



PAMPLONA

VARÓN DE 43 AÑOS CON CUADRO POLIADENOPÁTICO, DISNEA Y SUDORACIÓN NOCTURNA A ESTUDIO

Isabel Ródenas-Quiñonero¹, Ana Sánchez-Fuentes¹, Tzu-Hua Chen-Liang¹,
María José López-Poveda², Elena Pérez-Ceballos¹, Andrés Jerez¹,
M.^a Dolores García-Malo¹, Raúl Teruel-Montoya^{1,3}, Mariló Merino⁴, Francisco José Ortuño¹

¹ Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca). Murcia;

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia; ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) (U765). Murcia; ⁴ Laboratorio de Citogenética. CIALAB. Alicante

+ MOTIVO DE CONSULTA

Se trata de un varón de 43 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consulta en julio de 2019 por fiebre de hasta 38 °C con sudoración nocturna, astenia y disnea.

+ HISTORIA CLÍNICA

Desde 4 semanas antes de ingresar, el paciente presentaba deterioro progresivo del estado general, que se acompañó de astenia y disnea de moderados esfuerzos. En las 2 últimas semanas presentó fiebre diaria (hasta 38 °C) acompañada de sudoración nocturna.

En la exploración física, a nivel pulmonar, destacaba una disminución del murmullo vesicular en el campo medio y la base pulmonar derecha, y, a nivel abdominal, se palpaba una esplenomegalia de 4 cm. Además, presentaba adenopatías de consistencia fibroelástica en territorios cervicales, axilares e inguinales bilaterales, todas de entre 2 y 4 cm.

+ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la analítica que se realiza al ingreso, destacaba una lactato deshidrogenasa (LDH) de 610 U/L, una proteína C reactiva de 8,4 mg/dL y una β 2-microglobulina de 4,4 mg/L. En el hemograma presentaba los siguientes parámetros: hemoglobina (Hb) de 133 g/L, leucocitos de

$5,5 \times 10^9/L$ (N: $3,74 \times 10^9/L$; L: $0,93 \times 10^9/L$; M: $0,44 \times 10^9/L$) y plaquetas de $94,0 \times 10^9/L$.

Se realizó una radiografía de tórax en la que presentaba ocupación adenopática en el mediastino y derrame pleural derecho con atelectasia ipsilateral. Se amplió el estudio con una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal, en la que se objetivó una afectación adenopática generalizada, con tendencia a formar conglomerados (≤ 9 cm) a nivel cervical, supraclavicular y mediastínico, así como una extensa afectación mesentérica y retroperitoneal.

El estudio de extensión mediante tomografía por emisión de positrones combinada con TC (PET/TC) objetivó captación en todos los territorios anteriormente descritos y un incremento difuso de la captación en la médula ósea (MO).

Se realizó un aspirado de MO (AM) en el que se objetivó una infiltración intersticial (14%) por linfocitos de pequeño tamaño, con muy alta relación núcleo-citoplasma, núcleos con cromatina condensada, sin nucléolos y con una hendidura nuclear única (morfología “centrocito”) (Figura 1A). También se realizaron improntas de ganglio linfático en las que presentaba una alta celularidad y tendencia al monomorfismo, con predominio de elementos de tipo “centrocito” (Figura 1B).

Los estudios inmunofenotípicos del aspirado medular y del material de suspensión ganglionar objetivaron la presencia de un 2 y un 91%, respectivamente, de elementos con fenotipo CD19+, CD10+(débil), CD23±, CD81+, CD22+, CD20+ (IFM 617), CD200+ (IFM 125), CD79b+



PAMPIONA

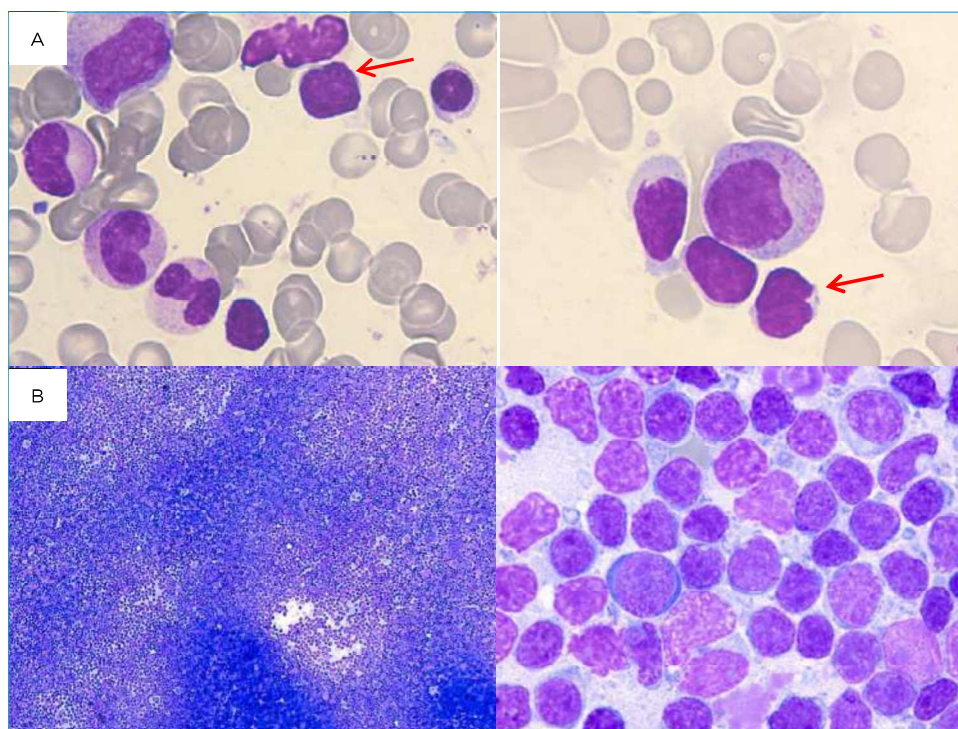


Figura 1. A: citología del aspirado de médula ósea. Flecha roja: linfocitos con morfología "centrocito". May-Grünwald Giemsa ($\times 100$); B: impronta de ganglio linfático. May-Grünwald-Giemsa ($\times 4$, $\times 100$).

