ONCOLOGÍA
roe-solca.ec
REVISIÓN NARATIVA

Linfomas de estirpe B: bases para su entendimiento.

Line B lymphomas: understanding their bases

Esteban Homero Villa Cárdenas*[1], Priscila Belén Cárdenas Valdez[2], Mónica Mercedes Valdez Cárdenas[3]

1. Servicio de OncoHematología, SOLCA - Guayaquil.
2. Red Complementaria de Salud del Azuay, Consulta de Libre Ejercicio, Cuenca-Ecuador.
3. Servicio de Clínica, Hospital de Especialidades "José Carrasco Arteaga"; Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Cuenca-Ecuador.

***Correspondencia:**

estevillac@gmail.com

Avda. Pedro Menéndez Gilbert, junto a la Cdla, Dr. Juan Tanca Marengo, Guayaquil 090505. Telf: [593] 099 228 0772 (04) 228-8088.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 175

Recibido: 22 de Junio 2020
Aceptado: 2 de Agosto, 2020
Publicado: 31 de Agosto, 2020
EDITOR: Dr. Felipe Xavier Campoverde Merchán

Membrete bibliográfico:
Villa E, Cárdenas P, Valdez M. B. Linfomas de estirpe B: bases para su entendimiento. Rev. Oncol. Ecu 2020;30(2):167-177.

ISSN: 2661-6653

DOI: https://doi.org/10.33821/487

Copyright Villa E, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution License, el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Resumen

Propósito de la revisión: el objetivo de la revisión es delinear la fisiopatología de los linfomas de estirpe B. Buscamos reportes en donde se incluye la descripción del origen de los Linfomas B para una mejor comprensión de esta patología, a la luz de los avances en las diferentes áreas.

Recientes hallazgos: El Grupo Euroflow ha publicado una lista de paneles de Expresión de Antígenos de Superficie en Linfoma no Hodgkin, cuya lista se presenta en este artículo.

Extracto: Las neoplasias hematológicas han tenido grandes avances en los últimos años en varios campos, evolucionando desde la identificación citológica, pasando por su caracterización inmunofenotípica por medio de la Citometría de Flujo e Inmunohistoquímica y llegando a la caracterización molecular, iniciando por Técnicas de Cariotipo Convencional, continuando por técnicas de Inmunohibridación in situ y actualmente con la identificación molecular por medio de la Secuenciación de Nueva Generación. Esta es la razón por la que los sistemas de estadificación han ido evolucionando también, siendo el que está al momento en vigencia el propuesto por la Organización Mundial de la Salud en el año 2016. Los linfomas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas con un amplio espectro de presentación clínica, cuyo origen se encuentra en los precursores de linfoides y que afectan a los diversos órganos linfoides. De estos, los linfomas de la línea B son los más comunes, motivo de esta revisión.

Palabras Claves:

DeCS: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras B, Antígenos CD20, Citometría de Flujo, Cariotipo, Secuenciación de Nucleótidos de Alto Rendimiento, Revisión.

DOI: 10.33821/487

Abstract

Purpose of the review: the objective of the review is to delineate the pathophysiology of B-line lymphomas. We are looking for reports that include a description of the origin of B-lymphomas for a better understanding of this pathology, in light of advances in the different areas.

Recent Findings: The Euroflow Group has published a list of Surface Antigen Expression panels in Non-Hodgkin Lymphoma, the list of which is presented in this article.

Extract: Hematological neoplasms have had great advances in recent years in several fields, evolving from cytological identification, passing through their immunophenotypic characterization through Flow Cytometry and Immunohistochemistry and reaching molecular characterization, starting with Conventional Karyotype Techniques , continuing with in situ Immunohybridization techniques and currently with molecular identification through New Generation Sequencing. This is the reason why staging systems have also evolved, the one currently in force being the one proposed by the World Health Organization in 2016. Lymphomas constitute a heterogeneous group of hematological neoplasms with a wide spectrum of clinical presentation, originating from lymphoid precursors and affecting the various lymphoid organs. Of these, line B lymphomas are the most common, which is the reason for this review.

Keywords:

MESH: Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Antigens, CD20; Flow Cytometry; Karyotype; High-Throughput Nucleotide Sequencing; Review.

