

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.02.008

· 临床研究 ·

二代测序技术检测结外NK/T细胞淋巴瘤中高频突变基因及其临床意义

李媛, 马光宇, 赵桂敏, 刘海生, 高玉环(河北医科大学第四医院 血液内科 淋巴瘤诊疗中心, 河北 石家庄 050000)

[摘要] **目的:** 采用二代测序技术检测结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal natural killer/T-cell lymphoma, ENKTL)目的基因突变情况, 分析其与疾病预后和临床特征的关系, 为ENKTL发病机制、临床诊断和靶向治疗提供依据。**方法:** 根据以往文献报道筛选其突变会影响淋巴瘤发生发展的基因作为本研究的目的基因。选择2010年8月至2018年10月期间在河北医科大学第四医院初治的ENKTL患者29例, 通过二代测序技术检测组织标本中目的基因突变情况。应用SPSS21.0统计软件分析临床特征、疾病预后和目的基因突变情况三者间的关系。**结果:** 筛选得到9个目的基因, 其中AT丰富结合域1A基因(AT-rich interactive-domain 1A, ARID1A)为突变率最高的基因, 占34.48%(10例), 其次为赖氨酸甲基转移酶2D(lysine methyltransferase 2D, KMT2D)(31.03%)、肿瘤蛋白P53(tumor protein P53, TP53)(24.13%)。Kaplan-Meier生存分析显示, KMT2D野生型患者总生存优于伴有KMT2D基因突变型患者($P=0.006$)。KMT2D基因突变情况与ENKTL患者临床资料分析发现, KMT2D基因突变型与患者临床分期、CRP、白蛋白、淋巴细胞计数、Ki67水平密切相关, 具有统计学意义($P<0.05$)。通过COX回归多因素分析得出: KMT2D基因突变型为独立预后不良因素($P<0.05$)。**结论:** KMT2D基因在ENKTL中高频突变, 并与其预后相关, 提示KMT2D基因在ENKTL发生发展中起重要作用, 可作为ENKTL临床治疗潜在的靶点。

[关键词] 结外NK/T细胞淋巴瘤; 二代测序; 预后; KMT2D

[中图分类号] R733; R730.3; Q781 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)02-0149-07

Detection of high-frequency mutant genes in extranodal NK/T cell lymphoma by next-generation sequencing technology and its clinical significance

LI Yuan, MA Guangyu, ZHAO Guimin, LIU Haisheng, GAO Yuhuan (Department of Hematology, Lymphoma Clinic, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the mutation of target genes in extranodal natural killer/T-cell lymphoma (ENKTL) by using next-generation sequencing, and to explore its relationship with prognosis and clinical characteristics, as to provide evidence for the pathogenesis, clinical diagnosis and targeted therapy of ENKTL. **Methods:** According to previous literature reports, the genes whose mutations can affect the development of lymphoma were selected as the target genes for this study. 29 patients with ENKTL, who were newly diagnosed at the Fourth Hospital of Hebei Medical University from August 2010 to October 2018, were selected for this study. The mutation of 9 target genes in the specimen was detected by the next-generation sequencing technology. The relationships among clinical features, disease prognosis and mutation of the target genes were analyzed by SPSS21.0 statistical software. **Results:** Nine target genes were screened. AT-rich interactive-domain 1A (ARID1A) gene showed the highest mutation rate in ENKTL (10 cases, 34.48%) followed by lysine methyltransferase 2D (KMT2D) gene (31.03%) and tumor protein P53 (TP53) gene (24.13%). Kaplan-Meier survival analysis showed that the overall survival of ENKTL patients with KMT2D gene wild type was significantly better than patients with KMT2D gene mutation ($P=0.006$). The KMT2D gene mutation was found to be significantly related to clinical stage, CRP, albumin, lymphocyte count and Ki67 expression in ENKTL patients (all $P<0.05$). COX regression analysis showed that KMT2D gene mutation was an independent adverse prognostic factor ($P<0.05$). **Conclusion:** The KMT2D gene has a high mutant frequency in ENKTL and is associated with patients' prognosis, suggesting that KMT2D gene plays an important role in the initiation and development of ENKTL. It could be used as a clinical therapeutic target for ENKTL.

