

• 综 述 •

基因拷贝数变异检测技术在淋巴瘤中的应用研究进展*

彭 余¹, 陈 双¹, 蒋亭亭¹, 林 灿¹, 冉隆荣¹, 吴雪莲¹, 李 莲¹, 李良梅¹,
唐鑫怡^{1,2}, 张亚坤^{1,2}, 向绘宇^{1,2}, 刘峻希^{1,2}, 吉 丹^{1,2}综述, 杨再林^{1△}审校

1. 重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心, 重庆 400030; 2. 重庆大学医学院, 重庆 400030

摘 要:淋巴瘤是一种高度异质性的恶性肿瘤,其复杂的分子调控机制导致了不同亚型在侵袭性和预后上的显著差异。基因拷贝数变异(CNA)检测作为一种新兴技术,已成为淋巴瘤精准诊疗研究中的重要工具。CNA 检测主要识别 DNA 的缺失、扩增及染色体数目的变化,其突破了传统细胞遗传学检测技术的局限,提高了淋巴瘤亚型分型的精确度,并有助于辅助评估肿瘤的异质性和疾病进展趋势。该文全面综述了 CNA 检测方法及其在淋巴瘤领域的应用和最新研究进展,涵盖了 CNA 检测的方法学比较及其在淋巴瘤精准诊断与分型、疾病的进展监测、治疗耐药性的预测和预后评估等多个方面的应用,并深入探讨了该技术在揭示分子调控机制、优化治疗策略及提高患者生存率方面的应用潜力。

关键词:基因拷贝数变异; 淋巴瘤; 临床应用

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2025. 15. 012 **中图法分类号:**R733. 4

文章编号:1673-4130(2025)15-1860-07 **文献标志码:**A

Advances in the application of gene copy number alteration detection technology in lymphoma*

PENG Yu¹, CHEN Shuang¹, JIANG Tingting¹, LIN Can¹, RAN Longrong¹, WU Xuelian¹,
LI Lian¹, LI Liangmei¹, TANG Xinyi^{1,2}, ZHANG Yakun^{1,2}, XIANG Huiyu^{1,2},
LIU Junxi^{1,2}, JI Dan^{1,2}, YANG Zailin^{1△}

1. Department of Hematology-Oncology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 2. School of Medicine Chongqing University, Chongqing 400030, China

Abstract: Lymphoma is a highly heterogeneous malignancy characterized by complex molecular regulatory mechanisms that result in significant differences in aggressiveness and prognosis across its subtypes. Gene copy number alteration (CNA) analysis, an emerging technology, has become a pivotal tool in the precision research and management of lymphoma. By detecting DNA deletions, amplifications, and chromosomal copy number changes, CNA analysis addresses the limitations of traditional cytogenetic techniques, enhances the accuracy of subtype classification, and aids in evaluating tumor heterogeneity and disease progression. This review provides a comprehensive summary of CNA detection methods and their applications in lymphoma, with a focus on recent advancements in the field. It offers a comparative analysis of CNA detection techniques and discusses their role in precision diagnosis, subtype classification, monitoring disease progression, predicting therapeutic resistance, and assessing prognosis. Additionally, the review explores the potential applications of CNA analysis in uncovering molecular regulatory mechanisms, optimizing therapeutic strategies, and improving patient survival outcomes.

Key words: gene copy number alteration; lymphoma; clinical application

淋巴瘤是一类起源于淋巴细胞的恶性肿瘤,其亚型繁多、分子调控机制复杂,且不同亚型在侵袭性和预后方面存在显著差异^[1]。因此,需要通过免疫表型、细胞遗传学和分子遗传学特征进行精准的分型分析,以提高诊断的准确性并指导个体化治疗策略。传统的细胞遗传学检测方法虽然能够检测染色体异常,

但在分辨率和检测范围上存在局限。染色体核型分析操作烦琐、周期较长,而荧光原位杂交主要靶向检测已知基因或染色体异常,无法覆盖全基因组,难以识别微小的基因组改变。因此,迫切需要更加精准和全面的检测方法,以克服传统技术的局限。

基因拷贝数变异(CNA)是指基因组大片段 DNA

* 基金项目:重庆市医药生物技术协会科研育苗项目(cmba2022kyym-zkxmQ0008);中央高校基本科研业务费(2022CDJYGRH-001);重庆市技术创新与应用发展重点项目(CSTB2024TIAD-KPX0031);重庆市沙坪坝区 2023 年科卫联合医学科研项目(2023SQKWLH002)。

