

从肿瘤生物学进展探讨复发难治滤泡性淋巴瘤的识别和治疗*

吴侯 代诗硕

(四川大学华西医院血液内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 滤泡性淋巴瘤(FL)是B细胞恶性肿瘤的常见亚型,具有高度异质性。尽管大多数FL患者诊断时临床表现为惰性,但早期进展或复发,多次复发,或转化为高级别淋巴瘤的患者,死亡风险高,预后差。然而,目前广泛使用的预后模型未能很好地识别这一群体;多次复发的患者耗尽现有治疗方案后,面临无药可治。FL在肿瘤生物学方面的深入研究,为复发难治FL患者提供了新的识别策略、治疗依据和治疗方案。本文就FL的肿瘤生物学的进展,评述复发难治FL患者的识别和治疗选择。

【关键词】 复发难治滤泡性淋巴瘤;分子遗传学;肿瘤微环境

【中图分类号】 R733.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.001

The identification and treatment options for patients with relapsed and refractory follicular lymphoma from the perspective of advancements in tumor biology

WU Yu, DAI Shishuo

(Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Follicular lymphoma (FL) is a common subtype of B-cell malignancy, highly heterogeneous. While the majority of FL patients are clinically indolent at diagnosis, those who experience early progression or recurrence, multiple recurrences, or transformation into high-grade lymphoma are at a higher risk of mortality. However, prognostic models currently in widespread use are inadequate at accurately identifying the population; patients experiencing multiple recurrences are left without a remedy after exhaustion of existing treatment options. The development of tumor biology in FL has provided novel approaches for identifying strategies, establishing treatment foundations, and expanding treatment alternatives for patients with relapsed and refractory FL (R/R FL). This article provides an overview of the advancements in tumor biology related to FL and explores the identification and treatment options for R/R FL.

【Key words】 Relapsed and refractory follicular lymphoma; Molecular genetics; Tumor microenvironment

滤泡性淋巴瘤(Follicular lymphoma, FL)是B细胞恶性肿瘤的常见亚型,大多数患者诊断时临床表现为惰性,但FL易复发,且可能转化为更具侵袭性的高级别淋巴瘤。早期进展或复发,或转化为高级别淋巴

瘤的患者,预后差,死亡风险高;部分患者多次复发,呈现为复发-缓解-复发的模式,且缓解期逐渐缩短,耗尽现有治疗方案,预后差;而目前广泛使用的预后模型未能很好地识别这些高危患者。近年来,FL在肿

基金项目:四川省学术和技术带头人培养支持项目(20022YFS0191;00402053A29RY)

执行编委简介:吴侯,教授,主任医师,博士生导师,四川大学华西医院血液内科副主任/党支部书记。2014~2015年赴美国纽约Memorial Sloan Kettering Cancer center (MSKCC)学习,长期从事血液临床、教学及科研工作。担任日本免疫学会会员,美国血液学会国际会员。2010年起担任国家自然科学基金一审专家。2016年获得“第十二批四川省卫生计生委学术技术带头人”;2020年获得“第十三批四川省学术技术带头人”。担任中华医学会血液学分会第十一届青年委员;中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤组委员;中国抗癌协会MDS/MPN工作组副组长;中国抗癌协会少见浆细胞协作组副组长;中国抗癌协会第五届血液肿瘤分会委员;《中华血液学杂志》编委会通讯编委;四川省医师协会血液科医师分会副会长;四川省抗癌协会血液肿瘤专委会主任委员;四川省医学会罕见病专委会常委;四川省医学会血液学分会委员。E-mail: wu-yu@scu.edu.cn

引用本文:吴侯,代诗硕.从肿瘤生物学进展探讨复发难治滤泡性淋巴瘤的识别和治疗[J].西部医学,2024,36(10):1405-1411. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.001

瘤生物学方面的深入研究,为复发难治 FL 患者提供了新的识别策略和治疗依据。本文主要就 FL 的分子遗传学进展,对复发难治 FL 患者的识别和治疗方案选择进行解析与评述。

1 FL 肿瘤生物学进展

1.1 FL 起源与 FL 定向前体细胞 FL 细胞的典型免疫表型为 CD5⁻ CD10⁺ CD19⁺,被认为来源于生发中心发育异常的 B 细胞^[1]。有研究^[2]认为 FL 细胞最初遗传改变发生在骨髓,而非生发中心,因 85% FL 伴 t(14;18)(q32;q21)^[3],此发生于 B 细胞发育早期——骨髓中的前 B 细胞进行 V(D)J 基因重排过程。该易位并不影响 B 细胞的分化,但是 BCL2 基因受到免疫球蛋白重链调控区的转录控制,导致 B 细胞在分化初始阶段过表达抗凋亡蛋白 BCL2,有利于表达低亲和力 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)的 B 细胞在生发中心逃避凋亡^[3]。健康成年人的外周血和淋巴组织中也能检测到持续存在的伴 t(14;18)(q32;q21)的克隆性 B 细胞,而绝大部分人不会发展为 FL,因此,t(14;18)(q32;q21)被认为是 FL 形成的初始遗传因素^[3]。

