

Új molekuláris klasszifikációs rendszerek diffúz nagy B-sejtes limfómában

Kiss Laura^{1,2}, Bátai Bence^{1,2}, Bödör Csaba^{1,2}, Nagy Ákos^{1,2,@}

¹HCEMM-SE Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Budapest

²I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

A diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) a leggyakoribb non-Hodgkin-limfóma (NHL), az összes NHL-es eset mintegy 40%-a tartozik ide. A betegek kétharmada az első vonalbeli kemoimmunoterápia hatására meggyógyul, azonban harmaduknál rendkívül agresszív DLBCL alakul ki. A rendelkezésre álló új terápiás lehetőségek ellenére a kemoimmunoterápiára rosszul reagáló csoportban a terápiás siker egyelőre várat magára, aminek hátterében a betegség rendkívüli heterogenitása és ebből következően a klinikai vizsgálatokba történő nem megfelelő betegszelekció állhat. A jelenleg alkalmazott DLBCL besorolás a génexpresszió alapján meghatározott sejteredetnek megfelelően három csoportot különít el: a csíracentrum-eredetű (GCB), az aktivált B-sejt-eredetű (ABC) és a nem klasszifikálható DLBCL-es eseteket. Bár a GCB csoportba tartozó eseteknek jellemzően kedvezőbb a kórlefolyása, mint az ABC csoportba tartozóké, az egyes csoportokon belül továbbra is rendkívül sokszínű a várható kórlefolyás. A molekuláris diagnosztikai módszerek utóbbi évtizedekben látott fejlődésének köszönhetően olyan molekuláris eltérésekre derült fény, melyek egy új klasszifikációs rendszer alapköveiként szolgálhatnak. Az új, molekuláris genetikai klasszifikáción alapuló modellek célja olyan prognosztikus és prediktív biomarkerek azonosítása, amelyek elősegíthetik a betegek személyre szabott rizikóstratifikációját, valamint potenciális terápiás célpontként szolgálhatnak. Jelen összefoglaló közleményünkben a DLBCL-lel kapcsolatos legfrissebb molekuláris genetikai eredményeket tekintjük át.

Kulcsszavak: diffúz nagy B-sejtes limfóma, mutációs profil, génexpressziós profil, prognózisbecslés

New molecular classification systems in diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma is considered to be the most common non-Hodgkin lymphoma, representing 40% of all cases. While almost two third of DLBCL patients can be cured using first line chemoimmunotherapy, the remaining patients develop refractory or relapsed disease with poor outcomes. Despite the wide range of therapeutic options, the success rate in patients poorly responding to chemoimmunotherapy has not met the expectations, potentially resulting from the molecular heterogeneity of the disease. The DLBCL classification used in current diagnostic routine distinguishes three groups based on cell of origin: germinal center B-cell-like, activated B-cell-like and unclassified cases. Even though the GCB subgroup generally has a favorable outcome, compared to the ABC group, there is still a remarkable heterogeneity in each group regarding individual prognosis. Owing to the advances of molecular diagnostic methods, the recently described molecular alterations may serve as cornerstones of a new classification system. Current research focuses on incorporating alterations harboring prognostic or predictive significance into molecular genetic classification systems moving one step closer to paradigm shift in lymphoma management: integrating personalized precision medicine into clinical practice. Hereby, we review the most recent genetic studies, and we provide an overview and comparison of the novel molecular-based DLBCL classification systems published in the past few years.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, mutation profile, gene expression profile, prognosis assessment

(Beérkezett: 2021. május 25.; elfogadva: 2021. június 1.)

@Levelezési cím: Dr. Nagy Ákos, 1085 Budapest, Üllői út 26.; Tel: +36-30-531-0236; E-mail: nagy.akos1@med.semmelweis-univ.hu

Rövidítések

ABC-DLBCL – aktivált B-sejt-eredetű DLBCL; BCR – B-sejt-receptor; COO – sejteredet; DA-EPOCH-R – *dose-adjusted* etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamid, doxorubicin és rituximab kombinációja; DEL – *double-expressor* limfóma; DHITsig – *double hit signature*; DHL – *double-hit* limfóma; DLBCL – diffúz nagy B-sejtes limfóma; DLBCL NOS – tovább nem osztályozható DLBCL; FFPE – formalin-fixált paraffinba ágyazott szövetminta; FL – follikuláris limfóma; GCB-DLBCL – csíracentrum-eredetű DLBCL; G-CHOP – obinutuzumab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristine és prednison kombinációja; IPI – nemzetközi prognosztikus index; MHG-DLBCL – *molecular high grade* DLBCL; NCI – Amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet; NEC – *not elsewhere classified*; NHL – non-Hodgkin-limfóma; OS – várható túlélés; PFS – progressziómentes túlélés; r/rDLBCL – relabáló-refrakter DLBCL; R-CHOP – rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristine és prednison kombinációja; tFL – transzformált follikuláris limfóma; THL – *triple-hit* limfóma; WES – teljes exom-szekvenálás; WHO – Egészségügyi Világszervezet

Bevezetés

A diffúz nagy B-sejtes limfómák (DLBCL) a leggyakoribb non-Hodgkin-limfómák, melyek klinikailag sokszínű csoportot alkotnak [1]. Bár a betegek többsége kemo-

immunterápiával (leggyakrabban R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristine és prednison) meggyógyítható, egyharmaduknál rossz prognózisú, nehezen kezelhető relabáló-refrakter betegség (r/rDLBCL) alakul ki [2]. A modern terápiás eljárások egyre bővülő listája (jelátviteli útvonalgátlók, monoklonális antitestek, immunellenőrzőpont-gátlók, kiméra antigén receptor T-sejt-terápiák) ellenére ezen esetek sikeres kezelése egyelőre várat magára. A jelenség hátterében a betegség rendkívüli molekuláris heterogenitása állhat. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által kiadott legfrissebb, a napi klinikai gyakorlatban is alkalmazott klasszifikáció is számos entitást különít el, bár a szervspecifikus altípusok mellett vírusfertőzéssel, krónikus gyulladással és jellegzetes visszatérő genetikai eltérésekkel asszociált formák mellett a legtöbb eset a tovább nem osztályozható csoportba (DLBCL NOS – *not otherwise specified*) tartozik (1. táblázat) [3].

A 2016-os WHO-osztályozásban már molekuláris eltéréseket figyelembe vevő, jellemzően kedvezőtlen kórlefordulású entitások is megjelentek, melyeket összefoglalóan *high grade* B-sejtes limfómáknak (*MYC*, *BCL2* és/vagy *BCL6* transzlokációkkal rendelkező *double-hit* vagy *triple-hit* limfómák [DHL, THL]) nevezzük (1. táblázat).

