



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinicopathologic and genetic features of primary cutaneous B-cell lymphoma

Hoefnagel, J.J.

Citation

Hoefnagel, J. J. (2007, January 11). *Clinicopathologic and genetic features of primary cutaneous B-cell lymphoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/8769>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/8769>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Cutane lymfomen zijn een heterogene groep non-Hodgkin lymfomen die zich primair of secundair in de huid kunnen presenteren. De term primair cutaan lymfoom wordt gereserveerd voor lymfomen die primair in de huid ontstaan en waarbij op moment van diagnose geen aanwijzingen gevonden worden voor extracutane lokalisaties. De incidentie van primair cutane lymfomen wordt geschat op 1 per 100 000 individuen per jaar. Primair cutane lymfomen verschillen in klinisch gedrag en in prognose vaak van histologisch overeenkomstige nodale lymfomen met secundaire huidlokalisaties. Om die reden worden primair cutane lymfomen door recente classificatiesystemen voor maligne lymfomen, zoals de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en World Health Organization (WHO) classificaties, als aparte entiteiten beschouwd. Binnen de primair cutane lymfomen kunnen twee hoofdgroepen onderscheiden worden: de primair cutane T-cel lymfomen (CTCL) en de primair cutane B-cel lymfomen (CBCL). Ongeveer 20-25% van alle primair cutane lymfomen zijn CBCL. In het algemeen worden B-cel lymfomen benoemd naar de morfologie van de tumorcellen, waaraan soms direct een ontwikkelingsstadium van normale B-cellen gekoppeld kan worden. Volgens de in Nederland toegepaste EORTC-classificatie kunnen 3 typen CBCL onderscheiden worden: het primair cutaan immunocytoom of marginale zone B-cel lymfoom (PCI/PCMZL), het primair cutaan follikelcentrumcel lymfoom (PCFCCL) en het primair cutaan grootcellig B-cel lymfoom van het been (PCBCL-been).

Het **PCI/PCMZL** presenteert zich klinisch als solitaire of multipale papels, plaques of nodi, meestal gelokaliseerd op de extremiteiten. Histopathologisch wordt een nodulair of diffuus infiltraat gezien bestaande uit kleine B-cellen waaronder marginale zone cellen, lymfoplasmacytoïde cellen en plasmacellen, die een monotypische intracytoplasmatische aankleuring tonen van een van de lichte ketens van immunoglobulinen. Deze lymfomen hebben een uitstekende prognose met een 5-jaars overleving van bijna 100%. Het **PCFCCL** presenteert zich in het algemeen met solitaire of gegroepeerde tumoren op de romp of op het behaarde hoofd. Histopathologisch toont het PCFCCL een diffuus of (deels) folliculair opgebouwd infiltraat bestaande uit centrocyten (kleine en grote gekleefde follikelcentrumcellen) en wisselende aantallen centroblasten (grote niet-gekleefde follikelcentrumcellen). Cutane recidieven worden bij 20% van de patiënten waargenomen, maar extracutane disseminatie is zeldzaam. Ongeacht het histologisch groeipatroon (folliculair of diffuus), het aantal centroblasten of het aantal huidafwijkingen hebben PCFCCL een zeer goede prognose met een 5-jaars overleving van meer dan 95%. Bij patiënten met solitaire of gegroepeerde huidafwijkingen is radiotherapie de behandeling van eerste keus.

Al in de eerste publicaties over PCFCCL werd op-

gemerkt dat een subgroep van met name oudere, veelal vrouwelijke patiënten met lymfoomlokalisaties op één of beide benen een aanzienlijk slechter klinisch beloop had. Deze patiënten ontwikkelden frequent extracutane lokalisaties en overleden vaak aan de gevolgen van het lymfoom. Deze observaties werden door vervolgstudies bevestigd en in 1997 werd het **PCLBCL-been** als aparte entiteit opgenomen in de EORTC classificatie. Het PCLBCL-been presenteert zich klassiek met één of vaak multipale paarsrode tumoren op de benen. In vergelijking met patiënten met een PCFCCL, hebben patiënten met een PCLBCL-been een ongunstigere prognose met een 5-jaars overleving van slechts 50%. Om deze reden worden deze patiënten evenals patiënten met een systemisch diffuus grootcellig B-cel lymfoom met chemotherapie behandeld.