在生发中心,B 细胞通过胞苷脱氨酶(Cytidine deaminase, AID)介导体细胞高频突变(Somatic hypermutation, SHM)形成 BCR 的多样性及高亲和性^[4]。伴 t(14;18)(q32;q21)的克隆性 B 细胞被称为 FL 前体细胞(FL precursor cells),可以在骨髓、外周血、淋巴组织中循环,其多次进入生发中心,经历 AID 介导的 SHM,累积多种遗传突变,进一步形成具有转化为恶性肿瘤潜能的 FL 定向前体细胞(Committed precursor cell, CPC)^[2]。许多研究^[5-6]证实了 FL CPC 的存在,为深入理解 FL 的异质性,复发和转化的机制以及根治 FL 提供了可能。

1.2 基因突变和相关通路异常 几乎所有 FL 患者都伴有一种或多种染色体修饰相关的基因突变。约 90% FL 伴有 KMT2D(在人类基因中称为 MLL2)突变^[7],其编码的赖氨酸甲基转移酶,属于组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4)甲基转移酶家族,在调节分化和肿瘤抑制方面发挥关键作用;KMT2D 主要发生无义突变和移码突变,导致 H3K4 甲基化缺失^[8]。约 33%~75% FL 伴有 CREBBP 突变,该基因编码赖氨酸乙酰基转移酶,负责组蛋白和非组蛋白的乙酰化^[9];CREBBP 主要发生错义突变,导致赖氨酸乙酰基转移酶活性降低,该突变还与 BCL2 和 BCL6 协同作用^[10-11]。超过 20% FL 伴 EZH2 突变,其编码的赖氨酸甲基转移酶作用于组蛋白 H3 赖氨酸 27(H3K27),该位点的甲基化可抑制转录^[12]。EZH2 发生功能获

得性突变,使参与生发中心选择和 B 细胞分化相关的基因沉默,导致细胞发育停滞,降低生发中心 B 细胞对辅助 T 细胞的依赖性^[3]。上述三种基因突变被认为发生于 FL 形成早期,很可能出现在 FL CPC 中,与其逃避凋亡和免疫监视,以及复发相关^[3]。

此外,转录因子 BCL-6 和肌细胞特异性增强因子 2B (Myocyte-specific enhancer factor 2B, MEF2B)作为对接平台将脱甲基酶和脱乙酰酶募集到启动子和增强子,也参与表观遗传调控^[13]。不伴 t(14;18)(q32;q21)的 FL,约 20%发生了 BCL6 易位^[14],且这类患者的病理形态和遗传学改变类似于 t(14;18)(q32;q21)阳性患者^[15]。10%的 FL 伴 MEF2B 突变^[7],该突变使 MEF2B 转录活性增加,导致 BCL6 和 MYC 表达增加^[13]。

表达结构和功能完整的 BCR 有利于 FL 细胞的存活^[3]。FL 形成和进展阶段会反复经历 AID 介导的 SHM,因此 FL 细胞中 BCR 信号通路的激活可能依赖于非抗原介导的机制。80%的 FL 通过 SHM 获得了 Ig 可变区具有明显功能的 N-糖基化位点^[16],TME 中的内源性凝集素与其相互作用可激活 BCR 信号,这种持续性低水平的 BCR 信号可以促进 B 细胞存活和克隆进化,并激活下游的 NF- κ B、mTOR、JAK/STAT 等信号通路^[3]。约 30% FL 伴 TNFRSF14 突变^[7],其编码的 HVEM 缺失,也可激活 BCR 信号,并与 BCL2 协同促进细胞增殖^[17]。布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK)是 BCR 信号下游通路的关键酶,少数 FL 伴 BTK 突变,但其在 FL 中的作用尚不明确^[18]。另有研究^[19]发现,有一类 FL 细胞表面虽然正常表达 BCR,但 BCR 信号通路受损,且这类细胞与预后不良相关,说明 FL 细胞的存活还依赖于非 BCR 途径。

