

从基因分层到多模态分层的淋巴瘤精准诊治策略

王黎, 仇昱然, 赵维莅*

上海血液学研究所, 组学与疾病国家重点实验室, 转化医学国家重大科技基础设施(上海), 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025

* 联系人, E-mail: zhao.weili@yahoo.com

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤^[1], 在过去的二十多年中, R-CHOP(rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone)方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)是标准的治疗方案^[2]。R-CHOP的广泛应用, 确实使相当一部分患者获得了长期生存, 但同时也暴露出一个越来越难以忽视的现实: 在一个高度异质的疾病群体中, 统一方案必然意味着高危的、肿瘤存在耐药基因的患者对治疗不敏感。随着高通量测序、单细胞技术、空间转录组等技术以及大规模队列研究的开展, 研究者们逐渐认识到: (1) DLBCL并不是一个单一疾病^[3], 而是一个由多因素(包括遗传学、表观遗传学、转录组学以及肿瘤微环境构成等)多维度构成的异质性疾病亚群; (2) 不同亚群不仅在生物学基础上存在本质差异, 而且在对化疗、免疫治疗和靶向药物的敏感性以及耐药克隆的演化路径方面也有显著不同^[4]; (3) “单一治疗方案”必然导致异质性疾病会存在疗效差异巨大, 长期随访中高度异质的预后曲线, 正是这一矛盾的临床体现; (4) 早期识别预后差的群体, 选择优化的治疗方案有可能可以提升患者的治疗效果和长期生存。为进一步提升R-CHOP方案的疗效, 国际上进行了多个靶向药物联合R-CHOP治疗的尝试, 多集中于在特定广义亚群, 如活化的B细胞亚型(ABC型)DLBCL中增加单一靶向药物, 例如在R-CHOP基础上加用来那度胺、硼替佐米或伊布替尼等^[5-8], 但这些随机对照试验结果并不令人满意, 仅在部分亚群中显现微弱的有效信号, 难以改变总体人群预后。这些研究的失败也正说明了DLBCL的异质性, 很难通过单一的小分子药物的联合治疗来提升总体人群的疗效。随着2018年*New Engl J Med*和2020年*Cancer Cell*杂志发表了DLBCL分子分型^[9]的文章, 并提出了不同分型的患者具有明显的预后差异^[9], 同时提出了不同亚型的信号通路和致病机制的差异性, 为“亚型匹配药物”提供了明确的生物学依据^[10]。随着LymphGen等分型工具的开源化(<https://kylinmu.shinyapps.io/LymphPlexR/>), 将患者的基因突变和拷贝数异常输入分型工具后, 就可以获得具体的分型



赵维莅 上海交通大学医学院附属瑞金医院副院长, 上海血液学研究所所长。长期致力于淋巴细胞疾病的临床和基础研究, 以通讯/第一作者在*New Engl J Med*、*Cancer Cell*等国际权威杂志发表文章110余篇。以第一完成人获国家科技进步奖创新团队奖等国家/省部级奖项8项, 国际/国家授权发明专利18项, 荣获吴阶平医药创新奖、谈家桢生命科学奖等多项荣誉。

结果, 使得分子分型更容易被临床实践应用。

1 GUIDANCE理念: 用分子亚型“指导”靶向治疗的成功实践

在上述研究的基础上, 赵维莅等带领上海交通大学医学院附属瑞金医院团队提出了GUIDANCE理念: 分子分型驱动的精准靶向治疗。团队率先开展了中国DLBCL的分子分型研究, 对560多例DLBCL进行了高通量测序, 并构建了具有中国自主知识产权——应用36个基因突变检测联合BCL2(B-cell lymphoma 2)和BCL6(B-cell lymphoma 6)的原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)结果来进行的功能性分子分型(LymphPlex)^[11], 通过开源化的小程序使LymphPlex分子分型变得更简单, 临床易推广。在LymphPlex基础上, 开展了分子分型指导的靶向药物选择联合R-CHOP(RCHOP-X, GUIDANCE-01研究)治疗。根据分子分型, MCD型或BN2型选择伊布替尼联合R-CHOP; N1型或NOS(非特指型)选择来那度胺联合R-CHOP; EZB型选择西达本胺联合R-CHOP; TP53突变型选择地西他滨联合R-CHOP。该前瞻性临床研究入组了128例中高危DLBCL患者, 治疗末的完全缓解率从R-CHOP组的66%(95% CI 54~78)提升到RCHOP-X组的88%(95% CI 79~96; $P=0.003$), RCHOP-X组患者的2年无病生存

