

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V07210581

Diagnostik af maligne lymfomer

Judit Jørgensen, Peter Kamper & Francesco d'Amore

Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V07210581

HOVEDBUDSKABER

- Et markant teknologisk fremskridt har ført til identifikationen af molekulære »fingeraftryk«, der er specifikke for den individuelle tumor, og har derved åbnet muligheden for mere præcise behandlinger rettet mod tumorcellernes molekulære sårbarhed.
- Monitorering af disse tumorspecifikke »fingeraftryk« vil øge vores præcision i evaluering af responskvaliteten og i tidlig opsporing af evt. sygdomsrecidiv.
- Disse fremskridt forventes at gavne alle patienter, herunder især de grupper, der har størst prognostisk forbedringsbehov.

Maligne lymfomer er klonale neoplasier, der udspringer fra B-, T- eller natural killer (NK)-lymfocytter på forskellige trin af deres celledannelse. Formålet med denne artikel om maligne lymfomer er at give en kort opdatering over lymfomernes diagnostiske landskab baseret på den reviderede WHO-klassifikation fra 2016, inklusive eksempler på specifikke molekulære egenskaber med diagnostiske, prognostiske og/eller terapeutiske implikationer. Vi vil også kort omtale nuværende og muligt kommende principper for monitorering af sygdomsstatus før, under og efter behandling.

DEN SENEST REVIDEREDE WHO-KLASSIFIKATION AF LYMFOIDE NEOPLASIER

Den fjerde udgave af WHO's klassifikation af lymfoide neoplasier fra 2008 blev senest revideret i 2016 [1]. **Tabel 1** og **Tabel 2** viser de vigtigste opdateringer for henholdsvis B- og T/NK-cellelymfomer inkl. kommentarer til molekulære abnormiteter med diagnostiske, prognostiske og terapeutiske implikationer.

TABEL 1 Sammenligning af WHO-klassifikation 2008 med revisionen fra 2016: B-cellelymfomer.

WHO 2008	Revision 2016	Ændring/kommentar
<i>Småcellede/indolente</i>		
Lymfoplasmacytisk lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi	Lymfoplasmacytisk lymfom/ Waldenströms makroglobulinæmi	Sygdomsdefinerende mutation <i>MYD88 L265P</i> der også udgør rationale for ibrutinibbehandling Også fundet ved ca. 50% af IgM type MGUS
FL	FL	Mere viden om molekulære egenskaber: <i>CREBBP</i> , <i>EZH2</i> og <i>KMT2D</i> er mulige tidlige drivermutationer
	Duodenal type FL »Diffust« FL med deletion 1p36	Lokaliseret variant oftest uden spredning Oftest lokaliseret ingvinal masse uden <i>bcl-2</i> -rearrangement
Mantlecellelymfom	Mantlecellelymfom	
	Klassisk	Umutteret IgHV, oftest <i>SOX-11+</i>
	Leukæmisk, ikke nodal	Mutteret IgHV, <i>SOX-11-</i> , PB, KM, milt <i>TP53</i> -mutationer kan opstå og udløse aggressiv vækst
	CCND1-	Ca. 50% med CCND2-rearrangementer
<i>Storcellede/aggressive</i>		
-	Storcellet BCL med <i>IRF4</i> -rearrangementer	Mest hos børn/unge voksne i Waldeyers ring/halslymfeknude Bør adskilles fra DLBCL og pædiatrisk FL
DLBCL, NOS	DLBCL, NOS GCB-type ABC-type	COO påkrævet: immunhistokemialgoritme acceptabel Ved GCB er koekspression af <i>myc</i> og <i>bcl</i> prognostisk ugunstig
PCNSL	PCNSL	Ofte <i>MYD88 L265P</i> -mutteret
DLBCL, leg type	DLBCL, leg type	<i>MYD88 L265P</i> i ca. 50% af tilfældene
EBV+, DLBCL of the elderly	EBV+, DLBCL, NOS	Ændret navn fordi det også kan forekomme hos yngre
-	EBV+, mukokutan mavesår	Ny undertype associeret med medikamentel immunsuppression
Plasmablastisk lymfom	Plasmablastisk lymfom	<i>myc</i> rearrangeret i ca. 50% af tilfældene EBV+ i ca. 70% af tilfældene
Storcellet BCL opstået i HHV8+ multicentrisk Castlemans sygdom	HHV8+, DLBCL, NOS	Navneændring
Burkitts lymfom	Burkitts lymfom Burkitt-like-lymfom med 11q-aberration	<i>TCF3</i> - og <i>ID3</i> -mutationer i 70% af tilfældene Ligner Burkitts lymfom men mangler den klassiske <i>MYC</i> -translokation Oftest pædiatrisk og med nodal involvering
BCL uklassificerbar med intermedieære egenskaber mellem DLBCL og Burkitts lymfom	High-grade BCL med <i>myc</i> -, <i>bcl-2</i> - og/eller <i>bcl-6</i> -rearrangement High-grade BCL, NOS	Omfatter alle tilfælde af storcellede dobbelt- eller triplehit-BCL, undtagen FL, lymfoblastisk lymfom og mantlecellelymfom Storcellet BCL uden gen-rearrangementer