DOI: 10.33821/487

Introducción

Las neoplasias hematológicas han tenido grandes avances en los últimos años en varios campos, evolucionando desde la identificación citológica, pasando por su caracterización inmunofenotípica por medio de la Citometría de Flujo (CMF) e Inmunohistoquímica (IHQ) y llegando a la caracterización molecular, iniciando por Técnicas de Cariotipo Convencional, continuando por técnicas de Inmunohibridación in situ (ISH) y actualmente con la identificación molecular por medio de la Secuenciación de Nueva Generación (NGS). Esta es la razón por la que los sistemas de estadificación han ido evolucionando también, siendo el que está al momento en vigencia el propuesto por la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) en el año 2016 [1].

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas con un amplio espectro de presentación clínica, cuyo origen se encuentra en los precursores linfoides y que afectan a los diversos órganos linfoides, las cuales históricamente se han dividido en dos grandes entidades: Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin [1]. A su vez, los Linfomas no Hodgkin pueden ser de estirpe B o T según la célula de origen afectada.

En este contexto, se realizó una revisión bibliográfica del origen de los Linfomas de estirpe B, para un mejor entendimiento de su origen y de su diversidad en la presentación.

Linfocitos B: etapas de maduración

Para entender mejor cual es el origen de los Linfomas B, es necesario recordar el proceso de maduración del Linfocito B y su paso por el Ganglio Linfático.

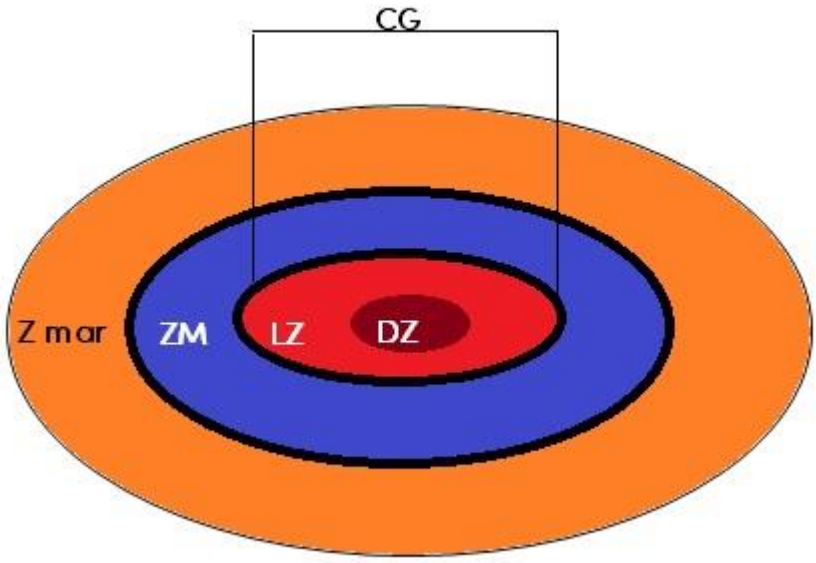
Primer Paso: Médula Ósea.

Los Linfocitos B provienen de la médula ósea, luego de un proceso donde el precursor linfoide proveniente de la célula pluripotencial ha pasado por la incorporación del locus de cadena pesada (IGH) seguido por el locus de cadena liviana (IGL). El resultado final de este proceso es que el Linfocito adquiera los receptores de antígeno. La gran diversidad en la especificidad viene dada por este proceso que rompe con el dogma tradicional de la biología molecular conocido como "un gen = una proteína" ya que existen muchos cambios en los genes que codifican esto. A todo este proceso se lo conoce como recombinación V(D)J (del inglés V = Variable, J = Junction – Unión – y D = Diversity), luego de lo cual, si el Linfocito B muestra fallas en su funcionalidad o es autorreactivo, es llevado a un proceso de Apoptosis. Entonces, los Linfocitos B Nativos (Näive) que pasaron esta etapa están listos para culminar su maduración en el Bazo (Folículos de Células B) o en el Ganglio Linfático (Zona Centro – Germinal) [2–4].

Segundo Paso: Maduración Periférica.