[基金项目] 河北省科技计划资助项目(No. 13277780D)。Project supported by the Science and Technology Plan of Hebei Province (No. 13277780D)

[作者简介] 李媛(1989-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事淋巴瘤和多发性骨髓瘤临床研究, E-mail: 419136407@qq.com

[通信作者] 高玉环(GAO Yuhuan, corresponding author), 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事恶性血液系统疾病临床治疗研究, E-mail: ydsygao@sina.com

[Key words] extranodal natural killer/T-cell lymphoma (ENKTL); next generation sequencing (NGS); disease prognosis; lysine methyltransferase 2D (KMT2D)

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(2): 149-155. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.02.008]

鼻型(nasal type)结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T cell lymphoma, ENKTL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的一种特殊类型,约占NHL的5%~18%,具有明显的种族和地域差异性^[1],好发于中青年,男性多见,中位发病年龄为45岁。ENKTL肿瘤细胞来源于自然杀伤细胞和细胞毒性T细胞。ENKTL病理组织学以“血管中心性”和“血管破坏”为特征表现^[2],该病以结外侵犯为主,发病部位多为鼻部和鼻咽部,其次为皮肤和胃肠道,骨髓和中枢少见。目前研究^[3]认为ENKTL的发病机制跟Epstein-Barr病毒(EBV)感染密切相关,但具体致病机制尚不明确。ENKTL的侵袭性强、疾病进展迅速、预后差、易复发和耐药^[4]。目前对ENKTL的治疗仍没有统一的标准化方案^[5],需加紧探索新的治疗策略及预后评估方法。最近,许多研究^[6-8]表明基因突变与淋巴瘤的分类和预后评估有关。例如,二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术检测到的ARID1A和EP300基因突变提高了该病的国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分准确性,并改善了滤泡性淋巴瘤的预后^[9]。NGS技术以其高灵敏度和高通量的特性能够同时进行数十万或数百万个短DNA分子的序列分析。此外,多中心实验室评估^[10]表明,NGS具有高度一致性和可重复性。目前,尚未在ENKTL患者中充分评估遗传突变的预后价值。本研究以NGS技术对初治ENKTL中目的基因的突变情况进行检测,分析目的基因突变情况和疾病预后、临床特征之间的关系,寻找新的潜在治疗靶点,为ENKTL的发病机制及治疗提供一定的实验依据和研究方向。

1 资料与方法

1.1 研究对象

目的基因的筛选原则:预测的该基因的突变会影响其正常生理功能;根据以往的文献报道,该基因与肿瘤的发生、发展相关,尤其是在淋巴瘤中有该基因突变的报道。

选择2010年8月至2018年10月期间于河北医科大学第四医院确诊和初治的ENKTL 29例。病例入组标准:病理诊断严格按照2008年世界卫生组织造血与淋巴组织肿瘤分类方案^[11],所有患者至少在河北医科大学第四医院血液科经过规范化治疗4个疗程以上(门冬酰胺酶或培门冬酰胺酶为基础的化疗±受累野放疗),临床资料保存完整,病理组织蜡块由河北医科大学第四医院病理科保存。上述资料及标

本的获取均取得受试者或其家属的知情同意并签署知情同意书,并得到了医院伦理委员会批准。

临床分期、评分标准及疗效评价:患者临床分期根据Ann Arbor标准^[12]判定;由于目前ENKTL尚无统一的预后评分标准,参照IPI^[13]、外周T细胞淋巴瘤-非特指型预后指数(prognostic index for peripheral T-cell lymphomas-unspecified, PIT)^[14]、韩国预后指数(Korean prognostic index, KPI)^[15]、NK细胞淋巴瘤预后指数(prognostic index of natural killer cell lymphoma, PINK)^[16]分别进行评分;疗效评价包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。

