

## Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalı Hastaların Klinikopatolojik ve İmmünofenotipik Özelliklerinin Prognostik Önemi

### Prognostic Significance of Clinicopathological and Immunophenotypic Properties of Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients

Özgün Araştırma  
Research Article

Dudu Solakoğlu Kahraman<sup>®</sup>, Gülden Diniz<sup>®</sup>, Cengiz Ceylan<sup>®</sup>

#### Öz

**Amaç:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), erişkinlerdeki non-Hodgkin lenfoma (NHL)'ların yaklaşık %30'unu oluşturur. Çalışmamızda, DBBHL tanısı alan hastaların klinikopatolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Çalışmamızı 2009-2016 tarihleri arasında DBBHL tanısı verilen 43 hasta oluşturmaktadır. Hastalara ait klinik ve histopatolojik özellikler hastanemiz arşiv kayıtlarından toplandı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 62,5 (23-86) olup, 24'ü (%55,8) erkek, 19'u (%44,2) kadındı. Yirmi beş hastada (%58,1) B semptomları vardı. Erken evre (I ve II) hastalık 21 (%48,8) hastada, ileri evre (III ve IV) hastalık 22 (%51,2) hastada görüldü. Kemik iliği tutulumu 5 (%11,6) hastada vardı. Nodal tutulum %39,5 ve ektranodal tutulum, hastaların %60,5'inde mevcuttu. Nodal olarak en sık servikal lenf nodu, ektranodal olarak ise gastrointestinal sistem tutulmuştu. Gastrointestinal sistemden mide sık tutulum yeriydi. Olgularda immünohistokimyasal olarak prognostik önemi olan BCL2 ve BCL6, sırasıyla %46,5 (n=20) ve %27,9 (n=12) oranında eksprese oldu. Bcl6 protein ekspresyonu ile cinsiyet (p<0,001, hemen tümü kadın hasta) ve ektranodal tutulum arasında anlamlı ilişki görüldü (p=0,009). Hastalar uluslararası prognostik endeks (IPI) göre %58,1 oranında düşük, %41,9 oranında yüksek risk grubunda idi. Kırk üç hastanın 27'si eks olmuştur. Ortalama yaşam oranı %37,2 idi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, hastaların histopatolojik özellikleri ile ortalama yaşam arasında bir ilişki saptanmazken, IPI skor ile ters bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızla DBBHL'ların klinikopatolojik ve immünofenotipik özellikleri ve prognostik önemi olan parametrelere dikkat çekilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma, klinikopatolojik özellikler, immünofenotip, BCL-2, BCL-6, prognoz

#### ABSTRACT

**Objective:** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) accounts for approximately 30% of non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. In our study, the clinicopathological features of patients with DLBCL were evaluated retrospectively.

**Methods:** The study included 43 patients with the diagnosis of DLBCL between 2009-2016. Clinical and histopathological features of the patients were collected from the archive of our hospital.

**Results:** The mean age of the patients was 62.5 (23-86) years. Twenty-four of them (55.8%) were male and 19 (44.2%) were female. Twenty-five patients (58.1%) had B symptoms. Early stage (I and II) disease was seen in 21 (48.8%) patients, while advanced stage (III and IV) disease was seen in 22 (51.2%) patients. Bone marrow involvement was present in 5 (11.6%) patients. Nodal involvement was present in 39.5% and extranodal involvement in 60.5% of the patients. The most common involved node was cervical lymph node and the most involved extranodal site was gastrointestinal system and especially stomach. Immunohistochemically, BCL2 and BCL6, which had prognostic significance, were expressed as 46.5% (n=20) and 27.9% (n=12) of the cases, respectively. A significant relationship was found between Bcl6 protein expression and gender (p<0.001, almost all female patients) and extranodal involvement (p=0.009). The patients were in a low risk group with a rate of 58.1% and a high risk of 41.9% according to the International Prognostic Index (IPI). Twenty-seven out of 43 patients exited. The mean survival rate was 37.2 percent.

**Conclusion:** In this study, there was no correlation between the histopathological features and mean life span, but an inverse relationship was found with IPI score. In our study, clinical and immunophenotypic features and significant prognostic parameters of DBBHLs were emphasized.

**Keywords:** Diffuse large B-cell lymphoma, clinicopathological features, immunophenotype, BCL-2, BCL-6, prognosis

Alındığı tarih: 16.10.2018

Kabul tarihi: 09.11.2018

Online Yayın tarihi: 26.03.2019

Dudu Solakoğlu Kahraman,  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Patoloji Bölümü,  
İzmir, Türkiye  
✉ dudusolakoglu@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-4126-5326

G. Diniz 0000-0003-1512-7584  
İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıbbi  
Patoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye

C. Ceylan 0000-0001-9245-324X  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Hematoloji Kliniği,  
İzmir, Türkiye

Cite as: Solakoğlu Kahraman D, Diniz G, Ceylan C. Diffüz büyük B hücreli lenfomalı hastaların klinikopatolojik ve immünofenotipik özelliklerinin prognostik önemi. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2019;29(1):62-66.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)