引用格式: 王黎, 仇昱然, 赵维莅. 从基因分层到多模态分层的淋巴瘤精准诊治策略. 科学通报, 2026, 71: 1354–1358

Wang L, Qiu Y-R, Zhao W-L. From genetic stratification to multimodal stratification: precision diagnosis and treatment strategies for lymphoma (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 1354–1358, doi: [10.1360/CSB-2026-0030](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0030)

率(progression-free survival, PFS)和2年总生存率(overall survival, OS)分别为88%(95% CI 77~94)和94%(95% CI 84~98),也显著高于R-CHOP组(2年PFS 63%, 95% CI 49~73, $P<0.001$; 2年OS 77%, 95% CI 64~85, $P<0.001$),标志着分子分型“指导”的GUIDANCE理念在淋巴瘤领域的临床实践获得了初步胜利^[12]。通过快速可及的分子分型,为患者匹配最合适的靶向药物,在真实临床场景中验证“分子驱动治疗”可以比标准R-CHOP带来显著的生存获益。GUIDANCE的独特之处在于,它并未局限于“在某一分子亚型中验证某一药物”,而是把整个问题提升到“策略层面”来思考^[13]。

GUIDANCE-01在初诊DLBCL中获得成功后,瑞金医院团队又在复发难治DLBCL中进行了GUIDANCE-06研究^[14]。复发难治的DLBCL,疾病更加复杂,患者前序的治疗方案不同,疗程数不同,耐药和复发的状态不同,肿瘤克隆演化和药物抵抗性更为突出。GUIDANCE-06研究沿用了GUIDANCE-01的思路,在复发难治患者中应用分子分型“指导”靶向药物联合R-ICE(rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide, 利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)方案(R-ICE-X)进行治疗。R-ICE-X方案在这类复杂以及耐药的人群中获得了总有效率76%(95% CI 67~86),完全缓解率达到57%(95% CI 45~68);与前瞻性大规模的CORAL研究报道的R-ICE方案在复发难治患者中64%的总有效率和37%的完全缓解率相比提升了12%~20%^[15],使更多的年轻患者可以进入自体移植巩固。GUIDANCE-06研究显示,应用R-ICE-X方案后,患者的2年PFS达到69%(95% CI 57~79),2年OS为88%(95% CI 78~94)。GUIDANCE-06研究结果揭示,即使在复发难治,这一“重度病情”的人群中,通过重新分型并精准匹配靶向药物,仍然能够显著提升患者的完全缓解率和PFS;这一结果为R-CHOP等方案治疗“失败后再精准”提供了有力证据。GUIDANCE-01和GUIDANCE-06都是在DLBCL中进行的。外周T细胞淋巴瘤(peripheral T cell lymphomas, PTCL)是另一类亚洲高发的侵袭性肿瘤,疾病生物学高度复杂,标准CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案疗效有限,患者的5年OS小于30%。GUIDANCE-03研究将分子分型“指导”的靶向药物联合CHOP方案(CHOP-X)策略引入了PTCL。CHOP-X将PTCL的完全缓解率从CHOP的33%提升到65%,将患者的中位PFS从9个月提升到26个月^[16]。GUIDANCE-03研究观察到CHOP-X治疗PTCL的生存改善,说明该理念并非B细胞肿瘤“专属”,而具有跨谱系的可拓展性。GUIDANCE系列研究的成功跨越“从实验室到病床”的鸿沟,关键在于深度兼顾了生物学复杂度与临床的可操作性,为临床治疗提供了分子分型“指导”的多元化平台治疗范式^[10,13,17]。在这一意义上, GUIDANCE不仅是一项临床试验,更是一种新的临床思维模式。伦敦帝国理工学院Robert Peter Gale教授在同年*Med Comm*杂志发表述评,赞扬GUIDANCE方案是由瑞金医院团队提出的淋巴瘤治疗的“上海方案”;同时指出“上海方案”代表了一种系统化、

理性化的淋巴瘤精准诊疗新策略,通过基因分型指导靶向药物选择,显著提高了缓解率和生存率。Gale教授还提出,这一策略为精准医学成果转化为改善肿瘤结局提供了新路径,值得全球范围内进一步推广与研究^[18]。