CARD11 是激活 NF- κ B 的关键分子,约 10% FL 伴 CARD11 突变^[7],使 NF- κ B 活性增强,利于 FL 细胞增殖。TNFAIP3 对 NF- κ B 发挥抑制作用,FL 患者中 TNFAIP3 的突变使抑制作用减弱,也使 NF- κ B 活性增强^[3]。超过 25%的 FL 患者发生了激活 mTORC1 信号相关的基因突变^[18],主要包括 RRAGC、ATP6V1B2 和 ATP6AP1;它们参与形成的超复合物,在氨基酸充足的条件下激活 mTORC1;上述基因突变后,超复合物在氨基酸缺乏时仍可激活 mTORC1,促进细胞增殖^[20]。约 10% FL 伴 STAT6 突变^[7,18],且 t(14;18)(q32;q21)阴性的 FL 突变率高达 57%^[15],该突变有利于激活 JAK/STAT6 轴;27% FL 有 SOCS1 的失活突变,导致 JAK/STAT6 轴的负反馈调节受损^[21]。

2 不断进展的预后模型

FLIPI 和 FLIPI-2 是目前广泛使用的预后评估系

统^[22];已发表的 FL 预后模型,见表 1。

表 1 FL 预后模型总结
Table 1 Summary of FL prognostic models

预后模型	提出年代	主要指标	危险分层	预后指标	纳入患者一线治疗方案
FLIPI ^[23]	2004	年龄>60岁,Ann Arbor分期为III-IV期、受累淋巴结区域数目>4个、血清乳酸脱氢酶(LDH)>正常范围、血红蛋白<120 g/L	低风险组(0~1个不良因素)、中等风险组(2个不良因素)、高风险组(≥3个不良因素)	总生存期(OS)	放射治疗和(或)传统化疗
FLIPI-2 ^[24]	2009	$\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2M$)>正常范围、受累淋巴结的最长直径>6 cm、骨髓受累、血红蛋白<120 g/L、年龄>60岁	同 FLIPI	无进展生存期(PFS)	放射治疗和(或)传统化疗、化疗±抗 CD20 单抗
LDH+ $\beta 2M$ 模型 ^[25]	2013	LDH、 $\beta 2M$ (均取>正常上限或>1.5倍正常上限,建立2种模型)	低风险组(0个不良因素)、中等风险组(1个不良因素)、高风险组(2个不良因素)	OS、PFS	R-CHOP、放射治疗+CHOP
风险分层模型 ^[26]	2015	组织学分级>1、血沉≥45 mm/h、低白蛋白血症	低风险组(0~1个不良因素)、高风险组(2~3个不良因素)	OS	化疗±抗 CD20 单抗
m7-FLIPI ^[7]	2015	7种基因的突变状态(EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11)、FLIPI 和 ECOG PS	低风险组(积分<0.8)、高风险组(积分>0.8)	5年无失败生存率(FFS)	化疗+利妥昔单抗
FCG评分 ^[27]	2016	FLIPI评分(0~2分)、Charlson合并症指数(0~1分)、组织学分级(0~1分)	低风险组(0~1分)、中等风险组(2分)、高风险组(3~5分)	OS、无事件生存期(EFS)	化疗+利妥昔单抗
POD24-PI ^[28]	2016	FLIPI评分高风险,EP300、FOXO1、EZH2的非沉默突变	低风险组(积分<0.71)、高风险组(积分>0.71)	24个月内发生疾病进展(POD24)	化疗+利妥昔单抗
PRIMA-PI ^[29]	2018	$\beta 2M$ 、骨髓受累	低风险组($\beta 2M \leq 3$ mg/L且无骨髓受累)、中等风险组($\beta 2M \leq 3$ mg/L伴骨髓受累)、高风险组($\beta 2M > 3$ mg/L)	OS、PFS、EFS	化疗+利妥昔单抗±利妥昔单抗维持
FLIPI-L ^[30]	2020	FLIPI(1个因素1分)、淋巴细胞绝对计数减少(1分)	低风险组(0~1分)、中等风险组(2~3分)、高风险组(4~6分)	OS	放射治疗、手术、化疗±利妥昔单抗、观察
FLEX ^[31]	2020	男性、最大病灶高于最大四分位数、组织学分级3A、结外受累区域>2、ECOG PS>1、血红蛋白<120 g/L、 $\beta 2M$ >正常上限、外周血NK细胞计数<100/ μ L、LDH>正常上限	低风险组(0~2分)、高风险组(3~9分)	OS、POD24	化疗+利妥昔单抗
Bio-FLIPI ^[32]	2021	CD4免疫组化、FLIPI评分	低风险组(1分)、中等风险组(2分)、中高危险组(3分)、高风险组(4分)	EFS、OS	放射治疗、手术、化疗±利妥昔单抗、观察