ABC = aktiveret B-celle; BCL = B-cellelymfom; CCND1 = cyklin D1; CCND2 = cyklin D2; COO = cell of origin; DLBCL, NOS = diffus storcellet BCL, not otherwise specified; EBV = Epstein-Barr-virus; FL = follikulært lymfom; GCB = germinalt centers B-celle; HHV8 = human herpesvirus 8; Ig = immunoglobulin; IgHV = immunoglobulin heavy chain variable region; KM = knoglemarv; MGUS = monoklonal gammopati af ukendt signifikans; PB = perifert blod; PCNSL = primært centralnervesystemlymfom.

TABEL 2 Sammenligning af WHO-klassifikation 2008 med revisionen fra 2016: T/NK-cellelymfomer.

WHO 2008	Revision 2016	Ændring/kommentar
T-LGL	T-LGL	<i>STAT3</i> - og <i>STAT5B</i> -mutationer i ca. 50% af tilfældene
-	Kronisk LPD af NK-celler	Provisorisk, svarer til T-LGL for NK-celler
Systemisk EBV+T-celle-LPD hos børn	Systemisk EBV+ T-celle-lymfom hos børn	Navneændring pga. aggressivitet Hæmofagocytose ofte til stede
Hydroa vacciniforme-lignende lymfom	Kronisk aktiv EBV-infektion Systemisk Kutan: hydroa vacciniforme-lignende LPD, svær insektstikallergi	Dækker hele spektret af EBV+ T/NK-celle-LPD hos børn Kan være monoklonal
EATL type I	EATL	Navneændringen understreger at dette er det eneste reelt enteropatiassocierede TCL
EATL type II	Monomorfet epiteliotrop intestinal TCL	Navneændring pga. manglende association med enteropati Mest gamma-delta-deriveret <i>STAT5B</i> -mutationer i 1/3 af tilfældene Ofte mutationer af <i>SETD2</i>
AITL	AITL	Hyppige mutationer i <i>IDH2</i> , <i>TET2</i> , <i>RHOA</i>
	Follikulært TCL	Ny TFH-deriveret undertype, tidligere rubriceret som PTCL-NOS
	PTCL af TFH-fænotype	Ny TFH-deriveret undertype, tidligere rubriceret som PTCL-NOS
ALCL alk-	ALCL alk-	6p25 rearrangeret (<i>DUSP22</i>) med god prognose TP63 rearrangeret med dårlig prognose Triplenegativ: alk-, TP63-, <i>DUSP22</i> -, med intermedier prognose
-	Brystimplantatassocieret ALCL alk-	Ny provisorisk undertype De ikkeinvasive tilfælde begrænset til periimplantatkapsel har en god prognose

AITL = angioimmunoblastisk T-cellelymfom; ALCL = anaplastisk storcellet T-cellelymfom; alk = anaplastisk lymfokinase; EATL = enteropatiassocieret T-cellelymfom; EBV = Epstein-Barr-virus; LPD = lymfoproliferativ sygdom; NK = natural killer; PTCL-NOS = perifert T-cellelymfom, not otherwise specified; T-LGL = stor granulær leukæmi-T-celle; TCL = T-cellelymfom; TFH = follikulær hjælper-T-celle.

