色,并采用Envision二步法进行免疫组织化学

染色。本研究所使用的一抗包括:抗CD20、CD79a、CD10、CD23、BCL2、BCL6、MUM1、cyclin D1及Ki67抗体(福州迈新公司)。所有免疫组织化学染色结果均由兰州大学第二医院两名具有高级职称的病理科医师判定为阳性或阴性。

**1.2.2 MYD88L265P及CD79B基因突变检测** 分析存档的5~10 μm厚的4%多聚甲醛溶液固定、石蜡包埋脑活检切片,分别采用实时荧光定量PCR、一代基因测序技术对*MyD88L265P*及*CD79B*突变进行全外显子检测。采用ABI7500荧光定量仪(美国赛默飞世尔科技公司)检测*MyD88L265P*突变,PCR正义引物5'-GGGGATGGCTGTTGTAA-3',反义引物5'-GC-AGGGGTTGGTGTAGTC-3'。采用一代基因测序技术检测*CD79B*突变,采用的PCR扩增引物序列见表1。PCR产物经15%琼脂糖凝胶电泳,产物纯化,并用ABI 3730XL测序仪(美国ABI)测序。

**1.2.3 随访** 患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为初次诊断至疾病进展、死亡或最后一次随访的时间;总生存期(overall survival, OS)定义为初次诊断至死亡或最后一次随访的时间;随访时间截至2022年3月31日。生存时间以“月”为单位计算,中位随访时间为24.5(16~43)个月。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。Kaplan-Meier生存曲线之间的差异采用双尾Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床资料** 本组18例PCNSL患者发病年龄为52.0(29.0~64.0)岁,其中 $\geq 50$ 岁13例(占72.2%)。9例为单发肿瘤,9例为多发肿瘤,其中8例深部脑组织受累(胼胝体、基底节、脑干或小脑)。18例组织学分型均为DLBCL;按细胞来源分型,8例为生发中心来源(germinal center B-cell, GCB),10例为非GCB。临床表现多样,10例(占55.6%)以头痛、头晕为首发症状,肢体无力11例(占61.1%),视物模糊6例(占33.3%),意识障碍2例(占11.1%),言语功能障碍4例(占22.2%)。除1例两个疗程治疗无效死亡,其余17例均接受至少6个疗程化疗;患者在第4疗程后接受疗效评估,5例完全缓解(complete response, CR),

**表1** PCR法扩增 CD79B 基因采用的引物序列  
**Tab.1** Primer sequences for PCR amplification of CD79B

基因	引物序列
CD79B-1	正义: 5'-GTAAAACGACGGCCAGTGCAGTTACACGTTTTCC-3' 反义: 5'-GGAAACAGCTATGACCATGAGATGAGAGCAAACCCACA-3'
CD79B-2	正义: 5'-GTAAAACGACGGCCAGTGGGAAGTAGCTCCGGAACAT-3' 反义: 5'-GGAAACAGCTATGACCATGGGACACAGGACATAGTCGCA-3'
CD79B-3-1	正义: 5'-GTAAAACGACGGCCAGTGCAGGAAGATGCCAAGCGGAA-3' 反义: 5'-GGAAACAGCTATGACCATGTTCTGGGACTCTTCCATGCG-3'
CD79B-3-2	正义: 5'-GTAAAACGACGGCCAGTGCAGAGCCCACGTTCATAGCC-3' 反义: 5'-GGAAACAGCTATGACCATCCGAGGTGTTGTTGCACTTC-3'
CD79B-3-3	正义: 5'-GTAAAACGACGGCCAGTGCCAGAACGAATCTCTCGCCA-3' 反义: 5'-GGAAACAGCTATGACCATGGACCATCACCACAAGAGGCA-3'
CD79B-4	正义: 5'-GTAAAACGACGGCCAGTGAAAAGGTGGACTGTGGCCC-3' 反义: 5'-GGAAACAGCTATGACCATGTATGCCTGGCCTATGCGGT-3'
CD79B-5	正义: 5'-GTAAAACGACGGCCAGTGCTGGGGGACACTAACACTCTG-3' 反义: 5'-GGAAACAGCTATGACCATGGCCCTGGAGACATTAAGTGA-3'
CD79B-6	正义: 5'-GTAAAACGACGGCCAGTGTGGCCACTATCTCIGGTGT-3' 反义: 5'-GGAAACAGCTATGACCATGGAAAGGGTTGGCCATGA-3'

