

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.020

综 述

脑脊液 ctDNA 及其他生物标志物在原发中枢神经系统淋巴瘤中的研究进展

蒋皓云, 金祺祺综述 吴重阳审校

基金项目: 甘肃省自然科学基金(18JR3RA320); 兰州大学第二医院“翠英科技创新”面上项目(CY2018-MS07)

作者单位: 730000 兰州大学第二医院血液科

通信作者: 吴重阳, E-mail: wuchy0909@163.com

【摘要】 原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)是一种罕见的原发于中枢神经系统(CNS)的非霍奇金淋巴瘤,病理类型主要为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),具有高侵袭性、高复发率、高病死率等特点,且发病率逐年升高。目前在PCNSL的早期检测和筛查、疗效评估、预后监测等方面尚缺乏有效的检测手段。近年来不少国内外研究显示,循环肿瘤DNA(ctDNA)在肿瘤辅助诊断、分子分型、治疗监测及疗效评估等方面具有广泛的应用价值。血浆ctDNA检测指导非小细胞肺癌临床用药已被指南推荐,血浆ctDNA在系统性DLBCL中也有不少研究,但脑脊液(CSF)ctDNA在PCNSL中报道较少。文章就PCNSL患者CSF中ctDNA及其他潜在生物标志物的研究进展作一综述。

【关键词】 原发中枢神经系统淋巴瘤;脑脊液;循环肿瘤DNA;生物标志物**【中图分类号】** R733.4**【文献标识码】** A

Research progress of cerebrospinal fluid ctDNA and other biomarkers in primary central nervous system lymphoma

Jiang Haoyun, Jin Qiqi, Wu Chongyang. Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Gansu Province, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Wu Chongyang, E-mail: wuchy0909@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Gansu Province (18JR3RA320); General Project of "Cuiying Technological Innovation" of Lanzhou University Second Hospital (CY2018-MS07)

【Abstract】 Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare type of non Hodgkin's lymphoma originating from the central nervous system (CNS). The pathological type is mainly diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), which is characterized by high invasion, high recurrence rate, high mortality, and the incidence rate is increasing year by year. At present, there is still a lack of effective detection means in the early detection and screening of PCNSL, efficacy evaluation, prognosis monitoring, etc. In recent years, many studies at home and abroad have shown that circulating tumor DNA (ctDNA) has extensive application value in tumor auxiliary diagnosis, molecular typing, therapeutic monitoring and efficacy evaluation. Plasma ctDNA detection has been recommended by the guidelines to guide the clinical medication of non-small cell lung cancer. There are also many studies on plasma ctDNA in systematic DLBCL, but few reports on cerebrospinal fluid (CSF) ctDNA in PCNSL. This article reviews the research progress of ctDNA and other potential biomarkers in CSF of PCNSL patients.

【Key words】 Primary central nervous system lymphoma; Cerebrospinal fluid; Circulating tumor DNA; Biomarkers

作为一种肿瘤来源的碎片化游离DNA,循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)在外周血中富集,并可反映整个肿瘤基因组的信息。其检测方法从PCR技术到NGS和ddPCR技术的转变,使得ctDNA定量检测的准确性得到明显提高。通过监测实体肿瘤血浆ctDNA来构建的基因图谱,不仅弥补了组织评估肿瘤相关基因改变的不足,并已被证明在实体肿瘤早期识别与诊断、肿瘤分子异质性评估、靶向治疗的遗传决定因素的鉴定、肿瘤动力学监测、早期治疗反应评估和微小残留监测、肿瘤耐药性演变的及时评估、疾病进展监测等方面具

有广泛潜力。尽管目前血浆ctDNA不是系统性弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的常规监测指标,但是血浆ctDNA在系统性DLBCL的治疗前、治疗中及治疗后均有不少探究。已有报道发现,中枢神经系统肿瘤的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中,富含表征肿瘤特征的多种生物标志物。本文就CSF中ctDNA及其他潜在生物标志物在PCNSL中的研究进展进行综述,为这种微创性检测方式在PCNSL患者中的合理、规范应用提供参考,以期进一步提高PCNSL患者的诊断、疗效监测及预后判断。