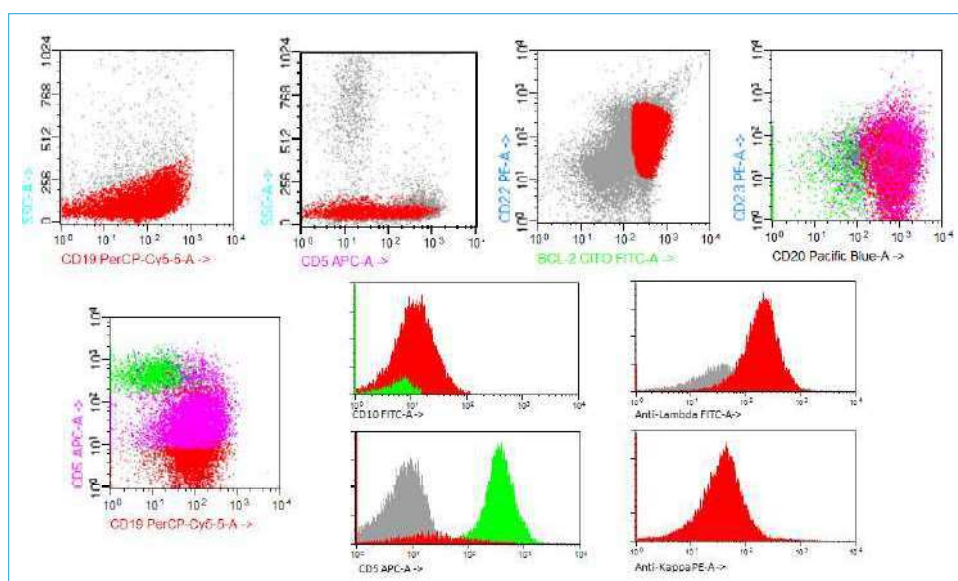


Figura 2. Inmunofenotipo mediante citometría de flujo en impronta de ganglio linfático, médula ósea y líquido pleural.

(IFM 130), CD38+ (IFM 187), CD103-, FMC7+, CD11c+, CD25+, bcl2+, CD45+ (infraexpresado) y con monoclonalidad lambda (IFM 223). En ambas muestras se objetivó expresión CD5+ de intensidad intermedia (Figura 2). El análisis del líquido pleural también evidenció una infiltración por linfocitos de pequeño tamaño y aspecto bien diferenciado, con positividad para CD19 y monoclonalidad lambda.

En la biopsia de médula ósea presentaba una infiltración paratrabecular (aproximadamente un 15-20%) por linfocitos que, predominantemente, fueron de pequeño tamaño con morfología "centrocito", si bien se apreciaba una pequeña fracción de elementos de tamaño grande.

En la anatomía patológica ganglionar se informaba de una neoplasia maligna de estirpe