Terwijl er tussen de EORTC en WHO classificatiesystemen consensus is over de classificatie van CTCL, bestaan aanzienlijke discrepanties met betrekking tot de indeling en terminologie van CBCL. Deze verschillen zijn niet alleen semantisch van aard, maar hebben ook belangrijke klinische consequenties. Classificatie van CBCL in specifieke diagnostische categorieën met een gunstige dan wel ongunstige prognose bepaalt de keus tussen een agressieve dan wel minder agressieve therapie. Eén van de belangrijkste onderwerpen van discussie werd gevormd door het onderscheid tussen het PCFCCL en het PCLBCL-been zoals gedefinieerd in de EORTC classificatie. De veronderstelling dat de prognose van een lymfoom primair bepaald zou worden door de lokalisatie van de huidafwijkingen op het lichaam werd door sommigen in twijfel getrokken. Aangezien deze onderverdeling van primair cutane grootcellige lymfomen binnen de WHO-classificatie niet gemaakt werd, werden als gevolg ook de meeste patiënten met een PCFCCL met agressieve therapie (combinatie chemotherapie) behandeld in plaats van met een minder agressieve therapie zoals radiotherapie.

Het ontbreken van consensus tussen beide classificatiesystemen met betrekking tot de indeling en definitie van de verschillende typen CBCL vormde een belangrijk uitgangspunt voor deze dissertatie. Het voornaamste doel van de studies beschreven in dit proefschrift was de totstandkoming van een betere definitie van de verschillende typen CBCL, waarbij zowel de klinische en histopathologische als de genetische eigenschappen van de verschillende CBCL onderzocht en in kaart gebracht werden. Additionele doelstellingen waren het identificeren van nieuwe diagnostische en prognostische markers, alsmede het verkrijgen van een beter inzicht in de moleculaire mechanismen die aan het ontstaan van deze lymfomen ten grondslag liggen.

Een belangrijk onderwerp van discussie tussen vertegenwoordigers van de EORTC en de WHO classificatie

werd gevormd door de EORTC term 'primair cutaan follikelcentrumcel lymfoom', welke gelijkenis toont met de WHO term folliculair lymfoom, maar anders wordt gedefinieerd. De term PCFCCL verwijst naar CBCL bestaande uit cellen met de morfologie van follikelcentrumcellen, centrocyten en centroblasten, zoals deze gevonden worden in kiemcentra van lymfklieren. In tegenstelling tot de nodale folliculaire lymfomen toonden PCFCCL meestal een diffuus groeipatroon, terwijl een (deels) folliculair groeipatroon zoals per definitie in folliculaire lymfomen werd waargenomen, slechts zelden voorkwam. Aangezien er geen prognostische verschillen werden geobserveerd tussen PCFCCL met overwegend centroblasten dan wel overwegend centrocyten, werd de overkoepelende term PCFCCL geprefereerd. Daarnaast bleken ook andere 'hallmarks' van het folliculaire lymfoom, zoals Bcl-2 eiwit expressie en de aanwezigheid van een chromosomale translocatie t(14;18), te ontbreken in PCFCCL, waardoor de folliculaire origine van PCFCCL verder in twijfel werd getrokken. Er werd zelfs gesuggereerd dat de PCFCCL in feite PCMZL zouden zijn.

In **hoofdstuk 2** werden de 3 typen CBCL, pseudo B-cel lymfomen en huidlokalisaties van folliculaire lymfomen onderzocht op de expressie van het anti-apoptotische eiwit Bcl-2 en de follikelcentrumcelmarkers Bcl-6 en CD10 middels immunohistochemie. Het doel van deze studie was om de tumorcellen van PCFCCL beter te definiëren en daarnaast om te onderzoeken of Bcl-2, Bcl-6 en CD10, markers die normaal door nodale folliculaire lymfomen tot expressie worden gebracht, diagnostische betekenis hebben bij cutane B-cel lymfoproliferatieve aandoeningen. De resultaten toonden verschillende expressiepatronen van de markers Bcl-2, Bcl-6 en CD10 bij de 5 groepen, welke binnen de afzonderlijke groepen zeer consistent waren. De 24 PCFCCL toonden een Bcl-2-/Bcl-6+/CD10- immunofenotype, de 14 PCMZL een Bcl-2+/Bcl-6-/CD10- immunofenotype, de 19 PCBCL-been een Bcl-2+/Bcl-6+/CD10- immunofenotype, de 6 pseudo B-cellymfomen een Bcl-2-/Bcl-6+/CD10+ immunofenotype en de 3 secundair cutane folliculaire lymfomen een Bcl-2+/Bcl-6+/CD10+ immunofenotype.