△ 通信作者, E-mail: 804728092@qq. com。

序列的扩增、缺失及染色体数量变化,从而影响基因表达水平和细胞功能,其在肿瘤发生与进展中发挥重要作用^[2-4]。CNA 检测基于测序深度分析、比较基因组杂交(CGH)或单核苷酸多态性(SNP)阵列等技术,通过识别 DNA 拷贝数变化,揭示与淋巴瘤密切相关的遗传学改变,并提供基因组不稳定性特征及特定驱动基因的 CNA 信息^[4-6]。该检测适合识别复杂的基因组改变和结构异常,弥补了传统的细胞遗传学检测方法的不足,为淋巴瘤的精准诊断和治疗提供了有力支持。随着基因组 CNA 检测的广泛应用,其在淋巴瘤的精准诊断、分型、疗效监测和预后评估中的作用日趋重要^[5-7]。研究表明,CNA 是驱动基因组不稳定性的关键因素,可通过调控关键基因的拷贝数变化,导致其过表达或功能丧失,从而显著影响肿瘤的侵袭性和患者预后。同时,CNA 特征的解析进一步辅助预测疾病进程,为个体化治疗策略的制订提供重要依据^[8-10]。本文重点探讨 CNA 与淋巴瘤的关系,旨在为揭示淋巴瘤分子调控机制、优化治疗方案和提升患者生存率提供新的科学视角与实践参考。

1 CNA 检测技术

CGH 是早期 CNA 检测的主要方法之一,通过样本 DNA 与参考基因组的杂交,能够识别大片段基因组的扩增或缺失^[11-12]。然而,CGH 存在覆盖率有限、检测时间长等局限性,限制了其在临床中的广泛应用。随着微阵列 CGH(aCGH)技术的出现,它结合了高通量微阵列技术,显著提高了检测分辨率和通量,

能够在全基因组范围内检测非整倍体、扩增和缺失,但其仍存在覆盖不足和高成本等问题^[13-14]。相比之下,染色体微阵列分析(CMA)采用高分辨率基因组探针,不仅能检测微小的 CNA,还能识别拷贝数中性缺失(如单亲二倍体)等异常,适用于全基因组筛查,能够全面揭示潜在的遗传异常^[15]。此外,在 CNA 检测技术的发展过程中,也出现了多种低通量方法,如定量 PCR、多重连接依赖探针扩增(MLPA)、可扩增探针多重杂交和动态等位基因特异性杂交等^[11]。尽管这些方法在覆盖范围和通量上存在限制,但在特定基因区域的检测中仍具重要应用价值,尤其是 MLPA,以其操作简便和成本效益高,被广泛用于特定遗传病基因区域的 CNA 检测^[16-17]。

近年来,二代测序(NGS)技术的出现进一步提高了 CNA 分析的深度,通过并行测序数百万个基因组片段,能够实现核苷酸级分辨率的全基因组扫描^[11、18]。尽管 NGS 技术受到测序深度不足、高 GC 含量及重复序列区域的影响,可能导致假阳性率较高,但结合优化的计算工具可以显著提高检测精度^[13、19]。这些新兴检测技术能够识别正常或复杂核型患者的亚显微级遗传损伤,在淋巴瘤分型和预后评估中具有重要应用价值,为精准的临床决策提供了坚实基础。鉴于多种 CNA 检测方法各有优缺点(表 1),选择合适的检测技术应根据具体的临床需求和技术特点。

表 1 CNA 检测技术的方法学比较

检测方法	基本原理	检测范围	分辨率	灵敏度	应用	局限性
aCGH	利用荧光标记样本与参考 DNA,共同与芯片杂交,通过荧光信号比值分析 CNA	全基因组	中高(几十 kb)	中	大范围 CNA 检测	无法检测平衡变异和单核苷酸变异
CMA	利用大量 DNA 探针与样本 DNA 杂交,检测杂交信号强度分析 CNA	全基因组	中(几十 kb)	中	探索全基因组 CNA 改变	无法检测平衡易位或点突变
SNP 阵列	通过检测 SNP 位点的荧光信号强度比值,分析染色体区域的 CNA	CNA 和 杂合性缺失(LOH)	高(<几十 kb)	中	高分辨率的 CNA 检测	解读复杂,可能遗漏某些变异
靶向 NGS	设计特异性引物或探针富集目标序列,进行高通量测序深度解析 CNA	特定基因	高(区域特异)	高	靶向突变和 CNA 检测	覆盖范围有限,适用于已知的目标基因
WGS	对全基因组进行高通量测序,通过分析测序深度分布识别 CNA	全基因组	最高(全基因组)	高	复杂基因组变异分析	高成本,数据复杂
digitalMLPA	特异性探针与目标序列杂交,经 PCR 扩增和测序定量分析拷贝数	靶向区域	中(特定区域)	高	小规模靶向 CNA 检测	适用范围受限
qPCR	利用荧光探针实时监测 PCR 扩增,并通过 Ct 值比较计算拷贝数	靶向单基因 CNA	低(单基因)	高	验证特定基因变异	不能进行全基因组分析