1. táblázat. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) jelenlegi gyakorlatban alkalmazott klasszifikációs rendszere (2016)

Érett B-sejtes limfoid neoplazmák WHO-klasszifikációja (2016)
Diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL), NOS
Centrum germinatívum B-sejt-eredetű (GCB)
Aktivált B-sejt eredetű (ABC)
T-sejt-, hisztiocitagazdag DLBCL
Központi idegrendszeri primer DLBCL
EBV + DLBCL, NOS
EBV + mucocutan fekély
Krónikus gyulladásszociált DLBCL
Limfomatooid granulomatosis
Primer mediasztinális DLBCL
Intravaszkuláris DLBCL
ALK + DLBCL
Plazmoblasztos limfóma
Primer effúziós limfóma
HHV8 + DLBCL, NOS
Burkitt-limfóma
Burkitt-szerű limfóma 11q-aberrációval
High-grade B-sejtes limfóma MYC-, BCL2- és/vagy BCL6-átrendeződéssel
High-grade B-sejtes limfóma, NOS
B-sejtes limfóma, nem klasszifikálható, a DLBCL és a klasszikus Hodgkin-limfóma között átmeneti tulajdonságokkal rendelkezik
EBV – Epstein–Barr-vírus; DLBCL NOS – tovább nem osztályozható DLBCL; HHV8 – humán herpeszvírus 8

További molekuláris eltérésként Alizadeh és mtsai által meghatározott génexpressziós alapú sejteredet-csoportosítás is megjelent DLBCL NOS csoporton belül a WHO legfrissebb klasszifikációs rendszerében [4]: a centrum germinativum-eredetű (GCB, a DLBCL-es esetek 56%-a), az aktivált B-sejt-eredetű (ABC, 32%) és az előző két csoportba nem sorolható DLBCL (*unclassified*, 12%). Bár a sejteredet (COO) szerinti beosztás képes elkülöníteni a kedvezőtlen lefolyású ABC-DLBCL csoportot (5 éves várható túlélés, OS: 56%) a kedvező prognózisú GCB-DLBCL csoporttól (5 éves OS: 78%), az egyes altípusokon belül előforduló eltérő prognózissal rendelkező eseteket szelektíven nem lehet a módszerrel azonosítani, ezért klinikai szempontból továbbra is elengedhetetlen lenne egy új, pontosabb klasszifikációs rendszer kidolgozása.

Terápiás próbálkozások az egyes DLBCL alcsoportokban

A kedvezőbb prognózisú GCB-DLBCL betegcsoporton belül sem az összes eset reagál jól R-CHOP-kezelésre (mely esetek jelentős hányada a DHL/THL csoportba tartozik), kézenfekvőnek tűnik tehát, hogy ezen betegcsoport erősebb kemoimmunoterápiás kombinációkkal hatékonyabban kezelhető. Bár több tanulmány is a DA-EPOCH-R (*dose-adjusted* etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamid, doxorubicin és rituximab) kombináció jótékony hatását mutatta ki [5–7], a fázis III

ALLIANCE-vizsgálatban nem volt egyértelmű kimutatható előny a kombináció alkalmazásával R-CHOP-hoz képest [8]. A standard terápiákra jellemzően rosszul reagáló aktivált B-sejt-eredetű DLBCL-es eseteknél is fokozott igény mutatkozik új terápiákra. Több sikeres fázis Ia/b és fázis II klinikai tanulmányban teszteltek célzott terápiákat ebben a betegcsoportban, azonban eddig egyetlen fázis III tanulmányban sem sikerült kimutatni ezen terápiák fokozott hatékonyságát a standard kezeléshez képest. Ilyen potenciális terápiás ágensre irányuló tanulmány volt a REMoDL-B- (bortezomib – proteaszómagátló) [9], a PHOENIX- (ibrutinib – bruton tirozin kinázgátló) [10] és a ROBUST- (lenalidomid – immunmoduláns szer) [11] vizsgálat. A CAVALLI-tanulmányban a *double-expressor* limfómák (DEL) esetén (*BCL2*- és *c-MYC*-overexpresszió) a venetoclax kemoimmunoterápiához (R-CHOP vagy G-CHOP [G: obinutuzumab]) való kombinációja ígéretesnek bizonyult [12], azonban ebben a vizsgálatban sem tudtak szignifikáns túlélésbeli előnyt igazolni a COO alapján klasszifikált csoportoknál (2. táblázat) [13]. A klinikai tanulmányok sikertelenségének hátterében a DLBCL korábban már említett ABC/GCB-DLBCL klasszifikációján túlmutató heterogenitása mellett az állhat, hogy a klinikai tanulmányokba jellemzően alacsonyabb stádiumú, jobb állapotú (fit) betegeket vontak be, mely betegcsoportnál nehezebben igazolható az új szerek standard kemoimmunoterápiákhoz adott értéke. A pontosabb klasszifikáció mellett tehát fontos lesz a rossz állapotú betegek bevonása az új, prospektív tanul-

2. táblázat. Az aktivált B-sejt-eredetű DLBCL esetek új célzott terápiás kezelési algoritmusára irányuló klinikai vizsgálatok részletezése

Klinikai vizsgálat	Fázis	Terápiás protokoll	Diagnózis	Eredmény	Megjegyzések
REMoDL-B	Fázis III	„R-CHOP vs. R-CHOP + bortezomib”	DLBCL	„30 hónapos PFS: 70,1% vs. 74,3% Nincs különbség a PFS és OS szempontjából GCB és ABC DLBCL között.”	COO klasszifikációt génexpressziós profilozással határozták meg. Bortezomibbal a második ciklustól egészítették ki a terápiát
PHOENIX	Fázis III	R-CHOP vs. R-CHOP + ibrutinib	non-GCB-DLBCL	Nem volt különbség a EFS-ben	COO-klasszifikációt immunhisztokémiával (Hans-algoritmussal) határozták meg, melyet az első ciklust követően génexpressziós profilozással egészítették ki. Ibrutinib + R-CHOP esetén kedvezőbb EFS, PFS és OS igazolódott 60 évnél fiatalabb betegek esetén
ROBUST	Fázis III	„R-CHOP vs. R-CHOP + lenalidomid”	ABC-DLBCL	Nem volt különbség a PFS-ben	COO-klasszifikációt NanoStringgel (Lymph2Cx) határozták meg
CAVALLI	Fázis Ib/II	„R-CHOP + venetoclax vs. G-CHOP + venetoclax”	„high risk” DLBCL	CR: 69,2% (hasonló a GOYA-tanulmány CR-értékéhez)	PFS magasabb a vártnál (GOYA-vizsgálattal összehasonlítva) DEL-ben szenvedő betegek esetén