El Ganglio Linfático se divide en tres zonas, que desde afuera hacia adentro son la Zona Marginal, la Zona del Manto y la Zona Centro Germinal (Fig. 1). El Linfocito Näive una vez que se le es presentado un antígeno, ingresa al Ganglio Linfático hasta llegar a la Zona Centro Germinal, donde es sometido a una "mutagénesis controlada", conocido como Hipermutación Somática (SMH por sus siglas en inglés), proceso clave para la inmunidad humoral. La SMH en términos sencillos produce mayor afinidad por el antígeno por la introducción de mutaciones al azar en el loci de la región V. Este proceso puede tener una tasa de proliferación de los Linfocitos B que aumenta desde una tasa de 100 000 hasta 1 000 000 de veces más que la tasa de mutaciones que pueden ser detectadas en una persona normal, en la región hipervariable del ADN. Tomando en cuenta esto, se puede deducir que cualquier error que se produzca en esta zona puede provocar su transformación maligna [5-7]

Figura 1: Representación esquemática de un Ganglio Linfático



Zmar: Zona Marginal.
ZM: Zona del Manto.
CG: Zona Centro Germinal.
LZ: Zona Clara.
DZ: Zona Obscura

La zona Centro Germinal se la divide en 2 partes: La Zona Obscura (DZ por sus siglas en inglés) y la Zona Clara (LZ por sus siglas en inglés). La DZ se caracteriza por la presencia predominante de centroblastos que se dividen cada 6 a 12 horas, mientras que en la LZ existen predominantemente centrocitos y una red de células accesorias en las que predominan las Células Dendríticas Foliculares (FDCs) y Células T foliculares adyuvantes. El proceso que se describió en el párrafo anterior (SMH) se produce en la DZ. Una vez que los Centroblastos han terminado su proliferación, pasan a de la DZ a la LZ, en donde pueden ser reclasificadas para cualquier antígeno, este último proceso mediado por interacción de Linfocitos CD 4+ y de las FDCs. Además, en la LZ se produce un mecanismo denominado Recombinación de clase mediado por interruptor (Class-switch recombination – CSR por sus siglas en inglés), proceso en el que se remodela el ADN para poder dar respuestas efectoras específicas para cada antígeno. Tanto la SMH como la CSR están mediadas por la activación inducida por la Citidina deaminasa (AID) o por rupturas de cadena simple o doble del ADN [8-11].

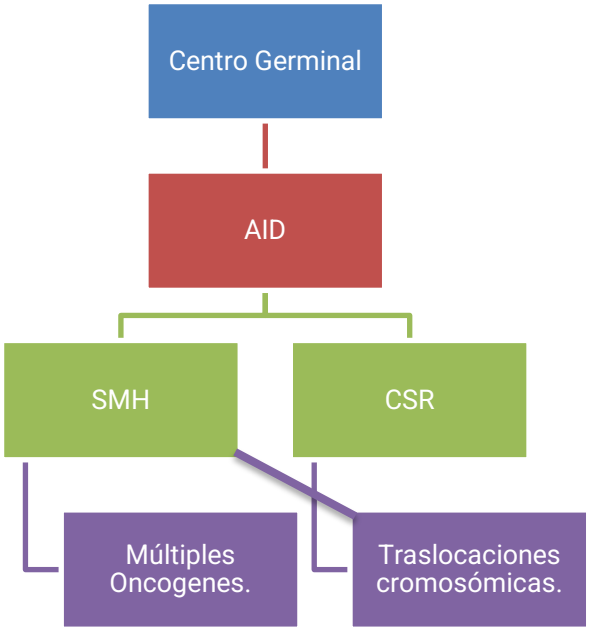
Además de todo lo mencionado, hay que tener en cuenta el rol regulador que tiene como un represor transcripcional como lo es el BCL – 6 a nivel del Centro Germinal. Está planteado que el BCL – 6 es fundamental para que los Centroblastos se encuentren en estado proliferativo sin que se produzca daño en el ADN secundario a CSR y SHM. Una vez que se

completa este proceso y la célula pasa a Centrocitos, los receptores de Células B (BCR) activan a los receptores CD40 y su ligando, lo que provoca una regulación negativa del BCL – 6 [12-16].

Aplicación Clínica: Simplificando el Origen de los Linfomas B.

Si se considera que la mayor cantidad de mutaciones inducidas se producen a nivel de la Zona Centro Germinal, el resultado de ello es que la mayoría de Linfomas serán de origen Centro Germinal, corroborado por las mutaciones de secuencias de cadenas IgV mutadas, consecuencia directa de la SMH. El otro evento a considerar es que la AID y la CSR pueden provocar traslocaciones cromosómicas, lo que a su vez puede llevar a formas más agresivas de Linfomas de estirpe B, como el Linfoma de Burkitt (**Figura 2**).

