

# Az IGHV-mutációs státusz vizsgálata a Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság Molekuláris Diagnosztika Munkacsoportjának laboratóriumaiban

Nagy Ákos<sup>1,2,@</sup>, Andrikovics Hajnalka<sup>3</sup>, Kajtár Béla<sup>4</sup>, Ujfalusi Anikó<sup>5</sup>, László Zsuzsanna<sup>6</sup>,  
Kotmayer Lili<sup>1,2</sup>, Csabán Dóra<sup>3</sup>, Bors András<sup>3</sup>, Makkos-Weisz Anett<sup>4</sup>, Kapitány Emese<sup>4</sup>,  
Sulák Adrienn<sup>6,7</sup>, Bödör Csaba<sup>1,2,@</sup>

<sup>1</sup>HCEMM-SE Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Budapest

<sup>2</sup>I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

<sup>3</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,  
Molekuláris Genetikai Laboratórium, Budapest

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs

<sup>5</sup>Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

<sup>6</sup>Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

<sup>7</sup>Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Szeged

A Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság (MHTT) Onkohematológiai Molekuláris Diagnosztikai Munkacsoportja öt egyetemi és országos onkohematológiai centrumban 2018 és 2020 között 2261 krónikus limfocitás leukémiában (CLL) szenvedő beteg immunoglobulin nehézláncgénjének (IGHV-) vizsgálatát végezte el a rutindiagnosztika keretében, jelen írásunkban ezen eredményeket foglaljuk össze. A vizsgált minták 53,5%-a bizonyult nem mutált immunoglobulin nehézláncsal rendelkező CLL-nek, mutált immunoglobulint az esetek 41,6%-ában detektáltunk. Az átrendeződött immunoglobulin-szekvenciákat 11%-ban tudtuk valamelyik CLL alcsoportba („subset”) besorolni, melyek közül a CLL#2, a CLL#1, a CLL#6, CLL#4, CLL#3 és a CLL#5 alcsoport bizonyult a leggyakoribbnak. A szerzők kiemelik, hogy az elmúlt évek fejlesztéseinek köszönhetően valamennyi hazai onkohematológiai diagnosztikus laboratóriumban elérhető a nemzetközi ajánlások alapján kivitelezett IGHV-mutáció-analízis.

**Kulcsszavak:** CLL, IGHV, biomarker, molekuláris onkológia

## Analysis of the IGHV mutation status in the laboratories of the Molecular Diagnostic Workgroup of the Hungarian Society for Hematology and Transfusion

The Hungarian Society of Hematology and Transfusiology's Molecular Oncohematological Diagnostic Workgroup analyzed the mutational status of the immunoglobulin gene heavy chain region in 2261 CLL patient between 2018 and 2020 in five Hungarian oncohematological center. In this cohort 53.5% of the cases proved to have unmutated immunoglobulin gene, meanwhile mutated cases represented 41.6% of the entire cohort. We detected stereotype subsets in 11%, of which CLL#2, CLL#1, CLL#6, CLL#4, CLL#3, and CLL#5 were the most common. The authors highlight that collaborative efforts during the last few years lead to availability of the IGHV mutation analysis in the Hungarian diagnostic oncohematology laboratories as recommended by international standards.

**Keywords:** CLL, IGHV, biomarker, molecular oncology

(Beérkezett: 2021. június 3.; elfogadva: 2021. június 7.)

@ *Levelezési cím:* Dr. Nagy Ákos, 1085 Budapest, Üllői út 26.; Tel.: +36-30-531-0236, E-mail: nagy.akos1@med.semmelweis-univ.hu és Dr. Bödör Csaba, , 1085 Budapest, Üllői út 26.; E-mail: bodor.csaba1@med.semmelweis-univ.hu

## Rövidítések

CLL – krónikus limfocitás leukémia; DE – Debreceni Egyetem; DPC – Dél-pesti Centrumkórház; IGHV – immunoglobulin nehézláncgén; IGHV-B – „borderline” CLL; IGHV-M – mutált immunoglobulin nehézlánc; IGHV-U – nem mutált immunoglobulin nehézlánc; MHTT – Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság; PTE – Pécsi Tudományegyetem; SE – Semmelweis Egyetem; SZTE – Szegedi Tudományegyetem