R-CHOP – rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristine és prednison kombinációja; G-CHOP – obinutuzumab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristine és prednison kombinációja; DLBCL – diffúz nagy B-sejtes limfóma; ABC-DLBCL – aktivált B-sejt-eredetű DLBCL; GCB-DLBCL – csíracentrum-eredetű DLBCL; CR – teljes remisszió; OS – várható túlélés; PFS – progressziómentes túlélés; EFS – eseménymentes túlélés; COO – sejteredet-alapú klasszifikáció; DEL – *double expressor* limfóma

mányokba, mely betegek esetén a kezelés megkezdésének sürgőssége miatt egy olyan új klasszifikációs rendszer kialakítására lesz szükség, melynek a rövid „átfutási ideje” lehetővé teszi a kezelésre szoruló esetek gyors klasszifikációját [14, 15].

Új molekuláris klasszifikáció DLBCL-ben: génexpresszió-alapú vizsgálatok

A génexpresszió-alapú vizsgálatok elsősorban a GCB-DLBCL altípuson belüli kedvezőtlen prognózisú limfómák elkülönítését tűzték ki célul. Ennishi és mtsai 157 *de novo* DLBCL eset génexpressziós és mutációs profilját vizsgálták NanoString technológia alkalmazásával, teljes exomszekvenálással (WES) és célzott RNS-szekvenálással [16]. Bár FISH-sel csak a betegek 13%-a tartozott a DHL csoportba, az esetek további 14%-ánál a DHL csoportra jellemző génexpressziós profilt tudtak kimutatni, mely mintázatot DHITsig-nek (*double hit signature*) nevezték el. A DHITsig+, de nem klasszikus DHL-es betegek kórlefolyása hasonló volt, mint a FISH-sel kimutatott

DHL-lel rendelkezőké. Ezen esetek (DHITsig+, DHL-) teljes genomszekvenálása során kriptogén, atipikus törésponttal jellemzett *MYC*-transzlokációk mellett a *MYC*- és a *MIR17HG*-gének amplifikációit, illetve a *PVT1 long non-coding* RNS-gén promóterének delécióját mutatták ki, melyek szerepet játszhatnak a *MYC*-diszreguláció folyamatában [17].

Egy másik, hasonló tanulmányban Sha és mtsai a REMoDL-B klinikai vizsgálat 928 DLBCL-es betegét vizsgálták teljes transzkriptomszekvenálással [18]. A kutatás eredményeként az esetek 9%-ában azonosítottak egy kedvezőtlen kórlefolyást (3 éves progressziómentes túlélés, PFS: 37%) előre jelző génexpressziós mintázatot (90%-ban GCB eredettel társulva), melyet magas molekuláris grádusú (*molecular high grade*, MHG) DLBCL-nek neveztek el. Az MHG-DLBCL-es esetek mutációs spektrumának vizsgálata során follikuláris limfóma/transzformált follikuláris limfóma- (FL/tFL-) asszociált mutációkat és olyan *MYC*-gén eltéréseket (fúzió, visszatérő mutációk az 56–60. kodonokban) azonosítottak, melyek szerepet játszanak a *MYC* intracelluláris lebontásának gát-

3. táblázat. 2018–2020 között kidolgozott DLBCL-klasszifikációs rendszerek összefoglalása. Az egyes vizsgálatok által felállított csoportok párhuzamba állítása mellett jelöltük azokat a géneket, melyek molekuláris eltérései a klasszifikációs rendszerek kialakításának alapját képezték. Az új csoportok esetében feltüntettük a jelenleg alkalmazott, sejteredet-alapú beosztásban elfoglalt helyüket is. Emellett kiegészítettük a klasszifikációs adatokat az adott csoport klinikai jelentőségével: az egyes csoportok várható prognózisával, az adott klaszterben potenciális terápiás célpontként szolgáló génekkel és a hasonló genetikai hátterű limfómák megnevezésével is

Chapuy et al.	Lacy et al.	Wright et al.	Mutációs profil	Génexpressziós profil	Prognózis	Potenciális célpont	Hasonló genetikai hátterű lymphomák
C1	NOTCH2	BN2	BCL6, NOTCH2, CD70, BCL10, SPEN	ABC/GCB	jó/rossz	BTK, PI3K, BCL2, PD-L1, PD-L2	MZL
C2	–	A53	TP53, CNA-k	ABC/GCB	közepes (kontextus-függő)	BTK	
C3	BCL2	EZB MYC+	BCL2, EZH2, TNFRSF14, CREBBP, EP300, KMT2D, STAT6, MTOR, GNA13	GCB, MYC+, MHG, DHTsig gyakoribb	rossz	EZH2, BCL2, PI3K	FL
		EZB MYC–		GCB	jó	EZH2, BCL2, PI3K	
C4	TET2/ SGK1 SOCS1/ SGK1	ST2	SGK1, TET2, P2RY8, hiszton gének SGK1, SOCS1, hiszton gének	GCB	nagyon jó	PI3K, JAK	NLPHL, THRBCL, PMBCL
C5	MYD88	MCD	MYD88, CD79B, PIM1, SPIB, CDKN2A	ABC	nagyon rossz	BTK, PI3K, BCL2, JAK, IRF4	extranodalis lymphomák, PCNSL
–	NOTCH2?	N1	NOTCH1, IRF2BP2, BCOR, IKBKB	ABC	nagyon rossz	PD-1, PD-L1	

ABC-DLBCL – aktivált B-sejt-eredetű DLBCL; GCB-DLBCL – csíracentrum-eredetű DLBCL; MHG-DLBCL – *molecular high grade* DLBCL; DHITsig – *double hit signature*; MZL – marginális zónalimfóma; FL – follikuláris limfóma; NLPHL – noduláris limfocita predomináns Hodgkin-limfóma; THRBCL – szöveti hisztocitagazdag B-sejtes limfóma; PMBCL – primer mediasztinális B-sejtes limfóma; PCNSL – primer központi idegrendszeri limfóma

lásában, ezzel a Myc fehérje akkumulációjában, mely magyarázza ezen limfómák agresszív klinikai viselkedését [19].