注:WGS 为全基因组测序;digitalMLPA 为数字多重连接探针扩增技术;Ct 为循环阈值。

2 CNA 在淋巴瘤发病机制中的关键作用

淋巴瘤中常发生复杂且多样的 CNA 改变,涉及

多个关键信号通路和基因的异常调控。与染色质修饰相关的 CNA 改变包括 16p13 缺失和 22q13 缺失,

这些基因编码转录共激活因子并调控组蛋白乙酰化,其缺失或突变可导致表观遗传失调,进而影响肿瘤抑制基因和癌基因的表达调控^[6,20]。与 DNA 损伤修复通路相关的 CNA 异常包括 17p13 缺失,其导致 TP53 功能受损,削弱了 DNA 损伤应答、细胞周期调控和凋亡机制,导致基因组不稳定性增强,并驱动恶性转化^[6]。在免疫监视通路中,15q21 的缺失影响 B2M 和 CD58,从而破坏组织相容性 I 复合体和免疫效应细胞黏附机制,使肿瘤细胞逃避免疫检测^[6]。核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路和 B 细胞受体(BCR)信号传导相关的 CNA 改变包括 6q23 缺失,导致肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 3 基因缺失,从而激活 NF- κ B 通路,该通路与疾病的侵袭性相关,有利于肿瘤细胞生存和微环境形成^[20-21]。在细胞周期调控方面,9p21 缺失会导致细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A/B 基因缺失,破坏细胞周期检查点的控制,进一步加速细胞增殖^[6]。其他与细胞分化和凋亡相关的 CNA 改变包括 6q21 缺失导致的 PR 结构域锌指蛋白(PRDM)1 基因缺失,以及 19q13 扩增或增益对 SPIB 基因的影响,这些改变可调控肿瘤增殖^[21]。此外,18q21 位点的 B 淋巴细胞肿瘤(BCL)2 扩增常见于多种淋巴瘤,该基因的扩增可抑制细胞凋亡,从而增强肿瘤细胞的存活和耐药性^[8,22]。这些 CNA 改变通过干扰表观遗传调控、DNA 损伤修复、免疫监视、NF- κ B 信号传导、细胞周期调控和凋亡机制,导致关键通路功能失调,引发基因组不稳定性、免疫逃逸和肿瘤克隆选择,最终驱动淋巴瘤的发生与进展。

3 CNA 检测在淋巴瘤中的应用价值

3.1 精准诊断与分型 CNA 的检测在淋巴瘤的诊断和分型中发挥着重要作用,尤其在弥漫大细胞淋巴瘤(DLBCL)中,CNA 的改变与其分子亚型密切相关,不同分子亚型的特征性 CNA 具有显著差异^[6]。在活化 B 细胞样(ABC)-DLBCL 中,CNA 的改变主要影响 NF- κ B 信号通路和 BCR 信号通路的相关基因,其中常见的基因拷贝数变化包括 6q23、6q21、19p13.2、9p21、17p 的缺失,以及 19q13.42、18q21、3p14、3q12 和 3q27 的扩增^[6,21,23]。而在生发中心 B 细胞样(GCB)-DLBCL 中,CNA 的改变主要涉及免疫逃逸和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路的相关基因,常见 CNA 包括 1p36、10q23-q24、12q13、13q34 的缺失,以及 13q31、13q3、2p16、12q13 的扩增^[6,21]。不同 DLBCL 分子亚型伴有不同特异性 CNA 改变。MCD 亚型常见 9p21 缺失,伴随 MYD88 和 CD79B 突变,EZB 亚型以 BCL2 易位、EZH2 突变及 6q 缺失为特征,N1 亚型常见 4p 扩增,BN2 亚型以 NOTCH2 扩增和 1p36 缺失为主,ST2 亚型与 SGK1、TET2 突变和 16q13 缺失相关,而 A53 亚型则表现出 TP53 缺

失和非整倍体改变,这些 CNA 特征有助于 DLBCL 精准分型和预后评估^[6]。此外,不同发病部位的 DLBCL 也具有特征性的 CNA 改变,2p16.1-p25.3 的增益与结节性 DLBCL 相关,12q15-q21.1、12q24.32-q24.33 的增益与中枢神经系统 DLBCL 相关,19q13.12-q13.43 的增益与睾丸 DLBCL 相关^[24-25]。

相比之下,CNA 在侵袭性淋巴瘤的诊断中同样具有重要价值,套细胞淋巴瘤(MCL)常伴有 1 号染色体、9p21.3、13q14、11q23 和 17p13 的缺失^[26-28]。此外,在外周自然杀伤(NK)/T 细胞淋巴瘤中,不同亚型的 CNA 特征也存在差异,外周 NK/T 细胞淋巴瘤通常伴有 3q26.1 和 22q11.23 的缺失,而结内 NK/T 细胞淋巴瘤则伴有特征性 14q11.2 的缺失^[29]。这些 CNA 特征的差异不仅有助于不同淋巴瘤亚型的鉴别诊断,也可能在疾病进展和预后评估中发挥关键作用。