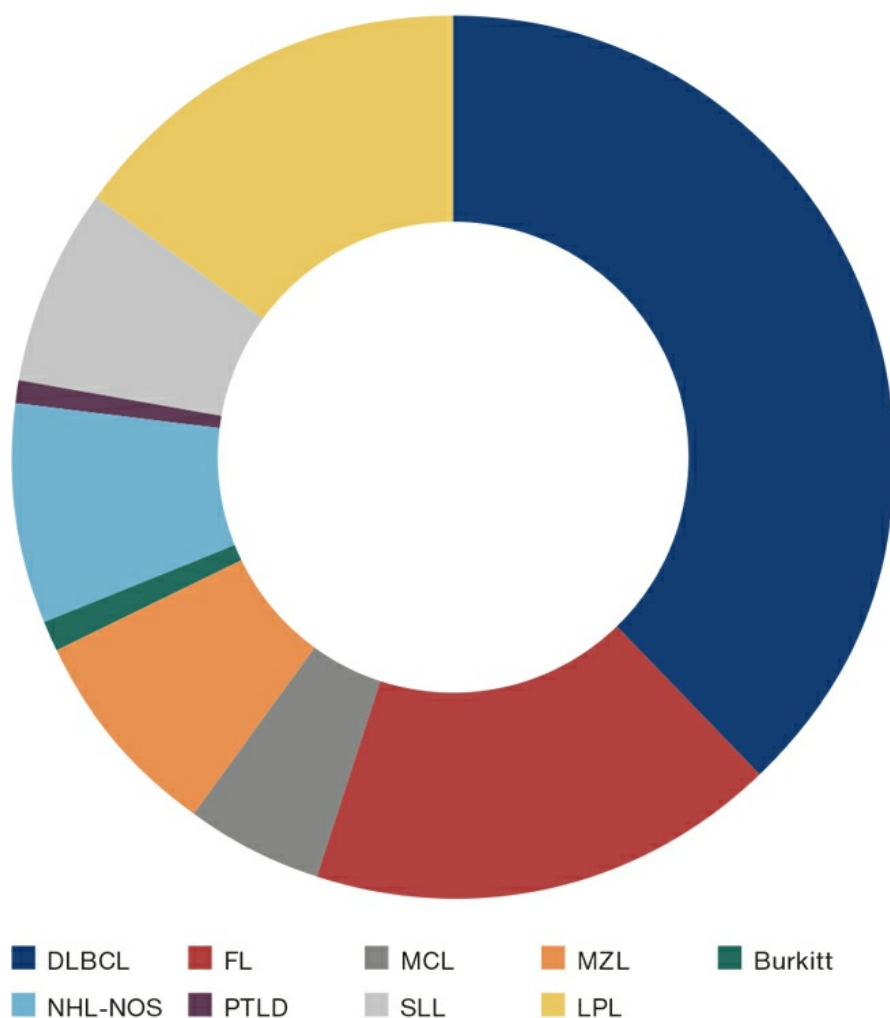
B-cellelymfomer

Den reviderede fjerde udgave af WHO-klassifikationen omfatter 31 (28 definitive og tre provisoriske) B-cellelymfom (BCL)-undertyper med specifikke histomorfologiske, biologiske og/eller kliniske egenskaber. Der er over det seneste årti udviklet stadig mere følsomme molekulærdiagnostiske teknikker, hvilket har ført til en bedre forståelse af patofysiologien bag disse sygdomme. Et godt eksempel er den hyppigst forekommende

lymfomundertype, diffust storcellet BCL (DLBCL) (Figur 1). Allerede i 2000 førte genekspressionsprofilering (GEP) til påvisning af to særskilte signaturer, en var knyttet til det germinale centers B-celle (GCB) og en til den aktiverede B-celle (ABC) som oprindelse til den maligne cellepopulation [2]. GEP blev senere oversat til immunhistokemiske algoritmer, der i dag anvendes i rutinediagnostik af DLBCL [3].

FIGUR 1 Fordeling af de hyppigst forekommende B-cellelymfomundertyper i Danmark.

Kilde: Årsrapport 2019 – Dansk Lymfomgruppe.



Burkitt = Burkitts lymfom; DLBCL = diffust storcellet B-celle-lymfom; FL = follikulært lymfom; LPL = lymfoplasmacytisk lymfom (mb. Waldenström); MCL = mantlecellymfom; MZL = marginalzonelymfom; NHL-NOS = B-celle-lymfom, not otherwise specified; PTLD = lymfoproliferativ posttransplantationssygdom; SLL = småcellet lymfocytisk lymfom.