约30%接受一线免疫化疗的FL患者为POD24,这组患者的死亡风险高,5年总生存期(Overall survival, OS)率仅为34%,明显低于非POD24组^[33]。POD24-PI用于诊断时筛选可能的POD24患者,与FLIPI和m7-FLIPI相比,其预测POD24的灵敏性最高,但特异性较低^[28]。此外,预测POD24准确性最高是PRIMA-PI,FLIPI的阳性预测值较高,m7-FLIPI的阴性预测值较高^[28,34];与FLIPI、FLIPI-2、PRIMA-PI相比,FLEX预测初诊晚期FL中POD24高风险组的特异性和敏感性均较高^[31]。

3 复发难治 FL 患者的治疗选择

尽管抗CD20单抗的应用使FL的OS和无进展生存时间(Progression free survival, PFS)明显提升,多数FL患者接受一线治疗后会经历疾病进展或复发^[35],其中,POD24已被证实与不良预后密切相关,且与一线治疗方案无关^[36];FL患者的病程仍旧呈现

为复发时间的进行性缩短^[37]。难治型FL定义为最近一次治疗后6个月内发生疾病进展^[38]。复发和难治性FL(Relapsed and refractory FL, R/R FL)尚无标准治疗,但有多种治疗方案可以选择。

3.1 免疫治疗

免疫治疗包含免疫调节剂和单克隆抗体,以及迅速发展的双特异性抗体、抗体-药物偶联物、嵌合抗原受体-T细胞等,在肿瘤治疗中占据重要地位。

3.1.1 来那度胺 来那度胺是一种免疫调节剂,通过多种途径发挥抗肿瘤作用,包括与抗CD20单抗共同增强抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用、T细胞和单核细胞的抗肿瘤活性等^[39]。R2方案可作为非利妥昔单抗难治性FL患者的二线治疗方案,与任一单药治疗相比,进展风险降低、进展时间延长,中位PFS达39.4个月^[40]。有研究将奥托珠单抗(G)与来那度胺联用,对R/R FL患者也显示出较高的总生存率和安

全性^[41]。

3.1.2 双特异性抗体 (Bispecific T cell engager/bispecific antibody, BiTE) BiTE 由两部分组成,结合 T 细胞的抗体端和结合肿瘤相关抗原的抗体端,具有很强的抗肿瘤活性;BiTE 同时与 T 细胞、肿瘤细胞结合,促进细胞间形成免疫突触和 T 细胞发挥抗肿瘤作用^[42]。目前用于治疗 R/R FL 的 BiTE 大部分为 CD3/CD20 双特异性抗体,包括 Mosunetuzumab^[43]、Epcoritamab^[44]、Glofitimab^[45] 和 Odronektamab^[46],已有结果显示,多线治疗后的 R/R FL 患者,包括 POD24 的 FL 患者,接受 BiTE 治疗后均显示出较高的 ORR、长久的缓解状态和较低的不良事件发生率。FDA 已批准 Mosunetuzumab 用于治疗至少接受过两次系统治疗的 R/R FL 患者;我国已将 Mosunetuzumab 纳入优先审评名单,拟定用于治疗既往接受过至少两种系统性治疗的 R/R FL 患者。

3.1.3 抗体-药物偶联物 (Antibody-drug conjugate, ADC) ADC 是由抗体、接头、药物组成的复杂递送系统,靶向表达对应抗原的肿瘤细胞。Polatuzumab vedotin (PV)为靶向 BCR 复合物中 CD79b 的 ADC,携带微管抑制剂 Monomethyl auristatin E^[47]。PV 与利妥昔单抗联用治疗 R/R FL 的 ORR 为 70%,其中 45% 的患者达到 CR^[48]。Loncastuximab tesirine (LT)是靶向 CD19 的 ADC,携带 DNA 交联剂 Tesirine。LT 单药或联合利妥昔单抗用于治疗 R/R FL 的 ORR 约 70%,CR 率约 60%^[49-50]。目前,ADC 治疗 R/R FL 仅限临床试验。

3.1.4 嵌合抗原受体-T 细胞疗法 嵌合抗原受体 (Chimeric antigen receptor, CAR)是一种基因工程生产的融合蛋白,用于识别肿瘤相关抗原。从患者体内收集得到的 T 细胞经过改造后表达 CAR,即为 CAR-T 细胞;CAR 的胞内结构域包含 CD3 ζ 链,为 CAR-T 细胞的激活和增殖提供信号;将体外扩增的 CAR-T 细胞回输到患者体内的治疗,即 CAR-T 细胞疗法^[51]。FDA 已批准三种靶向 CD19 的 CAR-T 细胞产品, Axicabtagene ciloleucel^[52]、Tisagenlecleucel^[53] 和 Lisocabtagene maraleucel^[54],用于治疗至少接受过两次系统治疗的 R/R FL 患者;瑞基奥仑赛注射液是国内首款获批用于二线或以上系统性治疗后复发 FL 的 CAR-T 细胞产品^[22]。