CNA 检测还可进一步优化惰性淋巴瘤的分型与精准诊断。在滤泡性淋巴瘤(FL)中,CNA 在其发生与进展中同样具有重要作用,常见的 CNA 包括 1p、6q、10q 和 17p 的缺失,以及 1q、2p16.1、5、6p、7、8q、12q、17q、18q、21 和 X 染色体的增益^[4,8,10,30-33],其中 1p36.22-p36.33、1q42.13-q42.3 和 18p11.21-p11.32 的改变是 FL 所特有的^[10]。在疾病进展中,高级别 FL 具有向高侵袭性淋巴瘤转化的潜力,转化性 FL(tFL)在表型上与 GCB-DLBCL 相似,但相比之下,tFL 中 6q23.3-24.1 和 9p21.3 的缺失更为常见^[9]。此外,tFL 的非 GCB 亚型更易出现 3、3p 或 3q 的增益,而 GCB 型 tFL 则更可能出现整条 7 号和 12 号染色体或其臂的增益^[9]。慢性淋巴细胞白血病(CLL)常见的 CNA 改变包括 13q14、11q22-23 和 17p13 的缺失,以及 12 号染色体三倍体^[34-35],而在 Richter 综合征中 7q31-q36 缺失的发生率更高^[6]。边缘区淋巴瘤中不同亚型也表现出独特的 CNA 特征。脾边缘区淋巴瘤以 7q31-q32 缺失为特征性遗传改变^[36-37],而结外边缘区淋巴瘤/黏膜相关淋巴组织淋巴瘤常伴随 3、12 和 18 号染色体的拷贝数增加等复发性染色体畸变,结内边缘区淋巴瘤则呈现 7 号和 12 号染色体的三体性及 6q 缺失等克隆性异常^[38]。这些发现不仅深化了研究者对淋巴瘤分子机制的理解,也为疾病的靶向治疗奠定了理论基础。

3.2 疾病进展 CNA 的检测在淋巴瘤的疾病进程中,特别是惰性淋巴瘤向高侵袭性淋巴瘤转化过程中发挥着关键作用^[20]。相较于传统的检测方法,CNA 能够更准确地检测到基因组的不稳定性和驱动性变化,从而更好地反映疾病的进展。研究表明,FL 中肿瘤细胞克隆的平行进化现象十分常见,这为疾病的异质性和转化机制提供了分子基础^[31]。2q、6p、7p、12q

和 17q 的增益,以及 5p 和 8q 的缺失,是低级别 FL 向高级别疾病转化的关键驱动因素^[10]。此外,1p36 缺失可能通过加速高增殖率恶性克隆的选择性扩展而促进 FL 的恶性转化,而 6p 和 7p 的增益也显著与 FL 向 DLBCL 的转化密切相关^[8-9]。与初始 FL 相比,tFL 更常见 3q 和 11q 的增益,3q27.3-q28 和 11 号染色体的增益及 9p21.3 和 15q 的缺失与 tFL 的复发相关,进一步反映了基因组不稳定性在疾病转化中的作用^[9]。同时,研究发现,局灶性 FL 常见 18q21.32 和 18q21.33 区域的异常,而晚期 FL 常见 6q12-q21 缺失,这进一步表明染色体异常是 FL 进展和转化中的关键驱动因素^[10]。在不同亚型的淋巴瘤疾病发展中,特定染色体区域的变化可反映疾病的进展和转化。单打击型 DLBCL 患者常见 9p13.3-q34.3 和 16p11.2 的增益,而双打击或三打击 DLBCL 患者则更可能出现 2 号至 4 号染色体的大范围缺失,以及 8q 和 12q 染色体位点更高频率的获得性变异^[39-40]。这些染色体区域的扩增可能通过激活关键癌基因,显著增强肿瘤的侵袭性,从而加速疾病进展。这些研究表明,CNA 改变在淋巴瘤的进展中发挥重要作用,特定染色体区域的异常是肿瘤发生和转化的关键驱动因素,为早期预测、监测和干预策略提供了潜在的分子标志物。