## Bevezetés

A CLL kezelését az új innovatív, ún. célzott terápiák (első sorban a Bruton tirozinkináz-gátló ibrutinib és az anti-apoptotikus Bcl-2 fehérjégátló venetoclax) forradalmasították, melyeknek köszönhetően jelentősen javult a kezelésre szoruló betegek kórlefordulása [1–4]. Bár ezen új terápiák jellemzően hatékonyan alkalmazhatóak az összes CLL-es beteg terápiája során [5], a kezelés költségessége indokolja a terápiák megválasztása előtt a prediktív biomarkerek vizsgálatát [6, 7], melyek segítségével személyre szabottan megtervezhető a betegek optimális, költség-hatékony terápiája. A legáltalánosabban használt prediktív biomarkerek az egyes kezelési vonalak előtt vizsgált, TP53-funkcióvesztést (TP53-mutáció és/vagy 17p-déláció) kimutató vizsgálatok, és az első kezelési vonal előtt vizsgálandó IGHV-mutációs státusz [8, 9]. TP53-funkcióvesztés esetén a genotoxikus kemoterápiás kombinációk kontraindikáltak, és a célzott terápiák részesítendőek előnyben, intakt TP53-funkció esetén kemoterápiás kombinációk is alkalmazhatóak. Ezzel szemben a mutált immunoglobulin nehézláncsal rendelkező esetek (IGHV-M) jó prognózissal rendelkeznek, és kemoterápiás kombinációkkal is kezelhetők, a nem mutált immunoglobulin nehézláncsal rendelkezőket (IGHV-U) a TP53-funkcióvesztéshez hasonlóan kedvezőtlen prognózis jellemzi, így ezen betegeknél is előnyben részesítendőek a célzott terápiák, bár ezzel kapcsolatban nem teljesen egységes még a nemzetközi szakirodalom. Az IGHV-U és IGHV-M csoportokat a csíravonalhoz viszonyított homológia alapján különböztetjük meg: a csíravonali szekvenciával legalább 98%-os egyezést mutató eseteket az IGHV-U, míg a 97% alatti homológiával rendelkező eseteket az IGHV-M csoportba soroljuk [9]. A 97–98% közötti homológiával rendelkező „szürke zónás” esetek ún. IGHV-B („borderline”) CLL-nek minősülnek, amely csoportban az IGHV-mutációs státusz prognosztikus értéke bizonytalan, bár a legújabb eredmények szerint inkább az IGHV-M csoportéhoz hasonló [10].

Az immunoglobulin nehézláncgén által kódolt fehérje a B-sejtek felszínén elhelyezkedő antigénspecifikus receptor (B-sejt-receptor) vagy a terminálisan differenciált plazmasejtek által termelt és véráramba szekretált, szabadon keringő antitest része. Az immunoglobulin génátrendeződés (V-D-J rekombináció) a B-sejt-evolúció korai fázisában a csontvelőben megy végbe, melyet követően kerülnek a véráramba a naiv B-sejtek [11]. Antigénexpozíció hatására a nyiroktüszőkben a csíracentrum-reakció-

nak nevezett folyamat során a naiv B-sejtek szomatikus hipermutáción és izotípusváltáson esnek át, mely folyamatok eredményeként fokozódik az antigénspecifitásuk (affinitásérés). A CLL kialakulhat egy korai, csíracentrum-reakción még nem, illetve a csíracentrum-reakción már átesett differenciáltabb B-sejtből is [12]. Az utóbbi esetben IGHV-mutációs vizsgálattal a csíracentrum-reakció során történő szomatikus hipermutáció miatt mutált immunoglobulinnal rendelkező CLL-klónt detektálhatunk, ami kedvező prognózist jelez, mivel a tumoros klón egy differenciáltabb sejtből alakul ki. Elsőként Fais és mtsai írták le 1998-ban ennek a mechanizmusnak a jelentőségét és prognosztikus értékét CLL-ben [13], a következő évtizedekben viszont a vizsgálat feledésbe merült, mivel nem hordozott kezelést befolyásoló információt. Az utóbbi évtizedben az IGHV-mutációs vizsgálat a reneszánszát éli, mivel az új terápiák megjelenésével az IGHV-mutációs státusz prediktív biomarkerré lépett elő.