PAMPLONA

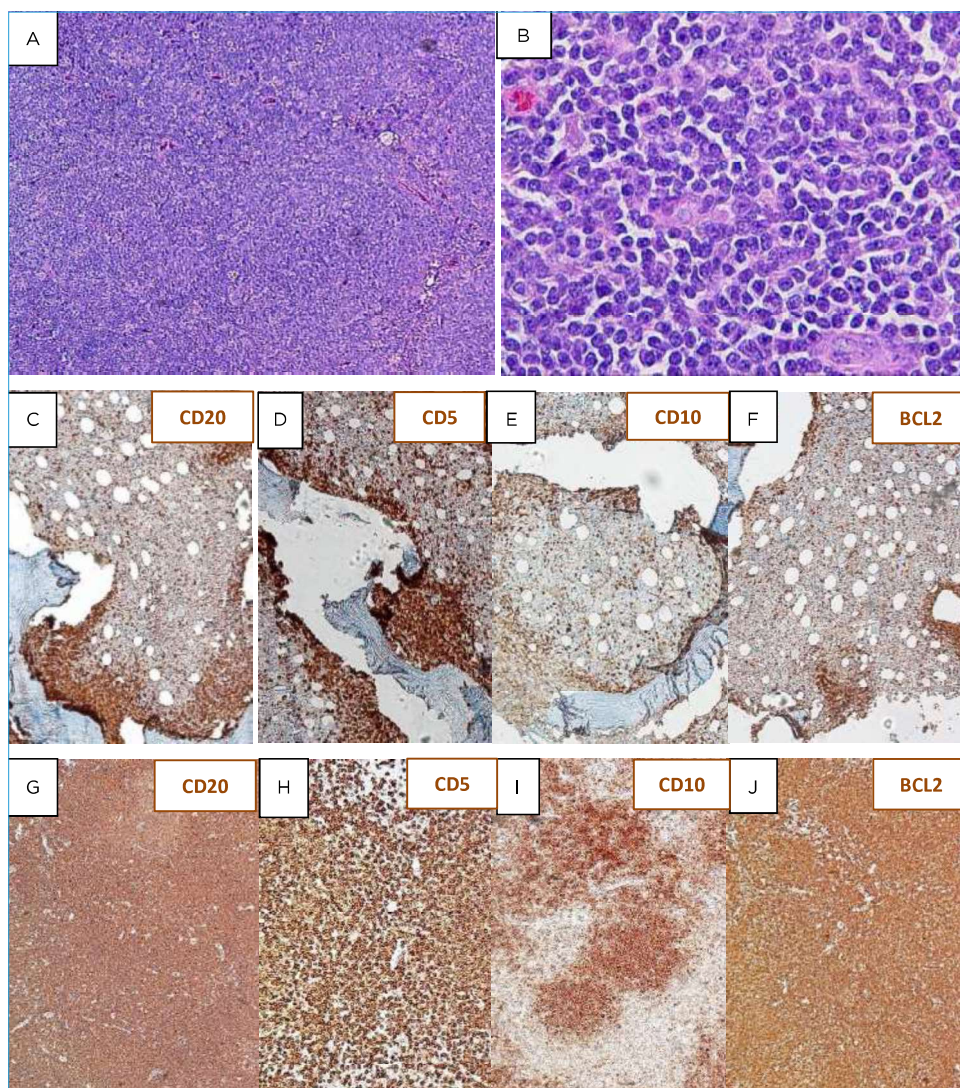


Figura 3. Anatomía patológica de médula ósea y ganglio linfático. A: anatomía patológica ganglionar. Hematoxilina-eosina ($\times 2$); B: anatomía patológica ganglionar. Hematoxilina-eosina ($\times 100$); C-F: inmunohistoquímica en médula ósea positiva para CD20, CD5, CD10, Bcl2; G-J: inmunohistoquímica de biopsia ganglionar positiva para CD20, CD5, CD10, Bcl2.

linfoide con patrón de crecimiento folicular, compuesta en su mayoría por centrocitos.

El estudio inmunohistoquímico de las áreas neoplásicas, tanto de la MO como del ganglio linfático, objetivó positividad para CD20, CD10, BCL2 y, focalmente, bcl6. En ambas muestras fueron negativos MUM1, CD3 y ciclinaD1, pero se objetivó positividad de CD5. La expresión del índice proliferativo Ki67 en el ganglio linfático fue del 30% (**Figura 3**).

El estudio citogenético de la suspensión ganglionar mostró un cariotipo 46, XY [20], pero en la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) presentaba un 94% de núcleos con reordenamiento de *BCL2*. *BCL6*, *C-MYC* y *BCL1* fueron negativos. El estudio de biología molecular de la suspensión

ganglionar objetivó clonalidad en las regiones FR1 y FR2 del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IdentiClone® IGH Gene Clonality Assay, Invivoscribe), pero no se detectaron las variantes MBR ni mcr del gen de fusión *BCL2-IGH*.

Con el diagnóstico de linfoma folicular CD5+ (LNH LF CD5+), de grado histológico 2, estadio Ann Arbor IV-B, índice pronóstico internacional (IPI) de 2 e índice pronóstico internacional en linfoma folicular-2 (FLIPI-2) de 3, inició tratamiento dentro de un ensayo clínico según el esquema obinutuzumab-CHOP (obinutuzumab 1.000 mg, ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y vincristina 0,89 mg/m² día +1 y prednisona 60 mg/m² días +1 a +5 cada 21 días).



+ EVOLUCIÓN

Después del séptimo ciclo de obinutuzumab-CHOP, consultó en urgencias por dolor abdominal y disnea de moderados esfuerzos. En ese momento, a la exploración física presentaba hipofonesis en el hemitórax derecho.

Analíticamente, no presentaba alteraciones significativas en el hemograma y, en los parámetros bioquímicos, destacaba la presencia de alteración de la función renal (creatinina: 1,81 mg/dL) y una LDH de 1.516 U/L, que 4 y 5 días más tarde aumentó a 4.680 y 17.000 U/L, respectivamente.

Radiológicamente, destacaba un derrame pleural derecho que ocupaba un tercio del hemitórax y se realizó una nueva PET-TC, en la que presentaba captación de los conglomerados retroperitoneales descritos al diagnóstico.

Se realizó un nuevo aspirado de MO (AM2), en el que se objetivó una infiltración intersticial (15%) por células atípicas de tamaño heterogéneo, entre mediano y grande, con muy alta relación núcleo-citoplasma, núcleos de contorno irregular, cromatinas inmaduras y presencia de uno o más nucléolos de pequeño tamaño y distribución periférica. Los citoplasmas eran escasos,

basófilos o hiperbasófilos, y en algunos elementos se apreciaban microvacuolas (**Figura 4**).

Se realizó también un nuevo Cytospin® (cito-centrífuga) de líquido pleural, en el que se objetivó una infiltración masiva por elementos con la misma morfología que se describe en el AM2 (**Figura 5**) y con el siguiente inmunofenotipo: CD19+, CD10+ (IFM 105), CD5-, CD23-, CD81+ (IFM 433), CD22+ (IFM 43), CD20-, CD200± (IFM 22), CD79b±, CD38++ (IFM 2895), CD103-, FMC7-, CD11c-, CD25-, BCL2+, CD45+ (infraexpresado), CD34- y TdT-.

