

华中科技大学同济医学院附属同济医院

淋巴瘤突变检测报告单

姓名：洪慧嫔      住院号：-      性别：女      年龄：50岁  
送检医院：本院      科室：门诊      床号：-  
临床诊断：恶性淋巴瘤（弥漫大B）      标本：FFPE      送检时间：2017.05.09

检测项目：

CD83（7个外显子），B2M（3个外显子），IRF8（8个外显子），PKD1（47个外显子），PDCD2LG11（6个外显子），MYD88（7个外显子），BCL2（3个外显子），PDCD1LG2（6个外显子），FAT4（17个外显子），PIM1（7个外显子），IRF4（9个外显子），MYC（3个外显子），BCL6（8个外显子），KMT2D（54个外显子），BRAF（18个外显子），MEF2B（8个外显子），CD58（7个外显子），CREBBP（31个外显子），EZH2（21个外显子），CIITA（19个外显子），TP53（13个外显子），EP300（31个外显子），TNFAIP3（8个外显子），CD79B（7个外显子），MYOM2（36个外显子），PRDM1（8个外显子），CARD11（24个外显子），TNFSF9（3个外显子）

检测方法：PCR，二代测序初筛（平台：Ion Torrent PGM），一代测序验证（ABI 3500）

筛选条件：编码区序列短片段非同义突变；突变读数 $\geq 10$ ；MAF $< 0.01$ 或有临床意义的SNP位点

检测质量报告：

涵盖的基因数	28
扩增片段	1184
目标序列的碱基数	106730
每个碱基的覆盖度	757.9
覆盖度一致性(%)	93.30
1 $\times$ 覆盖度比例(%)	99.82
20 $\times$ 覆盖度比例(%)	98.15
100 $\times$ 覆盖度比例(%)	95.31
杂合点突变数	5
纯合点突变数	0
杂合插入/缺失数	0
纯合插入/缺失数	0

标本突变报告

染色体位置	基因	编码区位置	突变类型	纯/杂合	突变比例	覆盖度	索引
chr 3 : 38182641	MYD88	c. 794T>C p. Leu265Pro	错义突变	杂合	26.10%	996	COSMIC:85940
chr 17 : 62006799	CD79B	c. 586T>A p. Tyr196Asn	错义突变	杂合	10.23%	1857	COSMIC:144393
chr 6 : 37138615	PIM1	c. 149G>C p. Gly50Ala	错义突变	杂合	15.25%	931	
chr 22 : 41521911	EP300	c. 773C>T p. Thr258Ile	错义突变	杂合	47.00%	766	
chr 16 : 2160828	PKD1	c. 4340C>T p. Ala1447Val	错义突变	杂合	50.30%	994	dbSNP:rs76981724

结论:

1. 检测到MYD88基因第5号外显子存在错义突变，c.794T>C，p.Leu265Pro（p.L265P）。根据COSMIC等数据库及相关文献检索，该型体细胞突变曾在多种淋巴组织肿瘤中被检出（COSMIC:85940），为MYD88基因的突变热点。目前研究表明，对于大B细胞淋巴瘤，MYD88基因部分TIR结构域突变（L265P、V217F、S219C、S243N等）将导致NF-κB通路的激活，常见于活化B细胞样（ABC）亚型弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）（约29%）（生发中心B细胞样（GCB）亚型虽有报道，但极罕见）【1,2】、原发皮肤的弥漫大B细胞淋巴瘤（腿型）（约69%）【3】、原发中枢神经系统的淋巴瘤（PCNSL）（38-86%）【4-7】、原发睾丸的淋巴瘤（约近70%）【6,7】、原发皮肤的大B细胞淋巴瘤【8】以及ABC亚型的转化性滤泡性淋巴瘤

(tFL) 【9】，提示其与免疫豁免部位（中枢神经、睾丸等）的DLBCL（DLBCL-SS）存在较大的关联性。临床方面，携带MYD88基因L265P突变的DLBCL患者发病年龄更高，更易发生结外浸润，但其预后意义尚存争议。部分研究表明MYD88基因L265P突变的DLBCL患者预后相对较差，而另一部分研究则表明MYD88基因L265P突变并非为ABC-DLBCL的独立预后因素【10-13】。

2. 检测到CD79B基因第5号外显子存在错义突变，c.585T>C，p.Tyr196Phe（p.Y196F）。根据COSMIC等数据库及相关文献检索，该型及该位点体细胞突变曾在多种淋巴组织肿瘤标本中被检出，为CD79B的热点突变（COSMIC:220734:144393:220735:220736:220733）。目前研究表明，CD79B为癌基因，其突变可慢性激活B细胞受体通路而导致NF- $\kappa$ B通路的激活，多可与MYD88突变伴随，常见于多种DLBCL-SS【2,6,14-16】。在DLBCL中，携带CD79B突变的DLBCL患者多为预后较差的ABC亚型，而GCB亚型中CD79B突变则极为罕见【17】。

3. 检测到PIM1基因第2号外显子存在错义突变，c.149G>C，p.Gly50Ala（p.G50A）。根据COSMIC等数据库及相关文献检索，该型体细胞突变目前尚未见在肿瘤标本中被检出的报道。目前研究表明，PIM1为原癌基因，对于DLBCL，PIM1突变被认为是致病的驱动性突变（Driver mutation）【18】，其检出率在ABC-DLBCL中显著高于在GCB-DLBCL中【19,20】，在BCL6重排的DLBCL中也较为常见【21】。一项关于DLBCL的测序研究显示，PIM1突变多见于复发难治性DLBCL，携带者可表现为化疗耐受、复发难治，预后较差【22】。国外一项研究显示，部分PIM1点突变（未包括本例突变）可降低ABC-DLBCL对依鲁替尼（Ibrutinib）的敏感性【23】。