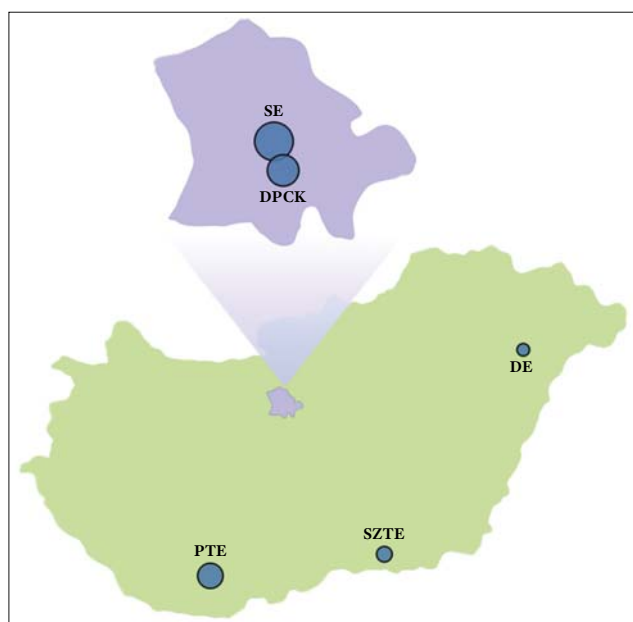
Az IGHV funkcionális alapján megkülönböztetünk produktív (funkcióképes fehérjét kódoló) és nem produktív IGHV-génátrendeződéseket. A leggyakoribb esetben egy darab produktív, átrendeződött immunoglobulin gén detektálható a betegek mintáiban, de ritkábban kettő (biklonális CLL) vagy több produktív gén is előfordulhat (az esetek körülbelül 2%-ában) [14]. Ezen esetekben megkülönböztetünk konkordáns és diszkordáns eseteket, előbbiben a mutációs státusz a két átrendeződött IGHV-gén esetén azonos (pl. mindkettő IGHV-U), utóbbiban eltérő, mely esetekben az IGHV-mutációs státusz prognosztikus értéke nem egyértelmű. Ritka esetekben (kb. 0,6%-ban) egyetlen, nem produktív átrendeződött IGHV-gént lehet detektálni, mely esetek az ún. „single unproductive CLL” alcsoportba tartoznak, melyben a megállapított csíravonalbeli homológia prognosztikus értéke szintén bizonytalan [14].

Az IGHV csíravonali homológiája alapján meghatározott mutációs státuszán túl az immunoglobulin fehérje antigénre legspecifikusabb ún. CDR3 régiójának („complementary-determining region 3”) aminosav-szekvenciája is hasznos klinikai információt hordozhat. Bár a V-D-J rekombináció és a szomatikus hipermutáció eredményeként létrejövő nagyfokú heterogenitás miatt két CLL-es eset azonos immunoglobulin-átrendeződésének valószínűsége csekély ( $1:10^{-12}$ ), bizonyos CDR3 aminosav-szekvenciák a vártnál lényegesen gyakrabban fordulnak elő [15]. Az ezek alapján meghatározott CLL altípusoknak („subseteknek”) további klinikai relevanciája lehet. Például az egyik leggyakoribb „subsetnek”, a CLL#2-nek IGHV-mutációs státusztól függetlenül kedvezőtlen a prognózisa, és az IGHV-U- és TP53-aberrációval rendelkező CLL-hez hasonlóan célzott terápiával kezelendő [16]. Továbbá, egyes tanulmányok alapján a CLL#8 fokozott Richter-transzformációs rizikóval [17], míg a CLL#4 kedvező prognózissal és kizárólag IGHV-M státusszal társul [15]. Agathangelidis és mtsai közel 30 ezer CLL-es beteg IGHV-szekvenciájának elemzése során megállapították, hogy az összes CLL-es beteg mintegy

