

¿Tiene algún lugar el trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en los linfomas B agresivos?



CONTROVERSIAS EN
LINFOMAS AGRESIVOS

Does autologous stem cell transplantation have any role at first complete remission in aggressive B-cell lymphomas?

Mahuad CV

Hospital Alemán

cmahuad@hospitalaleman.com

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 54-61
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: linfoma B difuso a grandes células, trasplante de células madre hematopoyéticas, linfoma agresivos.

Keywords: lymphoma, large B-cell, diffuse, hematopoietic stem cell transplantation, aggressive lymphomas.

Introducción

Los linfomas B de alto grado, además de representar una nueva categoría de linfomas, conforman un verdadero desafío diagnóstico/terapéutico, para los cuales no existe aún un estándar de cuidado.

Debido a que el comportamiento clínico frecuentemente es de enfermedades agresivas, rápidamente progresivas, refractarias iniciales o con remisiones de corta duración, es que se plantean tratamientos de inducción más intensivos. Siguiendo esta línea, algunos grupos han propuesto la consolidación en primera remisión completa de estos pacientes, con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO)⁽¹⁻⁴⁾. El rol del autotrasplante fue estudiado extensamente en

la última década, pero los datos de dichos estudios son conflictivos, tanto en ensayos controlados como no controlados. Algunos estudios sugieren un beneficio del TAMO para pacientes con enfermedad de alto riesgo, mientras que otros ensayos no han podido confirmar la prolongación en la sobrevida de los pacientes consolidados con TAMO en primera remisión completa (RC). Las principales razones de estas discrepancias residen en la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes y los diferentes esquemas de inducción utilizados, haciendo estos estudios no comparables. Por otro lado, a partir de los nuevos conocimientos sobre la heterogeneidad genética de

los linfomas B difusos a grandes células (DLBCL), probablemente exista heterogeneidad dentro de la misma población de pacientes considerados de alto grado previos a la última clasificación de la Organización Mundial para la Salud (OMS).

En los párrafos siguientes se intentará explicar la postura de por qué el TAMO no representaría la mejor estrategia terapéutica para estos enfermos, haciendo énfasis en la biología de estos linfomas, la cual condiciona la quimiorrefractoriedad, el com-

portamiento clínico agresivo y, en la mayoría de los casos, su pronóstico adverso.

¿A qué llamamos linfomas B agresivos?

De acuerdo a la actualización de la 4ta edición de la Clasificación de la OMS de los tejidos hematopoyéticos linfoides⁽⁵⁾, los linfomas B agresivos se conforman, por un lado, por la leucemia linfoblástica B/linfoma B; y por el otro, por linfomas B periféricos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Linfomas B agresivos en la actualización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2016

Leucemia linfoblástica de precursores B/ Linfoma
Linfoma B difuso a grandes células sin otra especificación <ul style="list-style-type: none"> • Tipo centrogerminal • Tipo célula B activada
Linfoma del manto blástico (blastoide/pleomórfico)
Linfoma de Burkitt
Linfomas B de alto grado <ul style="list-style-type: none"> • Linfomas B de alto grado con rearrreglos MYC y BCL2 y/o BCL6 • Linfomas B de alto grado sin otra especificación

La mayor parte de este grupo está conformada por DLBCL. Los linfomas B de alto grado representan una nueva categoría de linfomas agresivos que alojan tanto traslocaciones MYC con rearrreglos de BCL2 y/o BCL6 (doble o triple *hit*; DH o TH), o linfomas B de alto grado sin otra especificación, que no presentan el DH o TH, pero que pueden contener rearrreglos de MYC⁽⁶⁻⁸⁾.