2 人工智能(artificial intelligence, AI): 从“基线标签”到“多模态连续决策”

虽然“分子分型指导治疗”在临床上显著提升患者疗效,精细化“指导”治疗并不意味着问题已经解决。随着数据的不断积累,新的问题再次浮出水面:分子分型是一个固定时间点的“快照”,无法满足一个动态的肿瘤克隆演化,并且单时间点的基因组快照无法捕捉肿瘤细胞进化轨迹和免疫微环境重塑的全貌。分子亚型指导的联合治疗方案已显著优于传统方案,瑞金医院团队并未满足现状,继续拓展下一步改善患者临床治疗疗效的新的优化方案。

在拓展新方案前,先从临床角度来解决分子分型的优化。首先,国际多中心队列进一步表明即便采用LymphGen等最前沿的算法,在现实临床人群中,仍有30%~40%的DLBCL患者无法被明确归入现有分子亚型,只能被归类为“未分类型”^[10]。这些患者往往具有以下特点:突变谱呈现多克隆、多通路“杂合”特征,很难用单一“驱动通路”概括;现有靶向药物开发多围绕经典亚型展开,对“未分类型”患者缺乏明确的“优选组合”;临床预后高度不一,给医生决策带来极大不确定性。随着分子分型指导方案的广泛开展,结果发现在同一亚型中,不同患者之间的预后仍然存在一定差异:有的获得深度、长期缓解,有的则在短期内即复发甚至原发耐药。分子亚型不是决定预后的唯一关键因素,其他影响预后的因素还包括肿瘤负荷、微环境构成、ctDNA动态变化、治疗暴露史、前线治疗敏感性、宿主免疫功能等多维变量;现有的静态基因标签,只能解释预后差异的一部分,如何进一步综合多维度因素进行患者的进一步分层,是下一步精准诊治的核心前提^[10,11,19]。

其次,越来越多的纵向样本与复发样本测序研究进一步表明:复发难治DLBCL通常伴随新的突变获得、亚克隆重组以及关键通路的再编程;原始“主要克隆”有时在复发时已被新的耐药克隆取代;免疫微环境也会随治疗压力发生重塑,例如免疫抑制细胞比例上升、PD-L1(programmed cell death 1 ligand 1)表达增高、T细胞耗竭表型增强等^[19,20]。单一的基线基因分型,无法预测2年后、5年后的克隆演变过程,更无法实时反映免疫微环境和宿主状态的协同变化。因此,在这一背景下,基于单一时间点的基因标签的决策,本质上仍然是一种“定制起点”的一次性选择。面对肿瘤细胞的克隆演变,需要跟踪复发队列,分析肿瘤克隆随着治疗压力的演变规律。国际上已有研究尝试将分子亚型与经典临床评分(如international prognostic index, IPI)结合,构建新的综合预后模型,显示出较传统IPI更强的预测能力,但即便如此,仍然难以完全

解释所有变异。

为了解决以上困难,瑞金医院团队开展整合多模态数据,融合多源数据,包括基因组、转录组学、影像组学、病理微环境数据,构建AI预后模型^[21]。基因组数据,包括肿瘤驱动基因,比如MYD88、CD79B、EZH2、BCL2、TP53等基因突变,反映肿瘤细胞异常通路激活和耐药情况。影像组数据,尤其来自PET-CT图像的肿瘤代谢信号、整合病灶总体积、肿瘤代谢体积等数据,不仅反映了肿瘤负荷的大小,糖代谢的活跃度,这些数据可被深度学习模型自动提取,已经广泛用于免疫化疗和T细胞疗法的预后预测和疗效早期评估。转录组(包括单细胞)数据,反映了实际功能通路的活跃程度,如BCR信号通路、NF- κ B、JAK/STAT、PI3K/AKT等增殖通路的活化程度,单细胞转录组数据揭示了肿瘤细胞多状态共存,耐药亚群的早期萌芽和肿瘤-免疫细胞交流等信息^[22]。肿瘤微环境与空间结构:免疫细胞浸润程度(CD3、CD8、CD68等)及功能状态;PD-1/PD-L1表达、吞噬细胞谱系、成纤维细胞和间质成分;数字病理和空间组技术,能够将这些信息与空间位置关联,形成淋巴瘤内的“生态地图”。通过整合这些多源、多维度数据,构建的AI模型不仅可以反映淋巴瘤细胞的增殖程度,耐药程度,而且所有病例都可以进行AI分层,实现100%的病例分层,克服了分子分型有一半患者不能分型的痛点,更精准地进行临床分层,推动AI预后模型“指导”的精准化分层治疗。虽然AI多模态分层指导治疗是今后的一个重要方向,但AI的落地以及多中心推广还具有一定的挑战。首先,AI模型还停留在回顾性验证阶段,缺乏在前瞻性、随机或自适应临床试验中的验证;其次在大规模、多中心推广AI多模态指导的治疗时需要收集不同中心的检测数据,各中心在样本采集、检测平台和数据预处理及注释标准上可能存在一定的差异,导致数据分布不一致,也将影响AI模型的