3.2 表观遗传药物

前文提到,几乎所有 FL 患者都伴有一种或多种染色体修饰相关的基因突变,使用靶向的小分子药物恢复相关位点的甲基化或乙酰化水平可以达到治疗目的。

3.2.1 EZH2 抑制剂 他泽司他 (Tazemetostat)是一种 EZH2 的选择性抑制剂,可以阻断 H3K27 甲基化,使 FL 细胞中参与 B 细胞末端分化和细胞周期负调控的基因正常转录,发挥抗肿瘤作用^[55]。他泽司他单药治疗在携带 EZH2 突变 R/R FL 患者中的 ORR 为 69%,中位 PFS 为 13.8 个月;在 EZH2 野生型 R/R FL 患者中的客观缓解率 (Objective response rate, ORR)为 35%,中位 PFS 为 11.1 个月;所有患者中,严重治疗相关不良事件发生率为 4%^[56]。FDA 已批准他泽司他用于至少接受过两次系统治疗后的 EZH2 突变 R/R FL 患者,或没有适宜替代治疗的 EZH2 野生型 R/R FL 患者。他泽司他、来那度胺和利妥昔单抗的联合治疗方案在 R/R FL 患者中的 ORR 为 97.6%,CR 率为 51.2%,中位随访时间为 11.2 个月^[57]。我国已将他泽司他纳入优先审评名单,拟定用于治疗 EZH2 突变阳性且既往接受过至少两种系统性治疗的 R/R FL 患者。

3.2.2 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC)抑制剂 HDAC 抑制剂通过允许乙酰基的持续存在,恢复 FL 细胞内由基因突变导致的组蛋白特定位点的乙酰化水平,使细胞凋亡相关的抑癌基因能顺利转录^[58]。Vorinostat^[59]、Abexinostat^[60]、Mocetinostat^[61] 等 HDAC 抑制剂单药治疗 R/R FL 的临床研究显示,ORR 为 47%~73%,中位 PFS 为 10~20 个月。

3.2.3 PI3K 抑制剂 磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K)是 BCR 信号下游通路中的酶,在 B 细胞恶性肿瘤中异常激活,调节肿瘤细胞增殖、分化和存活^[3]。Idelalisib、Copanlisib、Duvelisib、Umbralisib 是 FDA 批准用于治疗 R/R FL 的 PI3K 抑制剂,其疗效相似,ORR 约 60%,但随访数据显示这些药物使死亡风险急剧增加,目前,FDA 仅保留 Copanlisib^[62]。我国已批准度维利塞 (Duvelisib)、林普利塞 (Lemperlisib)和可泮利塞 (Copanlisib)用于治疗既往接受过至少两种系统性治疗的 R/R FL 患者^[63]。此外,我国研制的 PI3K 抑制剂——TQ-B3525 在治疗 R/R FL 的 II 期临床研究中显示出良好的有效性和可控的安全性,ORR 为 86.6%,中位 PFS 为 18.5 个月^[64]。

3.2.4 BTK 抑制剂 BTK 对 FL 细胞的存活和增殖相关的信号转导至关重要^[65]。泽布替尼与 G 联合治疗 R/R FL 显示出更好的效果,ORR 为 68%,中位 PFS 为 28 个月^[66]。目前,我国将泽布替尼纳入优先审评名单,拟定其与 G 联合用于既往接受过至少两种系统性治疗的 R/R FL 患者。

3.2.5 造血干细胞移植 造血干细胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)分为自体造

血干细胞移植 (auto-HSCT) 和异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT), 目前在 R/R FL 中的作用仍不明确^[67-68], 由于上述不同机制新药出现和疗效优势, 移植地位逐渐弱化。

3.3 复发难治治疗方案的选择 多次复发的 FL, 治疗方案选择应以达到持续缓解状态和较高的安全性为优先考量^[69]。

二线治疗建议选择与一线治疗方案非交叉耐药的药物, 若未接受过 R2 方案, 或奥托珠单抗与来那度胺的联合治疗, 则优先选择这两种方案; 若一线治疗后缓解时间超过 2 年, 也可重新使用原方案^[22]。免疫化疗后 POD24 患者, 以及化疗敏感的 R/R FL, 经二线治疗达到缓解后可选择 auto-HSCT 作为巩固治疗, 以获得更长的 OS 和 PFS。