1.2 检测方法

每例标本切取50~100 μm厚度,置于EP管中于4℃冰箱保存。

从4℃冰箱中取出已备好的石蜡组织标本,按照QIAGEN及Righton相关抽提试剂盒进行操作,得基因组DNA。抽提完成后的基因组DNA可使用Qubit定量,样本基因组DNA有效质量浓度须大于10 ng/μl;反之,则重新取样抽提。将符合质控要求的样本稀释至10 ng/μl,进行目的片段扩增及纯化。目的基因引物设计及测序分析由上海源奇生物医药科技有限公司完成。检测基因包括:AT丰富结合域1A基因(AT-rich interactive-domain 1A, ARID1A)、赖氨酸甲基转移酶2D(lysine methyltransferase 2D, KMT2D, 又称MLL2)、肿瘤蛋白P53(tumor protein P53, TP53)、MAX基因关联蛋白A(MAX gene associated protein A, MGA)、信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、E1A结合蛋白P300(E1A binding protein P300, EP300)、ASXL转录调节子3(ASXL transcriptional regulator 3, ASXL3)、DDX3X(DEAD-box helicase 3, X-linked)、信号转导和转录激活因子5B(signal transducer and activator of transcription 5B, STAT5B)。

1.3 随访

所有入组患者均通过电话或门诊随访的方式,随访终点为2019年1月。总生存时间(OS)为从疾病诊断明确起到患者死亡(任何原因)或者随访结束所经历的时间。无进展生存时间(PFS)为从疾病诊断明确起到首次发现疾病进展、死亡或随访结束所经历的时间。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,组间构成比的比较采用Fisher确切概率法,生存分析采用

Kaplan-Meier方法,组间生存率比较用Log-rank检验,多因素预后分析采用COX风险回归模型。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 全组ENKTL患者的OS及PFS

随访至2019年1月,随访结束时仍有18例患者仍存活,11例患者死亡,总生存率为62.1%。全部29例ENKTL患者1、3和5年的OS分别为65.7%、60.3%和50.2%,中位生存尚未达到,1、2和3年的PFS分别为61.4%、57.0%和41.6%(图1、2)。

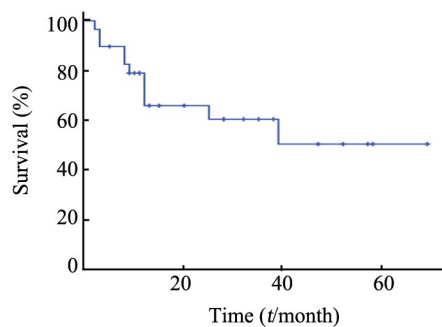


图1 全组ENKTL患者的OS

Fig.1 OS of the whole ENKTL group

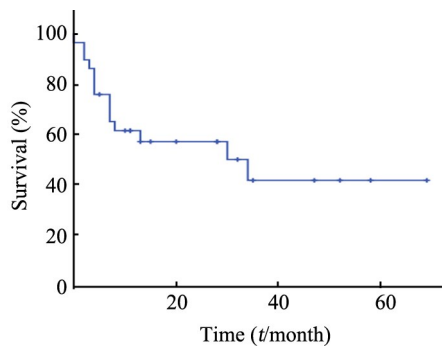


图2 全组ENKTL患者的PFS

Fig.2 PFS of the whole ENKTL group

2.2 ENKTL患者的临床特征

29例ENKTL患者临床特征见表1。

2.3 ENKTL患者中9个目的基因突变情况

ARID1A突变率为34.48%(10例),共13处突变位点;KMT2D突变率31.03%(9例),共17处突变位点;TP53、MGA和STAT3均为24.13%(7例),EP300和ASXL3均为17.24%(5例),DDX3X和STAT5B均为6.89%(2例),详见表2。

