

Annika Pasanen, Leo Meriranta ja Sirpa Leppä

## B-solulymfoomien geenivirheiden kliininen merkitys

Lymfoomat eli imukudossyövät ovat monimuotoinen sairausryhmä. Niiden jakautuminen lukuisiin alaryhmiin on luonut painetta entistä yksityiskohtaisempaan diagnostiikkaan ja yksilöllistettyyn hoitoon. Vaikka yleisimpien B-solulähtöisten lymfoomien eli diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ja follikulaarisen lymfooman geneettiset ja molekyylipatologiset taustatekijät ovat tarkentuneet, ennustetta arvioidaan ja hoitovalintoja tehdään edelleen pitkälti kliinisten muuttujien perusteella. Uuden sukupolven sekvensointimenetelmien yleistymisen kliinisessä käytössä mahdollistaa tulevaisuudessa biologisiin ja geneettisiin riskitekijöihin perustuvan ennusteen arvioinnin ja hoidon. Tämän saavuttamiseksi tarvitaan sekä kattavaa perustutkimusta että eri tautien patogeenin huomioivia kliinisiä lääketutkimuksia.

Lymfoomat saavat alkunsa lymfosyytien eri kehitysvaiheista (1,2), ja lymfoomien alatyyppejä tunnetaan yli 70 (3,4). Lymfoomat on tavattu jakaa Hodgkinin lymfoomaan sekä B- ja T-soluisiin non-Hodgkin-lymfoomiin. Lähes 95 % on B-solulymfomia. Näistä yleisimpiä ovat diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma ja follikulaarinen lymfooma. Vuonna 2014 Suomessa sairastui diffuusiin suurisoluisen B-solulymfoomaan 618 ja follikulaariseen lymfoomaan 228 henkilöä (5).

B-solulymfoomiin kuuluu kliinisesti, geneettisesti ja molekyylipatologisesti moninaisia sairauksia, joista valtaosa on imusolmukkeiden itukesuksista lähtöisin. B-solulymfoomien perimä sisältää usein lukuisia geenivirheitä, kuten monistumia, häviämiä, uudelleenjärjestymiä ja pistemutaatioita, joiden johdosta muodostuvan proteiinin toiminta tai määrä on muuttunut syövän kasvulle suotuisalla tavalla (1).

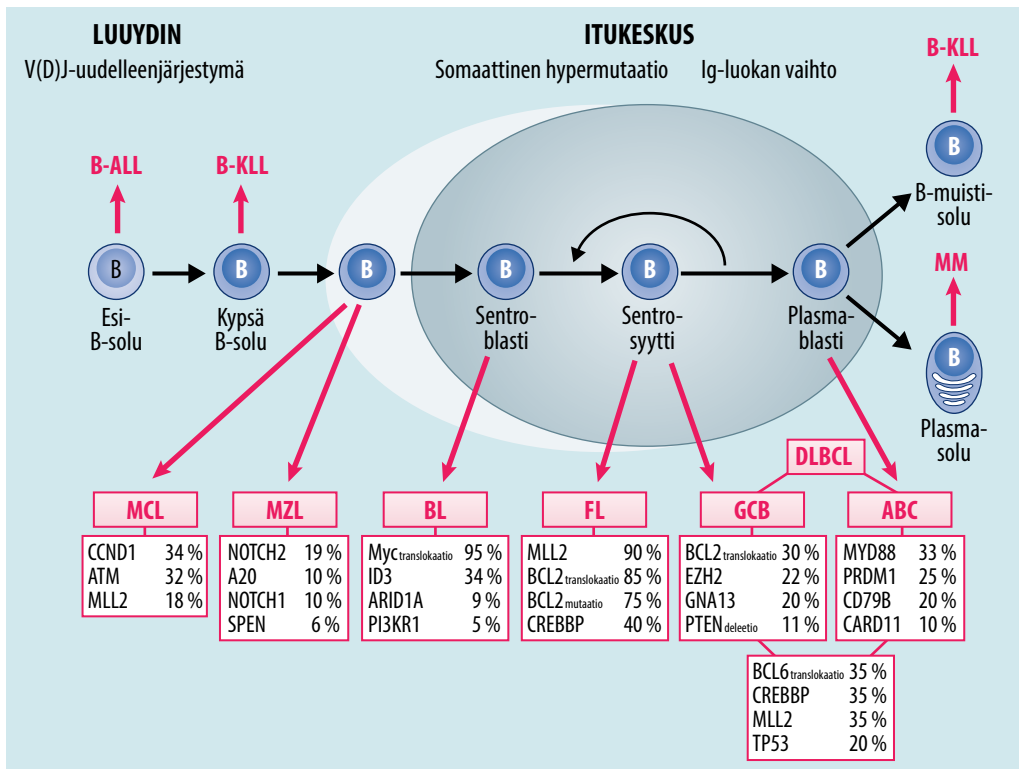
Uudet DNA-sekvensointimenetelmät ovat mahdollistaneet lymfoomien patogeenin taustalla olevien geenivirheiden tunnistamisen sekä täydentävien prognostisten ja predikttiivisten markkereiden ja uusien lääkehoitojen