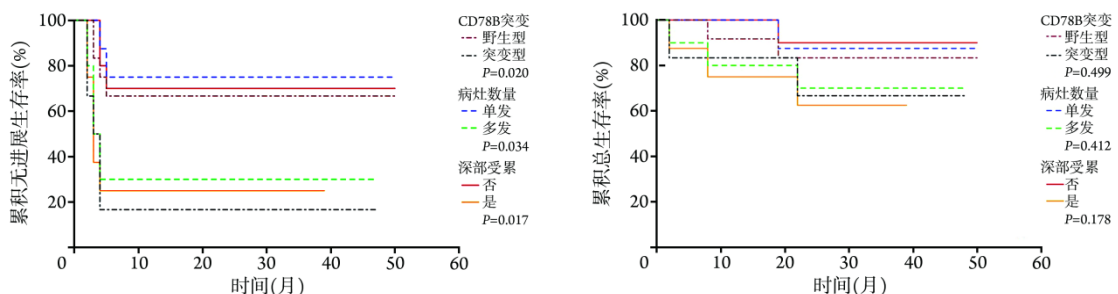
4 例部分缓解 (partial response, PR), 8 例疾病进展 (progressive disease, PD)。截至 2022 年 3 月 31 日, 4 例死亡(表 2)。

**2.2 MyD88L265P 及 CD79B 基因突变分析** 荧光定量 PCR 和一代基因测序技术检测结果显示, 18 例 PCNSL 组织 MyD88L265P 突变率为 38.9% (7/18); CD79B 突变率为 33.3% (6/18), 其中 3 例检测到 CD79BY196 突变(分别为 CD79BY196F、CD79BY196C 及 CD79BY196S), 另外 3 例 CD79B 突变分别为 CD79BF172V、CD79BE197G、CD79BN37H 突变; MyD88L265P/CD79B 共突变率为 27.8%(5/18), 其中 CD79B 突变位点均不相同, 分别为 MyD88L265P/CD79BY196F、MyD88L265P/CD79BY196C、MyD88L265P/CD79BY196S、MyD88L265P/CD79BF172V、MyD88L265P/CD79BN37H。

**2.3 PCNSL 预后相关影响因素的单因素分析** 病灶数量、病灶深部受累及肿瘤组织 CD79B 突变的

PCNSL 患者中位无进展生存期 (median PFS, mPFS) 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 3)。Kaplan-Meier 生存曲线显示, 与病灶单发患者比较, 病灶多发患者 mPFS 更短 (3 个月 vs. 未达到,  $P < 0.05$ ,  $HR = 0.226$ ,  $95\%CI 0.046 \sim 1.107$ ), 两者 OS 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 图 1); 与非深部受累患者比较, 病灶深部受累患者 mPFS 更短 (3 个月 vs. 未达到,  $P < 0.05$ ,  $HR = 0.223$ ,  $95\%CI 0.054 \sim 0.919$ ), OS 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 图 1); 与野生型患者比较, 肿瘤组织中检测到 MyD88L265P 突变型患者的 mPFS 和 OS 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与野生型患者比较, 肿瘤组织中检测到 CD79B 突变型患者的 mPFS 更短 (3 个月 vs. 未达到,  $P < 0.05$ ,  $HR = 0.249$ ,  $95\%CI 0.065 \sim 0.952$ ), OS 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 图 1)。

