

第 5 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类： 前体淋巴细胞肿瘤分类更新解读

陈苏宁¹ 王谦¹

[摘要] 2017 年世界卫生组织(WHO)造血与淋巴组织肿瘤分类为前体淋巴细胞肿瘤的分型提供了重要诊断标准。近年来,随着高通量技术的发展,使我们对血液系统肿瘤有了新的认识。在 2017 年 WHO 分类的基础上,第 5 版 WHO 分型针对前体淋巴细胞肿瘤的分类作出了进一步更新。文章对第 5 版 WHO 分型前体淋巴细胞肿瘤更新的主要内容进行解读。

[关键词] 前体淋巴细胞肿瘤;急性白血病;分型

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.03.002

[中图分类号] R733.7 **[文献标志码]** A

Interpretation of updates the 5th edition of the World Health Organization classification of precursor lymphoid neoplasms

CHEN Suning WANG Qian

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochou University, Suzhou, 215006, China)

Corresponding author: CHEN Suning, E-mail: chensuning@suda.edu.cn

Abstract In 2017, the World Health Organization(WHO) classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues provided the diagnosis and classification criteria for precursor lymphoid neoplasms. With recent advances in genomic analyses such as next-generation sequencing techniques, major progress has been made in the understanding of precursor lymphoid neoplasms pathophysiology. Based on the 2017 WHO classification, the 5th edition of the WHO classification for precursor lymphoid neoplasms has been updated. In this paper, the classification of precursor lymphoid neoplasms is highlighted with the major changes.

Key words precursor lymphoid neoplasms; acute leukemia; classification



专家简介:陈苏宁,苏州大学附属第一医院教授、主任医师,科技部中青年科技创新领军人才、百千万人才工程有突出贡献中青年专家、国务院特殊津贴获得者。任国家血液系统疾病临床医学研究中心副主任、江苏省血研所副所长、中华医学会血液学分会委员、白血病淋巴瘤学组副组长,主持美国白血病淋巴瘤协会项目、国家自然科学基金项目等 10 余项。在国内外期刊发表论文 100 余篇。作为主要完成人获国家科技进步奖二等奖 2 项、省部级科技进步一等奖 3 项。

自 2017 年世界卫生组织(WHO)发布了造血与淋巴组织肿瘤分类第 4 版修订版至今,高通量测序技术不断发展并广泛应用,大量与急性白血病相关的生物学标记相继被发现,从而提供了急性白血病诊断与预后的新标记。因此,第 5 版 WHO 分型在原来分型基础上再次修订了造血与淋巴组织肿瘤分类,并加入了一些新的疾病类型,Leukemia 杂

志已经发表了相关文章^[1]。本文主要根据该期刊发表的文章及其引用的原始文献,对第 5 版 WHO 分型中关于前体淋巴细胞肿瘤的主要更新内容进行解读。

前体淋巴细胞肿瘤(precursor lymphoid neoplasms)是前体淋巴细胞异常增生引起的恶性克隆性肿瘤,大部分患者可检测出克隆性染色体异常,部分异常对于指导该类疾病的治疗和判断患者的预后有非常重要的意义。在 2017 年第 4 版 WHO

¹苏州大学附属第一医院血液科(江苏苏州,215006)
通信作者:陈苏宁,E-mail:chensuning@suda.edu.cn

分型修订版中,将前体淋巴细胞肿瘤作为独立章节,包括 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(B-ALL/LBL)、T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(T-ALL/LBL)以及 NK 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤,并将一些特殊的细胞及分子遗传学异常列为特殊亚型。即将出版的第 5 版 WHO 分型不再将这 3 个疾病

类型放在一个章节,而是将 B-ALL/LBL 放在 B 淋巴增殖性肿瘤,缩写更改为 B-ALL, T-ALL/LBL 放在 T 淋巴增殖性肿瘤,缩写更改为 T-ALL,并剔除了 NK 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤这个临时实体,见表 1。