La mayoría de los pacientes con linfomas B de alto grado presentan al diagnóstico edad avanzada, enfermedad agresiva y/o extendida, frecuentemente con compromiso de médula ósea, afectación extranodal (compromiso frecuente de sistema nervioso central) y niveles elevados de LDH. Este tipo de tumores puede clasificarse sólo por la identificación de la presencia de rearrreglos (o puntos de ruptura) que comprometan el locus de MYC y BCL2 y/o BCL6. Aquellos tumores que presenten altos niveles de amplificación, número de copias alteradas o expresión proteica de MYC, no se incluyen en esta categoría. Del mismo modo, transformaciones de linfomas foliculares sincrónicas o sucesivas que presenten el rearrreglo de MYC y BCL2, deben clasificarse como linfomas B de alto grado DH con rearrreglos de MYC y BCL2 transformados de linfo-

ma folicular. A pesar de que los linfomas B agresivos DH tanto con rearrreglo de MYC y BCL2 o BCL6 se denominan de la misma forma, existen algunas diferencias entre estos dos tipos de tumores. Los casos con rearrreglos MYC/BCL6 presentan generalmente inmunofenotipos de célula B activada (ABC) (**Figura 1**). Es importante tener en cuenta que los niveles de ki67 no se correlacionan siempre en modo directo con la presencia o ausencia de rearrreglos en MYC (40-60% de los linfomas B difusos a grandes células pueden albergar rearrreglos de MYC)⁽⁶⁻⁸⁾.

La importancia del correcto diagnóstico anatómo-patológico de estas entidades y la correcta diferenciación entre simple, DH o TH; y simple, doble o triple expresor tiene implicancias, como veremos más adelante, en los mecanismos patogénicos de estos linfomas y su respuesta terapéutica/pronóstico (**Figura 1**). Por otro lado, es probable que en un futuro ello nos permita identificar a aquellos pacientes que presentan tasas bajas de curabilidad con R-CHOP, en quienes nuevos abordajes terapéuticos tales como plataformas alternativas de inmunquimioterapia y la incorporación de agentes noveles pueda modificar el pronóstico adverso que actualmente presentan.

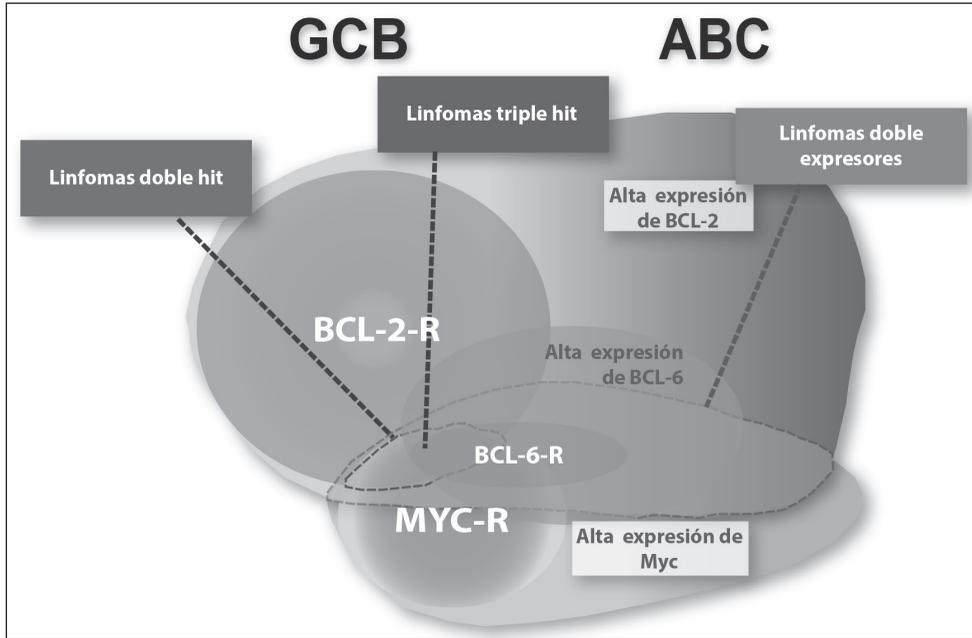


Figura 1. Relación entre célula de origen y expresión de MYC, BCL2 y BCL6 en DLBCL. La mayoría de los casos de linfomas doble hit muestran fenotipo centrogerminal, mientras que la mayoría de los casos doble expresores, presentan fenotipo de célula B activada.