2.4 ENKTL患者目的基因突变与生存时间的关系

KMT2D野生型患者总生存优于伴有KMT2D基因突变型患者,2组3年OS分别为74.1%和25.9%($P=0.006$),其余目的基因差异均无统计学意

义($P>0.05$,图3)。

2.5 KMT2D基因与各临床特征之间的关系

KMT2D基因突变型与患者临床分期、治疗前CRP水平、白蛋白水平、淋巴细胞水平以及Ki67水平具有相关性($P<0.05$,表3)。

表1 患者临床特征

Tab.1 Clinical characteristics of patients

Characteristic	[n (%)]
Age (t/a)	
<60	24 (82.7)
≥60	5 (17.3)
Gender	
Male	24 (82.7)
Female	5 (17.3)
Stage	
I/II	20 (69.0)
III/IV	9 (31.0)
B symptom	
With	20 (68.9)
Without	9 (31.1)
Regional lymph nodes involvement	
With	16 (55.1)
Without	13 (44.9)
Treatment effect	
CR+PR	16 (55.1)
PD	13 (44.9)
Treatment	
CT+RT	17 (58.7)
CT	12 (41.3)
IPI score	
0,1,2	22 (75.8)
3,4,5	7 (24.2)
PIT score	
Group1+2(0,1)	23 (79.3)
Group3+4(2,3,4)	6 (20.7)
KPI score	
0,1	11 (37.9)
2,3,4	19 (62.1)
PINK index	
Low	11 (37.9)
Intermediate	6 (24.2)
High	11 (37.9)
Ki67	
≥70	13 (44.9)
<70	16 (55.1)
ALC	
Normal	16 (55.1)
Decrease	13 (44.9)
ALB	
Normal	15 (51.8)
Decrease	14 (48.2)
Transaminase upper >2	
With	12 (41.3)
Without	17 (58.7)

2.6 ENKTL患者预后的影响因素

对可能影响患者预后的单因素进行分析,并对 $P<0.05$ 或临床意义大的因素纳入COX回归模型进行多因素分析,结果(表4)显示,单因素分析发现年龄≥60岁($P=0.009$)、分期III/IV($P=0.002$)、LDH水平升高($P<0.001$)、KMT2D突变型基因($P=0.006$),患

者生存预后较差;多因素分析发现KMT2D突变型基因为独立预后不良因素($P=0.015$)。

表2 ENKLT患者基因突变情况(n)
Tab.2 Genetic mutations in patients with ENKTL(n)

Gene	Mutation	Patient	Mutation (%)
ARID1A	13	10	34.48
KMT2D (MLL2)	17	9	31.03
TP53	8	7	24.13
MGA	8	7	24.13
STAT3	9	7	24.13
EP300	5	5	17.24
ASXL3	7	5	17.24
STAT5B	2	2	6.89
DDX3X	2	2	6.89

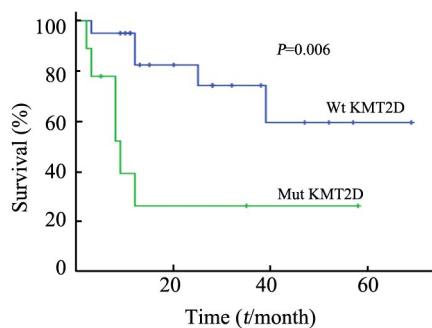


图3 野生型KMT2D与突变型KMT2D Kaplan-Meier生存分析
Fig.3 Kaplan-Meier survival analysis of patients with Wt KMT2D or Mut KMT2D

3 讨论

ENKTL是以细胞毒性表型为特征的恶性肿瘤,与EBV感染相关。该病在西方国家少见,但在亚洲

是成熟T细胞和NK细胞肿瘤中最常见的亚型^[17]。目前研究^[3]虽已表明EBV在ENKTL中发挥致病作用,但其病因和分子发病机制仍不明确。ENKTL的临床过程通常是高度侵袭性的,近年来通过强化疗法(包括联合化放疗和自体干细胞移植)治疗,其患者的生存率有所改善^[18],但复发率仍很高。因此,ENKTL的发病、预后或耐药性相关的分子机制的研究尤为重要。遗传和分子研究可通过NGS技术获得更可靠的结果。与Sanger测序不同,NGS技术还能够检测新的遗传改变。本研究通过NGS技术检测29例ENKTL病理标本中9个目的基因的突变情况,并进行了突变基因预后分析,从中发现了KMT2D基因与该疾病预后密切相关。

表3 KMT2D突变型与临床特征之间的关系(n)

Tab.3 The relationship between the KMT2D mutation with clinical characteristics (n)

Characteristic	KMT2D		P
	Mut	Wt	
Stage			
I/II	3	17	0.010
III/IV	6	3	
CRP			
Normal	2	13	0.041
Increase	7	7	
Ki67			
≥ 70	7	6	0.023
< 70	2	14	
ALC			
Normal	2	14	0.023
Decrease	7	6	
ALB			
Normal	0	15	< 0.001
Decrease	9	5	

表4 影响ENKTL患者总生存的单因素及多因素分析

Tab.4 Univariate and multivariate analyses of the factors affecting overall survival of patients with ENKTL