1 原发中枢神经系统淋巴瘤

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)被定义为仅累及脑、脊髓、软脑膜及眼的结外非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 占有原发中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤的2%, 其发病率为0.5/10万, 约90%以上的PCNSL在组织学上被归类为DLBCL^[1], 与系统性DLBCL比较, PCNSL表现出更具侵袭性的生长模式, 并且预后较差, 5年和10年生存率分别为29.9%和22.2%^[2]。原发性玻璃体视网膜淋巴瘤(primary vitreoretinal lymphoma, PVRL)是PCNSL的一个特殊亚型, 年发病率为0.46/10万^[3], PVRL肿瘤最初仅出现在眼内, 病变早期可在玻璃体和视网膜内查找到淋巴瘤细胞, 随着疾病进展可累及到颅内, PVRL患者中脑部受累者可高达80%^[3]。

PCNSL的临床表现主要与病灶累及的部位呈多灶性相关, 其常见症状包括认知功能障碍、人格改变、精神运动减慢和定向障碍^[4-5]。MR是目前首选的影像学筛查手段, 其诊断金标准仍然是立体定向活检术, 并行组织病理学和免疫组织化学染色, 然而立体定向活检的不足包括:(1)具有创伤性, 据报道出血率约4%, 病理学诊断阴性率为8%~9%^[6];(2)大约1%的脑活检手术存在严重的并发症, 包括血肿、癫痫发作和脑水肿及活检相关死亡^[6];(3)在某些情况下, 由于肿瘤位置较深(脑干)或病灶较小, 活检难度大;(4)临床中通常使用类固醇来控制PCNSL患者症状, 而皮质醇可能导致肿瘤体积短期内缩小, 甚至消失, 降低立体定向活检的成功率。因此, 对于临床上高度怀疑PCNSL, 但又不适合行立体定向活检的高危患者, 迫切需要一种非侵入性的检测及预测手段来弥补立体定向活检术的不足, 以辅助PCNSL患者的诊断, 同时结合CSF的微创检查, 提高患者的疗效监测及预后判断。

2 ctDNA 概述

循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)指由肿瘤细胞产生并释放到外周血液循环(或脑脊液、尿液、腹腔液、唾液、胃液等)的游离DNA, 携带包括基因点突变、拷贝数异常、染色体异常等多种肿瘤遗传信息^[7], 克服肿瘤的时间、空间异质性。检测ctDNA技术的能力与肿瘤负荷相关, 传统PCR、ddPCR通过靶向检测多种等位基因, 提高了分析灵敏度^[8-9]; NGS非靶向识别拷贝数异常、单核苷酸取代和结构重排, 不断改进的NGS技术, 例如Safe-SeqS、CAPP-seq等大大提高了ctDNA检测的准确度和灵敏度^[10-11]; 还有针对特定的基因点突变的实时PCR^[12]、用于结直肠癌筛查的Epiprocolon-Septin9甲基化检测^[13]等多种检测方法。用于评估具有EGFR抗性或EGFR致敏突变的ctDNA检测已经进入临床实践, 被指南推荐指导非小细胞肺癌治疗^[14-15]。不少研究通过定性和定量分析肿瘤患者血液、脑脊液、尿液等体液中ctDNA, 强调了其作为指导肿瘤临床决策(包括辅助诊断、预后预测、疗效评估、疾病监测等)的生物标志物的潜力^[16-21]。

液体活检(liquid biopsy)是指利用血浆、尿液、唾液、CSF等体液中的生物标志物来分析肿瘤的技术, 因其微创、可重复检测性在实体肿瘤及淋巴瘤中受到广泛关注。目前常用的可用