kohteiden löytämisen. Lukuisissa tutkimuksissa onkin löydetty muun muassa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman perimästä mutaatioita sekä tunnetuissa että uusissa syöpägeneeissä. Ennusteen arvioinnin tai hoidon valinnan kannalta mutaatioiden merkitys on kuitenkin vielä epäselvä.

### Geenivirheet lymfoomien patogeenin taustalla

Lymfoomien mutaatiotaakka vastaa pitkälti karsinoomien keskimääräistä taakkaa (6). Eri lymfoomissa mutaatiot jakautuvat eri kohdegeneihin, ja yksittäisen lymfooman mutaatio-profiili on monimuotoinen (KUVA 1 ja TAULUKKO). Siten toistuvasti mutatoituneiden geenien tunnistaminen vaatii massiivisia sekvensointihankkeita.

B-solujen kypsymisessä olennaisessa osassa ovat B-solujen pinnalla oleva B-solureseptori ja sen immunoglobuliiniketjut. Näihin kohdistuvat geneettiset muutokset altistavat solut myös syövän kehittymiselle. Monet B-solulymfoomat näyttävät kuitenkin itukeskuksen B-solujen



**KUVA 1.** B-solun kypsyamisvaiheet ja niistä alkunsa saavat lymfoomat ja leukemiat. Laatikoissa luetellaan kullekin lymfooma- ja leukemiatyypille ominaisia mutaatioita ja niiden yleisyyksiä kussakin tautityypissä. ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, KLL = krooninen lymfaattinen leukemia, MCL = manttelisolulymfooma, MZL = marginaalivyöhykkeen lymfooma, BL = Burkittin lymfooma, FL = follikulaarinen lymfooma, DLBCL = diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, GCB = itukeskussoluperäinen B-solulymfooma, ABC = aktivoituneen B-solun kaltainen B-solulymfooma, MM = multipeli myelooma, V(D)J-udelleenjärjestymä = immunoglobuliinigeenin uudelleenjärjestymä

eri kehitysvaiheiden pahanlaatuisina vastineina (1). Normaalisissa itukeskusreaktioissa B-solun koneisto muokkaa immunoglobuliinigeeniä ja mahdollistaa vasta-aineluokan vaihdon. Koneisto tekee kuitenkin virheitä ja saa aikaan esisyöpägeenin mutaatioita ja uudelleenjärjestymiä (KUVA 1 ja TAULUKKO).

### Geenien lymfoomien uudelleenjärjestymät patogeneesissa

B-solujen jakautumista ja erilaistumista säätelevät monet signaalireitit, joiden toiminta kaapataan, kun solu muuttuu pahanlaatuiseksi. Eri B-solulymfoomille ominaisia ovat uudelleenjärjestymät, joissa geenien luontaa säätelevät alueet ovat siirtyneet syöpägeenin läheisyyteen, mikä johtaa syöpägeenin poikkeavaan ilmentymiseen.

Uudelleenjärjestymiä todetaan ennen kaikkea geneeissä, joiden yli-ilmentyminen johtaa lymfoomasolun kannalta suotuisaan selviytymis- ja kasvuun. Tällaisia geneejiä ovat esimerkiksi ohjelmoitua solukuolemaa estävä *BCL2*-syöpägeeni sekä geenien luunnan hiljentäjä *BCL6*. Näihin geneihin kohdistuvia uudelleenjärjestymiä on todettu erityisesti follikulaarisen lymfooman ja diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman yhteydessä (TAULUKKO). Myös solujen kasvuun ja jakautumiseen vaikuttavan *MYC*-syöpägeenin uudelleenjärjestymiä esiintyy useissa lymfoomissa, ja kyseinen uudelleenjärjestymä on Burkittin lymfooman diagnostinen kriteerikin (1,7). Edellä mainituissa geneeissä voidaan lisäksi todeta pistemutaatioita ja monistumia.