Figura 2: Modelo simplificado de alteraciones genéticas en linfoma.



Parecería que dependiente de la zona en la que se encuentre la alteración, se establece el tipo de Linfoma que vamos a enfrentar. Así mismo, hay que tener en mente la presencia de los marcadores de superficie que vamos a encontrar en las células transformadas, ya que uno de los principios es que las células neoplásicas van a mantener marcadores de las células normales, lo cual ayuda a su identificación. En la siguiente tabla (Tabla 1) se presenta esta información.

Tabla 1: Tipos de Linfoma de estirpe B y región ganglionar afectada [2-4].

Zona Afectada	Patología
Zona Marginal	Linfoma de Zona Marginal Leucemia Linfocítica Crónica Leucemia de Células Vellosas
Zona del Manto	Linfoma de Células del Manto PEL * LPL **
Zona Centro Germinal	Linfoma de Burkitt Linfoma Folicular LDCG – CG *** LDCG – ABC ****

* PEL: Linfoma con derrame primario.
** LPL: Linfoma Linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldeström).
***: LDCG – CG: Linfoma Difuso de Células Grandes tipo Centro Germinal.
****: LDCG – ABC: Linfoma Difuso de Células Grandes tipo Células B Activadas – like.

Cada uno de los Linfomas antes mencionados tiene un panel de IHQ sugerido y estandarizado, teniendo en cuenta que el estudio debe realizarse en una biopsia escicional para ver la arquitectura ganglionar e identificar la zona afectada. Debe de realizarse obligatoriamente para el diagnóstico CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, CD79a, BCL6, PAX-5 y complementar según el caso (17 – 19). (Tabla 3 y 4).

Tabla 3: Expresión de Antígenos de Superficie en Linfoma no Hodgkin [17-18].

CD	Expresión normal	Expresión Patológica
1a	Timocitos corticales/ Islotes de Langerhans	Neoplasias de Células de Langerhans Leucemia/Linfoma de precursores T linfoblásticos
2	Linfocitos T y NK	Linfomas T y NK
3	Linfocitos T (superficie y citoplasmáticas). Linfocitos NK (citoplasmática)	Linfomas T y NK
4	Linfocitos T – helper Linfocitos T reguladores	Linfomas T
5	Linfocitos T Linfocitos B Näive	LLC/SLL * Linfoma de Células del Manto. Linfomas de Células T
7	Linfocitos T y NK	Linfomas T y NK
8	Linfocitos T Citotóxicos	Linfomas T
10	Linfocitos B precursores y Centrogerminales	Leucemia/Linfoma linfoblástico B y T. Linfoma folicular. Linfoma de Burkitt. LDCG ** Linfoma angioinmunoblástico
11c	Linfocitos B Linfocitos T CD8 Linfocitos NK	Leucemia de Células Peludas. Linfoma de la Zona Esplénica Marginal LLC/SLL
16	Linfocitos NK	Linfomas NK y algunos T.
19	Linfocitos B	Linfomas B
20	Linfocitos B maduros	Linfomas B maduros
23	Linfocitos B activados Células dendríticas foliculares	LLC/SLL
25	Linfocitos T y B activados	Leucemia de Células Peludas. Leucemia/Linfoma de células T del adulto
30	Linfocitos activados T, B y NK	Linfoma anaplásico de Células Grandes.
56	Linfocitos activados T y NK	Linfomas T/NK. Discrasias de Células Plasmáticas.
57	Linfocitos activados T y NK	Linfomas T/NK.
103	Linfocitos mucosos intraepiteliales	Leucemia de Células Peludas. Linfoma de células T tipo enteropatía
138	Células Plasmáticas	Discrasias de Células Plasmáticas. Linfoma plasmablástico.

* LLC/SLL: Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas.

** LDCG: Linfoma Difuso de Células Grandes.

Tabla 4: Paneles de IHQ sugeridos para Diagnóstico de Linfomas B [19].