**2.4 PCNSL 患者 PFS 影响因素的 Cox 回归分析结果** 将单因素分析中差异有统计学意义的影响因素



PCNSL. 原发性中枢神经系统淋巴瘤; PFS. 无进展生存期; OS. 总生存期

**图 1** 18 例 PCNSL 患者的病灶数量、病灶深部受累、肿瘤组织 CD79B 突变与 PFS、OS 的关系

**Fig.1** Effects of number of lesions, deep involvement of the lesion, and CD79B mutation in the tumor on PFS and OS in 18 patients with PCNSL

表2 18例原发性中枢神经系统淋巴瘤的临床资料

Tab.2 Clinical data of 18 patients with primary central nervous system lymphoma

序号	性别	年龄(岁)	病史	组织学类型	分型	肿瘤位置	肿瘤组织获取方式	治疗方案	疗效	随访时间(月)	随访结果
1	男	29	无	DLBCL	GCB	右侧额叶	经额脑病损切除术	6个疗程R-MT	CR	43	存活
2	男	57	无	DLBCL	GCB	右侧颞顶叶	经丘脑病损切除术	6个疗程R-MT	CR	30	存活
3	女	56	无	DLBCL	GCB	鞍区、右侧额颞叶	经额脑病损切除术	6个疗程R-MT	PD(确诊4个月后)	41	存活
4	男	58	无	DLBCL	GCB	右侧顶枕叶	大脑深部病损切除术	6个疗程R-MT	CR	25	存活
5	女	50	子宫切除术	DLBCL	GCB	右侧额叶	立体定向活检	5个疗程R-MT+2个疗程R-MA+放疗	DOD(确诊5个月后PD, 随访至19个月死亡)	19	死亡
6	男	60	无	DLBCL	非GCB	双侧视神经颅内段	立体定向活检	6个疗程R-TM	PR	40	存活
7	男	64	无	DLBCL	非GCB	右侧顶叶	经额脑病损切除术	4个疗程R-MT+2个疗程RM	PR	35	存活
8	女	46	无	DLBCL	非GCB	右侧基底节、右侧颞叶	立体定向活检	6个疗程R-MT	PD(确诊2个月后)	32	存活
9	男	54	无	DLBCL	非GCB	胼胝体、左侧侧脑室	颅底病损切除术	6个疗程R-MT	CR	32	存活
10	男	55	无	DLBCL	非GCB	小脑	小脑半球病损切除术	10个疗程R-MT	CR	21	存活
11	女	59	无	DLBCL	非GCB	左侧额顶叶、胼胝体	经顶脑病损切除术	8个疗程R-MT	DOD(确诊3个月后PD, 随访至22个月死亡)	22	死亡
12	男	56	无	DLBCL	非GCB	右侧基底节、左侧丘脑、大脑脚、脑干	立体定向活检	2个疗程R-MT+4R-MA	DOD(确诊3个月后PD, 随访至8个月死亡)	20	死亡
13	男	47	无	DLBCL	非GCB	左侧额叶、基底节区	颅底病损切除术	6个疗程R-MT+放疗	PD(确诊4个月后)	18	存活
14	女	60	无	DLBCL	非GCB	右侧额叶	大脑深部病损切除术	7个疗程RMD	PR	16	存活
15	男	33	无	DLBCL	GCB	左侧额顶颞叶、侧脑室后脚旁	立体定向活检	8个疗程RMD+自体造血干细胞移植	PR	16	存活
16	女	59	无	DLBCL	非GCB	左侧大脑半球	颅脑病损切除术	7个疗程RMD	PD(确诊4个月后)	17	存活
17	男	42	无	DLBCL	GCB	双侧基底节、右侧丘脑、脑干、双侧颞叶	立体定向活检	2个疗程R-MT	DOD(确诊2个月后PD并死亡)	23	死亡
18	男	51	无	DLBCL	GCB	脑干、胼胝体、右侧基底节、双侧楔叶	立体定向活检	6个疗程R-MT	PD(确诊3个月后)	28	存活