Joskus diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa tavataan *MYC:n*, *BCL2:n* ja *BCL6:n*

**TAULUKKO.** Tavallisimmat geenivirheet yleisimmissä B-solulymfoomissa kohdegeenien ja signaalireittien mukaisesti. Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooman alaryhmät geenien ilmentymisen perusteella: itukeskussoluperäinen (GCB), aktivoituneen B-solun kaltainen (ABC), ja primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (PMBCL).

	Toistuvat somaattiset mutaatiot	Uudelleenjärjestymät	Monistumat ja häviämät
Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma Yhteiset mutaatiot	Histoniasetyyli transferaasit (CREBBP↓/EP300↓) Histonimetyyli transferaasit (MLL2↓/MLL3↓) Immuunipuolustus (B2M↓, CD58↓) BCL6-signaali (MEF2B↑) Muut (FOXO1↓, TP53↓)	BCL6(3q27)	- CREBBP/EP300 - B2M - CD58 - TP53
Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma GCB-fenotyyppi	Histonimetyyli transferaasi (EZH2↑) Ohjelmoituneen solukuoleman esto (BCL2↑, MYC↑) BCL6-signaali (BCL6↑, FXB011↓) Galfa13-signaali (GNA13↓, SIPR2↓) Muut (TNFRSF14↓, SGK1↓)	BCL2: t(14;18) MYC: t(8;14)	+ 2p16 (REL) - PTEN + mir-17-92
Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma ABC-fenotyyppi	BCR- ja NFκB-signaali ketjut (CD79A/B↑, CARD11↑, TNFAIP3 (A20)↓, MYD88↑) Plasmasolujen erilaistumisen esto PRDM1 (BLIMP1)↓ Muut (BCL6↑, TP53↓)		+ BCL2 + SPIB - PRDM1 - TNFAIP3 (A20) - CDKN2A/2B
Primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (PMBCL)	NFκB-signaali reitti (TNFAIP3 (A20)↓) JAK-STAT-signaali reitti (SOCS1↓, STAT6↑) Immuunipuolustus (CIITA↓)	BCL6(3q27) CIITA(16p13)	+ JAK2/JMJD2C - TNFAIP3 (A20) + PDL1/PDL2
Folikulaarinen lymfooma	Histoniasetyyli transferaasit (EP300↓, CREBBP↓) Histonimetyyli transferaasit (EZH2↑, MLL2↓) Muut (TNFRSF14↓)	BCL2(t14;18)	- 1p36 - TNFRSF14

↑ = aktivoiva mutaatio, ↓ = estävä mutaatio, - = häviämä, + = monistuma tai kopiokäärä > 2