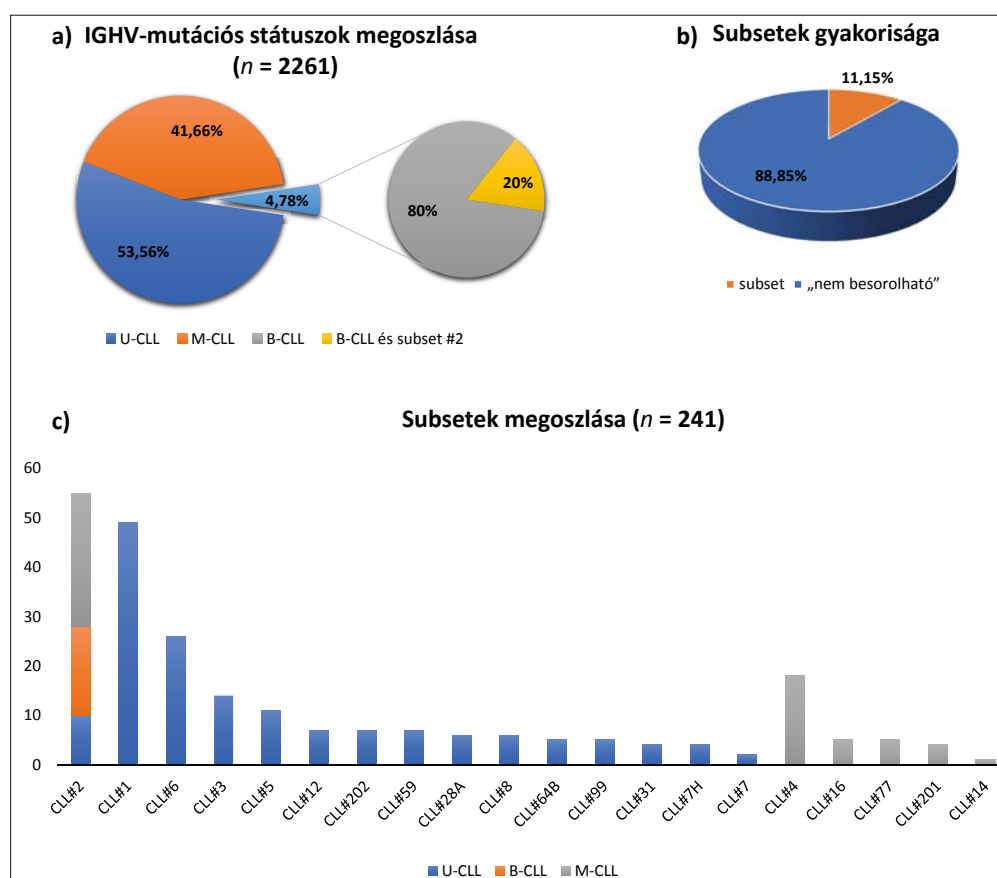
40%-a sorolható be valamelyik altípusba [18]. Jelenleg 29 „major” altípust különböztetünk meg, mely altípusokba az esetek mintegy 13%-a tartozik. A leggyakoribb „major” altípusok a CLL#1, a CLL#2, a CLL#4 és a CLL#6.

## Betegek és módszerek

Magyarországon öt egyetemi centrumban és országos intézetben érhető el az IGHV mutációs státuszának vizsgálata, ezek a Debreceni Egyetem (DE) Laboratóriumi Medicina Intézete, a Dél-pesti Centrumkórház (DPC) Molekuláris Genetikai Laboratóriuma, a Pécsi Tudományegyetem (PTE) Patológiai Intézete, a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Orvosi Genetikai Intézete és a Semmelweis Egyetem (SE) I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézete. A 2020-as év végéig az öt centrumban összesen 2261 CLL-es beteg esetén határoztuk meg az IGHV-mutációs státuszt bidirekcionális Sanger-szekvenálás segítségével (1. ábra). A csírvonali homológiát és a „major” alcsoportba történő besorolást immuninformatikai analízis szoftverekkel végeztük (IMGT V-QUEST; NIH IgBlast Tool; ARResT/AssignSubsets) a nemzetközi ajánlásoknak (ERIC, the European Research Initiative on CLL) megfelelően [19].