DLBCL. 弥漫大B细胞淋巴瘤; GCB. 生发中心来源的B细胞; R. 利妥昔单抗; M. 甲氨蝶呤; T. 替莫唑胺; D. 脂质体多柔比星; A. 阿糖胞苷; CR. 完全缓解, MRI强化病灶消失或基本消失; PR. 部分缓解, MRI强化病灶减小 $\geq 50\%$ ; PD. 疾病进展, MRI强化病灶增加 $\geq 25\%$ 或出现新病灶; DOD. 死于疾病

纳入Cox回归分析, 结果显示, 病灶深部受累( $HR=0.135$ ,  $95\%CI 0.023\sim 0.799$ ,  $P<0.05$ )、肿瘤组织CD79B突变( $HR=0.149$ ,  $95\%CI 0.028\sim 0.800$ ,  $P<0.05$ )是PCNSL患者疾病进展预后不良的独立危险因素(表4)。

#### 2.5 MyD88L265P及CD79B基因突变对治疗反应的影响

7例MyD88L265P基因突变患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为42.9%(3/7); 6例CD79B基因突变患者ORR为33.3%(2/6)。伴发上述两种基因突变的患者中, 治疗有效者与无效者的mPFS差异均有统计学意义( $P=0.019$ 、 $P=0.044$ ), 而中位总生存期(mOS)比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表5)。

表3 18例PCNSL患者PFS的相关影响因素

Tab. 3 Related influencing factors to PFS of 18 patients with PCNSL

影响因素	例数 (%)	PFS[月, M(95%CI)]	$\chi^2$	P
年龄			0.008	0.930
≥50岁	13(72.2)	5		
<50岁	5(27.8)	4		
性别			3.904	0.079
男	12(66.7)	未达到		
女	6(33.3)	4		
病灶数量			4.495	0.034
单发	9(50.0)	未达到		
多发	9(50.0)	3		
病灶深部受累			5.704	0.017
是	8(44.4)	3		
否	10(55.6)	未达到		
病损切除术			3.166	0.075
是	11(61.1)	未达到		
否	7(38.9)	3		
ECOG评分			0.000	0.999
≥2	14(77.8)	4		
<2	4(22.2)	5		
LDH水平			0.555	0.456
正常	15(83.3)	未达到		
异常	3(16.7)	4		
BCL2			2.719	0.099
阳性	15(83.3)			
阴性	3(16.7)			
BCL6			0.274	0.600
阳性	15(83.3)	未达到		
阴性	3(16.7)	4		
MUM1			1.658	0.198
阳性	16(88.9)			
阴性	2(11.1)			
分型			1.021	0.312
GCB	8(44.4)	未达到		
非GCB	10(55.6)	4		
MyD88L265P突变			0.382	0.537
突变型	7(38.9)	4(2~40)		
野生型	11(61.1)	未达到		
CD79B突变			5.411	0.020
突变型	6(33.3)	3(2~40)		
野生型	12(66.7)	未达到		
MyD88L265P/CD79B共突变			3.340	0.068
是	5(27.8)	4(2~40)		
否	13(72.2)	未达到		