A la fecha, todas las herramientas con las que contamos para definir a estos pacientes se han basado en índices clínicos (IPI y posteriormente el R-IPI) que no contemplan la heterogeneidad biológica de los DLBCL. Es por ello que recientemente se enfatiza en la importancia de la biología tumoral individual en los DLBCL, siendo ello una consideración cada vez más importante en la selección del tratamiento más adecuado^(8,9).

¿Por qué son enfermedades quimiorrefractarias?

Tanto MYC como BCL2 tienen roles importantes y diferentes en los DLBCL con inmunofenotipo de célula B centrogerminal (GCB) y ABC. Más allá del linfoma de Burkitt, los rearrreglos del MYC pueden ocurrir en otros subtipos de linfomas B agresivos, incluyendo aproximadamente el 10% de los DLBCL⁽⁹⁾. La proteína MYC, codificada en el gen *MYC*, es una fosfoproteína nuclear, multifuncional, que cumple un rol fundamental en una amplia variedad de eventos celulares que incluyen la progresión del ciclo celular, apoptosis y transformación celular. En el 80% de los linfomas de Burkitt, el rearrreglo del gen *MYC* se produce con la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH), lo cual le otorga una capacidad replicativa masiva a la célula tumoral. En el caso de los DLBCL, el rearrreglo del MYC puede

estar asociado al centro germinal, BCL2 con IGH [t(14;18)(q32;q21)] y esta combinación de alteraciones genéticas, aumentar la capacidad de supervivencia tumoral y la quimiorresistencia⁽⁹⁾. En células normales, MYC activa la vía de TP53, resultando en la apoptosis celular. Sin embargo, las células que presentan traslocaciones de MYC tienen también mutaciones que inactivan TP53, permitiendo el escape celular de la apoptosis⁽¹⁰⁾ (**Figura 2**). BCL6 se expresa normalmente en células B del centro germinal y actúa como represor de la transcripción. Cuando BCL6 se encuentra sobre expresado, previene la apoptosis celular en respuesta al daño del ADN; encontrándose esta acción también estrechamente ligada a p53⁽¹⁰⁾.

MYC es un factor de transcripción con la capacidad tanto de estimular como de suprimir la expresión de numerosos genes. Promueve el paso de G0/G1-S, activando la ciclina D2 (CCND2) y las quinasas dependientes de ciclina (CDKs), condicionando una regulación en menos de los inhibidores del ciclo celular y supresores tumorales. Una función paradójica de MYC es la inducción de apoptosis. Esto último ha sido interpretado como un mecanismo protector de la célula que contrarresta el efecto de activación oncogénica y evita la propagación de células tumorales. Como se mencionara previamente, MYC es

uno de los oncogenes que pueden activar a p53. En el caso de DLBCL DH, el 80-90% corresponden a rearrreglos MYC/BCL2, hallándose en el grupo de DLBCL sin otra especificación, en un 5%⁽⁹⁾. Debido a que BCL2 presenta una potente actividad antia-

poptótica, su combinación con MYC en los DLBCL DH conduce a un fenotipo agresivo y quimiorresistente. La mayoría de los DLBCL DH y TH presenta inmunofenotipo de GCB.