A DLBCL-es sejtek mikrokörnyezetének vizsgálata további hasznos információkkal szolgálhat egy új klasszifikációs rendszer megalkotásakor. Az egyik első, a tumor mikrokörnyezet sejtjeinek génexpressziós vizsgálatát részletező tanulmány kedvező (aktív immunválaszt jelző *Stromal-1* profil) és kedvezőtlen (fokozott érújdonképződést jelző *Stromal-2* profil) kórlefolyást jelző mintázatokat tudott elkülöníteni DLBCL-es betegek mintáinak vizsgálatával [20], míg egy újabb tumor-mikrokörnyezetet vizsgáló tanulmányban rossz prognózisú DLBCL-es betegek esetén tudtak limfómaasszociált makrofág-génexpressziós mintázatot azonosítani [21].

Új molekuláris klasszifikáció DLBCL-ben: gén- és kromoszómaszintű vizsgálatok

Számos kutatócsoport dolgozik jelenleg is azon, hogy modern molekuláris profilozással (WES, célzott szekvenálás, RNS-szekvenálás) olyan célozható genetikai eltéréseket azonosítsanak, melyek egy új klasszifikációs rendszer mindennapi betegellátásba való beemelésének első lépéseit szolgálhatják. Ezen tanulmányokban összesen mintegy 2000 *de novo* DLBCL-es beteg mintáját vizsgálták, melyekben több mint 150 gén patogén mutációit azonosították.

Schmitz és mtsai (Amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet [NCI] munkacsoport) 574 *de novo* DLBCL-es eset diagnosztikus friss fagyasztott mintáját vizsgálták [22]. A vizsgálat során négy új genetikai szubtypust definiáltak a WES segítségével azonosított visszatérő molekuláris eltérések (mutációk, kópiaszám-változások, transzlokációk) alapján. Az új csoportokat MCD (*CD79B*, *MYD88* molekuláris eltérésekkel jellemezhető csoport), BN2 (*NOTCH2*, *BCL6*), N1 (*NOTCH1*) és EZB (*EZH2*, *BCL2*) megjelöléssel illették, melyekbe az összes eset 46,6%-át sikerült besorolniuk (3. táblázat). A négy csoport szignifikánsan eltérő túlélési mutatókkal rendelkezett R-CHOP kombinációval végzett kezelést követően: a legrosszabb túlélési mutatókkal az MCD alcsoport bírt, ezen esetek sejteredet szerint jellemzően az ABC-DLBCL csoportba tartoztak, továbbá a már említett *CD79B*- és *MYD88*-mutációk mellett az NF- κ B/B-sejt receptor- (BCR-) jelátviteli út kóros aktivitása volt rájuk jellemző. A BN2 alcsoport fényt deríthet a génexpresszió alapján eddig nem besorolható DLBCL-ek közé sorolt esetek egy részének molekuláris hátterére. A csoportot a *NOTCH2*-mutáció és *BCL6*-fúzió, illetve az MCD-hez hasonlóan az NF- κ B/BCR jelátviteli út kóros aktivitása jellemzi. Az ABC-DLBCL eredetű N1 csoportban a *NOTCH1*-mutáció mellett a kifejezett T-sejtes infiltráció gyakori. A döntően GCB-DLBCL sejteredetű EZB csoportot az *EZH2*-mutációk és *BCL2*-transzlokációk jellemezték, mely csoport

rendelkezett a legjobb túlélési mutatókkal R-CHOP-kezelést követően a BN2 csoport mellett (3. táblázat).

Chapuy és mtsai (Harvard munkacsoport) szintén 2018-ban közzétették eredményeiket, azonban a kutatásuk során több ponton is eltérő módszereket alkalmaztak [23]. A különbségek közül kiemelendő, hogy az általuk vizsgált 304 R-CHOP-kezelt DLBCL-es beteg diagnosztikus friss fagyasztott mintái mellett formalinfixált paraffinba ágyazott (FFPE) anyagokat is vizsgáltak. WES, célzott szekvenálás és 137 mintán végzett RNS-szekvenálás segítségével öt új molekuláris csoportot különítettek el (C1–C5), melyekbe az esetek 96%-át tudták besorolni. Ezek mellett egy addicionális csoport (C0) is körvonalazódott, melyben nem találtak detektálható eltéréseket, egyedül csak a gazdag immunsejtes infiltráció volt gyakori. A sejteredet-alapú felosztás átlagos túlélési mutatójához képest, ebben a klasszifikációban a molekuláris háttér alapján elkülönültek az ABC és GCB csoportokon belüli jó és rossz prognózisú alcsoportok. A sejteredet-alapú felosztás szerinti ABC szubtypussal leginkább a C1 és a C5 alcsoport fedt, melyek közül kedvezőbb prognózisú a C1 csoport, melyet *BCL6*-transzlokációk, *NOTCH2*- és *SPEN*-mutációk, illetve az NF- κ B útvonal tagjainak mutációi jellemzik (3. táblázat). A C5 csoportba tartozó eseteknél kedvezőtlenebb prognózis volt megfigyelhető, mely szubtypusban a *BCL2*- és *MYD88*^{L265P}/*CD79B*-variánsok a jellemzőek. A C3 és C4 csoport esetei főként a GCB-DLBCL csoportba tartoznak. A C3 klaszter jellemző genetikai eltérései a *BCL2*-, *EZH2*-mutációk, *PTEN*-inaktiváció és a BCR útvonalat érintő eltérések, míg a C4 kategóriában a core és linker (kifejezetten a H1) hisztonokban azonosított anomáliák mellett a BCR, a JAK/STAT és az NF- κ B jelátviteli utak rendellenességei gyakoriak. A két osztály prognózisbeli különbségét tekintve a C4 esetek rendelkeznek túlnyomórészt kedvezőbb kimenetellel. A C2 alcsoportban a *TP53* biállélikus inaktivációját azonosították, emellett sérült a kromoszómák és a sejtciklus stabilitása is. Ebbe a csoportba mind ABC, mind GCB-DLBCL-es esetek is besorolhatók (3. táblázat).