3.3 治疗耐药性的预测 CNA 检测在淋巴瘤耐药性研究中的重要意义,通过揭示关键基因的缺失或扩增,为耐药机制的探索和治疗策略的优化提供了新视角。淋巴瘤中 CNA 改变可通过多种机制引发耐药性,包括调控药物靶点表达、激活旁路信号通路或破坏细胞周期调控基因。其中,17p13 缺失会导致 p53 功能失活,与淋巴瘤的化疗耐药显著相关^[41];而 1q21-23 扩增导致 BCL9 和 MCL1 等细胞周期相关基因的过表达,可能通过增强抗凋亡信号而促进耐药性^[42-43]。此外,CNA 改变还显著影响靶向治疗的效果,8q24 扩增导致 MYC 过表达,降低 BTK 抑制剂(如伊布替尼)的疗效^[44]。在霍奇金淋巴瘤(HL)中 9p24.1 的增益是程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1 免疫检查点抑制剂疗效的重要预测指标,为制订靶向治疗策略提供了精确依据^[45-48]。此外,CLL 中 17p/TP53 和免疫球蛋白重链可变基因状态在免疫化疗与靶向治疗的选择中起着决定性作用^[38]。因此,CNA 检测不仅能够识别与淋巴瘤耐药性相关的关键基因,还可为耐药机制研究和精准治疗策略提供科学依据。

3.4 预后评估 CNA 检测不仅有助于疾病诊断和分型,还可以辅助预测淋巴瘤预后。FL 中 1p36、6q23.3-24.1、10q、13q、17p 的缺失及 1q、2p、7、8q24.13-q24.3、12q、18q 和 X 染色体的拷贝数增多与较差预后密切相关^[5,8-10,33]。在高级别 tFL 患者中,特定的 CNA(如 1p36 缺失、6q21-24 缺失及 17p 畸变,包括

17p11 和 17p13 缺失)与更短的生存期和更高的转化风险显著相关^[8]。这些 CNA 可作为独立于国际预后指数评分的预后标志物,进一步增强了疾病风险分层的精准性。此外,5p 和 17q 的增益与不良预后相关,这些区域包含多个与肿瘤发生和进展密切相关的候选基因,包括细胞周期调控因子 CDC2L1、肿瘤坏死因子相关受体蛋白(如 TNFRSF9/14/18/25)、锌指转录因子 PRDM16 及凋亡因子 DFFB。在双打击或三打击型 DLBCL 中,3q11.2 拷贝数的增加与较好的预后相关^[39]。而在 CLL 中 13q 缺失通常与较长生存期相关,17p 缺失则提示患者可能出现更差的预后和较短生存期^[34]。此外,复发难治的 HL 患者中更易发生 16q13 增益及 4q27、11p14.3 和 17p12 的缺失^[7]。因此,CNA 检测在淋巴瘤预后评估中具有重要价值,其特定变异不仅能独立预测患者生存风险,还为精准风险分层和靶向治疗方案的制订提供了关键依据。

4 外周血 CNA 检测与淋巴瘤

外周血循环肿瘤 DNA 的 CNA 检测是一种非侵入性方法,可用于识别与肿瘤相关的基因改变,动态监测治疗效果,评估克隆性变化,预测复发风险及耐药性^[49-53]。外周血 CNA 检测与肿瘤组织 CNA 具有较高的特异性和一致性,能够在一定程度上反映疾病状态^[51-52]。在侵袭性淋巴瘤中,循环 DNA 与福尔马林固定石蜡包埋标本的一致性达 80%,而在肿瘤负荷较低的惰性淋巴瘤中,一致性略低^[54]。通过检测肿瘤来源的 CNA 区域,可实现肿瘤的准确检测与分类,并有助于确定肿瘤起源组织,这对癌症筛查及临床随访具有重要价值^[55]。研究发现,在组织标本获取困难或活检标本不足的情况下,外周血 CNA 检测有助于鉴别 HL 和 DLBCL^[56]。此外,约 80% 的 5 Mb 片段 CNA 与复发性泛癌或癌症特异性扩增或缺失区域重叠,使其成为潜在的分子标志物,在癌症筛查中展现出广阔的前景^[57]。较低 CNA 负荷的肿瘤通常伴随更高的免疫浸润水平,而较高 CNA 负荷与免疫逃逸及较差的生存率相关^[58-59]。在 DLBCL 患者中,外周血 CNA 负荷的增加与复发风险密切相关,治疗期间外周血 CNA 负荷显著下降提示完全缓解,而持续存在或新增 CNA 可能提示微小残留病或疾病复发^[60-61]。相比传统影像学,外周血 CNA 检测在复发性或难治性肿瘤监测中具有更高灵敏度,可更早预测治疗效果^[62-64]。尽管外周血 CNA 检测应用前景广阔,但其灵敏度可能受肿瘤 DNA 释放水平和背景基因组噪声的影响,同时检测技术和数据分析的标准化仍待完善。这些挑战的克服将进一步提升 CNA 检测的临床应用价值,为精准诊断与管理提供新工具。