El estudio de una biopsia con aguja gruesa (BAG) de la masa retroperitoneal objetivó una proliferación difusa de linfocitos de mediano tamaño, muchos de ellos con nucléolo y moldeamiento nuclear. En la inmunohistoquímica (IHQ), presentaba positividad para PAX5, CD79a, CD10, BCL2, MYC y, focalmente, BCL6. Fueron negativos CD20, CD5, CD3, MUM1 y ciclinaD1. La expresión de Ki67 fue del 65% (**Figura 6**).

En el cariotipo del líquido pleural se objetivó la siguiente fórmula cromosómica: 47,Y,t(X;9)(q28;q22),add(1)(p36),der(6)t(1;6)(q23;q21),t(8;22)(q24;q11),t(14;18)(q32;q21),+21[13]/ 46,XY [7]. El estudio de FISH de esta misma muestra objetivó un

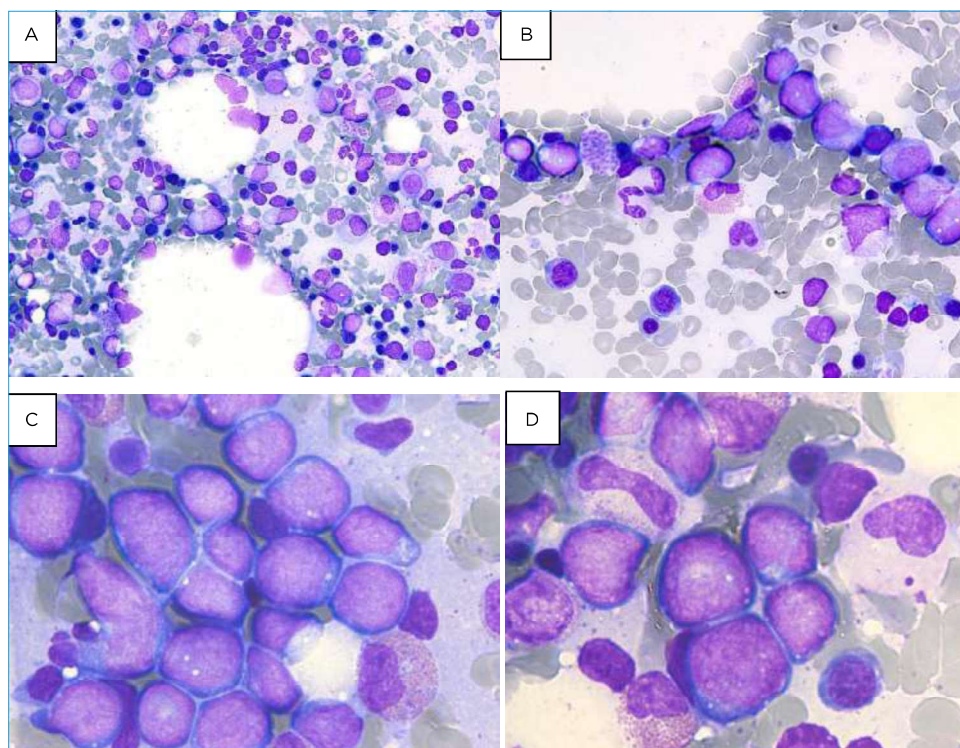


Figura 4. Citología del segundo aspirado de médula ósea. May-Grünwald Giemsa. A: $\times 20$; B: $\times 40$; C-D: $\times 100$.



PAMPLONA

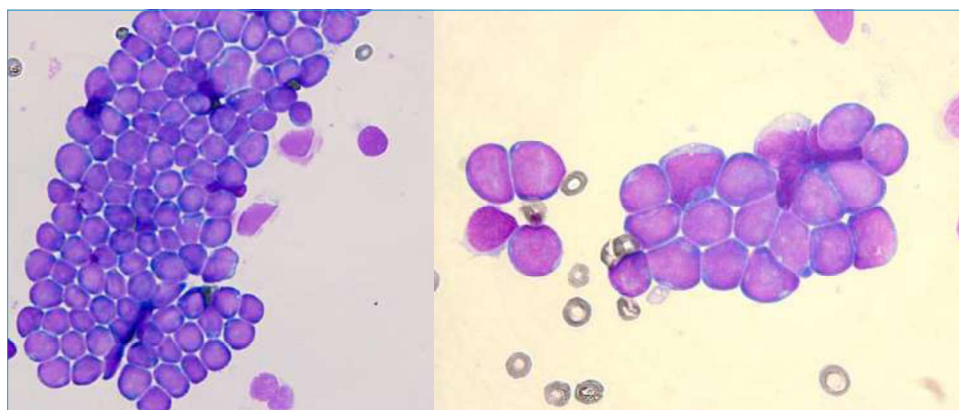


Figura 5. Cytospin® del líquido pleural. May-Grünwald Giemsa (A: $\times 40$; B: $\times 100$).