表 1 第 5 版 WHO 分型与第 4 版 WHO 分型修订版前体淋系肿瘤分类对照

第 5 版 WHO 分型	第 4 版 WHO 分型修订版
前体 B 淋巴细胞肿瘤	前体淋巴细胞肿瘤
B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(B-ALL)	B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(B-ALL/LBL)
B-ALL,非特定类型	B-ALL/LBL,非特定类型
	B-ALL/LBL,伴重现性遗传学异常
B-ALL 伴高超二倍体	B-ALL/LBL 伴超二倍体
B-ALL 伴亚二倍体	B-ALL/LBL 伴亚二倍体
B-ALL 伴 iAMP21	B-ALL/LBL 伴 iAMP21
B-ALL 伴 <i>BCR :: ABL1</i> 融合	B-ALL/LBL 伴 t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-ALL 伴 <i>BCR :: ABL1</i> 样	B-ALL/LBL 伴 <i>BCR-ABL1</i> 样
B-ALL 伴 <i>KMT2A</i> 重排	B-ALL/LBL 伴 t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> 重排
B-ALL 伴 <i>ETV6 :: RUNX1</i> 融合	B-ALL/LBL 伴 t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-ALL 伴 <i>ETV6 :: RUNX1</i> 样	
B-ALL 伴 <i>TCF3 :: PBX1</i> 融合	B-ALL/LBL 伴 t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
B-ALL 伴 <i>IGH :: IL3</i> 融合	B-ALL/LBL 伴 t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>
B-ALL 伴 <i>TCF3 :: HLF</i> 融合	
B-ALL 伴其他明确的遗传学异常	
前体 T 淋巴细胞肿瘤	
T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(T-ALL)	T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤(T-ALL/LBL)
T-ALL,非特定类型	T-ALL/LBL,非特定类型
早期前体 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤	早期前体 T 淋巴细胞白血病
	NK 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤

1 B-ALL

第 5 版 WHO 分型将 B-ALL 分为非特定类型(NOS)和 12 种伴重现性遗传学异常,后者主要根据染色体数目改变、染色体重排以及其他遗传驱动因素进行分类,包括高超二倍体、亚二倍体、21 号染色体内部扩增(iAMP21)、*BCR :: ABL1* 融合、*KMT2A* 重排、*ETV6 :: RUNX1* 融合、*TCF3 :: PBX1* 融合、*IGH :: IL3* 融合、*BCR :: ABL1* 样 B-ALL、*ETV6 :: RUNX1* 样 B-ALL、*TCF3 :: HLF* 融合以及 B-ALL 伴其他遗传学异常。前面 8 个分类的诊断标准与 2017 年第 4 版 WHO 分型修订版相比,基本保持不变,其中第 5 版 WHO 分型强调高超二倍体(51~65 条染色体),不包括 47~50 条的超二倍体。命名规则更侧重于分子学事件而不是细胞遗传学改变,便于应用不同技术检测进行分类。*BCR :: ABL1* 样 B-ALL 具有与 *BCR :: ABL1* 融合类似的基因表达谱特征,并从靶向治疗中显著获益,在新的 WHO 分型中成为正式实体。最后 3 个分类是新增加的类型,*ETV6 ::*

RUNX1 样 B-ALL 表达谱与 *ETV6 :: RUNX1* 阳性 B-ALL 类似,作为 B-ALL 一种新的类型;罕见的伴有 *TCF3 :: HLF* 融合的 B-ALL 患者具有高度侵袭性,不同于 *TCF3 :: PBX1* 融合;B-ALL 伴其他遗传学异常将一些可能作为驱动因素的遗传学异常纳入进来。综合检测后仍不能进行分类的患者归入 B-ALL NOS。下面根据第 5 版 WHO 分型中的重要更新作简要概述。

1.1 *BCR :: ABL1* 样 B-ALL

BCR :: ABL1 样 B-ALL 在第 5 版 WHO 分型中作为一种正式实体,其基因表达谱和表型特征类似于 *BCR :: ABL1* 阳性 B-ALL,但缺乏 *BCR :: ABL1* 融合基因,并涉及一系列细胞因子受体、激酶信号通路活化相关的分子异常以及淋巴系统转录因子相关的基因异常。约 90% 的患者至少伴有一种活化激酶改变,包括 JAK/STAT 信号通路基因异常、ABL 同源激酶基因异常、RAS 通路突变和其他罕见的激酶改变。与 *BCR :: ABL1* 阳性 B-ALL 类似,*BCR :: ABL1* 样 B-ALL 也常伴随