PCNSL. 原发性中枢神经系统淋巴瘤; PFS. 无进展生存期; ECOG. 体力状况评分标准; LDH. 乳酸脱氢酶; BCL2. B淋巴细胞瘤-2蛋白

### 3 讨论

PCNSL是一种罕见的累及中枢神经系统的非霍奇金淋巴瘤,多继发于免疫功能缺陷患者,但近年来在免疫功能正常患者中的发病率也逐渐升高。PCNSL疾病进展迅速,早期诊断困难,疾病预后较差。PCNSL诊断的金标准仍为接受立体定向活检术或开颅手术,行病理学及免疫抗原检测确诊,但手术活检可能存在严重并发症的风险及活检无法触及的病变部位等手术禁忌。目前病损切除的预后意义尚存在争议。对于不能活检的患者,可行脑脊液检查,但其敏感度较低,尚无可替代活检的细胞因子或其他标志物。90%以上的PCNSL病理表现为DLBCL,其中以非GCB亚型多见<sup>[11]</sup>。本研究中18例PCNSL病理表现均为DLBCL,其中56%的患者为非GCB亚型。既往研究发现,非GCB亚型PCNSL预后较GCB亚型差<sup>[11]</sup>;本研究中非GCB亚型的mPFS与GCB亚型差异不明显,与既往研究结果不一致,可能与样本量较小有关。

国际结外淋巴瘤研究组织(International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG)提出的PCNSL预后评分系统,共纳入年龄、ECOG评分、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)水平、脑脊液蛋白水平、病灶累及脑深部(脑室旁、基底节、脑干、小脑)5个危险因素,目前已在临床广泛应用。本研究18例PCNSL初诊评估56%出现深部脑组织受累,脑组织深部受累者mPFS明显短于非深部受累者,且Cox回归分析结果显示脑组织深部受累是预后不良的独立危险因素,与IELSG评分系统一致。但本研究中PCNSL患者年龄、ECOG评分、LDH水平与预后的相关性不明显,可能与样本量小、随访时间短有关。本研究因部分患者颅内高压未行腰穿或拒绝腰穿,未收集到全部病例的脑脊液相关数据,未进一步行脑脊液分析。本研究中,初诊时PCNSL肿瘤多发者的mPFS明显短于单发者(3个月 vs. 未达到);患者性别及免疫组化BCL2、BCL6、MUM1是否阳性表达与预后的相关性不明显,可能与样本量较小、随访时间较短有关,有待扩大样本量及延长随访时间进一步观察。

PCNSL高度依赖于慢性活化的BCR信号转导,其特点是MyD88和CD79B基因频繁突变<sup>[12-13]</sup>。MyD88是一种重要的衔接蛋白,属于Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)/白细胞介素(interleukin, IL)-1R家族,可介导多种细胞因子受体和TLR、JAK-STAT、核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)等通路的信号转导,上述信号通路的失调诱导激活NF- $\kappa$ B复合物<sup>[14]</sup>,从而促进肿瘤免疫逃逸、肿瘤发

表4 18例PCNSL患者PFS影响因素的Cox回归分析结果

Tab.4 Result of Cox regression analysis on the risk factors for PFS in 18 patients with PCNSL

参数	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	Exp( $\beta$ )	Exp( $\beta$ )95%CI
病灶数量	0.274	0.925	0.088	0.767	0.760	0.124~4.658
病灶深部受累	2.004	0.908	4.869	0.027	0.135	0.023~0.799
CD79B突变	1.905	0.858	4.932	0.026	0.149	0.028~0.800

PCNSL. 原发性中枢神经系统淋巴瘤; PFS. 无进展生存期;  $\beta$ . 回归系数估计值; SE. 估计值标准误; Wald. 估计值的Wald检验; df. 自由度; Exp( $\beta$ ). 自变量的效果估计值; Exp( $\beta$ )95%CI. 自变量效果估计值的95%可信区间

表5 MyD88L265P及CD79B基因突变对13例PCNSL患者治疗反应的影响

Tab.5 Effects of the mutations of MyD88L265P and CD79B on therapeutic response in 13 patients with PCNSL

基因突变	例数 (%)	mPFS		mOS	
		Z	P	Z	P
MyD88L265P基因突变		-2.160	0.019	-0.178	>0.05
有效	3(42.9)				
无效	4(57.1)				
CD79B基因突变		-1.879	0.044	-1.389	>0.05
有效	2(33.3)				
无效	4(66.7)				