Ten eerste ondersteunen deze bevindingen de veronderstelde follikelcentrumcel origine van PCFCCL, gezien de consistente aanwezigheid van follikelcentrumcelmarker Bcl-6. Daarnaast kunnen op basis van deze resultaten de markers Bcl-2, Bcl-6 en CD10 als waardevolle diagnostische hulpmiddelen beschouwd worden bij het onderscheid tussen de verschillende cutane B-cel lymfoproliferatieve aandoeningen. In het bijzonder is dit het geval bij de differentiaal diagnose tussen het PCFCCL en het PCMZL, aangezien het onderscheid tussen deze entiteiten in sommige gevallen moeilijk kan zijn.

Volgens de eerste studies naar het PCMZL kenmerkt dit

type CBCL zich door een indolent klinisch beloop en een uitstekende prognose. PCMZL zouden de neiging hebben om te recidiveren in de huid, maar zeer zelden uitbreiden naar extracutane lokalisaties. In enkele recente studies werd echter frequenter extracutane disseminatie gerapporteerd. Daarnaast is de optimale behandeling van patiënten met een PCMZL, met name in geval van multifocale huidafwijkingen en het frequent optreden van cutane recidieven, niet goed bekend. Deze feiten vormden de achtergrond voor de retrospectieve studie beschreven in **hoofdstuk 3**, waarbij de klinische en therapeutische kenmerken van 50 patiënten met een PCMZL en een minimale follow-up duur van een jaar in kaart werden gebracht.

Ongeveer eenderde van de patiënten presenteerde zich met een solitaire of gelokaliseerde afwijking, maar bij tweederde van de patiënten was er sprake van multifocale huidafwijkingen. De huidafwijkingen waren meestal gelokaliseerd op de romp, op de extremiteiten of hadden een gegeneraliseerde distributie. Na initiële therapie, variërend van een expectatief beleid tot combinatiechemotherapie, werd een complete remissie bereikt in 80% van de patiënten. De helft van deze patiënten ontwikkelde een of meer cutane recidieven, waarbij patiënten met multifocale huidafwijkingen veel frequenter een recidief ontwikkelden dan patiënten met een solitaire huidafwijking. Er werd geen verband gevonden tussen het type initiële therapie en de kans op een recidief. Extracutane disseminatie in de vorm van lymfklierlokalisaties trad zelden op, in slechts 2 van de 50 patiënten, en leidde vooralsnog niet tot sterfte.

Deze resultaten bevestigen het indolente beloop en de uitstekende prognose van PCMZL. Gestandaardiseerde richtlijnen voor behandeling van het PCMZL ontbreken op dit moment. Aangezien bij de helft van de patiënten na complete remissie geen recidief optrad, is behandeling van de primaire tumor in alle gevallen geïndiceerd. In geval van solitaire of gegroepeerde huidafwijkingen is lokale radiotherapie of excisie de behandeling van eerste keus. Bij patiënten met multifocale huidafwijkingen kan chloorambucil (Leukeran®) een geschikte therapeutische optie zijn. Zowel bij de behandeling van primaire tumoren als van cutane recidieven geldt dat er een goede balans gezocht moet worden tussen het uitermate gunstige beloop van dit type CBCL en de kans op mogelijk ernstige bijwerkingen van de ingestelde therapie.