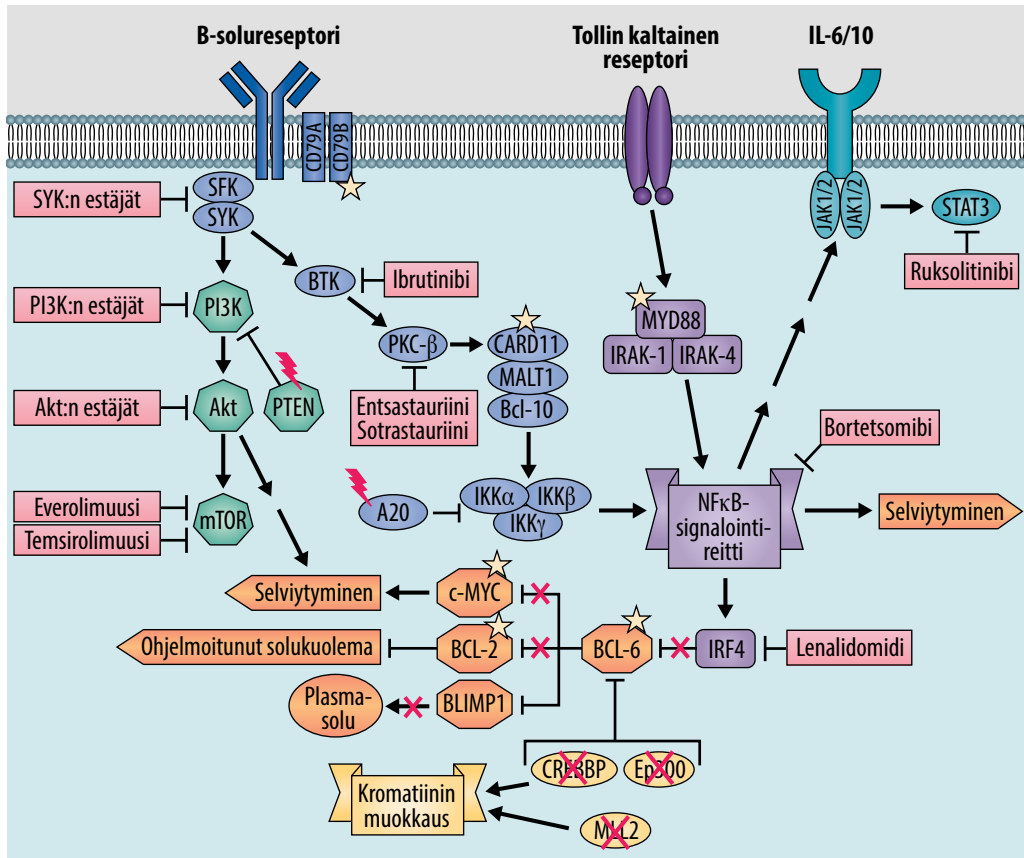
uudelleenjärjestymiä yhdessä. Tällöin puhutaan "double hit" (DH)- tai "triple hit" (TH) -lymfoomasta. Uudelleenjärjestyneet geenit ovat tyypillisimmin *MYC* ja *BCL2*. DH-lymfoomat ovat poikkeuksellisen aggressiivisia, ja niiden ennustekin on tavanomaista huonompi (7).

## B-solureseptori- ja NFκB-viestintä- reitteihin kohdistuvat mutaatiot

B-solureseptorin kautta tapahtuvalla solujen viestinnällä on merkittävä rooli B-lymfosyyttien itakeskusreaktiassa, ja se onkin yksi keskeisimmistä pahanlaatuisten lymfosyyttien kasvua ja selviytymistä edistävästä viestintäreiteistä (2). Kaskadi vie B-solureseptorista viestiä edelleen eteenpäin muun muassa MAPK-, PI3K-, ja NFκB-reiteille, jotka puolestaan edistävät normaalien ja pahanlaatuisten B-lymfosyyttien ja-

kautumista sekä eloonjäämistä (KUVA 2) (1,2).

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma voidaan jakaa geenien ilmentymisen perusteella kolmeen alaryhmään: itukeskussoluperäiseen (GCB), aktivoituneen B-solun kaltaiseen (ABC), ja primaariseen mediastinaaliseen B-solulymfoomaan (PMBCL). Näitä alaryhmiä yhdistävät osittain samat patogeneettiset piirteet, kuten *BCL6*:n poikkeava ilmentyminen sekä muutokset immuunipuolustuksessa, mutta myös alatyypille spesifisiä geneettisiä muutoksia tunnetaan (1). ABC-alatyypin patogeneesin taustalla on jatkuva NFκB-viestintäreitin aktiivisuus ja plasmasoluerilaistumisen estyminen. NFκB-reitin aktivoituminen voi tapahtua usean eri pistemutaation tai harvemmin muun geenivirheen pohjalta. Mutaatioita on todettu niin B-solureseptorireitin alkupäässä, esimerkiksi CD79B-proteiinissa, kuin NFκB-reittiä estä-



**KUVA 2.** Diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfomassa yleisimmin tavatut geenivirheet B-solureseptori- ja NFκB-signaalintireiteillä sekä epigeneettisissä säätelijöissä. Eri tekijöihin kohdistuvat lääkkeineet on merkitty punaisella pohjalla. Tähti = aktivoiva geenivirhe, punainen rasti tai salama = inaktivoiva geenivirhe

vässä A20-proteiinissakin (TAULUKKO ja KUVA 2) (1,8).