IKZF1 基因异常,在 70%~80% 的患者中检出,并导致预后不良^[2]。*PAX5* 是另一个经常发生改变的基因,发生在约 30% 的 *BCR::ABL1* 样 B-ALL 患者中。*IKZF1* 和 *PAX5* 的改变经常同时发生。*BCR::ABL1* 样 B-ALL 患者发病率随着年龄增长有升高趋势,在儿童患者检出率约 12%,成人患者中检出率可达 20%~27%,与不良预后相关,联合酪氨酸激酶抑制剂治疗有望提高其生存和预后^[2-3]。

1.2 *ETV6::RUNX1* 样 B-ALL

ETV6::RUNX1 样 B-ALL 具有与 *ETV6::RUNX1* 融合 B-ALL 相似的基因表达谱和免疫表型特征(表达 CD27,低表达或不表达 CD44),但缺乏该融合基因,是第 5 版 WHO 分型 B-ALL 的一种新增亚型^[1,4]。80% 以上的 *ETV6::RUNX1* 样 B-ALL 发生在儿童,占儿童 B-ALL 的 2%~3%^[5]。该亚型中常见的其他遗传学异常包括 *ETV6* 缺失、*IKZF1* 重排、*ELMO1*、*IKZF1*、*ARPP21* 缺失、6p22.2 区域组蛋白基因簇缺失、*BTG1* 异常以及其他染色体重排如 *TCF3::FLI1* 和 *FUS::ERG* 融合^[4,6]。*ETV6::RUNX1* 样 B-ALL 临床预后尚未明确,既往文献报道平均 5 年无事件生存率约为 66.7%,应用高强度化疗方案有望提高该亚型疗效^[7]。

1.3 *TCF3::HLF* 融合

TCF3::HLF 融合由 t(17;19)(q22;p13.3) 易位形成,发病率低,在儿童 B-ALL 中 <1%,预后差^[8],在第 5 版 WHO 分型中作为一种新的亚型。该融合基因有 2 种类型,Ⅰ型的断裂位点位于 *TCF3* 内含子 13,与弥散性血管内凝血相关;Ⅱ型的断裂位点位于 *TCF3* 内含子 12,与高钙血症相关,其对手基因 *HLF* 基因断裂位点均位于内含子 3^[9]。其他与 *TCF3::HLF* 融合相关的遗传学异常包括 *PAX5* 和 *VPREB1* 的缺失以及 RAS 通路基因的异常^[10]。

1.4 B-ALL 伴其他遗传学异常

近年来,随着全基因组测序、全外显子测序、靶向测序以及转录组测序等高通量测序技术的发展,一些新的遗传学异常可能作为驱动因素被鉴别出来,它们具有不同的临床、免疫表型和预后特征,但由于目前证据尚不充分,最新版 WHO 分型把这些因素作为未来有潜力成为新亚型的一组,一起纳入了 B-ALL 伴其他遗传学异常定义亚型中。这些遗传学异常包括:*DUX4*、*MEF2D*、*ZNF384* 或 *NUTM1* 重排的 B-ALL,*IG::MYC* 融合,*PAX5alt* 或 *PAX5 p. P80R(NP_057953.1)* 异常。值得注意的是,伴有 *ZNF384* 重排、*DUX4* 重排或 *PAX5 p. P80R* 的 B-ALL 可能在治疗后甚至在诊断时表现出单核细胞分化,这丰富了白血病谱系可塑性的概念^[11-12]。这种可塑性对疾病管理和微小

残留病(MRD)评估具有重要意义。

1.4.1 *DUX4* 重排 *DUX4* 基因重排见于 4%~7% 儿童 B-ALL 患者,成人 B-ALL 少见。*DUX4* 重排的 B-ALL 具有独特的免疫表型:表达 CD2 和 CD371,其中 CD371 表达与 *DUX4* 重排密切相关^[12]。*DUX4* 重排最常见的伙伴基因是 *IGH*,其他 *ERG* 和 *ZNF384* 也有文献报道。在正常 B 细胞中 *DUX4* 不表达,染色体易位后导致 *DUX4* 异常表达^[4,13]。*DUX4* 基因重排与 *ERG* 基因缺失有明显相关性,超过 50% 的患者存在 *ERG* 基因缺失,并且 *ERG* 缺失仅发生在该亚组^[14]。*DUX4* 重排的 B-ALL 患者预后良好,5 年总生存率高达 97.8%^[15-16]。据文献报道,由于这些患者中存在 *ERG* 缺失,可以抵消 *IKZF1* 缺失的不良预后影响^[17]。