PCMZL maken deel uit van de bredere categorie van de extranodale marginale zone B-cel lymfomen of MALT (mucosa-geassocieerd lymfoid weefsel)-lymfomen. Deze lymfomen kunnen in verschillende organen ontstaan, waaronder de maag, dunne darm, speekselklieren, longen, schildklier, oculaire adnexen en de huid. Ondanks deze verschillende lokalisaties wijzen overeenkomsten in klinische en histopathologische eigenschappen op een ge-

meenschappelijke pathogenese. De mogelijke associatie tussen het ontstaan van deze lymfomen en het bestaan van een chronische infectie, zoals bijvoorbeeld de relatie tussen een *Helicobacter pylori* infectie en het MALT-lymfoom van de maag, lijkt een belangrijk overeenkomstig pathogenetisch mechanisme te zijn. In de studie beschreven in hoofdstuk 3 werd bij 20% van de patiënten met een PCMZL een associatie met een *Borrelia burgdorferi* infectie gevonden. Recent zijn bij verschillende MALT-lymfomen een aantal nieuwe chromosomale translocaties aangetoond, waarbij er een relatie lijkt te bestaan tussen het voorkomen van een specifieke translocatie en de lokalisatie van het lymfoom. In de studie beschreven in **hoofdstuk 4** werd de incidentie van deze MALT-lymfoom-specifieke chromosomale translocaties onderzocht in 12 PCMZL met behulp van fluorescentie *in situ* hybridisatie (FISH) analyse.

De resultaten van deze analyse toonden in 3 van de 12 PCMZL de aanwezigheid aan van de chromosomale translocatie t(14;18)(q32;q21), waarbij het MALT1 gen naast het IGH gen wordt geplaatst. De chromosomale translocaties t(11;18) en t(1;14) werden in geen van de PCMZL gevonden. Daarnaast werd in 3 PCMZL een numerieke chromosomale afwijking gevonden: een trisomie 18 werd in 2 gevallen gedetecteerd en één van de PCMZL met een t(14;18) toonde daarnaast ook een trisomie 3. De aanwezigheid van een numerieke of structurele chromosomale afwijking correleerde niet met klinische parameters zoals prognose, response op therapie, of de aanwezigheid van antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi*. Opvallend hadden de tumorcellen van alle PCMZL met een t(14;18) een overwegend monocytoid morfologie, maar een relatie tussen chromosomale afwijkingen en blastaire transformatie van tumoren werd niet gevonden.

De identificatie van een MALT-lymfoom-specifieke chromosomale translocatie in een aantal PCMZL brengt niet alleen de genetische defecten van dit lymfoom in kaart, maar ondersteunt daarnaast dat PCMZL beschouwd dienen te worden als onderdeel van de extranodale MALT-lymfomen, gezien het bestaan van zowel klinische en histopathologische gelijkenis als overeenkomsten in genetische afwijkingen.

De meerderheid van de CBCL zijn diffuse grootcellige B-cel lymfomen. In de EORTC classificatie worden twee typen primair cutane grootcellige B-cel lymfomen onderscheiden: het PCFCL en het PCLBCL-been. Onderscheid tussen deze twee groepen is van belang, omdat beide lymfomen een verschillende prognose hebben en op een andere wijze behandeld dienen te worden. In **hoofdstuk 5** wordt het genexpressieprofiel onderzocht van 21 primair cutane grootcellige B-cel lymfomen, waaronder 8 PCFCL en 13 PCLBCL-been, door middel van oligonucleotide microarray analyse. Met behulp van microar-

rays ("DNA-chips") kan de expressie van duizenden genen tegelijk geanalyseerd worden. Onder andere kunnen de volgende twee vormen van analyse worden toegepast: niet-gesuperviseerde hiërarchische clustering en gesuperviseerde clustering. Niet-gesuperviseerde hiërarchische clustering betreft een statistische methode waarbij genexpressieprofielen geanalyseerd worden door middel van patroonherkende algoritmen, waardoor subgroepen met een overeenkomstig genexpressieprofiel kunnen worden geïdentificeerd. Gesuperviseerde clustering houdt in dat de samples eerst op basis van bijvoorbeeld klinische gegevens gecategoriseerd worden, waarna de meest discriminerende genen tussen de groepen kunnen worden berekend.