1. ábra. A hazai öt onkohematológiai centrum által elvégzett IGHV-mutációs vizsgálatok száma 2018 és 2020 között. A körök nagysága arányos az elvégzett vizsgálatok számával. SE: Semmelweis Egyetem ( $n = 1435$ ); DPC: Dél-pesti Centrumkórház ( $n = 402$ ); PTE: Pécsi Tudományegyetem ( $n = 261$ ); SZTE: Szegedi Tudományegyetem ( $n = 99$ ); DE: Debreceni Egyetem ( $n = 64$ ).



2. ábra. A betegek vizsgálata során detektált mutációs státuszok és „subset”-ek gyakorisága és megoszlása. a) A csírvonali homológia alapján meghatározott IGHV-mutációs státuszok relatív gyakorisága. b–c) A betegcsoportban detektált alcsoportok („subsetek”) előfordulási gyakorisága és az egyes altípusok asszociációja az IGHV-mutációs státusszal

## Eredmények

A vizsgált minták 53,56%-a bizonyult IGHV-U CLL-nek, 41,66%-a IGHV-M CLL-nek és 4,78%-a IGHV-B CLL-nek (2a. ábra). A minták 11,15%-át tudtuk alcsoportokba sorolni, a leggyakoribbak a CLL#2, a CLL#1, a CLL#6, a CLL#4, a CLL#3 és a CLL#5 voltak (2b,c. ábra). Csak a CLL#2 fordult elő többféle csírvonalbeli homológia mellett, az összes többi „subset” kizárólag egyféle IGHV-mutációs státusszal társult (IGHV-U vagy IGHV-M). A IGHV-B CLL-ek mintegy egyötödében találtunk CLL#2 konstellációt a CDR3 régióban, ami ezen esetekben a bizonytalan prognózist egyértelműen kedvezőtlen irányba módosította. Az egyes IGHV-gének előfordulási gyakori-

ságát, csírvonalai homológiával és „subset” kategóriákkal való kapcsolatát az 1. táblázat foglalja össze. Leggyakrabban a VH1-69 (17%), a VH3-30 (8,8%), a VH3-23 (7,4%), a VH4-34 (7%), a VH3-21 (4,9%) és a VH1-2 (4,6%) gén átrendeződését detektáltuk (1. táblázat). „Single unproductive” CLL-diagnózist abban az esetben állapítottunk meg, ha két eltérő időpontban történő mintavétel vizsgálata is ugyanazt a nem produktív IGHV-génátrendeződést mutatta, és produktív átrendeződést egyszer sem sikerült kimutatnunk. Összesen az esetek 0,4%-ában detektáltunk „single unproductive” CLL-t, melyeknek a leggyakoribb okai leolvasási keret eltolódást okozó mutációk (ún. „frame-shift mutációk”) vagy STOP kodont eredményező trunkáló mutációk voltak.

**1. táblázat.** A betegek vizsgálata során detektált IGHV-átrendeződések, és ezek kapcsolata a mutációs státusszal, valamint a „subset” alcsoportokkal. A táblázat első két oszlopában a detektált nehézláncgén-átrendeződések számát, zárójelben a teljes kohorthoz viszonyított százalékos arányát tüntettük fel. A 3–5. oszlopokban az egyes VH-génekhez tartozó, csírvonalai homológia alapján meghatározott mutációs státuszok előfordulását tüntettük fel (zárójelben az egy VH-génhez tartozó mutációs ráták százalékos arányát jelezzük). Az utolsó két oszlopban az egyes VH-génátrendeződések mellett detektált alcsoportok („subset”) abszolút és relatív gyakoriságát, illetve a leggyakrabban előforduló „subset” altípusokat tüntettük fel