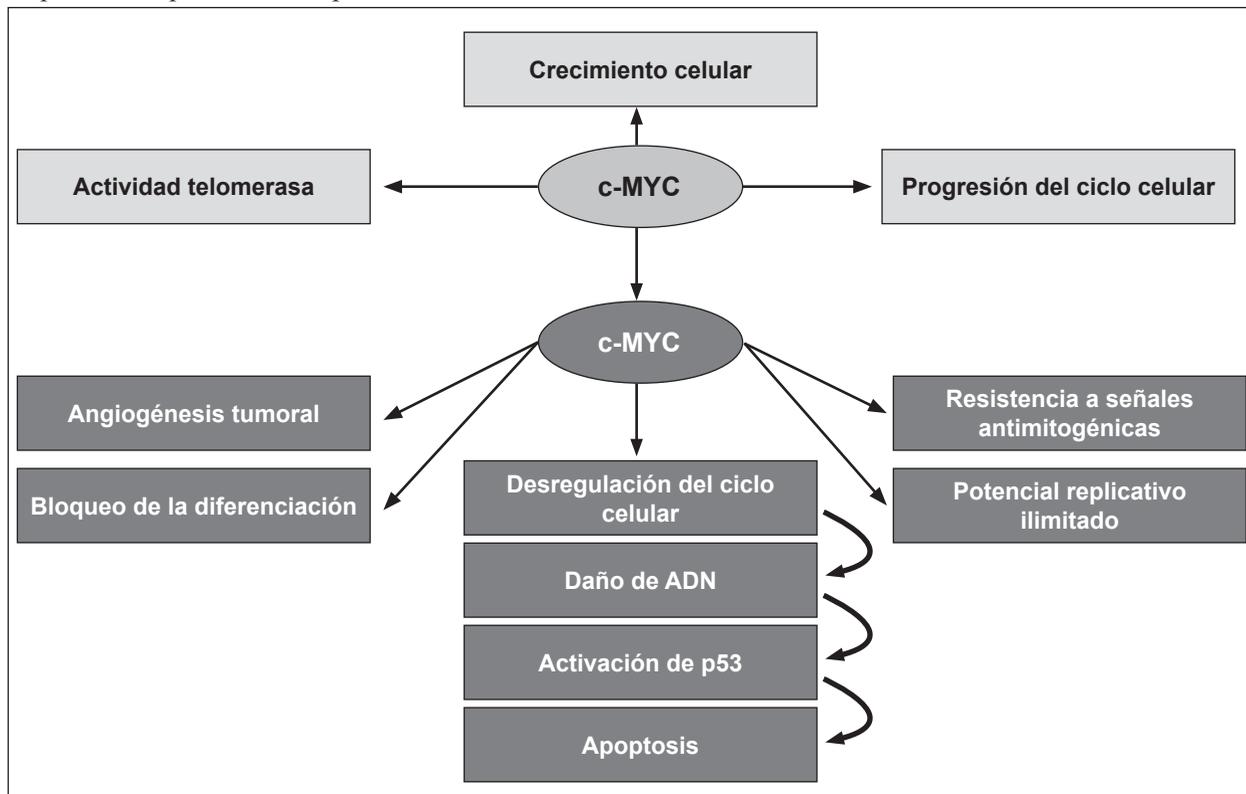


Figura 2. C-MYC en células normales y transformadas⁽²⁰⁾.

Asimismo, los DLBCL doble expresores (niveles elevados de MYC y BCL2 sin rearrreglo) también muestran desenlaces inferiores, independientemente de la ausencia de la traslocación, cuando son tratados con R-CHOP. Green y colaboradores evaluaron 193 pacientes con DLBCL e identificaron 29% de los casos con alta expresión de MYC y BCL2 (6% eran DH por FISH). Tanto la SLP como la SG fueron significativamente inferiores (39% vs 75% y 43% vs 85%, respectivamente) para los pacientes con linfomas doble expresores⁽¹¹⁾. Es importante considerar al respecto el nivel de corte tomado para establecer la expresión o no de BCL2 o MYC por inmunohistoquímica, el cual tampoco es enteramente uniforme en la literatura disponible. Es importante, sin embargo, considerar que los casos SIN rearrreglo, presentan típicamente el inmunofenotipo de ABC, y los casos que lo presentan adoptan inmunofenotipo de GCB⁽⁹⁾ (Figura 1). La importancia de esta consideración reside, por ejemplo, en la incorporación de

agentes nóveles dirigidos a blancos moleculares en la vía de NF-kappa B (incrementada en su actividad en este grupo), actualmente en curso.