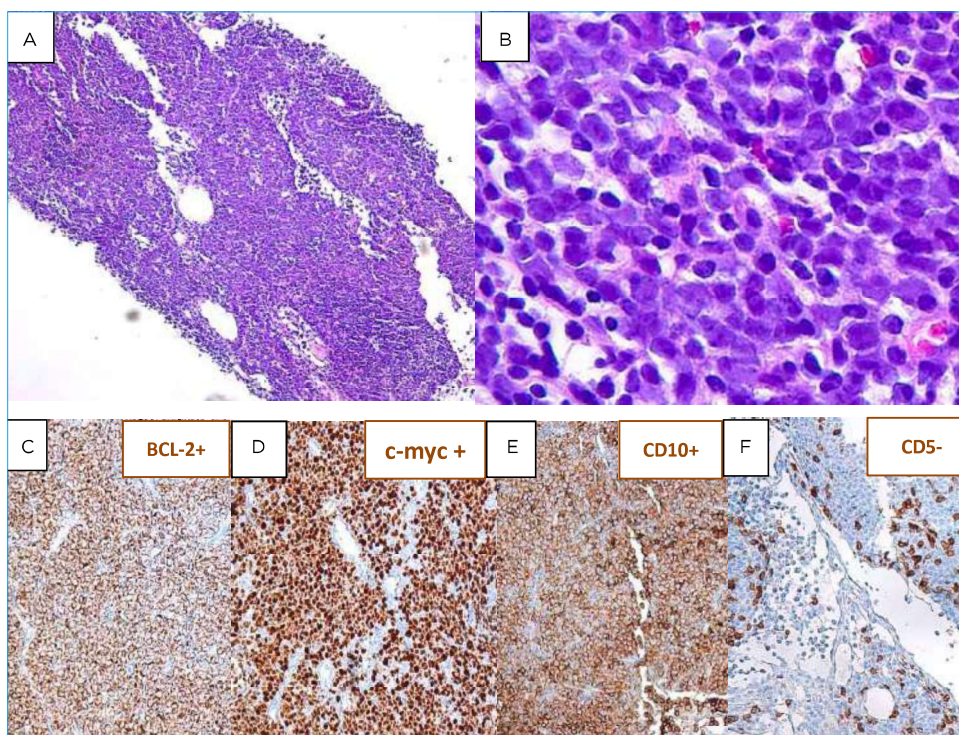


Figura 6. Anatomía patológica de biopsia con aguja gruesa (BAG) de masa retroperitoneal. A: anatomía patológica ganglionar. Hematoxilina-eosina ($\times 2$); B: anatomía patológica ganglionar. Hematoxilina-eosina ($\times 100$); C-F: inmunohistoquímica Bcl2, c-myc, CD10 y CD5.

82% de núcleos con reordenamiento de *BCL2* y un 11 y un 52% con reordenamiento de *C-MYC*, usando una sonda de doble color doble fusión o *break apart-tricolor*, respectivamente (Figura 7). El estudio de *BCL6* y *BCL1* por FISH fue negativo.

El estudio de biología molecular de este segundo tiempo objetivó nuevamente clonalidad en las regiones FR1 y FR2 del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, apreciándose el mismo tamaño de amplicón detectado en el diagnóstico inicial. Además, se volvió a descartar la presencia de reordenamientos MBR o mcr de *BCL2-IGH* (Figura 8).

Con el diagnóstico de **LF CD5+ transformado a linfoma de alto grado doble hit (LNH AG DH) CD5-** estadio IV-A, inició tratamiento según el esquema Burkimab, sin respuesta. El paciente fue *exitus* por progresión quimiorrefractaria 3 meses después.

Finalmente, se efectuó la secuenciación del exoma completo (WES), tanto de la fase LNH LF CD5+ como de la de transformación. Se objetivaron mutaciones de *BCL2* (p.Ser50Phe c.149_150delinsTT) en ambas muestras con una frecuencia alélica de la variante (VAF) del 30 y el 6%, respectivamente. Además, se detectaron



PAMPIONA

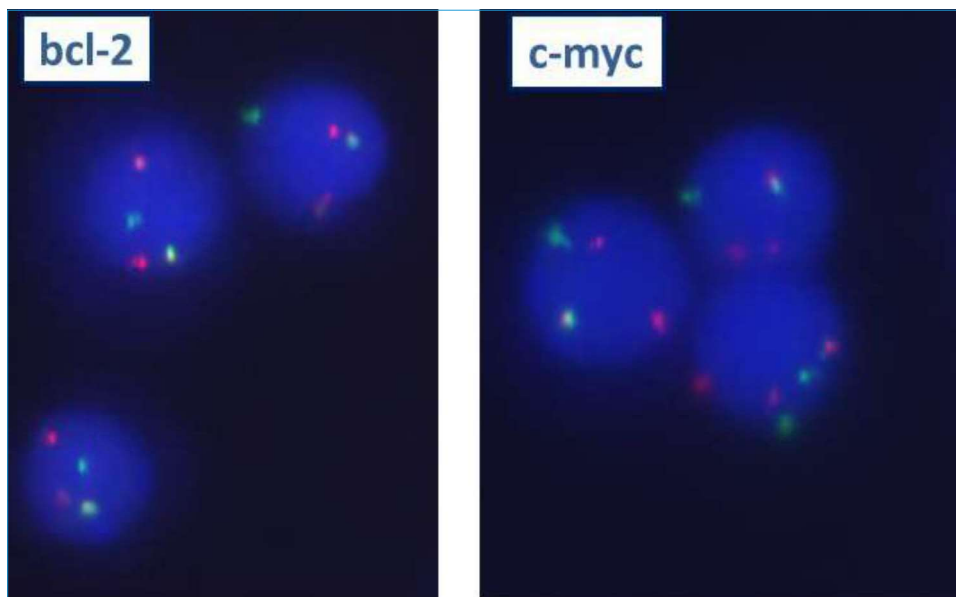


Figura 7. Hibridación *in situ* en líquido pleural. Translocación t(14;18) (q32;q21) IGH-BCL2 (DC/DF): positivo. Reordenamiento 8q24 MYC (BA): positivo. BA: sonda *break apart*; DC/DF: sonda doble color/doble fusión.