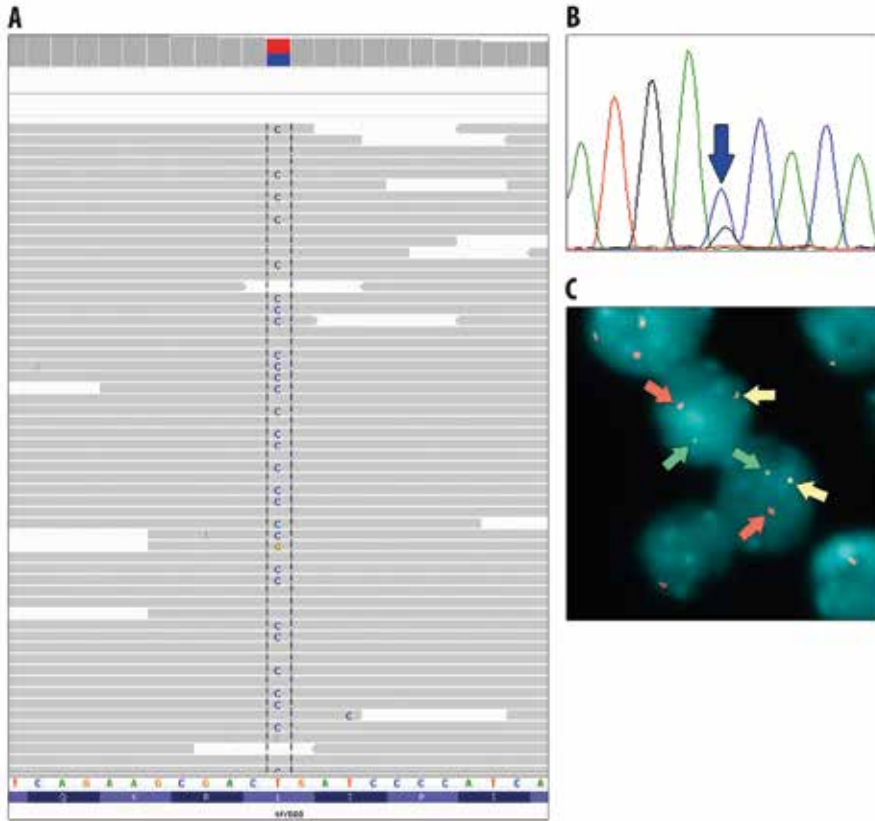
### Epigeneettisiin säätelijöihin kohdistuvat geenivirheet

Epigeneettiset tekijät säätelevät geenien luentaa muun muassa metyloimalla DNA:ta ja asetyloimalla kromatiinia pakkaavia histoneita. Epigeneettisiin säätelytekijöihin kohdistuvat mutaatiot ovat yleisimpiä mutaatiota lymfomassa, ja niitä tavataan etenkin GCB-alatyypin (itukeskussoluperäinen) diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfomassa ja follikulaarisessa lymfomassa (TAULUKKO) (8,9). Näiden pääasiassa inaktivoivien mutaatioiden on osoitettu olevan lymfoman kehityksen alkuaskeleita (8). Jotkin epigeneettiset tekijät toimivat kasvunrajoittajina, ja niitä inaktivoivat mutaatiot johtavat

syöväle suotuisiin epigeneettisiin muutoksiin ja poikkeavaan geenien ilmentymiseen. Esimerkiksi MLL2-metyylitransferaasin mutaatiot heikentävät sen entsyymiaktiivisuutta. Useiden epigeneettisiin säätelytekijöihin vaikuttavien lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta tutkitaan osana B-solusolulymfomien hoitoa.

### Muut yleiset geenivirheet lymfomien patogeneesissa

Galfa13-riippuvaisen reitin aktivoitumiseen johtavia mutaatioita on löydetty muun muassa GNA13- ja S1PR2-geeneistä GCB-alatyypisissä ja Burkittin lymfomassa (TAULUKKO). Muutokset mahdollistavat muun muassa lymfomasolujen siirtymisen itukeskuksen ulkopuolelle (1,8). Kromosomaalisen uudelleenjärjestymän lisäksi häiriintyneen BCL6-geenin



**KUVA 3. Lymfoomien geenivirheiden tunnistaminen.** A) *MYD88*-syöpägeenin aktivoivan L265P-pistemutauksen todentaminen uuden sukupolven sekvensointimenetelmällä. B) *DTX1*-geenin pistemutaatio tavanomaisella kapillaarisella sekvensoinnilla (Sanger). C) *BCL2*-syöpägeenin uudelleenjärjestymän osoittaminen fluoresenssimikroskopiolla (FISH). Keltainen signaali: normaali fuusiosignaali, punainen ja vihreä signaali: hajonnut fuusiosignaali, uudelleenjärjestymä

säätelyn taustalla voi olla aktivoivia mutaatioita sen ilmentymistä lisäävässä *MEF2B*-geenissä ja inaktivoivia mutaatioita *BCL6*-proteiinin hajoamiseen osallistuvassa *FXB11*-geenissä (1,9).