Estirpe	Panel Sugerido
LDCG *	CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67 y MUM1
Linfoma Folicular	CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, ciclina D1, CD21 y CD23
LLC/SLL **	CD3, CD5, CD20, CD10, CD23 y ciclina D1
Zona Marginal	CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, CD21, kappa/lambda, CD21 ciclina D1
Linfoma de Células del Manto	CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, ciclina D1ó BCL1, CD21, CD23, Ki67
Linfoma de Burkitt	CD45, CD20, CD3, CD10, KI67, BCL2, BCL6, TDT, c-myc

* LDCG: Linfoma Difuso de Células Grandes.

** LLC/SLL: Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas.

En relación a los mecanismos de translocación cromosómica, es un campo que aún se encuentra en investigación para comprender su real alcance, siendo los mecanismos precisos que provocan esto no comprendidos del todo aún. Estos rearreglos pueden producirse derivados de errores en la recombinación V(D)J (relacionadas con Linfoma Folicular), errores en el mecanismo AID – CSR (relacionado con Linfoma de Burkitt) y errores en el mecanismo AID – SMH, siendo esta última vía relacionada con la aparición del loci MYC relacionado con el Linfoma de Burkitt (19 – 21). Como cada Linfoma tiene una alteración cromosómica relacionada, se sugiere su estudio según se especifica en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Alteraciones Cromosómicas en Linfomas de Estirpe B [19].

Linfoma	Cariotipo	Cambios Adicionales	Expresiones Cromosómicas
Manto	t(11;14) (q13;q32)	+13, +14, del (6q)	CCND1-IgH (95%)
Folicular	t(14;18) (q32;q21)	+3, del (6q), del(13q), +12	BCL2-IgH (90%)
Burkitt	t(2;8) (q33;q41) t(8;14) (q24;q32) t(8;22) (q24;q11)	Cambios al azar, incluidos cambios estructurales de 1, 13q	MYC-IgH o MYC-IgL (100%)

Conclusiones

La mejor comprensión acerca de los cambios que provocan transformación maligna en hematopatías, son la clave para una mejor clasificación de las mismas y, además, son el origen para que en el futuro se puedan desarrollar tratamientos dirigidos a éstas, por lo que su comprensión es fundamental para el médico que se enfrente en su práctica diaria a las mismas.

Agradecimientos

Al personal de biblioteca del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” Solca-Guayaquil que colaboraron en la obtención de los artículos para la revisión narrativa.

Información adicional

Abreviaturas

EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.
ES: Esclerosis Sistémica
HAP: Hipertensión Pulmonar
LES: Lupus Eritematosos Sistémico
PM: Polimiosistis

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Sistemas antiplagio

El documento fue escaneado por los sistemas antiplagio de la revista, reportando originalidad completa del documento y ausencia de redundancia hasta la fecha de aceptación del artículo.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

No declarados.

Contribuciones de los autores

EHVC, PBCV y MMVC realizaron la revisión bibliográfica. EHVC realizó la redacción del manuscrito y análisis crítico. Todos los autores leyeron ya aprobaron la versión fina lel manuscrito.

Consentimiento para publicación

No aplica a este documento

Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90. **DOI**: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15. **PMID**: 26980727; PMCID: PMC4874220..

2. Li A, Rue M, Zhou J, Wang H, Goldwasser MA, Neuberg D, et al. Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. Utilization of Ig heavy chain variable, diversity, and joining gene segments in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia: implications for the mechanisms of VDJ recombination and for pathogenesis. Blood. 2004 Jun 15;103(12):4602-9. **DOI**: 10.1182/blood-2003-11-3857. Epub 2004 Mar 9. **PMID**: 15010366.

3. De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. Nat Rev Immunol. 2015 Mar;15(3):137-48. **DOI**: 10.1038/nri3804. Epub 2015 Feb 6. **PMID**: 25656706; PMCID: PMC4399774.

4. Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system. Nature. 1996 Jun 27;381(6585):751-8. **DOI**: 10.1038/381751a0. **PMID**: 8657279.

5. Schwickert TA, Lindquist RL, Shakhar G, Livshits G, Skokos D, Kosco-Vilbois MH, Dustin ML, Nussenzweig MC. In vivo imaging of germinal centres reveals a dynamic open structure. Nature. 2007 Mar 1;446(7131):83-7. **DOI**: 10.1038/nature05573. Epub 2007 Jan 31. **PMID**: 17268470.