Átrendeződött nehézlánc-V-gén	db	U	B	M	Subset	Subset típus
VH1-18	49 (2,17%)	24 (48,98%)	4 (8,16%)	21 (42,86%)	2 (4,08%)	CLL#1
VH1-2	103 (4,56%)	75 (72,82%)	2 (1,94%)	26 (25,24%)	26 (25,24%)	CLL#1, CLL#12, CLL#28A, CLL#59, CLL#99
VH1-24	3 (0,13%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	0 (0%)	0 (0%)	
VH1-3	42 (1,86%)	24 (57,14%)	0 (0%)	18 (42,86%)	16 (38,1%)	CLL#1, CLL#28A, CLL#99
VH1-46	30 (1,33%)	21 (70%)	0 (0%)	9 (30%)	5 (16,67%)	CLL#1, CLL#12
VH1-58	5 (0,22%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (60%)	CLL#59
VH1-69	386 (17,09%)	365 (94,56%)	2 (0,52%)	19 (4,92%)	58 (15,03%)	CLL#3, CLL#5, CLL#6, CLL#7, CLL#7H, CLL#59
VH1-8	21 (0,93%)	13 (61,9%)	0 (0%)	8 (38,1%)	5 (23,81%)	CLL#1, CLL#3, CLL#99
VH2-26	6 (0,27%)	3 (50%)	1 (16,67%)	2 (33,33%)	0 (0%)	
VH2-5	32 (1,42%)	12 (37,5%)	3 (9,38%)	17 (53,13%)	0 (0%)	
VH2-70	19 (0,84%)	9 (47,37%)	2 (10,53%)	8 (42,11%)	0 (0%)	
VH3-11	55 (2,44%)	44 (80%)	2 (3,64%)	9 (16,36%)	0 (0%)	
VH3-13	4 (0,18%)	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
VH3-15	45 (1,99%)	13 (28,89%)	3 (6,67%)	29 (64,44%)	0 (0%)	
VH3-20	7 (0,31%)	5 (71,43%)	0 (0%)	2 (28,57%)	0 (0%)	
VH3-21	110 (4,87%)	42 (38,18%)	23 (20,91%)	45 (40,91%)	55 (50%)	CLL#2
VH3-23	167 (7,4%)	27 (16,17%)	13 (7,78%)	127 (76,05%)	0 (0%)	
VH3-23D	1 (0,04%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
VH3-30	199 (8,81%)	89 (44,72%)	9 (4,52%)	101 (50,74%)	5 (2,51%)	CLL#22
VH3-33	75 (3,32%)	43 (57,33%)	0 (0%)	32 (42,67%)	2 (2,67%)	CLL#22
VH3-43	3 (0,13%)	1 (33,33%)	0 (0%)	2 (66,67%)	0 (0%)	
VH3-48	84 (3,72%)	40 (47,62%)	7 (8,3%)	37 (44,05%)	8 (9,52%)	CLL#31, CLL#34B
VH3-49	25 (1,11%)	20 (80%)	0 (0%)	5 (20%)	0 (0%)	
VH3-53	29 (1,28%)	10 (34,48%)	4 (13,79%)	15 (51,72%)	0 (0%)	

1. táblázat. (folyt.)