Lacy és mtsai (Cambridge-i Egyetem munkacsoportja) 2020-ban megjelent tanulmánya során 928 nem előszelektált DLBCL NOS és egyéb specifikus DLBCL entitásba tartozó eseteket vizsgáltak (*real-life cohort*) [24]. 579 *de novo* R-CHOP-kezelt esetben az ötéves túlélési adatokat felhasználva tudtak következtetéseket levonni az egyes csoportok prognosztikus értékéről. Limitációként kiemelendő, hogy a tanulmányban a kópiaszám-változásokat és strukturális variánsokat nem vizsgálták. Kutatásuk eredményeként öt csoportot jelöltek ki: a *MYD88*, *BCL2*, *SOCS1/SGK1*, *TET2/SGK1* és a *NOTCH2* klasztert (3. táblázat). Az esetek 27%-át nem tudták besorolni a felállított osztályokba (NEC: *not elsewhere classified*), mely kategórián belül körvonalazódott egy kisebb *NOTCH1*-mutációval rendelkező csoport, mely csoportot a rá jellemző különösen rossz prognózis miatt érdemes megemlíteni. Kedvezőtlen prognózisú alcsoport a döntően ABC-DLBCL eseteket magában foglaló *MYD88*

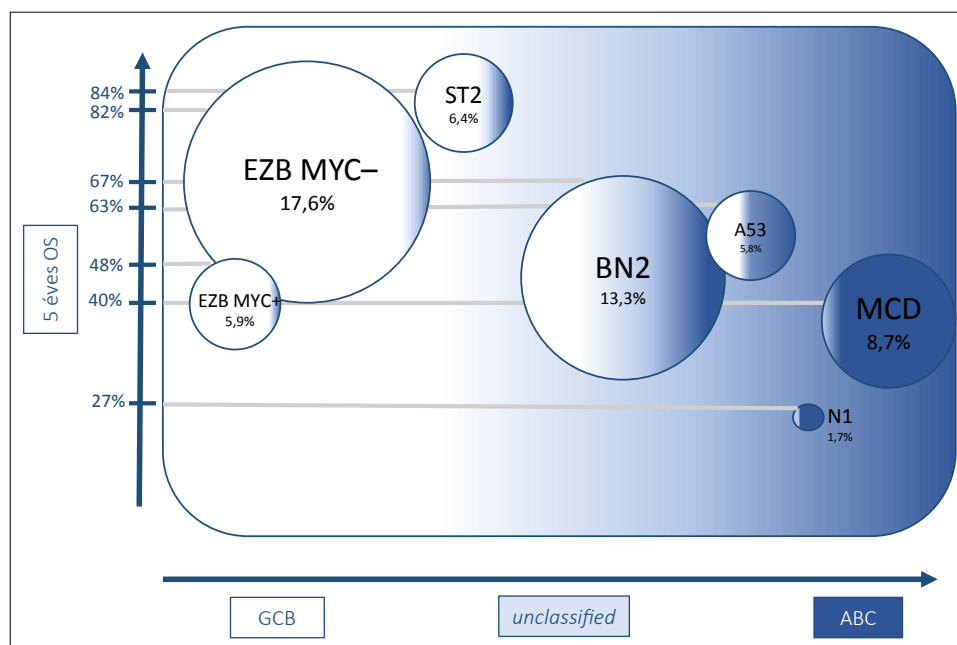
klaszter. A jó prognózisú *BCL2* csoportba tartozó eseteket a *KMT2D*-, *CREBBP*-, *EP300*-, *TNFRSF14*-, *BCL2*- és az *EZH2*-génmutációk jellemzik. További kedvező kimenetelű eseteket tartalmaztak a *SOCS1/SGK1* és a *TET2/SGK1* klaszterek (3. táblázat). A *NOTCH2* és NEC klaszterek intermediér prognózisúknak bizonyultak a tanulmányban, érdekesség, hogy a *NOTCH2* DLBCL magába foglal sejteredet alapján mindhárom csoportba besorolható eseteket is. Nem különítették el individuális csoportot a *TP53*-mutációval rendelkező eseteknek, azonban kimutatták, hogy a *TP53*-mutációk prognosztikus értéke kontextusfüggő: rosszabb prognózist eredményez, ha *BCL2* és NEC csoportokban jelenik meg, és kifejezetten negatívan befolyásolja a *MYD88* csoportba tartozó esetek kórlefolyását. A *NOTCH2* és *SOCS1/SGK1* csoportokban a *TP53*-mutáció prognosztikailag semleges, míg a *TET2/SGK1* szubtípusban szinte alig fordul elő az eltérés. Ehhez hasonlóan, a *MYC*-gén mutációinak jelenléte a *BCL2* csoportban eredményezett kedvezőtlenebb kórlefolyást.

Az NCI munkacsoport 2020-ban közölt tanulmányában hét szubtípusra egészítette ki a korábban definiált négy alcsoportot [25]. A Harvard munkacsoport 304 esetét és egy másik tanulmány 332 fős betegcsoportját [16] alapul véve egy bővített klasszifikációs modellt (LymphGen) hoztak létre, amely bárki számára online elérhető (<https://llmpp.nih.gov/lymphgen/index.php>). A korábban leírt MCD, BN2, N1 és EZB csoportok mellé az ST2, A53 és a „genetikailag kompozit limfóma” (eltérései alapján egyszerre legalább két csoportba besorolható) altípusokat határozták meg (1. ábra). Az új klasszifikációs

modell eredményeként a besorolható esetek százalékos aránya 16,5%-kal (53,4%-ról 63,1%-ra) emelkedett. A korábbi tanulmányukban nem osztályozható csoportba sorolt tumorok jelentős része mutációkat és/vagy deléciókat hordozott a *TP53*-génben, mely eseteket az új modellben az A53 nevű csoportba sorolták (aneuploidia + *TP53*-inaktiváció). Az új csoportban 55%-ban ABC és 40%-ban GCB-DLBCL esetek szerepelnek, valamint kedvezőtlen kimenetel jellemzi ezeket. Az eredeti tanulmányukban nem osztályozható alcsoportba tartozó minták további három gén (*SGK1*, *TET2* és a *P2RY8*) visszatérő, gyakran egymással párhuzamosan jelen lévő mutációit azonosították, melyeket az új ST2 alcsoportba soroltak, melyre jellemzőek a JAK/STAT szignalizációs út elemeinek mutációi. Az ide sorolt esetek döntő többsége csíracentrum-eredetű GCB-DLBCL. Az EZB csoportban prognosztikai szempontból két eltérő szubtípust különböztettek meg: a jobb túlélési mutatókkal rendelkező EZB *MYC*- és a kedvezőtlen prognózissal jellemezhető EZB *MYC*+ eseteket (3. táblázat). Az utóbbi kategóriába tartozó limfómák molekuláris háttér alapján a high-grade B-sejtes limfómának (DHL, THL), illetve a transzformált follikuláris limfómának felelnek meg.