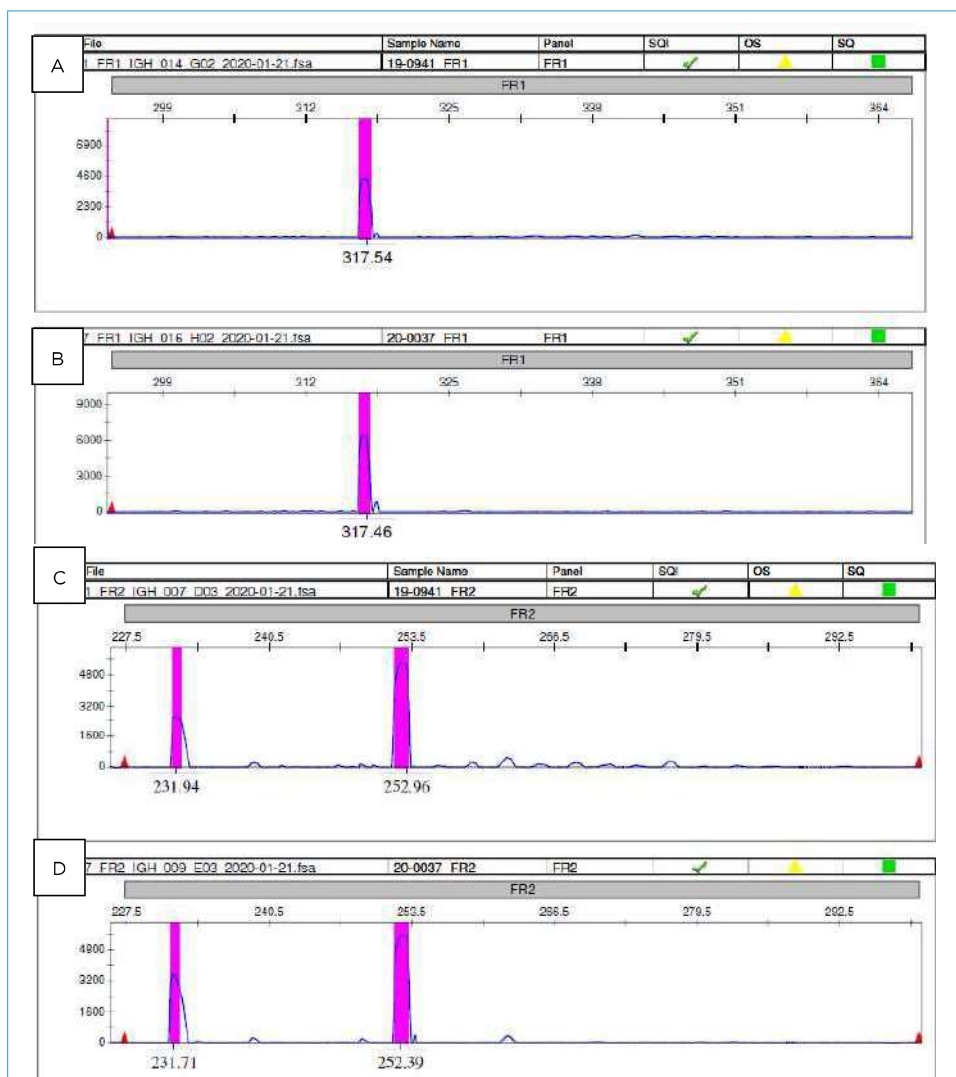


Figura 8. Reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Clonalidad en FR1 y FR2 al diagnóstico (A y C, respectivamente) y en la transformación (B y D, respectivamente). En las muestras al diagnóstico y en la transformación, se objetivó una posición similar (en nucleótidos) de los picos de ambos casos de reordenamiento.



PAMPLONA

mutaciones de los genes *KSR1* (p.Ser156Arg), *GRHPR* (p.Cys57Tyr), *KRT2* (p.Ser109Arg) y *BMP7* (p.Leu17Val) únicamente en la fase transformada (Tabla 1).

DISCUSIÓN

En el año 2000 se describieron por primera vez 4 casos de linfoma folicular (LNH LF) con expresión de CD5 que, en ese primer trabajo, se vincularon a patrón histológico “floral”⁽¹⁾, lo que no ha sido plenamente contrastado en publicaciones posteriores⁽²⁻⁵⁾. En 2014 se publicó la primera serie de 22 casos⁽²⁾, que fue seguida, en 2015, de otra de 88 casos de entre 3.286 (2,7%) y que, hoy por hoy, puede considerarse la serie de referencia en esta entidad⁽³⁾. En la primera de estas series, se destacaba la mayor frecuencia de presentar fase leucémica, la expresión de CD25 y MUM1, menor frecuencia en la detección de la alteración citogenética t(14;18)(q32;q21) y peor supervivencia global, mientras que en la segunda destacaba un índice IPI más alto, mayor tasa de transformación a linfomas difusos de célula grande y una menor supervivencia libre de progresión.