**¿Por qué los datos sobre consolidación en primera remisión completa no son concluyentes?
¿Por qué la consolidación en pacientes con buena respuesta inicial no le aportaría beneficio en la supervivencia global?**

A través de diferentes estudios se ha observado el pronóstico adverso que confiere el rearrreglo MYC en el desenlace de los DLBCL; sin embargo, no existen estudios randomizados y controlados que comparen diferentes esquemas de inmunoterapia entre sí en linfomas con rearrreglos de MYC, DH o TH. Del mismo modo, no puede aún esclarecerse si la presencia de DH o TH, le confiere a estos linfomas un pronóstico significativamente peor que los pacientes que presenten sólo rearrreglos de MYC (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios que evaluaron el desenlace en DLBCL DH⁽⁹⁾

Estudio	Nro. de pacientes	Tratamiento	Desenlace
Johnson et al.	54	Análisis retrospectivo. CHOP(R); (63%); HD quimioterapia; otro	SG media 1,4 años R-CHOP y 1 año CHOP
Li et al.	52	Análisis retrospectivo. R-CHOP vs R-Hyper-CVAD	SG media 1,8 años. Tratamiento más intensivo o TAMO no asociados con mejor desenlace
Petrich et al.	311	Análisis retrospectivo multicéntrico. R-CHOP; DA-EPOCH-R; R-Hyper-CVAD; o R-CODOX-M/IVAC	SLP y SG media 11 y 22 meses. DA-EPOCH-R superiores RC vs restantes tratamientos. Mejoró la SLP. No se mejoró la SG en pacientes en RC que recibieron TAMO
Oki et al.	129	Análisis retrospectivo único centro. CHOP (R); DA-EPOCH-R; R-Hyper-CVAD; otro	SLE a 2 años 33%. Comparado con otros regímenes, DA-EPOCH-R mejores SLE y tendencia a mejor SG
Dunleavy et al.	52	Prospectivo, multicéntrico. Pacientes con DLBCL MYC-R (31 casos) estudiados para rearrreglo BCL2 (45% positivos) Todos tratados con DA-EPOCH-R	SLP, TTP y SG fueron 79%, 86%, 77% a 14 meses. Los pacientes DH no tuvieron peores desenlaces en análisis preliminares
Howlett et al.	394	MA que estudia la inmunquimioterapia de primera línea en DH	DA-EPOCH-R en primera línea reduce significativamente el riesgo de progresión comparado con R-CHOP. SLP media para DA-EPOCH-R 22 meses. SG no fue significativamente diferente a lo largo del tratamiento

HD: altas dosis, **SG:** supervivencia global, **SLP:** supervivencia libre de progresión, **RC:** remisión completa, **SLE:** supervivencia libre de eventos, **TTP:** tiempo a la progresión, **DH:** doble hit, **MA:** metaanálisis, **TAMO:** trasplante autólogo de médula ósea

La mayoría de los estudios con los que contamos a la fecha son estudios retrospectivos, en los cuales el estudio de rearrreglo de MYC, BCL2, BCL6 no se ha hecho sistemáticamente (aquellos que lo incorporan son más recientes), resultando un análisis de subgrupo retrospectivo, con todas las dificultades que ello conlleva. Considerando esta calidad de evidencia, aquellos pacientes que alcanzaron remisiones completas, tanto con esquemas intensivos, infusionales o inmunquimioterapia convencional con R-CHOP, no parecen beneficiarse de la consolidación en primera remisión completa con TAMO^(3,9,10,12,13). El grupo del MD Anderson publicó recientemente su experiencia con los linfomas DH a lo largo de 15 años⁽¹⁴⁾. Ellos identificaron 129 casos que presentaban rearrreglos de MYC y BCL2. Estos pacientes