Az új molekuláris DLBCL alcsoportok átfedései

Az elmúlt két év molekuláris genetikai tanulmányai lényegesen bővítették a DLBCL-lel kapcsolatos ismereteinket, így egy új klasszifikációs rendszernek lehetnek az



1. ábra. Wright és mtsai által kidolgozott DLBCL-klasszifikációs rendszer szemléltetésére szolgáló diagram. Az egyes körök a DLBCL szubtípusokat jelölik, minden csoport esetén feltüntettük, hogy a klasszifikált esetek (összes vizsgált eset 63,1%-a) hány százalékát adja az adott DLBCL szubtípus (a kör mérete az alcsoport gyakoriságával arányos). Az *x* tengely mentén a sejteredet-alapú klasszifikációval feleltettük meg az egyes új klasztereket, míg az *y* tengely mentén prognosztikus adatként az 5 éves OS (*overall survival*) százalékos arányát tüntettük fel (ABC-DLBCL – aktivált B-sejt-eredetű DLBCL; GCB-DLBCL – csíracentrum-eredetű DLBCL)

előfutárai, melynek segítségével a prognózis és az egyes terápiákra adott válasz pontosabban prediktálható [22–25]. Az újonnan kialakított csoportok között a *MYC*–EZB DLBCL-es esetek bizonyultak a legbiztosabb kimenetűnek (5 éves OS: 82%), emellett a prevalenciája is ennek a csoportnak a legmagasabb (17,6%) (1. ábra). Az *MYC*+ EZB esetek prognózisa lényegesen kedvezőtlenebb (5 éves OS: 48%), ebbe a kategóriába tartozik a *MYC*-transzlokáció pozitív és a DHL/THL esetek nagy része, így az MHG-DLBCL-ek és DHITsig+ DLBCL-ek is (3. táblázat). A két csoport elkülönítése azért is fontos, mert ezzel várhatóan elkülöníthetővé válhatnak a standard terápiára jól és rosszul reagáló GCB-DLBCL-es esetek. Az EZB csoportba tartozó esetekkel fed át a Harvard munkacsoport C3, illetve Lacy és mtsai BCL2 klasztere (3. táblázat). A molekuláris profil jellemző eltérései az *EP300*-, *KMT2D*-, *STAT6*-, *mTOR*-, *GNA13*-, *BCL2*-, *EZH2*-, *TNFRSF14*-, *CREBBP*-gének szomatikus mutációi. Számottevő hasonlóság fedezhető fel az EZB DLBCL és a follikuláris limfómák molekuláris hátterében, mely alapján feltételezhető, hogy a két entitás hasonló fejlődési fázisban lévő centrum germinativum-összejtőből ered, illetve felmerül, hogy az EZB DLBCL szubtípus egy része okkult vagy korábbi manifeszt FL-ből transzformálódott DLBCL. A jövőre nézve a csoport potenciális terápiás célpontjai az *EZH2*, a *BCL2* és a *PI3K* lehetnek. Az ST2 altípus kedvező prognózissal (5 éves OS: 81%), a C4 és a TET2/SGK1, illetve a SOCS1/SGK1 szubtípusoknak felelnek meg (3. táblázat). A csoportba tartozó esetek döntő többsége a COO alapján GCB-DLBCL-nek bizonyult. A csoport jellemző genetikai eltérései a *TET2*-, *P2RY8*-, *SGK1*-, *SOCS1*-, illetve egyes hisztion gének mutációi. A molekuláris hátter átfedésbe hozható a noduláris limfocita predomináns Hodgkin-limfómákéval, a szöveti hisztiocita gazdag B-sejtes limfómákéval, illetve a primer mediasztinális nagy B-sejtes limfómák esetén megfigyelttel [26]. Az ST2 csoport lehetséges molekuláris terápiás célpontjai a *PI3K* és a *JAK* jelátviteli útvonalak. A BN2 alcsoport sejteredet szempontjából heterogén (41% ABC-DLBCL, 40% *unclassified*, 19% GCB-DLBCL), az ötéves túlélés átlagosan 67% (3. táblázat). A csoport a C1 és NOTCH2 csoportokkal azonos genetikai eltérésekkel jellemezhető (mutációk a *BCL6*-, *NOTCH2*-, *CD70*-, *BCL10*-, *SPEN*-génekben), amelyhez hasonló molekuláris profil jellemzi a marginális zónalimfómákat is [25]. Ebben a csoportban az esetek mintegy egyötödében mutatható ki PD-L1/PD-L2-overexpresszió (a többi DLBCL-es csoportban ez az eltérés szinte egyáltalán nem fordul elő), melyek további terápiás célpontokként szolgálhatnak a jövőben. Az A53 szubtípusba döntően az ABC-DLBCL sejteredetű esetek tartoznak, prognózisuk jellemzően kedvezőtlen (5 éves OS: 63%) (3. táblázat). Az A53 szubtípus molekuláris jellemzőket tekintve a C2 csoporttal egyezik, a jövőbeni terápiában a BTK-gátló kezelés kulcsszerepet játszhat. A legrosszabb prognózissal az N1 csoport tagjai (5 éves OS: 27%), mely esetek sejteredet szempontjából ABC-DLBCL-hez