二线治疗后进展或复发的患者, 他泽司他单药或联合化疗可作为优先考虑, 尤其是携带 EZH2 突变 R/R FL 患者。多次复发患者也可选择 BiTE、CAR-T 细胞治疗, 或参加临床试验, 但应注意 CAR-T 细胞疗法需要个性化定制, 等待时间较长, 且毒性较其他治疗更大。

4 结论

近十年来, 肿瘤生物学的深入研究揭示了 FL 发生、发展、复发的复杂机制, 尤其是遗传学、表观遗传学和 TME 之间的相互作用, 为新疗法提供依据和方向。POD24 是已知的重要预后因素, 但初次诊断时如何更准确地识别这类患者仍需进一步研究和验证。新药物和新疗法, 如 BiTE、ADC、CAR-T 细胞、表观遗传药物及多药联合方案, 为 R/R FL 患者提供多种治疗选择, 有效延长 PFS 时间, 改善预后。

【参考文献】

- [1] BASSO K, DALLA-FAVERA R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2015, 15(3): 172-184.
- [2] CARBONE A, ROULLAND S, GLOGHINI A, *et al.* Follicular lymphoma[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019, 5(1): 83.
- [3] MILPIED P, GANDHI A K, CARTRON G, *et al.* Follicular lymphoma dynamics[J]. *Advances in Immunology*, 2021, 150: 43-103.
- [4] VICTORA G D, NUSSENZWEIG M C. Germinal Centers[J]. *Annual Review of Immunology*, 2012, 30(1): 429-457.
- [5] ODABASHIAN M, CARLOTTI E, ARAF S, *et al.* IGHV sequencing reveals acquired N-glycosylation sites as a clonal and stable event during follicular lymphoma evolution[J]. *Blood*, 2020, 135(11): 834-844.
- [6] ARAF S, WANG J, KORFI K, *et al.* Genomic profiling reveals spatial intra-tumor heterogeneity in follicular lymphoma[J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1261-1265.
- [7] 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]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(9): 1111-1122.
- [8] FROIMCHUK E, JANG Y, GE K. Histone H3 lysine 4 methyltransferase KMT2D[J]. *Gene*, 2017, 627: 337-342.
- [9] GREEN M R, GENTLES A J, NAIR R V, *et al.* Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma[J]. *Blood*, 2013, 121(9): 1604-1611.
- [10] GREEN M R. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 131(6): 595-604.
- [11] ZHANG J, VLASEVSKA S, WELLS V A, *et al.* The CREBBP Acetyltransferase Is a Haploinsufficient Tumor Suppressor in B-cell Lymphoma[J]. *Cancer Discovery*, 2017, 7(3): 322-337.
- [12] BÖDÖR C, GROSSMANN V, POPOV N, *et al.* EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma[J]. *Blood*, 2013, 122(18): 3165-3168.
- [13] HUET S, SUJOBERT P, SALLES G. From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2018, 18(4): 224-239.
- [14] SALAVERRIA I, WEIGERT O, QUINTANILLA-MARTINEZ L. The clinical and molecular taxonomy of t(14;18)-negative follicular lymphomas[J]. *Blood Advances*, 2023, 7(18): 5258-5271.
- [15] NANN D, RAMIS-ZALDIVAR J E, MÜLLER I, *et al.* Follicular lymphoma t(14;18)-negative is genetically a heterogeneous disease[J]. *Blood Advances*, 2020, 4(22): 5652-5665.
- [16] MCCANN K J, OTTENSMEIER C H, CALLARD A, *et al.* Remarkable selective glycosylation of the immunoglobulin variable region in follicular lymphoma[J]. *Molecular Immunology*, 2008, 45(6): 1567-1572.
- [17] MINTZ M A, FELCE J H, CHOU M Y, *et al.* The HVEM-BTLA Axis Restrains T Cell Help to Germinal Center B Cells and Functions as a Cell-Extrinsic Suppressor in Lymphomagenesis[J]. *Immunity*, 2019, 51(2): 310-323. e7.
- [18] KRYSIAK K, GOMEZ F, WHITE B S, *et al.* Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 129(4): 473-483.
- [19] IRISH J M, MYKLEBUST J H, ALIZADEH A A, *et al.* B-cell signaling networks reveal a negative prognostic human lymphoma cell subset that emerges during tumor progression[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(29): 12747-12754.
- [20] ORTEGA-MOLINA A, DELEYTO-SELDAS N, CARRERAS J, *et al.* Oncogenic Rag GTPase signaling enhances B cell activation and drives follicular lymphoma sensitive to pharmacological inhibition of mTOR[J]. *Nature Metabolism*, 2019, 1(8): 775-789.
- [21] MOTTOK A, RENNÉ C, SEIFERT M, *et al.* Inactivating SOCS1 mutations are caused by aberrant somatic hypermutation