于液体活检的生物标志物有循环肿瘤细胞、ctDNA和外泌体等。而ctDNA检测因其可实时反映肿瘤负荷及基因组信息, 因此常被认为是反映肿瘤特性的可靠指标。约90%以上的PCNSL病理类型为DLBCL, 血浆ctDNA的价值在系统性DLBCL患者治疗前、治疗中、治疗完成后已有探究, 持续动态监测治疗前后及治疗期间ctDNA的变化, 可以提供患者肿瘤分子遗传学的整体情况, 这种遗传演变包括治疗过程中突变谱的动态变化, 以及因选择某种靶向治疗而出现的异质性^[22-26]。这种在分子水平上对靶向药物获得性耐药机制的理解可用于规划药物治疗组合, 以抑制导致治疗失败的克隆扩增, 从而延缓疾病进展或复发。在血浆ctDNA的应用中, 已被证实主要有以下2个因素影响其检测灵敏度:(1)ctDNA的浓度: ctDNA通常需要在大量脱落的正常DNA中检测出肿瘤DNA, 包括肿瘤代谢体积、淋巴瘤恶性程度和肿瘤负荷等多种因素会影响ctDNA浓度^[27-28];(2)ctDNA检测方法: 如上所述, 不同的检测技术使得ctDNA检测的准确度和灵敏度提升。

3 ctDNA 及其他生物标志物与 PCNSL

3.1 脑脊液 ctDNA 已有研究发现, 原发于中枢神经系统(包括位于脑实质、深部脑组织及脊髓)的肿瘤, 其肿瘤细胞可将DNA脱落于CSF中, 分析经纯化CSF中的DNA可获得肿瘤的特异性突变。另外, 部分初诊的PVRL患者若有CNS侵犯, CSF中也有可能检测到ctDNA。PCNSL的发生与多种分子信号改变有关, 多种基因异常表达最终导致B细胞增殖、分化失控及凋亡受损。目前已经描述的各种PCNSL的发病机制, 包括NF- κ B、JAK/STAT、TLR和BCR信号通路的失调。并且涉及到的常见突变基因包括MYD88、CD79b、CARD11等, 具体描述如下。

研究发现, 40%~80% PCNSL患者的NF- κ B通路基因(如MYD88、CD79b)发生改变, NF- κ B是BCR信号转导的下游通路。约58%的PCNSL患者可检测到MYD88突变^[29-30], c.794T>C(L265P)的单个碱基取代导致氨基酸从亮氨酸变为脯氨酸, p.L265P氨基酸取代是CNS淋巴瘤中最常见的MYD88突变^[31]。MYD88 L265P取代在非血液系统CNS肿瘤的组织中几乎未被检测到^[32], Ferreri等^[33]发现CSF中MYD88 L265P突变状态区分诊断PCNSL与其他CNS疾病的敏感度和特异度分别为72%和99%, 这表明该突变是PCNSL鉴别诊断的敏感、特异标志物; 此外, MYD88 L265P对玻璃体视网膜淋巴瘤的诊断有100%的特异性^[34]。陈锟等^[35]报道CSF中MYD88 L265P突变与PCNSL患者的短无进展生存时间(PFS)相关, 是提示预后不良的因素。另外, 已有研究报道了CSF中ctDNA的消除与PCNSL患者的持续治疗反应相关^[36]。这使得MYD88 L265P突变成成为目前唯一在液体活检分析中明显可行的分子标记。

CD79b是BCR近端衔接子, BCR能引发细胞内相关信号生成的关键是免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM), ITAM是含CD79a和CD79b的BCR复合体中高度保守的多肽。8%~23%的系统性DLBCL中存在CD79b突变, 且多见于ABC亚型^[29, 37]。据报道CD79b的突变频率在PCNSL中高达83%^[38], 明显高于系统性DLBCL; 此外, CD79b和MYD88基因在PCNSL中经常发生共突变^[39],

这可作为 PCNSL 的分子特征。CD79b 突变对于 PCNSL 的预后影响仍存在争议^[29,40],但相关研究均是基于组织样本进行突变基因检测。此外,对于其动态监测在 PCNSL 病程中的意义仍需进一步探究。到目前为止,几乎没有发现 CSF 中 CD79b 突变在 PCNSL 的相关分析。