Factor	Univariate analysis	Multivariate analysis		
	P	HR	95%CI	P
Age(<60 vs ≥ 60)	0.009	6.134	1.327-28.351	0.020
Gender(male vs female)	0.649			
Stage(I/II vs III/IV)	0.002	2.744	0.506-14.884	0.242
Bone marrow involvement	0.453			
B symptom (with vs without)	0.661			
Regional lymph node involvement	0.091			
LDH	< 0.001	7.001	1.165-42.058	0.033
KMT2D gene(MUT vs WT)	0.006	6.517	1.444-29.420	0.015

KMT2D基因原名为粒细胞/淋巴细胞或混合谱系白血病2(mixed lineage leukemia 2, MLL2)基因,其编码一种组蛋白甲基转移酶,以维持H3K4单甲基

化水平,其主要功能区为组蛋白甲基转移酶的SET区域,该基因及其酶在调控基因转录及调节细胞发育、分化、代谢等方面起关键作用,同时还作为肿瘤

抑制因子发挥作用^[19]。KMT2D基因突变在一些恶性肿瘤中已有报道^[20-21],如乳腺癌、淋巴瘤、髓母细胞瘤及歌舞伎综合征等。该基因钝化突变已在髓母细胞瘤中报道^[22],提示KMT2D基因功能缺失导致肿瘤细胞增殖和迁移能力下降。然而,在小鼠实验中发现,在B细胞发育早期,KMT2D基因条件性失活导致癌前体细胞表观修饰发生了改变,促使小鼠B细胞大量增殖,推测KMT2D突变可能通过扰乱控制B细胞激活途径的肿瘤抑制基因的表达来促进肿瘤增殖,清除KMT2D基因缺陷细胞可能成为淋巴瘤合理的治疗策略^[23-24]。以上研究结果表明,KMT2D基因及其突变型在不同肿瘤细胞、不同阶段其功能存在差异,而在淋巴瘤中,其功能的缺失促进了淋巴瘤的发生发展,推测KMT2D基因作为一种肿瘤抑制因子在淋巴瘤发病机制中充当重要角色。在弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL)和滤泡细胞淋巴瘤的研究中发现,89% FL和23%~32% DLBCL发生KMT2D基因突变,且多发生在肿瘤形成的早期阶段,突变多为无义突变和移码突变,这些突变易导致该基因的失活^[25-28]。在ENKTL相关研究^[29]中,来自中国的105例样本中发现7例(6.7%)该基因突变,韩国两个研究团队^[30-31]通过全组外显子测序技术也发现了KMT2D基因突变,分别为17.6%和80%(5例样本中4例发生突变),大多为无义突变,并通过RNA测序同样发现其突变引起基因功能丧失,推测表观遗传因子突变可能在ENKTL致病机制中发挥作用。

本研究通过对29例ENKTL组织标本中KMT2D基因进行全长测序发现,其中9例(31.0%)为突变型,共有17处突变,其中13处为非同义突变、2处终止获得突变、2处移码突变,无特定突变位点。由于ENKTL特有的种族和地域性差异,考虑这是以上数据与文献报道存在差异的原因之一。在本研究中,分析发现KMT2D基因突变型和野生型的ENKTL患者总生存存在显著差异($P=0.006$),Cox多因素分析显示,该基因为独立的预后影响因素($P=0.015$)。而且,分析与临床特征的关系发现,KMT2D基因与患者临床分期、治疗前CRP水平、白蛋白水平、外周血淋巴细胞计数水平以及Ki67水平具有相关性($P<0.05$)。以上结果表明,伴有KMT2D突变型的患者生存期缩短、预后差,并且KMT2D突变基因作为独立的不良预后因素在ENKTL的发病机制中发挥重要作用。KMT2D基因作为一种表观遗传因子,推测其突变导致基因转录功能异常,干扰了B细胞信号通路中一些肿瘤抑制因子活性,可能与一些肿瘤抑制因子或蛋白形成一定的通路,致使肿瘤细胞异常增殖,影响宿

主组织代谢功能及防御功能,导致机体营养状况及免疫功能低下,共同参与了ENKTL的发生发展。本研究结果中,KMT2D基因突变的发现及其临床意义对ENKTL致病机制的研究及表观遗传修饰抗肿瘤药物的研发提供新思路,为个体化精准治疗提供新的潜在靶点。鉴于本研究样本量较少,仍需要后续扩大样本量以及更严格的细胞学实验研究进行进一步的探讨。