Átrendeződött nehézlánc- V-gén	db	U	B	M	Subset	Subset típus
VH3-64	4 (0,18%)	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	CLL#64B
VH3-64D	2 (0,09%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	
VH3-66	23 (1,02%)	10 (43,48%)	2 (8,7%)	11 (47,82%)	0 (0%)	
VH3-7	96 (4,25%)	32 (33,33%)	4 (4,17%)	60 (62,5%)	0 (0%)	
VH3-72	22 (0,97%)	1 (4,55%)	2 (9,09%)	19 (86,36%)	0 (0%)	
VH3-73	8 (0,35%)	4 (50%)	0 (0%)	4 (50%)	0 (0%)	
VH3-74	41 (1,82%)	21 (51,22%)	2 (4,88%)	18 (43,9%)	0 (0%)	
VH3-9	44 (1,95%)	31 (70,45%)	1 (2,27%)	12 (27,27%)	0 (0%)	
VH4-30	28 (1,24%)	14 (50%)	0 (0%)	14 (50%)	0 (0%)	
VH4-31	19 (0,84%)	12 (63,16%)	2 (10,53%)	5 (26,31%)	0 (0%)	
VH4-34	158 (7%)	39 (24,68%)	5 (3,16%)	114 (72,15%)	28 (17,72%)	CLL#4, CLL#14, CLL#16, CLL#21
VH4-38	14 (0,62%)	6 (42,86%)	1 (7,14%)	7 (50%)	0 (0%)	
VH4-39	92 (4,07%)	53 (57,61%)	4 (4,35%)	35 (38,04%)	6 (6,52%)	CLL#8
VH4-4	33 (1,46%)	11 (33,33%)	4 (12,12%)	18 (54,55%)	2 (6,06%)	CLL#77
VH4-59	49 (2,17%)	18 (36,73%)	0 (0%)	31 (63,27%)	1 (2,04%)	CLL#77
VH4-61	36 (1,59%)	8 (22,22%)	1 (2,78%)	27 (75%)	3 (8,33%)	CLL#77
VH5-10	22 (0,97%)	16 (72,73%)	1 (4,55%)	5 (22,73%)	6 (27,27%)	CLL#1
VH5-51	51 (2,26%)	31 (60,78%)	1 (1,96%)	19 (37,25%)	7 (13,73%)	CLL#1
VH6-1	16 (0,71%)	5 (31,25%)	2 (12,5%)	9 (56,25%)	0 (0%)	

## Összefoglalás

Az elmúlt években az öt hazai onkohematológiai centrum 2261 CLL-es beteg esetén végezte el az immunoglobulin gén nehézlánc-mutációs státuszának vizsgálatát. A hazai betegkohortban az IGHV-U CLL gyakoribbnak bizonyult, mint a nemzetközi adatok alapján ez várható lenne (53,5% vs. 35–40%) [20]. Ennek a legvalószínűbb oka az eltérő „betegszelekció”: jelen tanulmányunkba az egyes centrumok rutindiagnosztikai aktivitása során meghatározott eredményeket vontuk be, mely kohortban feltehetőleg felülreprezentáltak a kezelésre szoruló, kedvezőtlenebb prognózissal rendelkező betegek. Az egyes VH-gének, a „major subset” altípusok és a „single unproductive” CLL-diagnózis előfordulási gyakoriságában lényegi különbséget nem detektáltunk a nemzetközi adatokkal összevetve [14, 18, 21–23]. Várhatóan a jövőben még gyakoribb lesz az egyes „subset” alcsoportok előfordulása, illetve újabb alcsoportok jelenhetnek meg, amelyek tovább finomíthatják majd a CLL IGHV-alapú klasszifikációját [18].

Jelen közleménnyel demonstrálni kívántuk a vizsgálat elérhetőségét és a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő kivitelezését az MHTT Molekuláris Diagnosztika Munkacsoport laboratóriumaiban.

**Nyilatkozat:** A cikk nem jelent meg más folyóiratban, és nem áll publikáció alatt. A levelező szerzők a szerzői útmutatót elolvasták.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

**Anyagi támogatás:** A közlemény az Innovációs és Technológiai Minisztérium Kooperatív Doktori Program doktori hallgatói ösztöndíj programjának Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alaphoz finanszírozott szakmai támogatásával készült (NKFIH KDP-1022882). A közlemény elkészülését támogatta továbbá 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 kód-számú pályázata, az NKFIH K21-137948 pályázata, az Emberi Erőforrások Minisztériumának (EMMI) Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja a Semmelweis Egyetem Molekuláris Biológia tématerületi programja keretében, valamint az Európai Unió H2020 (SGA No. 739593) programja. A közlemény elkészülését továbbá az EMMI IV/1115-2/2020/EGST, EMMI IV/219-4/2021/EKF, a Tématerületi Kiválósági Program 2020 TKP2020-NKA-19 számú programjai; az NVKP\_16-1-2016-0005 pályázata, valamint az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (BO/00809/18/8) támogatta.