1.4.2 *MEF2D* 重排 *MEF2D* 基因重排多发生于 B-ALL,分别占儿童和成人 B-ALL 患者的 4% 和 2%^[18]。累及 *MEF2D* 基因重排的对手基因包括 *BCL9*、*HNRNPUL1*、*SS18*、*DAZAP1*、*CSF1R* 及 *FOXJ2*,最常见的是 *MEF2D::BCL9* 融合基因^[19-20]。该类患者具有独特的免疫表型(CD10 阴性、CD38 阳性)、见于年龄较大的患者、对化疗疗效差、容易复发,常伴随其他遗传学异常包括 *IKZF1* 缺失和 *CDKN2A/CDKN2B* 缺失。*MEF2D::BCL9* 提高了组蛋白去乙酰化酶 9 的表达水平,使 *MEF2D* 基因表达失调,对组蛋白去乙酰化酶抑制剂敏感^[19]。伴有 *MEF2D* 重排的 B-ALL 患者预后不良,可联合靶向药物治疗以提高疗效。

1.4.3 *ZNF384* 重排 *ZNF384* 基因重排常见于骨髓系抗原(CD13 和 CD33)表达的 B-ALL 患者,分别占儿童和成人 B-ALL 的 3%~5% 和 3%~8%^[21-22]。常见的累及 *ZNF384* 基因重排的对手基因包括 *EP300*、*TCF3*、*TAF15*、*CREBBP*、*ARID1B*、*SYNRG*、*EWSR1* 及 *SMARCA2* 等。约 60% 的伴 *ZNF384* 重排的 B-ALL 患者检测到 *NRAS* 和 *FLT3* 基因异常^[23]。此外,还可以检测到淋巴调节基因的缺失如 *LEF1*、*EBF1*、*CDKN2A*、*FBXW7* 和 *ETV6*。该类患者预后因伙伴基因而异,*EP300* 预后最好,*TCF3* 预后最差。*ZNF384* 重排可上调 *CLCF1* 及 *BTLA* 基因表达水平,激活了 JAK/STAT 信号通路,可能对 JAK/STAT 通路抑制剂敏感。

1.4.4 *NUTM1* 重排 *NUTM1* 重排是一种罕见的亚型,在婴儿 B-ALL 中发生率为 5%~7%,多见于非 *KMT2A* 重排的婴儿,发生率为 21.7%,在儿童 B-ALL 中发生率约 1%,在成人 B-ALL 中尚无相关报道。根据目前有限的数据认为 *NUTM1* 重排是 B-ALL 的预后良好因素。目前已报道的 *NUTM1* 重排的对手基因包括 *ACIN1*、*CUX1*、*BRD9* 和 *ZNF618*^[24]。

1.4.5 IG ::MYC 融合 免疫球蛋白(IG)驱动癌基因 MYC 过表达是伯基特淋巴瘤的遗传学标志,在 B-ALL 中发生率低($<1\%$)^[6,25]。t(8;14)(q24;q32)易位形成的 *IGH ::MYC* 是导致 MYC 高表达的主要原因,但 t(2;8)(p11;q24)和 t(8;22)(q24;q11)轻链基因 *kappa* 或 *lambda* 也可导致 MYC 高表达。*IG ::MYC* 融合是 B-ALL 的一种新的罕见亚型,与伯基特淋巴瘤或其他伴 MYC 重排的淋巴瘤相比,这些患者伴不成熟免疫表型,多伴有白血病表现而不是淋巴瘤表现,并伴有再现性 i(1)(q10)和 *NRAS/KRAS* 基因突变等遗传学异常,预后差,具有较高的早期复发风险^[26-28]。