Genexpressie analyse door middel van niet-gesuperviseerde hiërarchische clustering op basis van 7450 B-cel geassocieerde genen classificeerde 21 primair cutane grootcellige B-cel lymfomen in twee verschillende subgroepen, bestaande uit de 8 PCFCL en de 13 PCLBCL-been, hetgeen exact overeenkomt met de indeling van deze lymfomen volgens de EORTC classificatie. Na toepassing van gesuperviseerde clustering werden 71 meest discriminerende genen gevonden tussen PCFCL en PCLBCL-been. Van deze 71 genen kwamen er 48 genen verhoogd tot expressie in de PCLBCL-been en 23 verhoogd tot expressie in de PCFCL. Tot de genen die verhoogd tot expressie werden gebracht in de PCLBCL-been, behoorden de proto-oncogenen PIM1, PIM2 en C-MYC, de transcriptiefactoren MUM1/IRF4 en OCT2 en diverse genen geassocieerd met cellulaire proliferatie. Middels kwantitatieve polymerase kettingreactie (PCR) analyse en immunohistochemie werd de verhoogde expressie van deze genen bevestigd. De proto-oncogenen PIM1, PIM2 en C-MYC spelen mogelijk een rol in de pathogenese van het PCLBCL-been. Tot slot werd de expressie onderzocht van de meest discriminerende genen tussen twee subgroepen nodale diffuus grootcellige B-cel lymfomen in de 21 primair cutane grootcellige B-cel lymfomen. De resultaten toonden duidelijke overeenkomsten tussen de genexpressieprofielen van PCLBCL-been en de subgroep met een ongunstige prognose ('ABC-type') enerzijds en tussen de genexpressieprofielen van PCFCL en de subgroep met een gunstige prognose ('GCB-type') anderzijds.

Concluderend kan gesteld worden dat de verschillende genexpressieprofielen van het PCLBCL-been en PCFCL een moleculair genetische ondersteuning vormen voor de onderverdeling van primair cutane grootcellige B-cel lymfomen zoals gedefinieerd in de EORTC classificatie. Daarnaast wijzen deze resultaten op de betrokkenheid van verschillende pathogenetische mechanismen in het ontstaan van beide typen CBCL.

In de studie beschreven in **hoofdstuk 6** werd het onderzoek naar chromosomale afwijkingen bij primair cutane

grootcellige B-cel lymfomen voortgezet met behulp van een andere recent ontwikkelde moleculair genetische techniek. Door middel van array-gebaseerde comparatieve genomische hybridisatie (array-gebaseerde CGH) analyse is het mogelijk om het bestaan van numerieke chromosomale afwijkingen, zoals amplificaties en deleties van focale chromosomale regio's, in het gehele genoom met een hoge resolutie te identificeren. Naast het verder in kaart brengen van genetische afwijkingen bij primair cutane grootcellige B-cel lymfomen, had de studie specifiek tot doel om verschillen te identificeren tussen PCLBCL-been met een goede en een slechte prognose.

Er werden 19 PCFCL geanalyseerd en 12 PCLBCL-been, waarvan 7 patiënten waren overleden ten gevolge van het lymfoom en de overige 5 patiënten nog met of zonder ziekteverschijnselen in leven waren. De belangrijkste genetische afwijkingen bij de PCFCL waren een amplificatie op het 2p16.1 locus (63% van de patiënten) en een deletie van chromosoom 14q32.33 (68% van de patiënten). Met behulp van FISH analyse werd bij de patiënten met een amplificatie op het 2p16.1 locus een amplificatie van het oncogen c-REL geïdentificeerd. Bij het PCLBCL-been was de belangrijkste bevinding een deletie van een kleine regio op chromosoom 9p21.3, waar onder andere de tumorsuppressorgen CDKN2A en CDKN2B gelegen zijn. Deze afwijking werd gevonden bij 5 van de 12 patiënten met een PCLBCL-been, die allen overleden waren aan de gevolgen van het lymfoom. In de overige 2 PCLBCL-been patiënten die overleden waren aan het lymfoom bleek het CDKN2A gen geïnactiveerd te zijn als gevolg van DNA methylatie. Verder werd in PCLBCL-been een amplificatie van 18q21.31-q21.33, het locus van de BCL2 en MALT1 genen, gedetecteerd bij 67% van de patiënten.

De resultaten van deze studie tonen het bestaan van verschillende chromosomale afwijkingen bij PCFCL en PCLBCL-been, hetgeen het onderscheid tussen beide typen CBCL verder ondersteunt. Daarnaast lijkt inactivatie van het tumorsuppressorgen CDKN2A als gevolg van deletie of methylatie een belangrijke prognostische parameter binnen de groep van het PCLBCL-been te zijn.