El caso presentado debutó con afectación nodal y extranodal, así como con síntomas B, esto último relativamente poco frecuente en la serie de referencia. No presentó patrón histológico floral. Biológicamente, además de la expresión de CD5, detectada tanto mediante citometría de flujo (IF) como por técnica IHQ, destacaba la expresión de CD25 mediante IF, un marcador inhabitual en el LNH LF⁽³⁾, que en la

primera serie se asociaba a esta entidad⁽⁴⁾. Por otra parte, MUM1 fue negativo.

También era destacable el hallazgo de un cariotipo normal tanto en la muestra de MO como, sobre todo, en la muestra de suspensión ganglionar, en la que sí se detectó la t(14;18) mediante técnica de FISH. Respecto al estudio molecular de la cadena pesada del gen de las inmunoglobulinas, se objetivó clonalidad en FR1 y FR2, pero era de destacar la ausencia de reordenamientos MBR y mcr, aunque, en este sentido, es obligado recordar la baja sensibilidad de esta técnica, que se sitúa en torno al 60%⁽⁶⁾, si bien se detectaron mutaciones de *BCL2* en el estudio de WES.

Respecto a la transformación y desde un punto de vista clínico-biológico, es necesario destacar varios puntos. En primer lugar, la transformación a LNH AG DH ocurrió a las 3 semanas de haber iniciado el séptimo ciclo obinutuzumab-CHOP; esto es, puede considerarse que progresó durante el tratamiento, mientras que en la serie de referencia la mediana de tiempo hasta la transformación a linfoma difuso de célula grande (LDCGB) era de 27 meses, con un rango de entre 3 y 104⁽³⁾. Por otra parte, hasta donde hemos podido revisar, ni en la serie de referencia se describen, ni existen publicaciones previas o posteriores en las que se describa la transformación de LNH LF CD5+ a LNH AG DH o *triple hit* (TH). En segundo lugar, es de destacar la pérdida de CD5 y CD25. A este respecto, la pérdida de CD5 ha sido descrita en el contexto de los LNH LF CD5+ transformados en LDCGB, mientras que no hay información previa sobre CD25.

TABLA 1. VARIANTES SOMÁTICAS DE EXOMA COMPLETO (WES) EN MUESTRA DE MÉDULA ÓSEA TRAS PROGRESIÓN A LINFOMA DE ALTO GRADO DOBLE HIT. DATOS GENÓMICOS, CLASIFICACIÓN SEGÚN EL ACMG Y EFECTO BIOLÓGICO DEL GEN

Gene ID	Chr	POS	REF	ALT	VAF(%)	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Banda citogenética	Clasificación ACMG
<i>BCL2</i>	18	60985750	GG	AA	6*	c.149_150delinsTT	p.Ser50Phe	18q21.33	VUS
<i>KSR1</i>	17	25910028	A	C	10,5	c.466A>C	p.Ser156Arg	17q11.2	VUS
<i>GRHPR</i>	9	37424928	G	A	12,1	c.170G>A	p.Cys57Tyr	9p13.2	VUS
<i>KRT2</i>	12	53045600	A	T	32,4	c.327T>A	p.Ser109Arg	12q13.13	VUS
<i>BMP7</i>	20	55841130	G	C	10,8	c.49C>G	p.Leu17Val	20q13.31	VUS

* Al diagnóstico: 30%

ACMG: American College of Medical Genetics; ALT: base alternativa; Chr: cromosoma; POS: posición cromosómica; REF: base de referencia; VAF: frecuencia alélica de la variante (*variant allele frequency*); VUS: variante de significado incierto



PAMPLONA

Respecto a CD38, hay que tener en cuenta que se trata de un marcador presente en diferente grado en la mayoría de las células hemato-poyéticas. En la serie linfóide B, se expresa intensamente en los elementos más inmaduros y es positiva en las células centrogerminales, mientras que la transformación a células de memoria se asocia a su pérdida. Su sobreexpresión se ha descrito recientemente en los LNH AG DH⁽⁷⁾, por lo que su cambio de intensidad nos parece relevante en el seguimiento de estos raros casos, ya que podría considerarse una señal de alarma.

Se pueden plantear diversas hipótesis para abordar la patogenia de una enfermedad de expresión centrogerminal con presentación anómala de CD5. En primer lugar, podría ser debido a la expresión anómala de CD5 por parte de elementos del compartimento de maduración B2 en los que ha concurrido el reordenamiento *BCL2/IGH* y esto podría ocurrir por una ganancia de CD5, bien en una etapa temprana o tardía de la maduración. En este sentido, cabe recordar que el LNH LF tiene su origen en células pluripotentes de MO y que se ha descrito la existencia de hematogonias CD5⁺^(8,9). Asimismo, cabe recordar que la expresión de CD5 puede “forzarse” en determinadas condiciones de activación en elementos B2⁽¹⁰⁾.

La WES objetivó una variante de *BCL2* adquirida tanto en el diagnóstico inicial como en la transformación. Sin embargo, aunque en el momento del diagnóstico era la aberración génica predominante, en la fase transformada se observó una disminución de la VAF, mientras los reordenamientos de *BCL2/C-MYC* eran predominantes.