1.4.6 PAX5 基因异常 约 30% 的 B-ALL 患者存在 *PAX5* 基因改变^[29]。*PAX5* 基因的两类改变已被确定为 B-ALL 的驱动因素:*PAX5* P80R 点突变和 *PAX5* 改变(*PAX5alt*),它们具有不同的基因表达谱特征,在新的 WHO 分型中被列为 B-ALL 不同的遗传学亚型。*PAX5* P80R 突变存在于 3%~4% 的儿童和 4% 的成人 B-ALL 患者中,与中等预后相关^[30]。该亚型常伴随 *PAX5* 野生型等位基因的缺失、突变或杂合性缺失(双等位基因改变)。*PAX5* P80R 突变经常与 *CDKN2A/B* 双等位基因缺失和 *RAS* 或 *JAK/STAT* 通路以及 *FLT3*、*BRAF* 和 *PIK3CA* 的突变同时发生^[31]。约 7.4% 的 B-ALL 患者存在 *PAX5alt* 亚型,在接受高强度化疗的儿童中预后中等,但在成人中预后较差^[6]。该亚型包括多种 *PAX5* 改变,包括基因重排、突变和基因内扩增。目前已报道了 20 多个伙伴基因,其中 *ETV6* 最常见。*PAX5alt* 亚型通常伴有 *IKZF1* 和 *CDKN2A/B* 基因的共缺失,在 MRD 阳性的儿童 B-ALL 患者中预后差^[32]。

2 T-ALL

T-ALL 分别占儿童和成人 ALL 患者的 15% 和 25%,多具有高白细胞计数、器官浸润和中枢神经系统侵犯等不良预后因素。最新版 WHO 分型中,T-ALL 包括 T-ALL 非特定类型和早期前体 T 淋巴细胞白血病/淋巴瘤(ETP-ALL),与第 4 版 WHO 分型修订版基本一致。ETP-ALL 具有独特的不成熟的免疫表型,其特征是至少表达一种干细胞和(或)髓系标记物(CD34、CD117、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b 和 CD65),CD5 阴性或弱表达($<75\%$),不表达 CD4 和 CD8^[33]。ETP-ALL 伴有多种基因突变,包括 *RAS*/激酶信号通路相关基因、淋巴系统发育相关基因以及表观遗传修饰基因,但在典型 T-ALL 中常见的 *NOTCH1* 基因突变发生率^[34]。约 1/3 的 ETP-ALL 伴有 T 淋系转录因子 *BCL11B* 的重排和失调,超过 80% 的患者伴有 *FLT3* 突变以及 *FLT3* 高表达^[35]。尽管我们已经对 T-ALL 的遗传背景的理解取得了重大进展,但目前还没有足够的证据来建立具有临床相关

性的基因定义的 T-ALL 亚型。

在 2017 年第 4 版 WHO 分型修订版中,NK 淋巴细胞白血病/淋巴瘤被认为是一个临时实体,但这类疾病的诊断较为困难,一些 NK 前体细胞特异性标记如 CD94 和 CD161 不作为常规检测内容,并且该类型与其他疾病有明显的形态学和免疫表型重叠,如母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤、CD56⁺T-ALL、CD56⁺急性髓系白血病和 CD56⁺急性未分化白血病,因此,由于缺乏明确和可靠的诊断标准,在第 5 版 WHO 分型中没有单独列出该类型。

总体而言,随着转录组测序及基因组测序技术的快速发展和广泛应用,目前已经鉴别出一些新的遗传学致病因素,第 5 版 WHO 分型将这些致病基因纳入进来,促进了我们对 ALL 发病机制的理解,为 ALL 的精准诊断和疾病管理提供了指南。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748.
- [2] Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(11): 1005-1015.
- [3] Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(4): 394-401.
- [4] Lilljebjörn H, Henningsson R, Hyrenius-Wittsten A, et al. Identification of ETV6-RUNX1-like and DUX4-rearranged subtypes in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11790.
- [5] Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, et al. Genetic Biomarkers and Their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2755.
- [6] Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2): 296-307.
- [7] Li W. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors. In: Li W, editor. *Leukemia* [Internet] [M]. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022: 165-193.
- [8] Fischer U, Forster M, Rinaldi A, et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 1020-1029.
- [9] Hunger SP, Devaraj PE, Foroni L, et al. Two types of genomic rearrangements create alternative E2A-HLF