5 总结与展望

随着 CNA 检测技术的不断发展,检测分辨率显

著提升,但其在淋巴瘤中的应用仍面临诸多挑战。对于复杂或低频基因组变异的检测,其灵敏度依然不足,尤其在识别亚克隆水平的低丰度突变方面存在局限性,这可能导致遗漏关键遗传变异^[13,15]。随着 NGS 技术和单细胞测序技术的发展,CNA 检测的灵敏度和覆盖范围有望显著提升,尤其在复杂核型淋巴瘤中,可实现单细胞水平的基因组变异精确解析^[18]。然而,这些先进技术的高经济成本和技术标准化不足仍限制了其在临床中的广泛应用。因此,CNA 检测的发展可进一步聚焦于降低技术成本、简化操作流程及建立统一的检测标准,以提高其可及性和临床适用性。

与此同时,CNA 检测在淋巴瘤精准诊疗中具有重要作用,能够识别与亚型及疾病进展密切相关的特征性 CNA 改变,显著提升诊断准确性并细化亚型分类,为个性化治疗方案的制订奠定了坚实基础^[5,6,21]。此外,CNA 检测不仅揭示与耐药性相关的基因变异,为靶向药物开发提供关键参考,还作为评估预后和疗效反应的重要指标,有助于患者的风险分层与疗效监测。然而,CNA 数据的解读需要复杂的生物信息学分析,而许多变异的临床意义尚不明确,增加了实际应用的难度。通过整合多组学数据(如 CNV、基因突变和表观遗传变化)将进一步优化分子分型,揭示与治疗耐药性及免疫微环境相关的新靶点,从而为精准医学提供更全面的支持并推动淋巴瘤的个性化诊疗的发展。

参考文献

[1] LOGHAVI S, KANAGAL-SHAMANNA R, KHOURY J D, et al. Fifth edition of the world health classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissue: myeloid neoplasms[J]. *Mod Pathol*, 2024, 37(2): 100397.

[2] TAO Z, WANG S, WU C, et al. The repertoire of copy number alteration signatures in human cancer[J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(2): bbad053.

[3] YAO H, LI H, WANG J, et al. Copy number alteration features in pan-cancer homologous recombination deficiency prediction and biology[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 527.

[4] KRULL J E, WENZL K, HOPPER M A, et al. Follicular lymphoma B cells exhibit heterogeneous transcriptional states with associated somatic alterations and tumor microenvironments[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(3): 101443.

[5] MOZAS P, LOPEZ C, GRAU M, et al. Genomic landscape of follicular lymphoma across a wide spectrum of clinical behaviors[J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41(4): 631-643.

[6] CASCIONE L, ARESU L, BAUDIS M, et al. DNA copy number changes in diffuse large B cell lymphomas[J].

Front Oncol, 2020, 10: 584095.

[7] SLOVAK M L, BEDELL V, HSU Y H, et al. Molecular karyotypes of Hodgkin and Reed-Sternberg cells at disease onset reveal distinct copy number alterations in chemosensitive versus refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10): 3443-3454.

[8] CHEUNG K J, SHAH S P, STEIDL C, et al. Genome-wide profiling of follicular lymphoma by array comparative genomic hybridization reveals prognostically significant DNA copy number imbalances[J]. *Blood*, 2009, 113(1): 137-148.

[9] BOUSKA A, MCKEITHAN T W, DEFFENBACHER K E, et al. Genome-wide copy-number analyses reveal genomic abnormalities involved in transformation of follicular lymphoma[J]. *Blood*, 2014, 123(11): 1681-1690.

[10] KALMBACH S, GRAU M, ZAPUKHLYAK M, et al. Novel insights into the pathogenesis of follicular lymphoma by molecular profiling of localized and systemic disease forms[J]. *Leukemia*, 2023, 37(10): 2058-2065.

[11] CARTER N P. Methods and strategies for analyzing copy number variation using DNA microarrays[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(7 Suppl): S16-S21.

[12] WAFIK M, PENDLEBURY-WATT A, PRICE K, et al. Prenatal detection of copy number variants[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2024, 97: 102547.

[13] MALLORY X F, EDRIIS M, NAVIN N, et al. Assessing the performance of methods for copy number aberration detection from single-cell DNA sequencing data[J]. *PLoS Comput Biol*, 2020, 16(7): e1008012.

[14] KANG B, XIAO H, ACKLEY T, et al. Cancer sample analysis utilizing single-nucleotide polymorphism array and array comparative genomic hybridization[J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2825: 151-171.

[15] MANNING M, HUDGINS L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities[J]. *Genet Med*, 2010, 12(11): 742-745.

[16] SCHWAB C J, JONES L R, MORRISON H, et al. Evaluation of multiplex ligation-dependent probe amplification as a method for the detection of copy number abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49(12): 1104-1113.

[17] VAZQUEZ-REYES A, BOBADILLA-MORALES L, BARBA-BARBA C, et al. Aneuploidy identification in pre-B acute lymphoblastic leukemia patients at diagnosis by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)[J]. *Leuk Res*, 2017, 59: 117-123.