6. Allen CD, Okada T, Tang HL, Cyster JG. Imaging of germinal center selection events during affinity maturation. Science. 2007 Jan 26;315(5811):528-31. **DOI**: 10.1126/science.1136736. Epub 2006 Dec 21. **PMID**: 17185562.

7. Victora GD, Schwickert TA, Fooksman DR, Kamphorst AO, Meyer-Hermann M, Dustin ML, Nussenzweig MC. Germinal center dynamics revealed by multiphoton microscopy with a photoactivatable fluorescent reporter. Cell. 2010 Nov 12;143(4):592-605. **DOI**: 10.1016/j.cell.2010.10.032. **PMID**: 21074050; PMCID: PMC3035939.

8. Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. Nat Rev Immunol. 2008 Jan;8(1):22-33. **DOI**: 10.1038/nri2217. **PMID**: 18097447.

9. Peled JU, Kuang FL, Iglesias-Ussel MD, Roa S, Kalis SL, Goodman MF, Scharff MD. The biochemistry of somatic hypermutation. Annu Rev Immunol. 2008;26:481-511. **DOI**: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090236. **PMID**: 18304001.

10. Honjo T, Kinoshita K, Muramatsu M. Molecular mechanism of class switch recombination: linkage with somatic hypermutation. Annu Rev Immunol. 2002;20:165-96. **DOI**: 10.1146/annurev.immunol.20.090501.112049. Epub 2001 Oct 4. **PMID**: 11861601.

11. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. Cell. 2000 Sep 1;102(5):553-63. **DOI**: 10.1016/s0092-8674(00)00078-7. **PMID**: 11007474.

12. Ci W, Polo JM, Cerchietti L, Shaknovich R, Wang L, Yang SN, et al. The BCL6 transcriptional program features repression of multiple oncogenes in primary B cells and is deregulated in DLBCL. Blood. 2009 May 28;113(22):5536-48. **DOI**: 10.1182/blood-2008-12-193037. Epub 2009 Mar 23. **PMID**: 19307668; PMCID: PMC2689052..

13. Saito M, Novak U, Piovan E, Basso K, Sumazin P, Schneider C, Crespo M, Shen Q, Bhagat G, Califano A, Chadburn A, Pasqualucci L, Dalla-Favera R. BCL6 suppression of BCL2 via Miz1 and its disruption in diffuse large B

cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jul 7;106(27):11294-9. **DOI**: 10.1073/pnas.0903854106. Epub 2009 Jun 23. **PMID**: 19549844; PMCID: PMC2708681.

14. Basso K, Dalla-Favera R. Roles of BCL6 in normal and transformed germinal center B cells. Immunol Rev. 2012 May;247(1):172-83. **DOI**: 10.1111/j.1600-065X.2012.01112.x. **PMID**: 22500840.

15. Phan RT, Dalla-Favera R. The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells. Nature. 2004 Dec 2;432(7017):635-9. **DOI**: 10.1038/nature03147. **PMID**: 15577913.

16. Pasqualucci L, Migliazza A, Fracchiolla N, William C, Neri A, Baldini L, et al. BCL-6 mutations in normal germinal center B cells: evidence of somatic hypermutation acting outside Ig loci. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Sep 29;95(20):11816-21. **DOI**: 10.1073/pnas.95.20.11816. **PMID**: 9751748; PMCID: PMC21723.

17. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. Cell. 2008 Feb 22;132(4):631-44. **DOI**: 10.1016/j.cell.2008.01.025. **PMID**: 18295580; PMCID: PMC2628169..

18. Busslinger M. Transcriptional control of early B cell development. Annu Rev Immunol. 2004;22:55-79. **DOI**: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104807. **PMID**: 15032574.

19. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Islas P, Bates-Martín R, et al. Generalidades sobre linfomas. Rev Hematol Mex. 2018;19(4):174-188. **SU**: medigraphic/re184

20. Küppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. N Engl J Med. 1999 Nov 11;341(20):1520-9. **DOI**: 10.1056/NEJM199911113412007. **PMID**: 10559454.

21. Küppers R, Dalla-Favera R. Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. Oncogene. 2001 Sep 10;20(40):5580-94. **DOI**: 10.1038/sj.onc.1204640. **PMID**: 11607811.

DOI: Digital Object Identifier. **PMID**: PubMed Identifier. **SU**: Short URL