可泛化性和稳定性。逐一克服这些挑战才能使AI更好地为临床服务。

回顾近十余年的发展历程,可以清楚地看到一条逐渐清晰的轨迹:早期的R-CHOP时代,奠定了免疫化疗的基本框架,但对异质性无能为力;分子分型和GUIDANCE理念,绘制出一张更精细的“分子地图”,让我们知道谁更可能从哪类靶向药物中获益;而如今,多模态数据和AI技术的飞速进步,有可能在这张“分子地图”之上,进一步建立一个能够实时导航、预测风险并主动干预的“治理系统”^[4]。对淋巴瘤领域而言,这一转变意味着:我们不再满足于在复发后“亡羊补牢”,而是致力于通过ctDNA(circulating tumor DNA)动态监测、AI风险预测等手段,在复发发生前就提前“拦截”;不再只追求总体人群的中位生存期提升,而是力图通过真正个体化的路径规划。我们完全有理由期待:通过AI多模态分层指导的个体化治疗使90%以上的患者经过一线治疗达到持久、功能意义上的“治愈”;不再把临床试验仅仅视为“药物验证”的场所,而是视为训练和验证“治理工具”的关键场景。

在这一宏阔愿景下, GUIDANCE及其背后的分子分型思想,并不会被AI所取代,反而会成为AI治理体系中不可或缺的底层模块。未来的淋巴瘤精准诊疗,很可能会呈现这样一幅图景:初诊时,患者获得一份涵盖基因、微环境、影像和临床特征的“多维指纹”;在整个治疗过程中, ctDNA、影像和实验室数据不断更新这份指纹;一个在全球多中心数据基础上训练出来的AI系统,持续基于最新数据更新对该患者的风险评估,动态给出最合适的治疗建议;医生与患者在充分理解和讨论这些建议的基础上,共同作出最终决策。在那样的时代,“精准医学”将真正从一种理想,变成一种日常。正是我们从基因分层的“指导”走向多模态分层的“全程管理”的关键过渡期。

致谢 感谢国家科技重大专项(2023ZD0500700, 2026AAA031306)和国家自然科学基金(82570246, 82530008, 82200201)资助。

推荐阅读文献

- Menon M P, Pittaluga S, Jaffe E S. The histological and biological spectrum of diffuse large B-cell lymphoma in the World Health Organization classification. *Cancer J*, 2012, 18: 411–420
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, 2010, 116: 2040–2045
- Longo D L, Sehn L H, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2021, 384: 842–858
- Alizadeh A A, Aranda V, Bardelli A, et al. Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity. *Nat Med*, 2015, 21: 846–853
- Davies A J, Barrans S, Stanton L, et al. Differential efficacy from the addition of Bortezomib to R-CHOP in diffuse large B-cell lymphoma according to the molecular subgroup in the REMoDL-B study with a 5-year follow-up. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 2718–2723
- Nowakowski G S, Chiappella A, Gascoyne R D, et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 1317–1328
- Younes A, Sehn L H, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of Ibrutinib and Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and