本研究中其他被检测基因,如ARID1A^[32-33]、STAT3^[34-35]、TP53^[36-37]突变率为24%~34%,尽管没有发现其有明显的统计学差异,但依据既往文献报道及本研究结果提示,这种基因高频突变也可能在ENKTL发生发展中起重要作用,但与该病发病机制及预后的确切关系尚需要扩大样本量进一步验证及研究。

肿瘤的发生是多因素多阶段的复杂的过程,一些抑癌基因或调控转录因子及信号转导基因的突变作为扳机点可引起其他致癌因素的激活,从而导致肿瘤的最终发生。NGS技术在肿瘤中的应用对于疾病诊断、预后危险因素分层及靶向药物的选择都提供了有力的支持。尽管目前NGS还不是临床常规检测手段,但通过NGS进行相关靶基因的检测前景广阔,可以为患者找到更多治疗的机会,为疾病的研究和靶向新药的研发提供新思路,个体化精准治疗提供新靶点。

[参 考 文 献]

- [1] AU W Y, WEISENBURGER D D, INTRAGUMTORNCHAI T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project[J]. *Blood*, 2009, 113(17): 3931-3937. DOI:10.1182/blood-2008-10-185256.
- [2] SUZUKI R, SUZUMIYA J, YAMAGUCHI M, et al. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1032-1040. DOI: 10.1093/annonc/mdp418.
- [3] SUZUKI R, YAMAGUCHI M, IZUTSU K, et al. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Blood*, 2011, 118(23): 6018-6022. DOI: 10.1182/blood-2011-05-354142.
- [4] SUZUKI R. NK/T-cell lymphomas: pathobiology, prognosis and treatment paradigm[J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14(5): 395-402. DOI: 10.1007/s11912-012-0245-9.
- [5] LI Y J, YI P Y, LI J W, et al. Prognostic role of ABO blood type in patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type: a triple-center study[J/OL]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 62[2019-08-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5535286/>.