[18] ZALIOVA M, STUCHLY J, WINKOWSKA L, et al. Genomic landscape of pediatric B-other acute lymphoblastic leukemia in a consecutive European cohort[J]. *Haematologica*, 2019, 104(7): 1396-1406.

[19] JANG H, LEE H. Multiresolution correction of GC bias

- and application to identification of copy number alterations[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(20):3890-3897.
- [20] ZHAO X, BIAN H, HAO F, et al. Clinicopathological characteristics and genomic profiling in patients with transformed lymphoma: a monocentric retrospective study[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1):2419556.
- [21] SHI Y, XU Y, SHEN H, et al. Advances in biology, diagnosis and treatment of DLBCL[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(9):3315-3334.
- [22] CAPELLO D, SCANDURRA M, PORETTI G, et al. Genome wide DNA-profiling of HIV-related B-cell lymphomas[J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(2):245-255.
- [23] DHARANIPRAGADA P, PAREKH N. Genome-wide characterization of copy number variations in diffuse large B-cell lymphoma with implications in targeted therapy[J]. *Precis Clin Med*, 2019, 2(4):246-258.
- [24] BRAGGIO E, MCPHAIL E R, MACON W, et al. Primary central nervous system lymphomas; a validation study of array-based comparative genomic hybridization in formalin-fixed paraffin-embedded tumor specimens[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4245-4253.
- [25] BOOMAN M, SZUHAI K, ROSENWALD A, et al. Genomic alterations and gene expression in primary diffuse large B-cell lymphomas of immune-privileged sites; the importance of apoptosis and immunomodulatory pathways[J]. *J Pathol*, 2008, 216(2):209-217.
- [26] DELFAU-LARUE M H, KLAPPER W, BERGER F, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 126(5):604-611.
- [27] HANSEN M H, CEDILE O, KJELDSSEN M, et al. Toward cytogenomics; technical assessment of long-read nanopore whole-genome sequencing for detecting large chromosomal alterations in mantle cell lymphoma[J]. *J Mol Diagn*, 2023, 25(11):796-805.
- [28] KAROLOVA J, KAZANTSEV D, SVATON M, et al. Sequencing-based analysis of clonal evolution of 25 mantle cell lymphoma patients at diagnosis and after failure of standard immunochemotherapy[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(10):1627-1636.
- [29] NG S B, CHUNG T H, KATO S, et al. Epstein-barr virus-associated primary nodal T/NK-cell lymphoma shows a distinct molecular signature and copy number changes[J]. *Haematologica*, 2018, 103(2):278-287.
- [30] BAI B, WISE J F, VODAK D, et al. Multi-omics profiling of longitudinal samples reveals early genomic changes in follicular lymphoma[J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1):147.
- [31] EIDE M B, LIESTOL K, LINGJAERDE O C, et al. Genomic alterations reveal potential for higher grade transformation in follicular lymphoma and confirm parallel evolution of tumor cell clones[J]. *Blood*, 2010, 116(9):1489-1497.
- [32] CARRERAS J, IKOMA H, KIKUTI Y Y, et al. Mutational, immune microenvironment, and clinicopathological profiles of diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma with BCL6 rearrangement [J]. *Virchows Arch*, 2024, 484(4):657-676.
- [33] LEFEBVRE C, VERONESE L, NADAL N, et al. Cytogenetics in the management of mature B-cell non-Hodgkin lymphomas: guidelines from the groupe francophone de cytogenetique hematologique (GFCH) [J]. *Curr Res Transl Med*, 2023, 71(4):103425.
- [34] BALLA B, TRIPON F, CANDEA M, et al. Copy number variations and gene mutations identified by multiplex ligation-dependent probe amplification in romanian chronic lymphocytic leukemia patients[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(8):1239.
- [35] LANDAU D A, TAUSCH E, TAYLOR-WEINER A N, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse[J]. *Nature*, 2015, 526(7574):525-530.
- [36] ROSSI D, BERTONI F, ZUCCA E. Marginal-zone lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(6):568-581.
- [37] BONFIGLIO F, BRUSCAGGIN A, GUIDETTI F, et al. Genetic and phenotypic attributes of splenic marginal zone lymphoma[J]. *Blood*, 2022, 139(5):732-747.
- [38] SANCHEZ-BEATO M, MENDEZ M, GUIRADO M, et al. A genetic profiling guideline to support diagnosis and clinical management of lymphomas[J]. *Clin Transl Oncol*, 2024, 26(5):1043-1062.
- [39] MIYAOKA M, KIKUTI Y Y, CARRERAS J, et al. Copy number alteration and mutational profile of high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements, diffuse large B-cell lymphoma with MYC-rearrangement, and diffuse large B-cell lymphoma with MYC-cluster amplification[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23):5849.
- [40] AUKEMA S M, KREUZ M, KOHLER C W, et al. Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma[J]. *Haematologica*, 2014, 99(4):726-735.
- [41] BYRD J C, BROWN J R, O'BRIEN S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):213-223.
- [42] KLANOVA M, KAZANTSEV D, POKORNA E, et al. Anti-apoptotic MCL1 protein represents critical survival molecule for most burkitt lymphomas and BCL2-negative diffuse large B-cell lymphomas[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(1):89-99.
- [43] BURROUGHS G J, EUFEMIESE R A, STORTI P, et al. Role of 1q21 in multiple myeloma; from pathogenesis to possible therapeutic targets[J]. *Cells*, 2021, 10(6):1360.