Heterogeniteten af DLBCL er dog ikke begrænset til lymfomets oprindelsescellesignatur. Allerede ved tidligere klassifikationer har man været opmærksom på, at nogle DLBCL opførte sig mere aggressivt end andre, havde høj proliferationsrate og delte morfologiske egenskaber med det endnu mere aggressive Burkitts lymfom (BL), uden dog helt at opfylde kriterierne for denne diagnose.

Disse lymfomer blev i den forrige klassifikation defineret som »B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma«. Ved systematisk molekylæranalyse af et større antal af disse tilfælde har man sidenhen observeret, at der i 10-15% af dem kan påvises en translokation mellem genet for immunglobulinernes tunge kæde og vækstgenet *myc* (*IgH/myc*), som er karakteristisk for BL, men uden den særlige histomorfologi, der ses ved BL [4]. I ca. halvdelen af disse tilfælde kunne man også påvise en yderligere translokation omfattende *bcl-2* og/eller *bcl-6*. Korrelation med kliniske data har vist, at disse såkaldte dobbelthit (DH)- eller tripelhit (TH)-lymfomer har et særdeles aggressivt forløb med dårligere respons på standardbehandling (antistofrituximab + doxorubicinholdig kemoterapi; R-CHOP) samt tendens til recidiv i centralnervesystemet (CNS) [5]. På den baggrund har man introduceret en ny undertype, »high-grade B-cell lymphoma (HGBCL), with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6«. En lille fraktion HGBCL'er udviser dog ikke DH eller TH og betegnes derfor som »HGBCL not otherwise specified«. DH/TH forekommer hyppigst ved DLBCL- med GCB-signatur [6]. Derimod er tilfælde med overekspression af *myc* og *bcl-2* eller *bcl-6*-protein uden de karakteristiske gentranslokationer, såkaldt dobbeltekspresor (DE), oftest knyttet til ABC-signatur [7]. DE har en dårligere prognose end translokationsfri DLBCL-GCB, hvilket måske blot afspejler den kendte prognostiske forskel mellem ABC- og GCB-signatur.

Inden for BL er der også sket en opdatering ved erkendelsen af, at nogle BL-lignende tilfælde ikke har den karakteristiske t(8;14) *myc-IgH*-translokation, men i stedet for en aberration, hvori kromosom 11 indgår [8]. Disse tilfælde forekommer hyppigst hos børn og har, i modsætning til den klassiske BL, en lymfonodal lokalisation. Prognosen er uændret god med relevant intensiv kemoterapi, inklusive CNS-profylakse.

En anden lymfomundertype med nye kliniske og molekylærgenetiske egenskaber er den »leukæmiske, ikkenodale variant« af mantlecellymfom (MCL) [9]. I modsætning til den klassiske aleukæmiske, overvejende nodale MCL er den oftest negativ for *SOX-11* og karakteriseres ved splenomegali, knoglemarvsinvolvering og et mere indolent klinisk forløb.

Den seneste WHO-revision indeholder den vigtige erkendelse, at flere monoklonale B-celleproliferationer har begrænset potentiale for histologisk og klinisk progression. Disse proliferationer, såsom monoklonal B-cellelymfocytose, in situ-follikulær neoplasi, in situ-mantlecelleneoplasi og monoklonal gammopati af ukendt signifikans, udviser oftest samme genetiske forandringer som deres maligne modstykke, men kræver ikke umiddelbar terapeutisk intervention.

Påvisning af *MYD88 L265P*-mutation, som er karakteristisk for mb. Waldenström/lymfoplasmacytisk lymfom (LPL) [10] har bidraget til en mere præcis diagnostik af lavmaligne lymfomer, hvor den morfologiske differentiering mellem LPL og småcellet lymfocytisk lymfom hidtil har været udfordrende.

T-cellelymfomer

T-cellelymfomer (TCL) udgør ca. 10% af alle lymfomer og er en biologisk og klinisk meget heterogen gruppe. Også for TCL har genetiske studier i de senere år ført til en mere detaljeret forståelse af deres biologi og kliniske manifestationer. Et eksempel herpå findes hos den største TCL-undertype, perifert T-cellelymfom, not otherwise specified (PTCL-NOS), hvor man i en fraktion af tilfældene kan påvise mutationer, der ellers er karakteristiske for undertypen angioimmunoblastisk T-cellelymfom (AITL) [11]. Disse PTCL-NOS-tilfælde erkendes i dag at have samme oprindelsescelle som AITL, dvs. den follikulære hjælper-T-celle (TFH) [12]. En TFH-fænotype karakteriseres ved ekspression af mindst 2-3 TFH-relaterede antigener, såsom PD1, CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, SAP og CCR5. Disse observationer har ført til, at TFH-deriveret TCL nu klassificeres som en samlet gruppe. Karakteristisk for gruppen er også en hyppig forekomst af mutationer i epigenetisk regulerende gener såsom *DNMT3A*, *IDH2* og *TET2*. Ved AITL er der derudover ofte mutationer i *RHOA* [13].