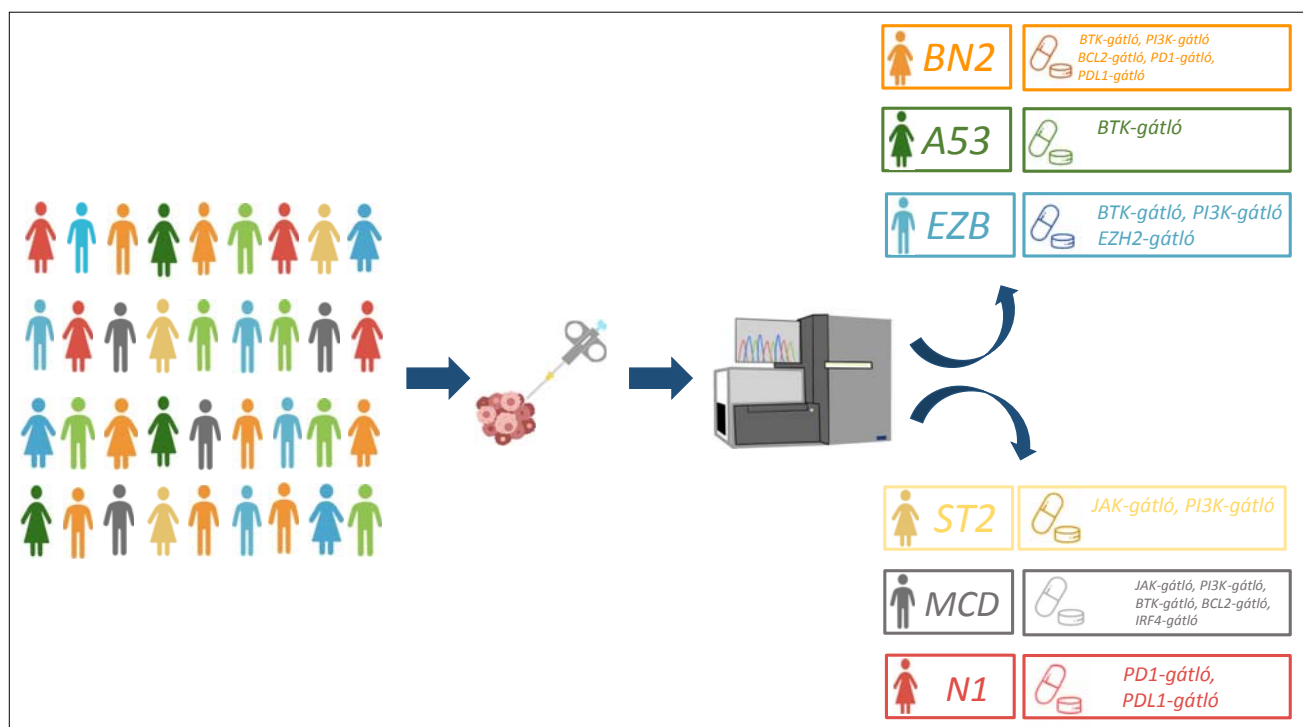
sorolhatók (3. táblázat). Relatív kis számú eset tartozik ebbe a csoportba, csak az NCI munkacsoport különítette el ezen eseteket önálló entitásként. A jellemző genetikai eltérések a *NOTCH1*-, *IRF2BP2*-, *BCOR*-, *IKBKB*-gének, ebből adódóan rokonság feltételezhető ezen DLBCL-es és a Richter-transzformáción átesett CLL-es esetek közt. A kedvezőtlen prognózis ellenére a jövőbeni potenciális terápiás célpont lehet a PD-1 és PD-L1. Az MCD esetek nagy része az ABC csoportba sorolható, mely kedvezőtlen túlélési mutatókkal rendelkezik (5 éves OS: 40%) (3. táblázat). *MYD88*-, *CD79B*-, *PIM1*-, *SPIB*-, *CDKN2A*-mutációk azonosíthatók, melyek hasonlóak a primer központi idegrendszeri limfómák és egyéb extranodális limfómák molekuláris eltéréseihez. A molekuláris hátter és a génexpressziós mintázat alapján feltételezhető, hogy a DEL-ek nagy része ebbe a csoportba tartozik. Az MCD DLBCL-es betegek személyre szabott terápiájában a jövőben szerepe lehet a BTK-, *PI3K*-, *BCL2*-, *JAK*- és *IRF4*-gátlóknak.

Összefoglalás

Az utóbbi évek kutatási eredményeinek köszönhetően jelentős előrelépés történt a DLBCL klinikai gyakorlatban is alkalmazható prognosztikus és prediktív felosztásának megteremtése irányában. Új prospektív, randomizált, multicentrikus tanulmányok fogják megadni a választ arra, hogy az egyes új DLBCL alcsoportokban igazolható-e szelektíven a célzott terápiák vagy intenzívebb kemoimmun-terápiás kombinációk előnye. Ezenfelül, a konvencionális kemoimmun-terápiákra jól reagáló csoportoknál, a toxicitás csökkentése érdekében szóba jöhet a kemoterápia dózisének redukciója, kedvező válasz esetén a kezelés deeszkálációja.

Az összefoglalóban ismertetett tanulmányok kezelés előtti, diagnosztikus DLBCL-mintákat vizsgáltak, ezért felvetődik, hogy az újonnan definiált alcsoportok relabáló/refrakter DLBCL esetén mennyire reprodukálhatók. A kezelés hatására bekövetkező, később a terápiás sikerelenséget előidéző dinamikus klonális változások vizsgálatára kézenfekvő eljárás lehet a folyadékbiopszia-alapú monitorozás, melynek segítségével r/rDLBCL esetén akár minimál invazív módon vizsgálható a betegek molekuláris profilja [27]. A 2019-es Amerikai Hematológus Társaság konferenciáján a Stanford Egyetem munkacsoportja mutatta be, hogy az újonnan kialakított DLBCL szubtípusok folyadék-biopsziás vizsgálattal is meghatározhatók, akár a diagnosztikus tumorbiopsziától függetlenül [28]. Ezen eljárás valódi klinikai hasznának validációja és bevezetése a mindennapi gyakorlatba azonban még várat magára.

Molekuláris genetikai és génexpressziós vizsgálattal az NCI munkacsoportnak a *de novo* DLBCL NOS esetek kétharmadát [22], a Harvard munkacsoportnak az esetek 96%-át [23], míg a cambridge-i munkacsoportnak az esetek 70%-át sikerült valamelyik genetikai alosztályba besorolni [24]. Megemlíthető, hogy a magasabb klasszi-



2. ábra. Az új klasszifikációs rendszerek kidolgozását elsősorban a személyre szabott daganatterápia iránti igény tette szükségessé. A folyamatbrán szemléltetjük, hogy a DLBCL betegpopuláció egy heterogén csoport, mely az egyes betegek DNS-mintáinak molekuláris biológiai analízise után pontosabb szubtípusokra osztható fel, ezáltal elképzelhető, hogy az adott csoportra jellemző molekuláris eltérések ismeretében hatékonyabb célzott terápiás ágens alkalmazható. Ezen terápiás vulnérabilitások gyakorlati tesztelése a közeljövőben várható

fikációs arány nem feltétlenül jelent sikeresebb osztályozási algoritmust, mivel például a Harvard munkacsoport magas klasszifikációs sikerét egy „megengedőbb”, kevésbé szigorú kritériumrendszer alkalmazása okozta (a Harvard munkacsoport algoritmus is csak az esetek 70%-át tudta nagy megbízhatósággal valamelyik klaszterbe [C1–C5] sorolni, az esetek további 26%-a bizonytalan esetként lett klasszifikálva [29]). Ezek alapján kiemelendő, hogy a DLBCL NOS esetek 20–30%-a az új molekuláris eredmények ellenére továbbra sem osztályozható. Felmerül, hogy ezen esetekben a nem kódoló genom, az epigenom, illetve a tumor-mikrokörnyezet vizsgálata segítheti a már meglévő altípusokba vagy új klaszterekbe történő besorolást [30].