- DOI:10.1186/s40880-017-0229-0.
- [6] MCMASTER M L, SUN C K, LANDI M T, et al. Germline mutations in Protection of Telomeres 1 in two families with Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(3): 372-377. DOI:10.1111/bjh.15203.
- [7] 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.
- [8] DOBASHI A, TOGASHI Y, TANAKA N, et al. TP53 and OSBPL10 alterations in diffuse large B-cell lymphoma: prognostic markers identified via exome analysis of cases with extreme prognosis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(28): 19555-19568. DOI: 10.18632/oncotarget.24656.
- [9] PASTORE A, JURINOVIC V, KRIDEL R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 1111-1122. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
- [10] HASLAM K, CATHERWOOD M A, DOBBIN E, et al. Inter-laboratory evaluation of a next-generation sequencing panel for acute myeloid leukemia[J]. *Mol Diagn Ther*, 2016, 20(5): 457-461. DOI: 10.1007/s40291-016-0222-3.
- [11] SABATTINI E, BACCI F, SAGRAMOSO C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87.
- [12] CARBONE P P, KAPLAN H S, MUSSHOF K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification[J]. *Cancer Res*, 1971, 31(11): 1860-1861.
- [13] INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 987-994. DOI:10.1056/NEJM199309303291402.
- [14] GALLAMINI A, STELITANO C, CALVI R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study[J]. *Blood*, 2004, 103(7): 2474-2479. DOI:10.1182/blood-2003-09-3080.
- [15] LEE J, SUH C, PARK Y H, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 612-618. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.1384.
- [16] KIM S J, YOON D H, JACCARD A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 389-400. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00533-1.
- [17] WILLIAM B M, ARMITAGE J O. International analysis of the frequency and outcomes of NK/T-cell lymphomas[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26(1): 23-32. DOI:10.1016/j.beha.2013.04.003.
- [18] KIM T M, LEE S Y, JEON Y K, et al. Clinical heterogeneity of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a national survey of the Korean Cancer Study Group[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(8): 1477-1484. DOI:10.1093/annonc/mdn147.
- [19] RAO R C, DOU Y L. Hijacked in cancer: the KMT2 (MLL) family of methyltransferases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6): 334-346. DOI:10.1038/nrc3929.
- [20] PILAROWSKI G O, CAZARES T, ZHANG L, et al. Abnormal Peyer's patch development and B cell gut homing drive IgA deficiency in Kabuki syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019: S0091-S6749(19)31627-6. DOI:10.1016/j.jaci.2019.11.034.
- [21] LAURENT C, NICOLAE A, LAURENT C, et al. Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL[J]. *Blood*, 2019, 135(5): 360-370. DOI: 10.1182/blood.2019001904.
- [22] GUO C, CHEN L H, HUANG Y, et al. KMT2D maintains neoplastic cell proliferation and global histone H3 lysine 4 monomethylation[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(11): 2144-2153. DOI: 10.18632/oncotarget.1555.
- [23] ZHANG J Y, DOMINGUEZ-SOLA D, HUSSEIN S, et al. Disruption of KMT2D perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis[J]. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1190-1198. DOI:10.1038/nm.3940.
- [24] ORTEGA-MOLINA A, BOSS I W, CANELA A, et al. The histone lysine methyltransferase KMT2D sustains a gene expression program that represses B cell lymphoma development[J]. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1199-1208. DOI:10.1038/nm.3943.
- [25] LACKRAJ T, GOSWAMI R, KRIDEL R. Pathogenesis of follicular lymphoma[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(1): 2-14. DOI: 10.1016/j.beha.2017.10.006.
- [26] BOUSKA A, ZHANG W, GONG Q, et al. Combined copy number and mutation analysis identifies oncogenic pathways associated with transformation of follicular lymphoma[J]. *Leukemia*, 2017, 31(1): 83-91. DOI:10.1038/leu.2016.175.
- [27] FLÜMANN R, NIEPER P, REINHARDT H C, et al. New murine models of aggressive lymphoma[J/OL]. *Leuk Lymphoma*, 2019: 1-11. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2019.1691200?journalCode=ilal20>. DOI:10.1080/10428194.2019.1691200.
- [28] ZHOU Y Y, XU Z J, LIN W, et al. Comprehensive genomic profiling of EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma and the expression and clinicopathological correlations of some related genes[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 683[2019-08-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669985/>. DOI:10.3389/fonc.2019.00683.
- [29] JIANG L, GU Z H, YAN Z X, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1061-1066. DOI:10.1038/ng.3358.
- [30] LEE S, PARK H Y, KANG S Y, et al. Genetic alterations of JAK/STAT cascade and histone modification in extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(19): 17764-17776. DOI:10.18632/oncotarget.3776.
- [31] CHOI S, GO J H, KIM E K, et al. Mutational analysis of extranodal NK/T-cell lymphoma using targeted sequencing with a comprehensive cancer panel[J]. *Genomics Inform*, 2016, 14(3): 78-84. DOI: 10.5808/GI.2016.14.3.78.
- [32] LIU Y, GONZALEZ Y, AMENGUAL J E. Chromatin-remodeled state in lymphoma [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019, 14(5):439-450. DOI: 10.1007/s11899-019-00541-9.
- [33] FUJIKURA K, YAMASHITA D, SAKAMOTO R, et al. Intravascular NK/T-cell lymphoma: clinicopathological and integrated molecular analysis of two cases provides a clue to disease pathogenesis[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(9): 642-646. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205727.

- [34] SEFFENS A, HERRERA A, TEGLA C, et al. STAT3 dysregulation in mature T and NK cell lymphomas[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): E1711[2019-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896161/>. DOI:10.3390/cancers11111711.
- [35] LIU J M, LIANG L, LI D, et al. JAK3/STAT3 oncogenic pathway and PRDM1 expression stratify clinicopathologic features of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(6): 3219-3232. DOI:10.3892/or.2019.7112.
- [36] ZHANG Y J, LI C P, XUE W L, et al. Frequent mutations in natural killer/T cell lymphoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 1-16. DOI:10.1159/000492835.
- [37] HUANG H S, LIAO C K, LIU T T, et al. TP53 mutations in peripheral mature T and NK cell lymphomas: a whole-exome sequencing study with correlation to p53 expression[J]. *Hum Pathol*, 2018, 80: 145-151. DOI:10.1016/j.humpath.2018.05.026.

[收稿日期] 2019-10-23

[修回日期] 2019-12-29

[本文编辑] 黄静怡