PCNSL. 原发性中枢神经系统淋巴瘤; mPFS. 中位无进展生存期; mOS. 中位总生存期

生和进展, 因此, 抑制MyD88蛋白活化是一种潜在的治疗途径。PCNSL中影响MyD88基因TIR结构域90%的突变是MyD88L265P<sup>[7]</sup>。MyD88L265P在其他血液肿瘤中少见<sup>[15]</sup>, 是PCNSL较好的分子标志, 多项研究认为脑脊液MyD88L265P检测是一种潜在的微创诊断方法<sup>[6,16-17]</sup>。本研究中PCNSL肿瘤组织中MyD88L265P突变率为38.9%(7/18), 与其他研究报道的突变率(33%~87%)一致<sup>[18-20]</sup>; 在检测到MyD88L265P突变的7例中, 除1例在2个疗程免疫化疗病灶进展死亡外, 其余6例均接受至少6个疗程免疫化疗; 7例的ORR为42.9%(3/7); 治疗有效患者的mPFS明显长于无效患者(32个月 vs. 2个月), 但中位生存期差异无统计学意义(32个月 vs. 17个月)。既往对于PCNSL中MyD88L265P突变的意义存在争议, 本研究结果显示肿瘤组织MyD88L265P突变与患者PFS相关不明显, 提示PCNSL的生物学异质性。

已报道的PCNSL中CD79B突变率为6.7%~83.0%<sup>[10,21]</sup>, 且大多数CD79B突变集中在Y196周围的免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)区域<sup>[22-23]</sup>。本研究在33.3%(6/18)PCNSL患者中检测到CD79B突变, 其中3例为CD79BY196突变, 其他3例分别为CD79BF172V、CD79BE197G、CD79BN37H突变, 这在以往有关PCNSL的基因突变类型中少有报道, 提示CD79B突变的复杂性。本研究结果显示, PCNSL肿

瘤组织CD79B突变与患者PFS相关, 且为预后不良的独立因素; 在检测到CD79B突变6例的ORR为33.3%(2/6), 其中5例接受了至少6个疗程免疫化疗; 治疗无效者的mPFS明显短于治疗有效者(2个月 vs. 30个月), 但中位生存期差异无统计学意义(17个月 vs. 30个月)。

本研究MyD88L265P/CD79B共突变5例PCNSL患者的ORR为20%(1/5), 其中4例接受了至少6个疗程免疫化疗; 治疗有效者的mPFS、mOS与无效者比较差异均无统计学意义(40个月 vs. 2个月, 40个月 vs. 17个月)。单因素分析显示, MyD88L265P/CD79B共突变与PFS相关不明显, 但5例中, 3例CD79BY196突变的患者均发生疾病进展, 因此, MyD88L265P/CD79BY196共突变是否与PCNSL的不良预后相关, 仍需进一步临床验证。虽然MyD88L265P、CD79B常被认为与NF- $\kappa$ B通路相关, 但这两种分子均与其他通路有广泛交联, 对PCNSL预后的影响及作用机制可能还与下游信号分子的效应总和相关。

本研究中所有PCNSL均以R-MTX为基础方案进行治疗, 初始治疗方案中不包含放疗。18例中, 16例(88.9%)接受单纯免疫化疗, 2例(例5、例13)因病灶进展辅以放疗, 这2例肿瘤组织中均未检测到MyD88L265P、CD79B突变。促进PCNSL患者疾病进展、影响预后的因素较多, 本研究的缺陷之一是仅对初诊时肿瘤组织中MyD88L265P、CD79B突变状态进行生存分析, 因不同患者疾病状态、颅内压等条件的变化, 未能检测初诊时脑脊液MyD88L265P、CD79B突变加以对照, 也未能在病程中或疾病进展时再次取肿瘤组织或收集脑脊液动态监测基因突变, 疾病进展是否与这两种基因的克隆演变相关尚需进一步观察。