DLBCL esetén a „rituximab érában” továbbra is a klinikai változókon alapuló nemzetközi prognosztikus index (IPI) bizonyult a legmegbízhatóbb prognosztikus mutatónak. Az új molekuláris eredmények fényében sem tűnik valószínűnek, hogy a klinikai jellemzők az elkövetkező években veszíteni fognak értékükből, sokkal inkább egy klinikai, morfológiai és molekuláris szempontokat is figyelembe vevő klasszifikációs és prediktív-prognosztikus rendszer megalkotása várható. Minden bizonnyal a célzott terápiák jövőbeni térhódítása mellett bizonyos indikációs megkötések is várhatók, például idős betegek esetén a célzott terápiák jellemző mellékhatás profilja limitálhatja ezen kezelések alkalmazhatóságát (például ibrutinibkezelés pitvarfibrilláló beteg esetén). Fiatal, jó prognózisú,

korai stádiumú betegcsoportnál felmerül az alkalmazott, rendszeresen jól működő standard terápiás vonalak további gyógyszerekkel történő kiegészítésének szükségessége mellett az kemoimmunterápia deeszkalációja, esetleg kemoterápiamentes kombinációkra történő váltása [14].

Belátható időn belül várható, hogy a WHO is egyre nagyobb mértékben fogja beemlíteni az új molekuláris genetikai eredményeket a DLBCL taxonómiába, melyek remélhetőleg nemcsak a betegek alcsoportba sorolásában és a prognózis meghatározásában lesznek a kezelőorvosok segítségére, hanem a legoptimálisabb terápia megválasztásában is (2. ábra).

Nyilatkozat: A cikk nem jelent meg más folyóiratban és nem áll egyéb publikáció alatt. A levelező szerző a szerzői útmutatót elolvasta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Anyagi támogatás: A közlemény az Innovációs és Technológiai Minisztérium Kooperatív Doktori Program doktori hallgatói ösztöndíj programjának Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alpból finanszírozott szakmai támogatásával készült (NKFIH KDP-1022882). A közlemény elkészülését támogatta továbbá az Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-20-5-SE-22 kódszámú pályázata, a SEMMELWEIS 250+ kiválósági PhD Ösztöndíja az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 pályázat keretében, a Semmelweis Tudományos és Innovációs Alap STIA-KFI

618306 69322 kódszámú pályázata, az NKFIH K21-137948 pályázata, az Emberi Erőforrások Minisztériumának Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja, a Semmelweis Egyetem Molekuláris Biológia tématerületi programja keretében, valamint az Európai Unió H2020 (SGA No. 739593) programja.

Szerzői munkamegosztás: K.L., N.Á.: a kézirat írása, ábrakészítés. B.B., B.Cs.: a kézirat javítása és véleményezése. A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Irodalom

- [1] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107: 265–276.
- [2] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800–1808. *Blood* 2018; 131: 587–588.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
- [4] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–511.
- [5] Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2018; 5: e609–e617.
- [6] Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* 2014; 166: 891–901.
- [7] Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014; 124: 2354–2361.
- [8] Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1790–1799.
- [9] Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMO DL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 649–662.
- [10] Younes A, Sehn LH, 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.
- [11] Nowakowski GS, Chiappella A, Witzig TE, et al. ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol.* 2016; 12: 1553–1563.
- [12] Zelenetz AD, Salles G, Mason KD, et al. Venetoclax plus R- or G-CHOP in non-Hodgkin lymphoma: results from the CAVALLI phase 1b trial. *Blood* 2019; 133: 1964–1976.
- [13] Morschhauser F, Feugier P, Flinn IW, et al. Venetoclax plus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) improves outcomes in BCL2-positive first-line diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): First safety, efficacy and biomarker analyses from the Phase II CAVALLI Study. *Blood* 2018; 132: 782–782.
- [14] Crombie JL, Armand P. Diffuse large B-cell lymphoma's new genomics: The bridge and the chasm. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 3565–3574.
- [15] Frosch ZAK, Landsburg DJ. Molecular risk stratification in aggressive B-cell lymphomas. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 2014–2017.
- [16] Ennishi D, Jiang A, Boyle M, et al. Double-hit gene expression signature defines a distinct subgroup of germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 190–201.
- [17] Hilton LK, Tang J, Ben-Neriah S, et al. The double-hit signature identifies double-hit diffuse large B-cell lymphoma with genetic events cryptic to FISH. *Blood* 2019; 134: 1528–1532.
- [18] Sha C, Barrans S, Cucco F, et al. Molecular high-grade B-Cell lymphoma: Defining a poor-risk group that requires different approaches to therapy. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 202–212.
- [19] Cucco F, Barrans S, Sha C, et al. Distinct genetic changes reveal evolutionary history and heterogeneous molecular grade of DLBCL with MYC/BCL2 double-hit. *Leukemia* 2020; 34: 1329–1341.
- [20] Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2313–2323.
- [21] Staiger AM, Altenbuchinger M, Ziepert M, et al. A novel lymphoma-associated macrophage interaction signature (LAMIS) provides robust risk prognostication in diffuse large B-cell lymphoma clinical trial cohorts of the DSHNHL. *Leukemia* 2020; 34: 543–552.
- [22] Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1396–1407.
- [23] Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018; 24: 679–690.
- [24] Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood* 2020; 135: 1759–1771.
- [25] Wright GW, Huang DW, Phelan JD, 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.
- [26] Morin RD, Scott DW. DLBCL subclassification: divide and conquer? *Blood* 2020; 135: 1722–1724.
- [27] Nagy Á, Bátaí B, Kiss L, et al. Folyadékiopszia-vizsgálatok alkalmazási lehetőségei az onkohematológiában. *Hematológia-Transzfuziológia* 2020; 53: 144.
- [28] Esfahani MS, Alig S, Kurtz DM, et al. Towards non-invasive classification of DLBCL genetic subtypes by Ctdna profiling. *Blood* 2019; 134: 551–551.
- [29] Chapuy B, Stewart C, Wood T, et al. Validation of the genetically-defined DLBCL subtypes and generation of a parsimonious probabilistic classifier. *Blood* 2019; 134: 920.
- [30] Ennishi D, Hsi ED, Steidl C, et al. Toward a new molecular taxonomy of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Discov.* 2020; 10: 1267–1281.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)