Anaplastisk storcellet T-cellelymfom (ALCL) er traditionelt inddelt i to grupper i henhold til, om det eksprimerer

fusionsproteinet anaplastisk lymfomkinase (alk) eller ej [14]. Hos primært systemisk ALCL har alk-positivitet (alk-pos ALCL) en bedre prognose end alk-negativitet (alk-neg ALCL) [15]. I den seneste revision af WHO-klassifikationen introduceres nye genomiske data om systemisk alk-neg ALCL, hvor en translokation omfattende generne *DUSP22* og *IRF4* oftest udviser en god prognose i lighed med alk-pos ALCL [16, 17]. Tilstedeværelse af TP63-rearrangement derimod varsler en dårlig prognose [16, 17].

Ved primært kutant ALCL er alle tilfældene alk-neg ALCL, uden at dette påvirker prognosen, der oftest er god.

Det samme gælder for ALCL, der er associeret til brystimplantater (BIA-ALCL), hvilket er en særlig form for ALCL, der først blev beskrevet i 1997 [18] og er introduceret i 2016-klassifikationen som en provisorisk særskilt undertype. BIA-ALCL udvikles i relation til teksturerede brystimplantater [19]. De neoplastiske celler findes oftest spredt i et serom, der danner sig mellem implantatets overflade og den omsluttende fibrøse kapsel. Cytomorfologisk og immunhistokemisk ligner BIA-ALCL de øvrige ALCL'er og er alk-neg. Bortset fra de få disseminerede tilfælde behandles BIA-ALCL kirurgisk med bilateral implantat- og kapselfjernelse og har en god prognose [19].

WHO-klassifikationen af intestinale T-cellelymfomer er også opdateret og videreudviklet i den seneste revision. De to undertyper af enteropatiassocieret T-celle-lymfom (EATL) er blevet klart adskilt. Betegnelsen EATL er nu udelukkende knyttet til tilfælde med koeksisterende cøliaki (svarende til EATL, type I, fra 2008) [20]. Den tidligere undertype EATL, type II er nu omdøbt til »monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma«, som forekommer uden tegn på associeret enteropati og er hyppigst hos patienter af asiatisk eller hispanisk afstamning [21].

EVALUERING AF SYGDOMSUDBREDELSE OG BEHANDLINGSRESPONS

Billeddiagnostik

PET/CT benyttes til præterapeutisk stadietinddeling, vurdering af behandlingsrespons, og postterapeutisk slutevaluering ved mange lymfomundertyper. Denne skanningsmodalitet har, f.eks. ved Hodgkins lymfom, også vist sig at være nyttig i forbindelse med valg af risikotilpassede behandlingsstrategier [22]. Derudover har den høje prædiktive værdi af en negativ PET/CT dannet rationale for at undlade strålebehandling efter afsluttet kemoterapi.

Cirkulerende tumor-DNA ved diagnosen og til responseevaluering

Cirkulerende tumor-DNA (ctDNA) anses som et lovende nyt parameter til monitorering af responskvaliteten under behandlingsforløbet og tidlig opsporing af recidiv under det efterfølgende kontrolforløb. Et studie udført på DLBCL viste, at ctDNA korrelerer med såvel tumorbyrde som den prognostiske risikoprofil og laktatdehydrogenaseniveauet. Desuden observerede man, at en ctDNA-stigning kunne varsle recidiver tidligere, end man kunne med rutinebilleddiagnostik [23]. Hvis disse resultater bekræftes i større prospektive studier, vil anvendelsen af ctDNA kunne blive et nyt standard of care-værktøj i forbindelse med diagnose, monitorering af behandlingseffekt og recidivopsporing. I nye kliniske studier fokuserer man netop på at sammenligne ctDNA og PET/CT mht. responseevaluering og opsporing af tidligt recidiv.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