recibieron tratamientos de inducción con R-CHOP, DA-EPOCH-R, R-Hyper-CVAD u otros regímenes. A 2 años, la supervivencia libre de eventos (SLE) fue del 33%. Cuando se compararon los diferentes regímenes entre sí, los pacientes que recibieron DA-EPOCH-R presentaron una mejor SLE ($p = 0.04$) y una tendencia a una mejor supervivencia global (SG) ($p = 0.06$). Nuevamente este estudio mostró que la supervivencia de los pacientes que consolidaron su respuesta con TAMO no fue significativamente diferente a la del grupo que no lo recibió. Petrich y colaboradores condujeron un análisis multicéntrico retrospectivo en el cual se evaluó el desenlace del autotrasplante en primera RC en pacientes con DLBCL DH⁽³⁾ y, del mismo modo, no identificaron beneficio en la SG (**Figura 2**).

En función de la evidencia presentada y considerando la biología de estos tumores, el beneficio en primera RC no puede establecerse en primera instancia por las falencias descritas en la evidencia científica publicada y, en segunda instancia, probablemente porque el abordaje de estas patologías con estrategias de inmunoterapia, inclusión de mayor intensidad e infusionales, no logra vencer

los mecanismos de escape intrínsecos presentes en este tipo de linfomas. Más aún, la mayor exposición a quimioterápicos podría seleccionar poblaciones celulares de mayor agresividad clínica, explicando el comportamiento refractario característico que presentan este tipo de linfomas en la recaída o progresión (**Figura 3**).

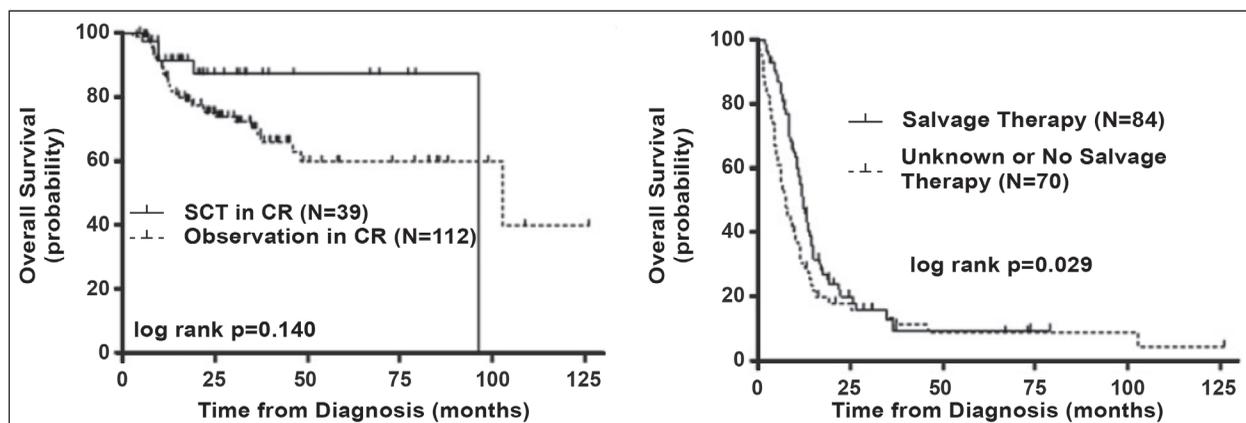


Figura 3. Sobrevida global (SG) en pacientes con DLBCL DH tratados con TAMO en primera remisión completa (RC) vs observación (panel de la izquierda). Comportamiento de estos linfomas frente a terapias de rescate en la primera recaída (panel de la derecha)⁽³⁾.

¿Cuál es el futuro terapéutico de estos linfomas?