Además, en relación con la transformación, en el estudio de WES se observa una ganancia de mutaciones. De entre ellas, cabe destacar las de *GRHPR*, *BMP7* y la de *KSR1*, inusuales en la transformación de los LNH LF⁽¹¹⁻¹³⁾. *GRHPR* se ha descrito como un *partner* en las translocaciones de *BCL6*, en el contexto de transformaciones de LNH LF a linfomas agresivos⁽¹⁴⁾. *BMP7*, un regulador negativo de las células B del centro germinal⁽¹⁵⁾, se ha descrito como un gen *driver* en los 3 subtipos del linfoma de Burkitt⁽¹⁶⁾ y su sobreexpresión también se ha relacionado con resistencia secundaria a fármacos en el contexto

de linfoma del manto⁽¹⁷⁾. Por último, la delección de *KSR1* atenúa la vía Ras/Mapk, lo que conduce a la infraexpresión de *MYC*⁽¹⁸⁾. En este sentido, el hallazgo de una variante *missense* de *KSR1* en la transformación establece la posibilidad de una disrupción en *C-MYC*.

En suma, el caso presentado corresponde, hasta donde hemos podido revisar, a la primera descripción en la literatura de transformación de un LNH LF CD5⁺ en un LNH AG DH. Desde un punto de vista clínico-biológico, destaca el inusual corto periodo de tiempo para la transformación, la pérdida de CD5 y CD25, y la sobreexpresión de CD38, así como la presencia de mutaciones en genes inhabituales en su proceso de transformación.

+ PARA RECORDAR

1. El linfoma folicular CD5⁺ es una entidad rara y de peor pronóstico que el linfoma folicular “clásico” y que con frecuencia se asocia a transformación en linfomas agresivos.
2. En el proceso de transformación, los hallazgos de imagen y los de PET-TC deben ser considerados con cautela, en tanto que los hallazgos bioquímicos, así como la pérdida de CD5 y la sobreexpresión de CD38, podrían servir como alertas.
3. El abordaje citogenético de los linfomas requiere una aproximación cuidadosa en la que debe considerarse el uso de diversas sondas para el estudio de alteraciones de oncogenes habituales con *partners* inhabituales.
4. Los diagnósticos complejos, como en el presente caso, hacen necesaria la integración de los hallazgos moleculares, citogenéticos, fenotípicos y cito/histológicos, y obligan a la fusión de los hallazgos hematológicos y patológicos.

+ BIBLIOGRAFÍA

1. Tiesinga JJ, Wu CD, Inghirami G. CD5⁺ follicle center lymphoma. Immunophenotyping detects a unique subset of “floral” follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(6):912-21.



PAMPLONA

2. Miyoshi H, Sato K, Yoshida M, Kimura Y, Kiyasu J, Ichikawa A, et al. CD5-positive follicular lymphoma characterized by CD25, MUM1, low frequency of t(14;18) and poor prognosis. *Pathol Int.* 2014;64(3):95-103.
3. Li Y, Hu S, Zuo Z, Hong M, Lin P, Li S, et al. CD5-positive follicular lymphoma: clinicopathologic correlations and outcome in 88 cases. *Mod Pathol.* 2015;28(6):787-98.
4. Mayson E, Saverimuttu J, Cartwright K. CD5-positive follicular lymphoma: prognostic significance of this aberrant marker? *Intern Med J.* 2014;44(4):417-22.
5. Sekiguchi Y, Imai H, Wakabayashi M, Sawada T, Ichikawa K, Komatsu N, et al. CD5-positive follicular lymphoma: a case report and literature review. *Intern Med.* 2011;50(8):899-904.
6. Van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 2003;17(12):2257-317.
7. Alsuwaidan A, Pirruccello E, Jaso J, Koduru P, Garcia R, Krueger J, et al. Bright CD38 Expression by Flow Cytometric Analysis Is a Biomarker for Double/Triple Hit Lymphomas with a Moderate Sensitivity and High Specificity. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96(5):368-74.
8. Kageyama Y, Katayama N. Ontogeny of human B1 cells. *Int J Hematol.* 2020;111(5):628-33.
9. Fuda FS, Karandikar NJ, Chen W. Significant CD5 expression on normal stage 3 hematogones and mature B Lymphocytes in bone marrow. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(5):733-7.
10. Hardy RR. B-1 B cell development. *J Immunol.* 2006;177(5):2749-54.
11. Pasqualucci L, Khiabanian H, Fangazio M, Vassiththa M, Messina M, Holmes AB, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep.* 2014;6(1):130-40.
12. González-Rincón J, Méndez M, Gómez S, García JF, Martín P, Bellas C, et al. Unraveling transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212813.
13. Green MR, Gentles AJ, Nair RV, Irish JM, Kihira S, Liu CL, et al. Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma. *Blood.* 2013;121(9):1604-11.
14. Akasaka T, Lossos IS, Levy R. BCL6 gene translocation in follicular lymphoma: a harbinger of eventual transformation to diffuse aggressive lymphoma. *Blood.* 2003;102(4):1443-8.
15. Gibson TM, Wang SS, Cerhan JR, Maurer MJ, Hartge P, Habermann TM, et al. Inherited genetic variation and overall survival following follicular lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2012;87(7):724-6.
16. Panea RI, Love CL, Shingleton JR, Reddy A, Bailey JA, Moormann AM, et al. The whole-genome landscape of Burkitt lymphoma subtypes. *Blood.* 2019;134(19):1598-607.
17. Camara-Clayette V, Koscielny S, Roux S, Lamy T, Bosq J, Bernard M, et al. BMP7 expression correlates with secondary drug resistance in mantle cell lymphoma. *PLoS One.* 2013;8(9):e73993.
18. Gramling MW, Eischen CM. Suppression of Ras/Mapk pathway signaling inhibits Myc-induced lymphomagenesis. *Cell Death Differ.* 2012;19(7):1220-7.