- fusion proteins in t(17;19)-ALL[J]. *Blood*, 1994, 83(10):2970-2977.
- [10] Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 10(9):1926.
- [11] Novakova M, Zaliova M, Fiser K, et al. DUX4r, ZNF384r and PAX5-P80R mutated B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia frequently undergo monocytic switch[J]. *Haematologica*, 2021, 106(8):2066-2075.
- [12] Schinnerl D, Mejstrikova E, Schumich A, et al. CD371 cell surface expression: a unique feature of DUX4-rearranged acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2019, 104(8):e352-e355.
- [13] Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, et al. Recurrent DUX4 fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(5):569-574.
- [14] Zhang J, McCastlain K, Yoshihara H, et al. Deregulation of DUX4 and ERG in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(12):1481-1489.
- [15] Jeha S, Choi J, Roberts KG, et al. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy[J]. *Blood Cancer Dis*, 2021, 2(4):326-337.
- [16] Li Z, Lee SHR, Chin WHN, et al. Distinct clinical characteristics of DUX4-and PAX5-altered childhood B-lymphoblastic leukemia [J]. *Blood Advan*, 2021, 5(23):5226-5238.
- [17] Schwab C, Harrison CJ. Advances in B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Genomics[J]. *Hema Sphere*, 2018, 2(4):e53.
- [18] Gu Z, Churchman M, Roberts K, et al. Genomic analyses identify recurrent MEF2D fusions in acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13331.
- [19] Suzuki K, Okuno Y, Kawashima N, et al. MEF2D-BCL9 Fusion Gene Is Associated With High-Risk Acute B-Cell Precursor Lymphoblastic Leukemia in Adolescents[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(28):3451-3459.
- [20] Ohki K, Kiyokawa N, Saito Y, et al. Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in childhood, including a novel translocation resulting in MEF2D-HNRNPH1 gene fusion[J]. *Haematologica*, 2019, 104(1):128-137.
- [21] Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(9):975-983.
- [22] Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, et al. ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype[J]. *Haematologica*, 2017, 102(1):118-129.
- [23] Li J, Dai Y, Wu L, et al. Emerging molecular subtypes and therapeutic targets in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Front Med*, 2021, 15(3):347-371.
- [24] Boer JM, Valsecchi MG, Hormann FM, et al. Favorable outcome of NUTM1-rearranged infant and pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a collaborative international study[J]. *Leukemia*, 2021, 35(10):2978-2982.
- [25] Forestier E, Johansson B, Borgström G, et al. Cytogenetic findings in a population-based series of 787 childhood acute lymphoblastic leukemias from the Nordic countries. The NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group[J]. *Euro J Haematol*, 2000, 64(3):194-200.
- [26] Bomken S, Enshaei A, Schwalbe EC, et al. Molecular characterisation and clinical outcome of B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with IG-MYC rearrangement[J]. *Haematologica*, 2022 Apr 28. doi: 10.3324/haematol.2021.280557. Epub ahead of print.
- [27] Wagener R, López C, Kleinheinz K, et al. IG-MYC (+) neoplasms with precursor B-cell phenotype are molecularly distinct from Burkitt lymphomas [J]. *Blood*, 2018, 132(21):2280-2285.
- [28] Herbrueggen H, Mueller S, Rohde J, et al. Treatment and outcome of IG-MYC (+) neoplasms with precursor B-cell phenotype in childhood and adolescence[J]. *Leukemia*, 2020, 34(3):942-946.
- [29] Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Nature*, 2007, 446(7137):758-764.
- [30] Passet M, Boissel N, Sigaux F, et al. PAX5 P80R mutation identifies a novel subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with favorable outcome [J]. *Blood*, 2019, 133(3):280-284.
- [31] Bastian L, Schroeder MP, Eckert C, et al. PAX5 biallelic genomic alterations define a novel subgroup of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(8):1895-1909.
- [32] Stanulla M, Dagdan E, Zaliova M, et al. IKZF1 (plus) Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(12):1240-1249.
- [33] Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2):147-156.
- [34] Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Nature*, 2012, 481(7380):157-163.
- [35] Di Giacomo D, La Starza R, Gorello P, et al. 14q32 rearrangements deregulating BCL11B mark a distinct subgroup of T-lymphoid and myeloid immature acute leukemia[J]. *Blood*, 2021, 138(9):773-784.