Debido al comportamiento quimiorrefractario y a la identificación de potenciales blancos moleculares, se encuentran en curso estudios con agentes inhibidores específicos de MYC y BCL2. En un número importante de DLBCL con fenotipo GCB, hay una pérdida en la expresión del homólogo del supresor tumoral fosfato y tensina (PTEN) y, a través de la activación constitutiva de la vía PI3K/AKT, se produce la regulación en más de MYC⁽¹⁵⁾. Ello sugiere que los inhibidores PI3K podrían ser útiles en casos de DLBCL con fenotipo GCB y sobreexpresión de MYC.

Otra clase de fármacos que podrían ser útiles en este escenario son los inhibidores de proteínas con dominio bromo y extraterminal (BET) como JQ1 e I-BET 151^(9,16). Existen estudios en líneas celulares que demuestran su actividad. Asimismo, BET y los inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) son sinérgicos en su acción inhibitoria sobre MYC en modelos de linfoma murino, lo cual sugiere su potencial utilidad en combinación⁽⁹⁾.

Del mismo modo, algunos inhibidores de la familia BCL2, como navitoclax y venetoclax, están siendo estudiados en ensayos clínicos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Dentro de los

inhibidores de BCL6, existen estudios en líneas celulares de DLBCL que documentan con uno de ellos la unión al bolsillo co-represor de BCL6-BTB, logrando actividad en linfomas con sobreexpresión de BCL6⁽¹⁹⁾.

A pesar de que MYC, BCL2 y BCL6 regulan un grupo de redes de señalización que se superponen en las células neoplásicas, la pregunta es si la utilización de un blanco molecular sobre alguno de estos oncogenes es suficiente para asegurar la muerte de estos linfomas DH o TH. Los estudios preclínicos muestran que el uso secuencial de blancos moleculares sobre oncogenes únicos no es efectiva porque se desarrollan mecanismos adquiridos de resistencia en las líneas celulares de linfomas DH y TH, fenómeno denominado “cambio de adicción de oncogén” (*oncogen addiction switching*)⁽¹⁶⁾. Por este mecanismo, la inhibición farmacológica de BCL6 induce la desrepresión de oncogenes que favorecen la sobrevida celular como MYC, BCL2 y BCL2L1. Ello conforma una red de retroalimentación de oncogenes que inducen la resistencia a la inhibición de BCL6, favoreciendo el rol de BCL2 como proteína antiapoptótica. Las estrategias de combinación de inhibidores de BCL6 (RI-BPI) y BCL2 (obatoclax)

mostraron sinergismo *in vitro* y lograron un mejor control del crecimiento tumoral, comparado con el efecto de cada droga en forma independiente en líneas celulares de DLBCL DH y TH⁽¹⁶⁾.

Como se mencionara anteriormente, no existen estudios prospectivos en este tipo de linfomas que tienden a presentar un comportamiento de quimiorrefractariedad primaria cuando albergan rearrreglos de MYC. Es por ello que las futuras estrategias terapéuticas deberían considerar como objetivos:

- 1) aumentar la eficacia de agentes quimioterápicos (a través de la quimiosensibilización) y/o
- 2) en forma simultánea, utilizar terapias blanco que se hallan desreguladas en estos linfomas.

Para el primer objetivo, existen estudios pre-clínicos que evalúan “la reprogramación epigenética” a través de la “preparación” tumoral mediante el uso de hipometilantes o HDAC. Estos agentes disminuyen la plasticidad epigenética tumoral y, con ello, la capacidad de adaptarse y resistir al daño del ADN inducido por los agentes quimioterápicos. Asimismo, pueden disminuir la actividad de MYC, BCL2 y BCL6⁽¹⁶⁾.

El segundo objetivo contempla el bloqueo de diferentes blancos celulares como Hsp90, Hsp105, CDK7, BRD4, XPO1 y eIF4E, entre otros, que sostienen múltiples redes oncogénicas⁽¹⁶⁾.