CARD11 是一种支架蛋白,位于 BCR 信号通路上,介导获得性免疫。CARD11 突变是 ABC 亚型系统性 DLBCL 的常见突变,与 NF- κ B 的持续激活相关^[41],据报道 CARD11 突变及其蛋白过表达(免疫组化)与系统性 DLBCL 的不良预后相关^[42]。CARD11 在 PCNSL 的突变频率不等(18%~30%)^[38],但是目前尚未报道 CARD11 监测在 PCNSL 预后方面的附加价值,其在液体活检中的意义也有待探索。因 CARD11 位于 BCR 信号通路下游,其研究的一个前景在于预测药物反应,MYD88 突变联合监测 CARD11 突变判断 PCNSL 患者对布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂的反应性可作为其应用方向之一^[43]。

在有关 PCNSL 基因突变谱的研究中,还有影响其他通路的基因如 MYC、EVT6、PIMI、TOX 等。MYC 是一种原癌基因,其蛋白是一种多功能转录因子,可调节涉及多种生物过程的许多基因,包括细胞生长分化、增殖和凋亡,既往研究表明,MYC 信号可以使肿瘤微环境失调并逃避宿主免疫反应^[44]。尹文娟等^[45]发现 MYC 基因拷贝数增加为不良预后因素,在 Gomes Candido Reis 等^[46]的报告中,MYC 基因表达和蛋白质表达之间存在中度相关性(κ 0.41~0.60),且 MYC 过表达与 PCNSL 患者不良预后相关。陈红^[47]研究结果也发现 MYC 蛋白表达 \geq 40% 是 PCNSL 患者的独立预后因素。

EVT6 是一种转录抑制因子,在造血及细胞恶变中起作用,6%~21% 的 PCNSL 患者发生了 EVT6 突变;PIMI 是体细胞超突变靶点,多项研究报道了其在 PCNSL 的突变频率从 3%~71% 不等^[48]。TOX 基因在 B 细胞分化和 T 细胞发育中起作用,大多数研究报道了该基因的纯合缺失,在 PCNSL 中的频率范围为 3%~30%^[49]。到目前为止,还没有针对上述基因的靶向治疗,它们在液体活检中的作用尚待进一步探究。

PCNSL 发病率较低,但疗效差且易复发,目前该疾病缺少显著有效的治疗方案,但随着新型检测技术的出现及对 PCNSL 病理生理学的深入了解,针对上述基因靶点的检测,新的靶向药物及联合治疗方案不断涌现。另外,疗程中动态监测基因突变负荷及克隆演变,有助于早期识别复发;同时,这种在分子水平上对靶向药物获得性耐药机制的理解可用于规划药物治疗组合,及时调整治疗方案延缓疾病复发或进展,有助于改善患者预后。

3.2 其他生物标志物

3.2.1 miRNA:微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是相对较小的非编码 RNA,长度为 18~24 个核苷酸,通过与靶标 mRNA 结合来抑制转录后基因表达,从而触发降解或翻译下调,参与细胞增殖、分化、代谢、凋亡和肿瘤发生等多种生物学过程。有研究表明,miR-125a、miR-125b、miR-17-92 簇(包括 miR19b 和 miR-92a)和 miR-155 在系统性 DLBCL 的发病机制中有显著的

影响^[50]。Baraniskin 等^[51]发现,与其他 CNS 疾病患者相比,PCNSL 患者 CSF 中 miR-15b、miR-19b、miR-21、miR-92a、miR-106b 和 miR-204 浓度升高;且 CSF 中 miR-21 升高的患者,miR-19b 和 miR-92a 也同时升高。所以,将上述 3 种 miRNA 联合,诊断 PCNSL 的特异度和敏感度分别为 96.7%、95.7%。CSF 中 miRNA 的浓度与治疗 and 随访期间的 PCNSL 疾病状态显著相关,证明它有作为治疗监测和随访生物标志物的能力^[52]。这些数据表明,CSF 中 miRNA 有可能用作 PCNSL 的非侵入性诊断生物标志物。另外,CSF 中 miRNA 与其他潜在生物标志物(MYD88、白介素 10 等)联合,可进一步提高诊断的敏感度及特异度。随着时间和检测手段的改进,CSF 中 miRNA 在 PCNSL 微创诊断的临床应用价值可能会得以实现。