**Szerzői munkamegosztás:** N. Á.: a kézirat írása, ábrakészítés, adatbázis-készítés. K.L., A.H., Cs. D., B.A., M.A., L.Á.,

K.B., L.Zs., S.Á., U.A.: adatbázis-készítés, a kézirat javítása és véleményezése. B. Cs.: a kézirat javítása és véleményezése. A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

## Irodalom

- [1] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2425–2437.
- [2] Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2225–2236.
- [3] Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2095–2103.
- [4] Scheffold A, Stilgenbauer S. Revolution of chronic lymphocytic leukemia therapy: the chemo-free treatment paradigm. *Curr Oncol Rep*. 2020; 22: 16.
- [5] Mato AR, Roeker LE, Allan JN, et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. *Am J Hematol*. 2018; 93: 1394–1401.
- [6] Cohen JA, Bomben R, Pozzo F, et al. An updated perspective on current prognostic and predictive biomarkers in chronic lymphocytic leukemia in the context of chemoimmunotherapy and novel targeted therapy. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(4): 894.
- [7] Rossi D, Gerber B, Stussi G. Predictive and prognostic biomarkers in the era of new targeted therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 1548–1560.
- [8] Fesus V, Marosvari D, Kajtar B, et al. TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukaemia. *Orv Hetil* 2017; 158: 220–228.
- [9] Fésüs V, Eyupoglu E, Kiss R, et al. Az IGHV mutációanalízis jelentősége krónikus lymphocytás leukémiában. *Hematológia–Transzfuziológia* 2018; 51: 22.
- [10] Raponi S, Ilari C, Della Starza I, et al. Redefining the prognostic likelihood of chronic lymphocytic leukaemia patients with borderline percentage of immunoglobulin variable heavy chain region mutations. *Br J Haematol*. 2020; 189: 853–859.
- [11] Cooper MD. The early history of B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 191–197.
- [12] Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 16096.
- [13] Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest*. 1998; 102: 1515–1525.
- [14] Langerak AW, Davi F, Ghia P, et al. Immunoglobulin sequence analysis and prognostication in CLL: guidelines from the ERIC review board for reliable interpretation of problematic cases. *Leukemia* 2011; 25: 979–984.
- [15] Stamatopoulos K, Belessi C, Moreno C, et al. Over 20% of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: Pathogenetic implications and clinical correlations. *Blood* 2007; 109: 259–270.
- [16] Balias P, Agathangelidis A, Hadzidimitriou A, et al. Not all IGHV3-21 chronic lymphocytic leukemias are equal: prognostic considerations. *Blood* 2015; 125: 856–859.
- [17] Rossi D, Spina V, Cerri M, et al. Stereotyped B-cell receptor is an independent risk factor of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 4415–4422.
- [18] Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzi K, et al. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. *Blood* 2021; 137(10): 1365–1376.
- [19] Rosenquist R, Ghia P, Hadzidimitriou A, et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations. *Leukemia* 2017; 31: 1477–1481. DOI: 10.1038/leu.2017.125
- [20] Rotbain EC, Frederiksen H, Hjalgrim H, et al. IGHV mutational status and outcome for patients with chronic lymphocytic leukemia upon treatment: a Danish nationwide population-based study. *Haematologica* 2020; 105: 1621–1629.
- [21] Crowther-Swanepoel D, Wild R, Sellick G, et al. Insight into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) through analysis of IgVH gene usage and mutation status in familial CLL. *Blood* 2008; 111: 5691–5693.
- [22] Patkar N, Rabade N, Kadam PA, et al. Immunogenetics of chronic lymphocytic leukemia. *Indian J Pathol Microbiol* 2017; 60: 38–42.
- [23] Stamatopoulos K, Agathangelidis A, Rosenquist R, et al. Antigen receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2017; 31(2): 282–291. DOI: 10.1038/leu.2016.322

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)