Conclusiones

Por lo expuesto, se desprende la necesidad de identificar estrategias diferentes para el manejo de estas enfermedades complejas desde el punto de vista genético y de comportamiento agresivo y quimiorrefractario, objetivo que claramente no se alcanza con las estrategias terapéuticas actuales. Probablemente, las terapias blanco moleculares puedan incorporarse/reemplazar a las estrategias actuales.

No existe evidencia sólida de que la intensificación con quimioterapia (TAMO) en primera remisión completa en estos linfomas les confiera beneficio en la sobrevida global, destacando la naturaleza retrospectiva de los estudios con información contradictoria. Por otro lado, la mayor exposición a quimioterapia que representa el TAMO, de células genéticamente complejas y tendientes a la quimiorrefractariedad, podría incluso seleccionar subclones de mayor agresividad clínica.

En función de la mejor evidencia retrospectiva, la

estrategia de inducción en los DLBCL DH más eficaz sería DA-EPOCH-R. Los resultados del ensayo prospectivo multicéntrico en curso que incluye linfomas con rearrreglo de MYC (e incluyen DH), confirmará si este protocolo se transforma en el estándar de cuidado para este tipo de linfomas. Deberá determinarse la conducta respecto de linfomas doble o triple expresores.

Es importante la consideración no sólo de la expresión de MYC, BCL2, BCL6 y la presencia o ausencia de su rearrreglo, sino contextualizar dicho perfil inmunohistoquímico y genético al origen celular, ya que la biología en función del origen celular de estos linfomas también difiere y representará a futuro probablemente la incorporación o elección de diferentes estrategias terapéuticas.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Vranovsky A, Ladicka M, Lakota J. Autologous stem cell transplantation in first-line treatment of high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Neoplasma*. 2008;55:107-12.
2. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:1681-90.
3. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124:2354-61.
4. Pejsa V, Prka Z, Lucijanac M et al. Rituximab with dose-adjusted EPOCH as first-line treatment in patients with highly aggressive diffuse large B-cell lymphoma and autologous stem cell transplantation in selected patients. *Croat Med J*. 2017;58:40-8.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.

6. Ott G. Aggressive B-cell lymphomas in the update of the 4th edition of the World Health Organization classification of haematopoietic and lymphatic tissues: refinements of the classification, new entities and genetic findings. *Br J Haematol.* 2017;178:871-87.
7. Rimsza L, Pittaluga S, Dirnhofer S et al. The clinicopathologic spectrum of mature aggressive B cell lymphomas. *Virchows Arch.* 2017.
8. Dunleavy K. Aggressive B cell Lymphoma: Optimal Therapy for MYC-positive, Double-Hit, and Triple-Hit DLBCL. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16:58.
9. Burotto M, Berkovits A, Dunleavy K. Double hit lymphoma: from biology to therapeutic implications. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:669-78.
10. Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. *Blood Rev.* 2017;31:37-42.
11. Green TM, Young KH, Visco C et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30:3460-7.
12. Stiff P. What is the role of autologous transplant for lymphoma in the current era? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:74-81.
13. Li S, Lin P, Fayad LE et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol.* 2012;25:145-56.
14. Oki Y, Noorani M, Lin P et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* 2014;166:891-901.
15. Pfeifer M, Grau M, Lenze D et al. PTEN loss defines a PI3K/AKT pathway-dependent germinal center subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:12420-5.
16. Marullo R, Rutherford SC, Leonard JP, Cerchietti L. Therapeutic implication of concomitant chromosomal aberrations in patients with aggressive B-cell lymphomas. *Cell Cycle.* 2016;15:2241-7.
17. Wilson WH, O'Connor OA, Czuczman MS et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol.* 2010;11:1149-59.
18. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013;19:202-8.
19. Cerchietti LC, Ghetu AF, Zhu X et al. A small-molecule inhibitor of BCL6 kills DLBCL cells in vitro and in vivo. *Cancer Cell.* 2010;17:400-11.
20. Jung P, Hermeking H. The c-MYC-AP4-p21 cascade. *Cell Cycle.* 2009;8:982-9.