3.2.2 IL-10 和 IL-6:研究发现,白介素 10(interleukin 10, IL-10)及其受体在 PCNSL 中过度表达,IL-10 作为一种参与炎症反应和免疫抑制的细胞因子,在淋巴瘤的发生和发展中发挥不同的作用,并且可调节细胞的生长和分化。IL-6 是一种多效性细胞因子,促进淋巴细胞的生长并调节免疫功能^[53]。Nguyen-Them 等^[54]发现,PCNSL 患者 CSF 中 IL-10 和 IL-6 水平明显高于其他 CNS 肿瘤。依据 CSF 中 IL-10 水平设取不同截断值,可发现其诊断敏感度及特异度不同,敏感度为 65.4%~94.7%、特异度为 88.9%~100%。Song 等^[55]分析了 22 例 PCNSL 患者的 CSF 样本,将 IL-10 临界值设定为 8.2 ng/L 时,诊断敏感度和特异度分别为 95.5% 和 96.1%;同时,将 CSF 中 IL-10/IL-6 比值取 0.72 时,可将敏感度提高到 95.5%,特异度提高到 100.0%。赵晖等^[56]发现 IL-10 的临界值选择 8.47 时,诊断敏感度和特异度分别为 48.9%、95.6%,IL-10/IL-6 的临界值选择 1.38 时,诊断敏感度可提升至 73.3%,特异度为 64.8%。CSF 中 IL-10、IL-6 可能成为 PCNSL 诊断的有效指标,但是有效的截断值尚待统一。此外,脑脊液 IL-10 的变化与病程相关,并且可早于影像学预测复发或进展^[57]。由于血脑屏障,相较于血清 IL-10、IL-6 检测,CSF 中 IL-10、IL-6 水平的变化更能反映肿瘤状态,CSF 中 IL-10、IL-6 或许可成为预后预测和动态监测的微创指标。

4 小结

总之,对于临床上高度怀疑 PCNSL,但不适合行立体定向活检的患者,及早进行 CSF 中 ctDNA 检测,同时联合其他生物标志物(IL-10、IL-10/IL-6、miRNA),能够提高诊断的精确度,以免治疗延误。同时,对于临床上已经确诊的患者,通过动态监测 CSF 中 ctDNA 的变化,可及时、及早帮助临床指导治疗、进行疗效监测及早期预测复发等。然而,CSF 中 ctDNA 检测仍然存在诸如有效临界值的设定、作出临床决定的最佳时间点等争议,因此临床中心之间的合作、检测精确性的提高及更多创新性临床试验的开展,将是提高液体活检技术在 PCNSL 临床效用的关键。

参考文献

- [1] Dandachi D, Ostrom QT, Chong I, et al. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV infection: a multicenter study and comparison with U. S national data[J]. Cancer Causes & Control, 2019, 30(5): 477-488. DOI: 10.1007/s10552-019-01144-8.