### Geenivirheiden käyttö diagnostiikassa

Lymfoomien diagnostiikka perustuu tavanomaisten morfologisten, immunohistokemiallisten ja sytogeneettisten analyyseihin lisäksi yhä enemmän myös molekyylogeneettisiin tutkimuksiin. Vaikka diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma voidaan geenien ilmentymisen perusteella luokitella ainakin kolmeen alaryhmään, ei ilmentymisprofiilin määrittäminen vielä ole kliinisessä käytössä, vaan alaryhmä pyritään diagnostiikassa tyypittämään immunohistokemiallisesti (10). Näin potilaat

saadaan jaetuksi GCB- ja ei-GCB-alaryhmiin, jotka osittain jäljittelevät ilmentymisprofiilien mukaisia alaryhmiä.

Lymfoomissa esiintyviä uudelleenjärjestymiä voidaan käyttää apuna diagnostiikassa etenkin Burkittin lymfooman yhteydessä, jossa *MYC*-syöpägeenin uudelleenjärjestymä immunoglobuliinigeenin viereen on taudille tyypillinen löydös (7). Myös muiden uudelleenjärjestymien tunnistamista voidaan käyttää apuna pahanlaatuisen taudin diagnostiikassa, mutta niiden avulla ei voida erottaa yhtä lymfoomatyyppejä toisesta luotettavasti.

Kiertävä kasvain-DNA (ctDNA) voi tulevaisuudessa olla tapa diagnosoida lymfooman varhainen uusiutuminen sekä valita yksilöllinen hoito potilaalle. Kiertävä kasvain-DNA on verenkierrossa olevaa kasvainsoluista vapautunutta DNA:ta, joka on lähtöisin potilaan kehon eri

## Ydinasiat

- ▶ Lymfoomat jakautuvat yli 70 alatyyppiin, joista yleisimpiä ovat diffuusi suurisolulinen B-solulymfooma ja follikulaarinen lymfooma.
- ▶ Lymfoomien ennustetta arvioidaan pääosin kliinisiin muuttujiin perustuvien riskipisteysten avulla.
- ▶ Useiden geenivirheiden vaikutus eri lymfoomien patogeneesiin tunnetaan hyvin, mutta niiden merkitys ennusteen arvioinnissa ja hoidon valinnassa on vielä epäselvä.
- ▶ Ennusteellinen merkitys tunnetaan parhaiten geenien uudelleenjärjestymien osalta.
- ▶ Esimerkiksi solun kasvuun vaikuttavan *MYC*-geenin uudelleenjärjestymä huonontaa useiden lymfoomien ennustetta.

puolilla olevista kasvaimista. Kiertävä kasvain-DNA tuo perinteistä kudoksenäytettä paremmin ilmi kasvaimen sisäisen sekä eri pesäkkeiden välisen heterogeenisuuden muun muassa mutaatioiden osalta (11). Lymfoomissa kiertävän kasvain-DNA:n määrän merkitystä on tutkittu etenkin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman seurannassa, jossa muun muassa immunoglobuliiniketjujen uudelleenjärjestymien on todettu ilmaantuvan plasmaan jopa 3,5 kuukautta ennen kuin taudin uusiutuminen on havaittavissa tietokonetomografiassa. c-*MYC*-uudelleenjärjestymien tai *TP53*-mutaatioita kantavien solukloonien määrän lisääntyminen voi viitata hoitoresistenssin kehittymiseen. Mutaatioiden avulla voidaan myös suunnitella kohdennettuja lääkehoitoja paremmin (12).

## Geenivirheiden käyttö ennusteen arvioinnissa

Lymfoomien ennusteen arvioinnissa käytetään apuna erilaisia kliinisiin muuttujiin perustuvia riskipisteityksiä, kuten IPI (International Prognostic Index), FLIPI (Follicular

Lymphoma International Prognostic Index) ja MIPI (Muntle Cell Lymphoma Prognostic Index), joiden avulla potilaat jaetaan ennusteeltaan erilaisiin ryhmiin. Kyseiset riskiluokitukset eivät kuitenkaan ota huomioon lymfoomien biologisia ominaisuuksia, minkä vuoksi ennustemalleja pyritään kehittämään. Esimerkiksi follikulaariseen lymfoomaan on kehitetty m7-FLIPI, joka ottaa kliinisten muuttujien lisäksi huomioon seitsemän kohdegeenin mutaatiostatuksen (13). Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman yhteydessä GCB-alatyypin potilailla on joidenkin tutkimuksien mukaan ABC-alatyypin potilaita parempi ennuste (9).