[44] ONDROUSKOVA E, BOHUNOVA M, ZAVACKA K, et al. Duplication of 8q24 in chronic lymphocytic leukemia: cytogenetic and molecular biologic analysis of MYC aberrations[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 859618.

[45] GREEN M R, MONTI S, RODIG S J, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24. 1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2010, 116 (17): 3268-3277.

[46] ROEMER M G, ADVANI R H, LIGON A H, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical hodgkin lymphoma and predict outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (23): 2690-2697.

[47] GERHARD-HARTMANN E, GOERGEN H, BROCK-ELMANN P J, et al. 9p24. 1 alterations and programmed cell death 1 ligand 1 expression in early stage unfavourable classical Hodgkin lymphoma; an analysis from the german hodgkin study group NIVAH trial[J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(1): 116-126.

[48] OHSAWA K, MOMOSE S, NISHIKORI A, et al. Copy number analysis of 9p24. 1 in classic hodgkin lymphoma arising in immune deficiency/dysregulation[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(7): 1298.

[49] JANKE F, STRITZKE F, DVORNIKOVICH K, et al. Early circulating tumor DNA changes predict outcomes in head and neck cancer patients under re-radiotherapy [J]. *Int J Cancer*, 2025, 156(4): 853-864.

[50] YANG X, HU Y, YANG K, et al. Cell-free DNA copy number variations predict efficacy of immune checkpoint inhibitor-based therapy in hepatobiliary cancers[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e001942.

[51] DAVIS A A, JACOB S, GERRATANA L, et al. Landscape of circulating tumour DNA in metastatic breast cancer[J]. *EBioMedicine*, 2020, 58: 102914.

[52] PENG H, LU L, ZHOU Z, et al. CNV detection from circulating tumor DNA in late stage non-small cell lung cancer patients[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(11): 926.

[53] ESMERAY E, KUCUK C. Genetic alterations in B cell lymphoma subtypes as potential biomarkers for noninvasive diagnosis, prognosis, therapy, and disease monitoring [J]. *Turk J Biol*, 2020, 44(1): 1-14.

[54] FERNANDEZ-MIRANDA I, PEDROSA L, LLANOS M, et al. Monitoring of circulating tumor dna predicts response to treatment and early progression in follicular lymphoma; results of a prospective pilot study[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 209-220.

[55] MOLPARIA B, NICHANI E, TORKAMANI A. Assessment of circulating copy number variant detection for cancer screening[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e180647.

[56] RAMAN L, VAN DRR LINDEN M, DE VRIENDT C, et al. Shallow-depth sequencing of cell-free DNA for Hodgkin and diffuse large B-cell lymphoma (differential) diagnosis: a standardized approach with underappreciated potential[J]. *Haematologica*, 2022, 107(1): 211-220.

[57] ZACK T I, SCHUMACHER S E, CARTER S L, et al. Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1134-1140.

[58] BASSAGANYAS L, PINYOL R, ESTEBAN-FABRO R, et al. Copy-number alteration burden differentially impacts immune profiles and molecular features of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (23): 6350-6361.

[59] DAVOLI T, UNO H, WOOTEN E C, et al. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy [J]. *Science*, 2017, 355(6322): eaaf8399.

[60] SCHERER F, KURTZ D M, NEWMAN A M, et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(364): 364a155.

[61] LAUER E M, MUTTER J, SCHERER F. Circulating tumor DNA in B-cell lymphoma; technical advances, clinical applications, and perspectives for translational research[J]. *Leukemia*, 2022, 36(9): 2151-2164.

[62] FLACH S, HOWARTH K, HACKINGER S, et al. Liquid biopsy for minimal residual disease detection in head and neck squamous cell carcinoma (LIONESS)-a personalised circulating tumour DNA analysis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(8): 1186-1195.

[63] CESCONE D W, BRATMAN S V, CHAN S M, et al. Circulating tumor DNA and liquid biopsy in oncology[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(3): 276-290.

[64] HAN X, WANG J, SUN Y. Circulating tumor DNA as biomarkers for cancer detection[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, 15(2): 59-72.

(收稿日期: 2024-10-23 修回日期: 2025-03-10)