总之, PCNSL是一种罕见的淋巴瘤, 具有侵袭性高、预后差等特点, MyD88L265P、CD79B在肿瘤组织中的高突变率可为PCNSL的靶向治疗提供更有利的依据; 肿瘤组织CD79B突变可能是PCNSL的不良预后因素。鉴于本研究样本量较小和随访时间较短, 未来应进一步行多中心、大样本量研究以验证MyD88L265P及CD79B突变对PCNSL的影响。

## 【参考文献】

- [1] Chukwueke U, Grommes C, Nayak L. Primary central nervous system lymphomas[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2022, 36(1): 147-159.
- [2] 郭旭, 朴浩哲, 隋锐, 等. 微小RNA-106b在中枢神经系统肿瘤中调控作用研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(8): 875-877, 880.
- [3] Jahnke K, Thiel E, Martus P, *et al.* Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors[J]. *J Neurooncol*, 2006, 80(2): 159-165.
- [4] Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, *et al.* Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network[J]. *Neuro-Oncology*, 2016, 18(9): 1297-1303.
- [5] 秦毅丹, 李佳, 裴晓晨, 等. 中枢神经系统淋巴瘤并发干燥综合征1例报告及文献复习[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(1): 209-214.
- [6] Ferreri AJM, Calimeri T, Lopedote P, *et al.* MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(3): 497-505.
- [7] Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, *et al.* Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 833-843.e5.
- [8] Choi YS. Recent advances in the management of primary central nervous system lymphoma[J]. *Blood Res*, 2020, 55: 58-62.
- [9] Takashima Y, Sasaki Y, Hayano A, *et al.* Target amplicon exome-sequencing identifies promising diagnosis and prognostic markers involved in RTK-RAS and PI3K-AKT signaling as central oncopathways in primary central nervous system lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(44): 27471-27486.
- [10] Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, *et al.* Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016, 42(3): 279-290.
- [11] Niparuck P, Boonsakan P, Sutthippingkiat T, *et al.* Treatment outcome and prognostic factors in PCNSL[J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1):56.
- [12] Zhang Y, Zhou DB. Primary central nervous system lymphoma: status and advances in diagnosis, molecular pathogenesis, and treatment[J]. *Chin Med J*, 2020, 133(12): 1462-1469.
- [13] Zheng M, Perry A M, Bierman P, *et al.* Frequency of MYD88 and CD79B mutations, and MGMT methylation in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Neuropathology*, 2017, 37(6): 509-516.
- [14] Radke J, Ishaque N, Koll R, *et al.* The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2558.
- [15] Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Okoshi Y, *et al.* MYD88 (L265P) mutation is associated with an unfavourable outcome of primary central nervous system lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(3): 492-494.
- [16] Grommes C, Tang SS, Wolfe J, *et al.* Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 133(5): 436-445.
- [17] 陈锬, 马晶晶, 王迪, 等. 脑脊液 MyD88L265P 基因突变对原发性中枢神经系统淋巴瘤预后的影响[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(1): 51-57.
- [18] Fukumura K, Kawazu M, Kojima S, *et al.* Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 865-875.
- [19] Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Suehara Y, *et al.* Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(1): 225-230.
- [20] Zhou YY, Liu W, Xu ZJ, *et al.* Analysis of genomic alteration in primary central nervous system lymphoma and the expression of some related genes[J]. *Neoplasia*, 2018, 20(10): 1059-1069.
- [21] Zorofchian S, El-Achi H, Yan YQ, *et al.* Characterization of genomic alterations in primary central nervous system lymphomas[J]. *J Neuro-Oncol*, 2018, 140(3): 509-517.
- [22] O'neill SK, Getahun A, Gauld SB, *et al.* Monophosphorylation of CD79a and CD79b ITAM motifs initiates a SHIP-1 phosphatase-mediated inhibitory signaling cascade required for B cell energy[J]. *Immunity*, 2011, 35(5): 746-756.
- [23] Yonese I, Takase H, Yoshimori M, *et al.* CD79B mutations in primary vitreoretinal lymphoma: diagnostic and prognostic potential[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(2): 191-196.

(责任编辑: 蒋铭敏)