- [2] Low S, Han CH, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11:1756286418793562. DOI:10.1177/1756286418793562.
- [3] Citterio G, Reni M, Gatta G, et al. Primary central nervous system lymphoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113:97-110. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.03.019.
- [4] Grommes C, Rubenstein JL, Deangelis LM, et al. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(3):296-305. DOI:10.1093/neuonc/noy192.
- [5] Grommes C, Deangelis LM. Primary CNS lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21):2410-2418. DOI:10.1200/JCO.2017.72.7602.
- [6] Malone H, Yang J, Hershman DL, et al. Complications following stereotactic needle biopsy of intracranial tumors[J]. *World Neurosurg*, 2015, 84(4):1084-1089. DOI:10.1016/j.wneu.2015.05.025.
- [7] Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, et al. Liquid biopsy: Monitoring cancer-genetics in the blood[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(8):472-484. DOI:10.1038/nrclinonc.2013.110.
- [8] Franczak C, Filhine-Tresarriue P, Gilson P, et al. Technical considerations for circulating tumor DNA detection in oncology[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(2):121-135. DOI:10.1080/14737159.2019.1568873.
- [9] Postel M, Roosen A, Laurent-Puig P, et al. Droplet-based digital PCR and next generation sequencing for monitoring circulating tumor DNA: a cancer diagnostic perspective[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(1):7-17. DOI:10.1080/14737159.2018.1400384.
- [10] Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5):548-554. DOI:10.1038/nm.3519.
- [11] Volckmar AL, Sultmann H, Riediger A, et al. A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications[J]. *Genes Chromosomes & Cancer*, 2018, 57(3):123-139. DOI:10.1002/gcc.22517.
- [12] Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9):1883-1889. DOI:10.1093/annonc/mdv270.
- [13] Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(28):5086-5096. DOI:10.3748/wjg.v23.i28.5086.
- [14] Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A statement paper from the IASLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9):1248-1268. DOI:10.1016/j.jtho.2018.05.030.
- [15] Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(3):323-358. DOI:10.1016/j.jtho.2017.12.001.
- [16] Wan JM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17(4):223-238. DOI:10.1038/nrc.2017.7.
- [17] Choucair K, Mattar BI, Van Truong Q, et al. Liquid biopsy-based precision therapy in patients with advanced solid tumors: A real-world experience from a community-based oncology practice[J]. *Oncologist*, 2022, 27(3):183-190. DOI:10.1093/oncolo/oyac007.
- [18] Cheng FF, Su L, Qian C. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30):48832-48841. DOI:10.18632/oncotarget.9453.
- [19] Siravegna G, Mussolin B, Venesio T, et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology[J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30(10):1580-1590. DOI:10.1093/annonc/mdz227.
- [20] Scholer LV, Reinert T, Orntoft MW, et al. Clinical implications of monitoring circulating tumor DNA in patients with colorectal cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2017, 23(18):5437-5445. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-17-0510.
- [21] Seremet T, Jansen Y, Planken S, et al. Undetectable circulating tumor DNA (ctDNA) levels correlate with favorable outcome in metastatic melanoma patients treated with anti-PD1 therapy[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1):303. DOI:10.1186/s12967-019-2051-8.
- [22] Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ, et al. Phase I investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(13):1595-1607. DOI:10.1182/bloodadvances.2017014845.
- [23] Alig S, Macaulay CW, Kurtz DM, et al. Short diagnosis-to-treatment interval is associated with higher circulating tumor dna levels in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(23):2605-2616. DOI:10.1200/JCO.20.02573.
- [24] Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28):2845-2853. DOI:10.1200/JCO.2018.78.5246.
- [25] Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Dynamic monitoring of circulating tumor DNA in non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 127(25):3127-3132. DOI:10.1182/blood-2016-03-635219.
- [26] Scherer F, Kurtz DM, Newman AM, et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(364):364ra155. DOI:10.1126/scitranslmed.aai8545.
- [27] Delfau-Larue MH, Van Der Gucht A, Dupuis J, et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(7):807-816. DOI:10.1182/bloodadvances.2017015164.
- [28] Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: A correlative biomarker study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5):541-549. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70106-3.
- [29] Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphoma.