- and restricted to a subset of B-cell lymphoma entities[J]. *Blood*, 2009, 114(20): 4503-4506.
- [22] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会淋巴瘤疾病学组, 中国滤泡淋巴瘤工作组, 等. 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(7): 529-534.
- [23] SOLAL-CÉIGNY P, ROY P, COLOMBAT P, *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index[J]. *Blood*, 2004, 104(5): 1258-1265.
- [24] FEDERICO M, BELLEI M, MARCHESELLI L, *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(27): 4555-4562.
- [25] PRESS O W, UNGER J M, RIMSZA L M, *et al.* A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine-tositumomab[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(23): 6624-6632.
- [26] ANDJELIĆ B, TODOROVIĆ-BALINT M, ANTIĆ D, *et al.* Follicular lymphoma patients with a high FLIPI score and a high tumor burden: a risk stratification model[J]. *Vojnosanitetski Pregled*, 2015, 72(1): 26-32.
- [27] MIHALJEVIĆ B, JELIĆIĆ J, ANDJELIĆ B, *et al.* FCG (FLIPI, Charlson comorbidity index, and histological grade) score is superior to FLIPI in advanced follicular lymphoma[J]. *International Journal of Hematology*, 2016, 104(6): 692-699.
- [28] JURINOVIC V, KRIDEL R, STAIGER A M, *et al.* Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy[J]. *Blood*, 2016, 128(8): 1112-1120.
- [29] BACHY E, MAURER M J, HABERMANN T M, *et al.* A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy[J]. *Blood*, 2018, 132(1): 49-58.
- [30] YANG G, MILLS M, KIM Y, *et al.* Enhancement of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) with lymphopenia (FLIPI-L): a predictor for overall survival and histologic transformation[J]. *Blood Cancer Journal*, 2020, 9(12): 104.
- [31] MIR F, MATTIELLO F, GRIGG A, *et al.* Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy[J]. *American Journal of Hematology*, 2020, 95(12): 1503-1510.
- [32] MONDELLO P, FAMA A, LARSON M C, *et al.* Lack of intrafollicular memory CD4⁺ T cells is predictive of early clinical failure in newly diagnosed follicular lymphoma[J]. *Blood Cancer Journal*, 2021, 11(7): 130.
- [33] CASULO C, BYRTEK M, DAWSON K L, *et al.* Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(23): 2516-2522.
- [34] WU W, BRUSCAGGIN A, VALERA A, *et al.* Evaluation of the Different Stratification Models for POD24 Prediction in Patients with Follicular Lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 24-25.
- [35] ZHA J, FAN L, YI S, *et al.* Clinical features and outcomes of 1845 patients with follicular lymphoma: a real-world multicenter experience in China[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1): 131.
- [36] SARKOZY C, MAURER M J, LINK B K, *et al.* Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(2): 144-152.
- [37] RIVAS-DELGADO A, MAGNANO L, MORENO-VELÁZQUEZ M, *et al.* Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era[J]. *British Journal of Haematology*, 2019, 184(5): 753-759.
- [38] LINK B K, DAY B, ZHOU X, *et al.* Second - line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study[J]. *British Journal of Haematology*, 2019, 184(4): 660-663.
- [39] MÉNARD C, ROSSILLE D, DULONG J, *et al.* Lenalidomide triggers T-cell effector functions in vivo in patients with follicular lymphoma[J]. *Blood Advances*, 2021, 5(8): 2063-2074.
- [40] LEONARD J P, TRNENY M, IZUTSU K, *et al.* AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(14): 1188-1199.
- [41] MORSCHHAUSER F, LE GOUILL S, FEUGIER P, *et al.* Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study[J]. *The Lancet Haematology*, 2019, 6(8): 429-437.
- [42] GOEBELER M E, BARGOU R C. T cell-engaging therapies - BiTEs and beyond [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2020, 17(7): 418-434.
- [43] BUDDE L E, SEHN L H, MATASAR M, *et al.* Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study[J]. *The Lancet Oncology*, 2022, 23(8): 1055-1065.
- [44] LINTON K M, VITOLO U, JURCZAK W, *et al.* Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study[J]. *The Lancet Haematology*, 2024, 11(8): 593-605.
- [45] HUTCHINGS M, MORSCHHAUSER F, IACOBONI G, *et al.* Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-En-

- gaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(18): 1959-1970.
- [46] BANNERJI R, ARNASON J E, ADVANI R H, *et al.* Odronektamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial[J]. *The Lancet Haematology*, 2022, 9(5): 327-339.
- [47] TOLCHER A W. Antibody drug conjugates: lessons from 20 years of clinical experience[J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27(12): 2168-2172.
- [48] MORSCHHAUSER F, FLINN I W, ADVANI R, *et al.* Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS)[J]. *The Lancet Haematology*, 2019, 6(5): 254-265.
- [49] HAMADANI M, RADFORD J, CARLO-STELLA C, *et al.* Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 137(19): 2634-2645.
- [50] ALDERUCCIO J P, ALENCAR A J, SCHATZ J H, *et al.* Limited Duration Loncastuximab Tesirine with Rituximab Induces High Complete Metabolic Response Rate in High-Risk Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma—a Phase 2 Study[J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1): 984-984.
- [51] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, BÖLL B, SCHELLONGOWSKI P, *et al.* Critical care management of chimeric antigen receptor T - cell therapy recipients[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2022, 72(1): 78-93.
- [52] NEELAPU S S, CHAVEZ J C, SEHGAL A, *et al.* Three-Year Follow-Up Analysis of Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-5)[J]. *Blood*, 2024, 143(6): 496-506.
- [53] DREYLING M, FOWLER N H, DICKINSON M, *et al.* Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update[J]. *Blood*, 2024, 143(17): 1713-1725.
- [54] MORSCHHAUSER F, DAHIYA S, PALOMBA M L, *et al.* Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study[J]. *Nature Medicine*, 2024, 30(8): 2199-2207.
- [55] KNUTSON S K, KAWANO S, MINOSHIMA Y, *et al.* Selective Inhibition of EZH2 by EPZ-6438 Leads to Potent Antitumor Activity in EZH2 -Mutant Non-Hodgkin Lymphoma[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2014, 13(4): 842-854.
- [56] MORSCHHAUSER F, TILLY H, CHAIDOS A, *et al.* Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(11): 1433-1442.
- [57] BATLEVI C L, SALLES G, PARK S I, *et al.* Tazemetostat in Combination with Lenalidomide and Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Phase 1b Results of Symphony-1[J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 2296-2298.
- [58] LI Y, SETO E. HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2016, 6(10): a026831.
- [59] KIRSCHBAUM M, FRANKEL P, POPPLEWELL L, *et al.* Phase II Study of Vorinostat for Treatment of Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(9): 1198-1203.
- [60] RIBRAG V, KIM W S, BOUABDALLAH R, *et al.* Safety and efficacy of abexinostat, a pan-histone deacetylase inhibitor, in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study[J]. *Haematologica*, 2017, 102(5): 903-909.
- [61] BATLEVI C L, CRUMP M, ANDREADIS C, *et al.* A phase 2 study of mocetinostat, a histone deacetylase inhibitor, in relapsed or refractory lymphoma[J]. *British Journal of Haematology*, 2017, 178(3): 434-441.
- [62] WATANABE T. Recent advances in treatment of follicular lymphoma; efficacy of PI3K α/δ inhibitor (TQ-B3525)[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 134.
- [63] SONG Y, LI Z, WU H, *et al.* A Multicenter Phase 2 Trial of Linperlisib in Relapsed or Refractory Peripheral T/NK Cell Lymphomas[J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1): 306-306.
- [64] WANG H, FENG J, LIU Y, *et al.* Phase II study of novel orally PI3K α/δ inhibitor TQ-B3525 in relapsed and/or refractory follicular lymphoma [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 99.
- [65] PAL SINGH S, DAMMEIJER F, HENDRIKS R W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies[J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): 57.
- [66] ZINZANI P L, MAYER J, FLOWERS C R, *et al.* ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41(33): 5107-5117.
- [67] CASULO C, FRIEDBERG J W, AHN K W, *et al.* Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis[J]. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2018, 24(6): 1163-1171.
- [68] KHOURI I F, MILTON D R, GULBIS A M, *et al.* Nine-Year Follow-up of Patients with Relapsed Follicular Lymphoma after Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant and Autologous Transplant[J]. *Clinical Cancer Research*, 2021, 27(21): 5847-5856.
- [69] HAYDU J E, ABRAMSON J S. The Rules of T-cell Engagement; Current State of CAR T-cells and Bispecific Antibodies in B-cell Lymphomas[J]. *Blood Advances*, 2024, 23: bloodadvances, 2021004535.