- prednisone in non-germinal center B-Cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 1285–1295
- 8 Wilson W H, Wright G W, Huang D W, et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell*, 2021, 39: 1643–1653.e3
 - 9 Schmitz R, Wright G W, Huang D W, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2018, 378: 1396–1407
 - 10 Wright G W, Huang D W, Phelan J D, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell*, 2020, 37: 551–568.e14
 - 11 Shen R, Fu D, Dong L, et al. Simplified algorithm for genetic subtyping in diffuse large B-cell lymphoma. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 145
 - 12 Zhang M C, Tian S, Fu D, et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell*, 2023, 41: 1705–1716.e5
 - 13 Qualls D, Armand P, Salles G. The current landscape of frontline large B-cell lymphoma trials. *Blood*, 2025, 145: 176–189
 - 14 Shen Y G, Shi Q, Tang W, et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma: a phase 2 investigator-initiated nonrandomized clinical trial (GUIDANCE-06). *Sig Transduct Target Ther*, 2025, 10: 232
 - 15 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the Rituximab era. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 4184–4190
 - 16 Cai M C, Cheng S, Jing H M, et al. Targeted agents plus CHOP compared with CHOP as the first-line treatment for newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma (GUIDANCE-03): an open-label, multicentre phase 2 clinical trial. *Lancet Regional Health-Western Pac*, 2024, 50: 101160
 - 17 Chapuy B, Stewart C, Dunford A J, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*, 2018, 24: 679–690
 - 18 Gale R P. A new targeted therapy strategy for lymphoma. *MedComm*, 2025, 6: e70529
 - 19 Kotlov N, Bagaev A, Revuelta M V, et al. Clinical and biological subtypes of B-cell lymphoma revealed by microenvironmental signatures. *Cancer Discov*, 2021, 11: 1468–1489
 - 20 Wang Y Q, Wang S, Yi H M, et al. Practical microenvironment classification in diffuse large B cell lymphoma using digital pathology. *Cell Rep Med*, 2025, 6: 102030
 - 21 Topol E J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*, 2019, 25: 44–56
 - 22 Rieke N, Hancox J, Li W, et al. The future of digital health with federated learning. *npj Digit Med*, 2020, 3: 119

Summary for “从基因分层到多模态分层的淋巴瘤精准诊治策略”

From genetic stratification to multimodal stratification: precision diagnosis and treatment strategies for lymphoma

Li Wang, Yu-Ran Qiu & Wei-Li Zhao*

Shanghai Institute of Hematology, State Key Laboratory of Medical Genomics, National Research Center for Translational Medicine at Shanghai, Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

* Corresponding author, E-mail: zhao.weili@yahoo.com

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a highly heterogeneous aggressive non-Hodgkin lymphoma. Although the R-CHOP regimen has served as the standard first-line therapy and substantially improved overall survival, its efficacy remains limited in biologically high-risk and treatment-resistant patients, highlighting the intrinsic limitations of uniform treatment strategies. Advances in high-throughput sequencing, single-cell technologies, and spatial profiling have established DLBCL as a collection of distinct molecular subtypes, each characterized by unique pathogenic mechanisms, therapeutic sensitivities, and patterns of resistance evolution. These discoveries have established the foundation for molecular subtype-guided precision therapy.

Against this background, the Ruijin Hospital team proposed and implemented the GUIDANCE concept, a molecular classification-guided strategy for targeted therapy combined with chemotherapy. By developing a functional molecular classification system tailored to the Chinese population (LymphPlex) and prospectively matching molecular subtypes with specific targeted agents, the GUIDANCE-01 study significantly improved complete response rates and progression-free survival in newly diagnosed high-risk DLBCL. The GUIDANCE-06 study further demonstrated that this approach could enhance response depth and transplant eligibility in relapsed or refractory DLBCL, while the GUIDANCE-03 study successfully extended the strategy to peripheral T-cell lymphoma, underscoring its cross-lineage applicability. Collectively, these studies establish molecular classification not merely as a biological taxonomy, but as a clinically actionable decision-making framework.

Nevertheless, molecular classification represents a static snapshot at a single time point and cannot fully capture dynamic tumor clonal evolution, immune microenvironment remodeling, or treatment-induced selective pressures. To address these limitations, recent efforts have focused on integrating multimodal data—including genomics, transcriptomics, radiomics, tumor microenvironment features, and longitudinal circulating tumor DNA monitoring—into artificial intelligence (AI)-based prognostic and stratification models. Such multimodal AI systems hold the potential to deliver continuous risk assessment and dynamic patient stratification, overcoming the incomplete coverage of conventional molecular subtyping.

Looking forward, molecular classification is unlikely to be replaced by AI, but rather will serve as a foundational module within an AI-enabled precision oncology ecosystem. By combining molecular insights with real-time data integration and adaptive decision support, lymphoma management may transition from subtype-guided initial treatment toward comprehensive, longitudinal precision care.

lymphoma, GUIDANCE study, artificial intelligence-driven models, precision therapy

doi: [10.1360/CSB-2026-0030](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0030)