- phomas[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016, 42 (3) : 279-290. DOI: 10.1111/nan.12259.
- [30] Fukumura K, Kawazu M, Kojima S, et al. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (6) : 865-875. DOI:10.1007/s00401-016-1536-2.
- [31] Zhou Y, Liu W, Xu Z, 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. DOI: 10.1016/j.neo.2018.08.012.
- [32] 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]. *British Journal of Haematology*, 2017, 177 (3) : 492-494. DOI:10.1111/bjh.14080.
- [33] Ferreri AJM, Calimeri T, Lopodote 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]. *British Journal of Haematology*, 2021, 193 (3) : 497-505. DOI:10.1111/bjh.17357.
- [34] Kalogeropoulos D, Vartholomatos G, Mitra A, et al. Primary vitreoretinal lymphoma [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2019, 33 (1) : 66-80. DOI: 10.1016/j.sjopt.2018.12.008.
- [35] 陈锐, 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 DOI:10.3760/cma.j.cn114452-20211114-00712.
- [36] 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. DOI: 10.1182/blood-2018-09-875732.
- [37] Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (9) : 830-837. DOI:10.1038/ng.892.
- [38] Braggio E, Van Wier S, Ojha J, et al. Genome-wide analysis uncovers novel recurrent alterations in primary central nervous system lymphomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (17) : 3986-3994. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2116.
- [39] Poulain S, Boyle EM, Tricot S, et al. Absence of CXCR4 mutations but high incidence of double mutant in CD79A/B and MYD88 in primary central nervous system lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170 (2) : 285-287. DOI:10.1111/bjh.13293.
- [40] Zhou J, Zuo M, Li L, et al. PIM1 and CD79B mutation status impacts the outcome of primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS [J]. *Front Oncol*, 2022, 12 : 824632. DOI:10.3389/fonc.2022.824632.
- [41] Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nature*, 2010, 463 (7277) : 88-92. DOI:10.1038/nature08638.
- [42] Bu R, Bavi P, Abubaker J, et al. Role of nuclear factor-kappaB regulators TNFAIP3 and CARD11 in Middle Eastern diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53 (10) : 1971-1977. DOI: 10.3109/10428194.2012.668286.
- [43] Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib unmasks critical role of Bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma [J]. *Cancer Discovery*, 2017, 7 (9) : 1018-1029. DOI:10.1158/2159-8290.Cd-17-0613.
- [44] Dhanasekaran R, Deutzmann A, Mahauad-Fernandez WD, et al. The MYC oncogene - the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19 (1) : 23-36. DOI: 10.1038/s41571-021-00549-2.
- [45] 尹文娟, 朱秀, 杨海燕, 等. 原发中枢神经系统弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 bcl-2、C-MYC 基因异常、蛋白表达及治疗方案选择对患者预后的影响 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47 (1) : 32-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.01.007.
- [46] Gomes Candido Reis D, Levy D, Lage L, et al. New genetic prognostic biomarkers in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) [J]. *Brain Behav*, 2021, 11 (4) : e02061. DOI:10.1002/brb3.2061.
- [47] 陈红. C-myc 及 Bcl-2 蛋白表达在原发中枢神经系统淋巴瘤中的临床意义 [D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [48] Chapuy B, Roemer MM, Stewart C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas [J]. *Blood*, 2016, 127 (7) : 869-881. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.
- [49] Braggio E, Van Wier S, Ojha J, et al. Genome-wide analysis uncovers novel recurrent alterations in primary central nervous system lymphomas [J]. *Clinical Cancer Research*, 2015, 21 (17) : 3986-3994. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-14-2116.
- [50] Mazan-Mamczarz K, Gartenhaus RB. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J]. *Leuk Res*, 2013, 37 (11) : 1420-1428. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
- [51] Baraniskin A, Kuhnenn J, Schlegel U, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system [J]. *Blood*, 2011, 117 (11) : 3140-3146. DOI:10.1182/blood-2010-09-308684.
- [52] Baraniskin A, Kuhnenn J, Schlegel U, et al. MicroRNAs in cerebrospinal fluid as biomarker for disease course monitoring in primary central nervous system lymphoma [J]. *J Neurooncol*, 2012, 109 (2) : 239-244. DOI:10.1007/s11060-012-0908-2.
- [53] Ungureanu A, Le Garff-Tavemier M, Costopoulos M, et al. CSF interleukin 6 is a useful marker to distinguish pseudotumoral CNS inflammatory diseases from primary CNS lymphoma [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (8) : 2890-2894. DOI:10.1007/s00415-021-10453-5.
- [54] Nguyen-Them L, Costopoulos M, Tanguy ML, et al. The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients [J]. *European Journal of Cancer*, 2016, 61 : 69-76. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.080.
- [55] Song Y, Zhang W, Zhang L, et al. Cerebrospinal fluid IL-10 and IL-10/IL-6 as accurate diagnostic biomarkers for primary central nervous system large B-cell lymphoma [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 38671. DOI: 10.1038/srep38671.
- [56] 赵晖, 李斌, 宋蓓, 等. 脑脊液实验室检测在原发性中枢神经系统淋巴瘤诊断中的价值探讨 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44 (1) : 55-60. DOI:10.3760/cma.j.cn114452-20200825-00688.
- [57] 邹东梅. 脑脊液生物标志物在原发中枢神经系统淋巴瘤及原发眼内淋巴瘤中的应用价值研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.

(收稿日期: 2022 - 08 - 12)