Mutaatioiden suuri määrä on vaikeuttanut ennusteellisesti merkittävien mutaatioiden tunnistamista. Osa mutaatioista on niin harvinaisia, ettei niiden merkittävyyttä ennusteelle voida luotettavasti arvioida. Todisteita *TP53:n*, *MYD88(L265P):n* ja *FOXO1:n* mutaatioiden ennusteellisesta vaikutuksesta on julkaistu, mutta aineistot ovat olleet pieniä ja heterogeenisiä ja validoinniltaan puutteellisia. Vielä vähemmän tiedetään näiden mutaatioiden toiminnallisesta merkityksestä ja mahdollisuudesta vaikuttaa niihin lääkeainein.

*MYC*-syöpägeenin uudelleenjärjestymät heikentävät lymfoomapotilaiden ennustetta, ja mikäli lymfoomasoluissa todetaan myös *BCL2*-syöpägeenin uudelleenjärjestymä eli kyseessä on DH-lymfooma, on ennuste erityisen huono. Myös *BCL2:n* ja *MYC:n* yli-ilmentyminen liittyy huonoon ennusteeseen (7).

## Geenivirheiden käyttö hoidon valinnassa

Valtaosa diffuusista suurisoluisesta B-solulymfoomaa sairastavista potilaista paranee pysyvästi sairaudestaan immunokemoterapialla, mutta noin 30–40 %:lla potilaista tauti uusiutuu. Yksi vaihtelevien hoitotulosten syy on todennäköisesti taudin heterogeenisuus. Siinä missä aggressiivisten lymfoomien, kuten diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, hoidon tavoite on paraneminen, on indolenttien lymfoomien, kuten follikulaarisen lymfooman, hoidon tavoitteena oireettomuus ja taudin mahdollisimman pitkä remissio.

Vaikka useat 2010-luvulla tehdyt tutkimukset ovat selvittäneet B-solulymfomien patogeneesia, löydösten merkitys hoidon valinnassa on vielä epäselvä. Kliinisessä käytössä ei vielä ole paneeleita, joilla potilaiden taudin mutaatioprofilia voitaisiin selvittää. Kohdennetun hoidon osalta mahdolliset hoitotulosta ennustavat tekijät olisivat tärkeitä. Valitettavasti tällaisia tekijöitä ei vielä ole kliinisessä käytössä. DH- ja TH-lymfomien osalta huonon ennusteen on arvioitu liittyvän solunsalpaajahoidolle resistenttiin taudinkuvaan, ja näihin lymfoomiin tutkitaankin tavanomaista hoitoa intensiivisempiä hoitomuotoja. Myös uusien kohdennettujen hoitojen asemaa selvitetään: esimerkiksi BCL2:n estäjä venetoklaksilla on saavutettu varhaisvaiheen tutkimuksessa hyviä hoitovasteita erityisesti kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavien potilaiden hoidossa (14).

B-solureseptorireitin merkitys useiden lymfomien patogeneesissä on herättänyt mielenkiintoa hoidon kohdistamiseen reitin eri tekijöihin (KUVA 2). ABC-alatyypin soluissa NFκB-reitin geneettinen tai lääkkeellinen inaktivaatio johtaa solujen kuolemaan in vitro (9). Se, millä herkkyydellä ABC-alatyypin lymfooma reagoi NFκB- ja B-solureseptorireitin eri tekijöihin kohdistuvaan estoon, riippuu ainakin osin siitä, millaisia näihin reitteihin kohdistuvia mutaatioita kulloisessakin ABC-alatyypin solukossa on. Mikäli aktivoiva mutaatio kohdistuu signaalintireitillä alavirtaan, ei sen yläpuolella olevan kinaasin esto tehoa (15). Toisaalta kyseisiä reittejä aktivoivan mutaation olemassaolo ei aina ole hoidon tehon edellytys, koska niin sanottujen villin tyypin kasvainten hoidossakin on saatu vastetta estämällä B-solureseptorireittiä. B-solureseptorireitin Brutonin tyrosiini-kinnaasia (BTK) estävällä ibrutinibilla on saatu

kliinistä tehoa erityisesti manttelisolulymfooman hoidossa (16). Muita B-solureseptori- ja NFκB-reittiä estäviä lääkkeitä tutkitaan useissa tutkimuksissa erilaisina yhdistelminä, ja muun muassa lenalidomidilla ja bortetso-mibilla on saatu lupaavia tuloksia erityisesti manttelisolulymfooman hoidossa (15,17).