4. 检测到EP300基因第3号外显子存在错义突变，c.773C>T，p.Thr258Ile（p.T258I）。根据COSMIC等数据库及相关文献检索，该型体细胞突变尚未见在肿瘤标本中被检出，且该型突变并非属于EP300基因常见的突变形式，因此该型突变对患者的致病意义及临床影响尚不明确。

5. 检测到PKD1基因第15号外显子存在错义突变，c.4340C>T，p.Ala1447Val（p.A1447V）。根据COSMIC等数据库及相关文献检索，该型体细胞突变尚未见在肿瘤标本中被检出。目前研究认为，PKD1基因部分结构域的突变可导致PKD1的激活【24】。而PKD1作为EB病毒编码的LMP-1蛋白的靶点，可介导EB病毒感染的恶性B细胞逃避利妥昔单抗（Rituximab）等药物的杀伤而促进恶性克隆的存活【25】。

#### 4. 请结合临床综合考虑。

---

#### 参考文献:

【1】Nature: Ngo VN et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. 2011 Feb 3;470(7332):115-119.

【2】Proc Natl Acad Sci U S A: Lohr JG et al. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing. 2012 Mar 6;109(10):3879-3884.

【3】J Invest Dermatol: Pham-Ledard A et al. MYD88 somatic mutation is a genetic feature of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. 2012 Aug;132(8):2118-2120.

【4】Clin Cancer Res: Gonzalez-Aguilar A et al. Recurrent mutations of MYD88 and TBL1XR1 in primary central nervous system lymphomas. 2012 Oct 1;18(19):5203-5211.

【5】Neuropathol Appl Neurobiol: Nakamura T et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. 2016 Apr;42(3):279-290.

【6】Blood: Chapuy B et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. 2016 Feb 18;127(7):869-881.

【7】Leukemia: Kraan W et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. 2014 Mar;28(3):719-720.

【8】J Invest Dermatol: Menguy S et al. MYD88 Somatic Mutation Is a Diagnostic Criterion in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma. 2016 Aug;136(8):1741-1744.

【9】Blood: Kridel R et al. Cell of origin of transformed follicular lymphoma. 2015 Oct 29;126(18):2118-2127.

【10】Leukemia: Fernández-Rodríguez C et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent prognostic factor for outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. 2014 Oct;28(10):2104-2106.

【11】Clin Cancer Res: Rovira J et al. MYD88 L265P Mutations, But No Other Variants, Identify a Subpopulation of DLBCL Patients of Activated B-cell Origin, Extranodal Involvement, and Poor Outcome. 2016 Jun 1;22(11):2755-2764.

- 【12】 Clin Cancer Res: Dubois S et al. Biological and Clinical Relevance of Associated Genomic Alterations in MYD88 L265P and non-L265P-Mutated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Analysis of 361 Cases. 2016 Dec 6.
- 【13】 Hum Pathol: Kim Y et al. CD79B and MYD88 mutations in diffuse large B-cell lymphoma. 2014 Mar;45(3):556-564.
- 【14】 Nature: Davis RE et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. 2010 Jan 7;463(7277):88-92.
- 【15】 Am J Surg Pathol: Taniguchi K et al. Frequent MYD88 L265P and CD79B Mutations in Primary Breast Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2016 Mar;40(3):324-334.
- 【16】 Blood Cancer J: Kraan W et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. 2013 Sep 6;3:e139.
- 【17】 Proc Natl Acad Sci U S A: Zhang J et al. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. 2013 Jan 22;110(4):1398-1403.
- 【18】 Blood Cancer J: Novak AJ et al. Whole-exome analysis reveals novel somatic genomic alterations associated with outcome in immunochemotherapy-treated diffuse large B-cell lymphoma. 2015 Aug 28;5:e346.
- 【19】 Nat Genet: Pasqualucci L et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. 2011 Jul 31;43(9):830-837.
- 【20】 Semin Hematol: Pasqualucci L et al. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. 2015 Apr;52(2):67-76.
- 【21】 Proc Natl Acad Sci U S A: Baron BW et al. PIM1 gene cooperates with human BCL6 gene to promote the development of lymphomas. 2012 Apr 10;109(15):5735-5739.
- 【22】 Clin Cancer Res: Morin RD et al. Genetic Landscapes of Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphomas. 2016 May 1;22(9):2290-2300.
- 【23】 Am J Cancer Res: Kuo HP et al. The role of PIM1 in the ibrutinib-resistant ABC subtype of diffuse large B-cell lymphoma. 2016 Nov 1;6(11):2489-2501.
- 【24】 Mol Cancer Res: Sundram V et al. Emerging roles of protein kinase D1 in cancer. 2011 Aug;9(8):985-996.
- 【25】 Leuk Lymphoma: Kim JH et al. PKD1 is critical for Epstein-Barr virus LMP1-induced protection of malignant B cells from cell death induced by rituximab. 2015

检验者：沈克锋 张炜 蔡浩东      审核者：肖敏      报告时间：2017.05.19

地址：湖北省武汉市解放大道1095号同济医院血液病研究室

※本报告仅对所检测标本负责；仅供临床医师参考，勿作他用※