Verschillende B-cel transcriptiefactoren controleren de opeenvolgende differentiatiestadia van de fysiologische B-cel ontwikkeling. B-cel transcriptiefactoren kunnen echter ook van belang zijn bij B-cel lymfomen, aangezien zij informatie kunnen geven over de mogelijke cel van origine, een rol kunnen spelen in de pathogenese of kunnen functioneren als diagnostische of prognostische marker. In **Hoofdstuk 7** werden de expressiepatronen van 8 transcriptiefactoren, elk geassocieerd met een specifiek B-cel ontwikkelingsstadium, onderzocht in de verschillende typen CBCL en vergeleken met de expressie in normaal lymfoïd weefsel. De volgende transcriptiefactoren

werden onderzocht: Pax5, PU.1, Oct2, BOB.1, Bcl-6, Mum1/IRF4, Blimp-1 en FOXP1.

De tumorcellen van het PCLBCL-been brachten zowel Bcl-6 als Mum1/IRF4 tot expressie, welk fenomeen in normaal lymfoïd weefsel niet gevonden wordt. Daarnaast werd in PCLBCL-been een consistente expressie gevonden van FOXP1. Deze marker komt tot expressie bij een subgroep van nodale diffuus grootcellige B-cel lymfomen die geassocieerd is met een slechte prognose ('ABC-type'). De expressiepatronen van PCFCL en PCMZL kwamen overeen met de expressiepatronen van de veronderstelde cellen van origine, respectievelijk follikelcentrumcellen en post-follikelcentrumcellen. Verder werd in PCFCL geen expressie van Mum1/IRF4 of FOXP1 gevonden.

Uitsluitend in PCLBCL-been werd aberrante coëxpressie van de twee transcriptiefactoren Bcl-6 en Mum1/IRF4 gevonden, hetgeen een rol kan spelen bij de slechte prognose van dit lymfoom. Mum1/IRF4 en FOXP1 kunnen als additionele diagnostische markers beschouwd worden voor PCLBCL-been.

De verschillende studies in dit proefschrift hebben door middel van de identificatie van een aantal nieuwe diagnostische markers en het aantonen van specifieke genetische kenmerken geleid tot een betere definitie van de verschillende typen CBCL. Daarnaast hebben de resultaten van deze studies een belangrijke rol gespeeld in discussies tussen de vertegenwoordigers van de EORTC en WHO classificaties, hetgeen uiteindelijk geleid heeft tot de totstandkoming van een nieuwe consensus classificatie voor cutane lymfomen in 2005. In deze WHO-EORTC classificatie worden de volgende 3 belangrijkste typen CBCL onderscheiden: het primair cutaan marginale zone B-cel lymfoom (PCMZL), het primair cutaan follikelcentrum lymfoom (PCFCL) en het primair cutaan grootcellig B-cel lymfoom, been type (PCBCL, been type).

De WHO-EORTC classificatie toont veel overeenkomsten met de vroegere EORTC classificatie. Het belangrijkste verschil is dat het onderscheid tussen PCFCL en PCLBCL, been type in de WHO-EORTC classificatie primair gemaakt wordt op basis van morfologie van de tumorcellen en niet langer op basis van lokalisatie. De reden hiervoor is een eerdere grote multicenter studie waarin werd aangetoond dat een ronde morfologie van tumorcellen geassocieerd is met een ongunstige prognose bij primair cutane grootcellige B-cel lymfomen en dat deze lymfomen in een klein aantal gevallen ook op andere lokalisaties dan het been voor kunnen komen. Echter, de grote winst is dat er sinds jaren consensus bestaat over de classificatie van CBCL waardoor indolente en agressievere typen CBCL beter onderscheiden kunnen worden en dientengevolge de keus tussen radiotherapie of systemische chemotherapie. In de toekomst zullen grote multicenter studies nodig zijn

om enerzijds de nieuwe classificatie te valideren en anderzijds de diagnostische en prognostische waarde te onderzoeken van de huidige beschikbare markers zoals Bcl-2, Mum1/IRF4 en FOXP1. Daarnaast is de identificatie van de inactivatie van het tumorsuppressorgen CDKN2A een veelbelovende prognostische marker voor het PCLBCL, been type. Ongetwijfeld zullen verdere inzichten in de moleculair genetische aspecten van CBCL op termijn leiden tot een betere behandeling van deze bijzondere groep non-Hodgkin lymfomen.