## Lopuksi

Molekyylipatologisista ja geneettisistä tutkimuksista on saatu viime vuosina kattavasti tietoa lymfomien patogeneesistä taustasta. Valitettavasti näiden löydösten kliininen merkitys on edelleen osittain epäselvä, eikä hoidon tarkempaan valintaan ohjaavia biologisia muuttujia tunneta kuin muutamia. Biologisia ja geneettisiä riskitekijöitä huomioivia kliinisiä tutkimuksia on jo suunnitteilla. Näihin lukeutuu Suomessakin käynnistytävä BIO-CHIC-tutkimus, jossa biologisten muuttujien (*MYC*, *TP53*, *BCL2*, *CD5*) perusteella potilaat, joiden tautiin liittyy suuri riski, ohjautuvat tavanomaista hoitoa intensiivisempään hoito-ohjelmaan. Tutkimuksen avulla pyritään saamaan tietoa siitä, voidaanko biologisten tekijöiden perusteella arvioitu huono ennuste ainakin osittain kumota tehokkaammalla hoidolla. ■

**ANNIKA PASANEN, LT, erikoislääkäri, kliininen opettaja**  
**LEO MERIRANTA, LK**

**SIRPA LEPPÄ, professori, osastonyliääkäri**

HYKS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto,  
tutkimusohjelmayksikkö

### SIDONNAISUUDET

**Annika Pasanen:** Asiantuntijapalkkio (Janssen-Cilag), luontopalkkio (Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Novartis, Takeda, Eli Lilly)

**Leo Meriranta:** Ei sidonnaisuuksia

**Sirpa Leppä:** Asiantuntijapalkkio (CTI Life Sciences, Gilead, Janssen, Roche, Takeda), luontopalkkio (Janssen, Mundipharma, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Mundipharma, Roche, Takeda)

### SUMMARY

#### Clinical significance of gene defects in B-cell lymphomas

Lymphomas are a heterogeneous group of malignant diseases. Identification of sub-groups has created pressure for a more detailed diagnosis and individualized treatment. Although the underlying genetic and molecular pathologic factors of the most common B-cell derived lymphomas, i.e. diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma, have become more accurate, prognosis is evaluated and treatment options still selected mainly on the basis of clinical variables. In the future, new generation sequencing methods that are becoming more common in clinical practice will allow the assessment of prognosis and treatment on the basis of biologic and genetic risk factors. To achieve this both comprehensive basic research and clinical drug trials taking the pathogenesis of different diseases into consideration are required.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Basso K, Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol* 2015;15:172–84.
2. Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:229–43.
3. Jyrkkö S, Karjalainen-Lindsberg ML, Malila N, Leppä S. Lymfoomien luokitus tarkentuu. *Suom Lääkäril* 2016;34:2038–42.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, ym. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375–90.
5. Kaikki syövästä [verkkosivu]. Suomen Syöpäjärjestöt. [www.cancer.fi](http://www.cancer.fi).
6. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, ym. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21.
7. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. *Lancet Oncol* 2015;16:e555–67.
8. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2015;52:67–76.
9. Lunning MA, Green MR. Mutation of chromatin modifiers; an emerging hallmark of germinal center B-cell lymphomas. *Blood Cancer J* 2015;5:e361.
10. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, ym. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275–82.
11. Isomursu A, Kononen J, Kuopio T. Verenkierron solunulkoinen DNA syövän merkkiaineena. *Duodecim* 2015;131:424–32.
12. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Dynamic monitoring of circulating tumor DNA in non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;127:3127–32.
13. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, ym. 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. *Lancet Oncol* 2015;16:1111–22.
14. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, ym. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311–22.
15. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:12–23.
16. Wang ML, Rule S, Martin P, ym. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.
17. Witzig TE, Nowakowski GS, Habermann TM, ym. A comprehensive review of lenalidomide therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26:1667–77.