Den seneste WHO-klassifikation af maligne lymfomer viser en udvikling mod mere præcisionsorienteret diagnostik baseret på undertypespecifikke molekylære egenskaber, der ofte også har terapeutisk relevans. Denne diagnostiske udvikling bakkes op af mere følsomme og mindre invasive metoder til monitorering af

responskvalitet og tidlig opsporing af sygdomsrecidiv. Disse forhold har allerede banet vejen for anvendelsen af mere præcise og risikotilpassede behandlingsstrategier, der inden for få år kan forventes at vise en forbedret overlevelse for de fleste patienter med lymfom.

Korrespondance *Francesco d'Amore*. E-mail: frandamo@rm.dk

Antaget 31. august 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. oktober 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V07210581

SUMMARY

Lymphoid malignancy diagnostics

Judit Jørgensen, Peter Kamper & Francesco d'Amore

Ugeskr Læger 2021;183:V07210581

The 2016 update of the WHO classification update of lymphoid malignancies includes new entities and modifications, which affect current treatment paradigms and provide a framework for new interventional strategies, as summarised in this review. With the increasing understanding of the pathogenetic mechanisms behind lymphoid malignancies involving surface markers, signaling transduction pathways, epigenetic modulations as well as the tumour micro-environment, novel agents and immune therapeutic strategies have been developed. These precision medicine approaches are gradually improving the prognosis of lymphoma patients. Methods reliably assessing the quality of clinical responses also contribute to this general prognostic improvement.

REFERENCER

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition). IARC, 2017.
2. Alizadeh A, Eisen M, Davis R et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
3. Choi W, Weisenburger D, Greiner T et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009;15:5494-502.
4. Kiaei A, Onori H, Aljani A et al. Detection of t(8;14) c-myc/IgH gene rearrangement by long-distance polymerase chain reaction in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2016;9:141-6.
5. Rosenwald A, Bens S, Advani R et al. Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2019;37:3359-68.
6. Ott G, Rosenwald A, Campo E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. *Blood* 2023;122:3884-91.
7. Huang S, Nong L, Wang W et al. Prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma with extra copies of MYC, BCL2 and/or BCL6: comparison with double/triple hit lymphoma and double expressor lymphoma. *Diagn Pathol* 2019;14:81.
8. Wagener R, Seufert J, Raimondi F et al. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. *Blood* 2019;133:962-6.
9. Jain AG, Chang CC, Ahmad S et al. Leukemic non-nodal mantle cell lymphoma: diagnosis and treatment. *Curr Treat Options*

- Oncol 2019;20:85.
10. Treon SP, Xu L, Yang G et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macro-globulinemia. *N Engl J Med* 2012; 367:826-33.
 11. Yoon SE, Cho J, Kim YJ et al. Comprehensive analysis of clinical, pathological, and genomic characteristics of follicular helper T-cell derived lymphomas. *Exp Hematol Oncol* 2021;10:33.
 12. Vallois D, Dobay MP, Morin RD et al. Activating mutations in genes related to TCR signaling in angioimmunoblastic and other follicular helper T-cell-derived lymphomas. *Blood* 2016;128:1490-502.
 13. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 2014;46:171-5.
 14. Falini B, Bigerna B, Fizzotti M et al. ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas ("ALK lymphomas") with a wide morphological spectrum. *Am J Pathol* 1998;153:875-86.
 15. Falini B, Pileri S, Zinzani PL et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood* 1999;93:2697-706.
 16. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 2014;124:1473-80.
 17. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood* 2017;130:554-7.
 18. Sahoo S, Rosen P, Feddersen RM et al. Anaplastic large cell lymphoma arising in a silicone breast implant capsule: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:e115-8.
 19. Hölmich LR, Hamilton-Dutoit SJ, d'Amore FA. Brystimplantatassocieret anaplastisk storcellet lymfom. *Ugeskr Læger* 2021;183:V04210341.
 20. DeLeeuw RJ, Zettl A, Klinker E et al. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterol* 2007;132:1902-11.
 21. Tan SY, Chaung SS, Tang T et al. Type II EATL (epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma): a neoplasm of intra-epithelial T-cells with predominant CD8αα phenotype. *Leukemia* 2013;27:1688-96.
 22. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-29.
 23. Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol* 2015;16:541-9.