## GİRİŞ

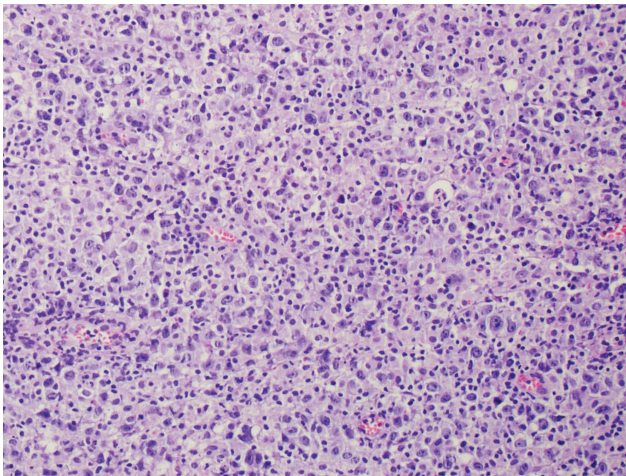
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, erişkinlerdeki non-Hodgkin lenfomaların en sık görülen tipidir <sup>(1,2)</sup>.

DBBHL'lar farklı histomorfolojik, genetik heterojeniteye sahip, değişken klinik seyir ve sonuçlar gösteren bir hastalıktır. Mevcut tedaviler hastaların %60 ila %70'inde etkili iken, tedaviye dirençli olanlar bu hastalıktan yaşamını kaybetmeye devam etmektedir <sup>(3)</sup>.

Bu çalışmanın amacı, DBBHL'lı hastaların klinikopatolojik ile immunofenotipik özelliklerini belirlemek ve prognostik önemini literatürdeki verilerle karşılaştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz Patoloji Bölümünde 2009-2016 yılları arasında DBBHL tanısı alan 43 hasta çalışma grubunu oluşturmaktadır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, immunofenotipik özellikleri, kemik iliği tutulumu varlığı hastanemiz otomasyon sisteminden ulaşılan patoloji raporlarından belirlendi. Patoloji arşivinden hastalara ait hematoksilen eozin (H&E) (Resim 1) ve immunohistokimyasal boyalı preparatları çıkartılarak yine değerlendirilmiştir. İmmunohistokimyasal olarak hastalara tanıda gerekli olan CD3, CD5, CD20, PAX5, BCL2, BCL6, CD10,



Resim 1. DBBHL olgusu (HEx100).

MUM1, Ki67 boyaları yapılmıştır. Klinik olarak hastalar Ann Arbor Sınıflandırmasına (Cotswolds modifikasyonu) sistemine göre evrelendi. Uluslararası prognostik indeks puanlaması (International Prognostic Index (IPI)) ile prognostik indeksi skorlandı. B semptom varlığı, kan LDH düzeyleri, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru belirlendi. Hastaların yaşayan ve eks olanları belirlendi ve ortalama yaşam süresi kaydedildi.

Klinikopatolojik parametreler ki-kare ve Mann Whitney U istatistiksel test ile değerlendirildi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier method ile hesaplandı.

İstatiksel analizler SPSS IBM Statistics 20 (IBM Corporation, Chicago, USA) yazılımı ile yapıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızı 24'ü (%55,8) erkek, 19'u (%44,2) kadın hasta oluşturuyordu. Tanı anında ortalama yaş 62,5 (23-86 yaş aralığı) idi. Nodal tutulum 17 (%39,5), ektranodal tutulum 26 (%60,5) hastada görüldü. Servikal lenf nodu, en sık nodal tutulum yeri iken, ektranodal olarak gastrointestinal sistem ve mide en sık tutulum yeri idi. Beş (%11,6) hastada kemik iliği tutulumu saptandı.

Serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi, 8 (%18,6) hastada normal, 35'inde (%81,4) yüksekti. Klinik olarak, B semptomları 25'inde (%58,1) varken, 18'inde (%41,9) yoktu.

Hastaların klinik evreleri, evre I (n=13: %30,2), II (n=8: %18,6), III (n=13: %3,2) ve IV (n=9: %20,9) olarak saptandı. Yirmi bir olgu (%48,8) evre I ve II olup, düşük evreli, 22 olgu (%51,2) evre III ve IV olup, ileri evre hastalığa sahipti. Çalışmamızda, hastaların R-IPI risk skoru 25 (%58,1) hastada düşük, 18 (%41,9) inde ise yüksekti. Hastaların %70'i R-CHOP/CHOP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, adriamycin ve prednisolone) tedavisi almıştır.

Hastaların 27'si takip sırasında eks oldu. On sekizi yaşamaktadır. Hastalarda genel sağkalım oranı %37,2 idi. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri.**

Hastaların özellikleri	DBBHL, n (%)	Genel sağkalım / p
Yaş, n (%)	62,5±15,7	0,006
<60	20 (46,5)	
≥60	23 (54,5)	
Cinsiyet, n (%)		0,360
Erkek	24 (55,8)	
Kadın	19 (44,2)	
Hastalık, n (%)		0,299
Nodal	17 (39,5)	
Ekstra nodal	26 (60,5)	
Evre, n (%)		0,144
I- II	21 (48,8)	
III- IV	22 (51,2)	
Kemik iliği tutulumu		0,624
var	5 (11,6)	
yok	38 (88,4)	
BCL-6 ekspresyonu	12 (27,9)	0,485
BCL-2 ekspresyonu	20 (46,5)	0,252
Yüksek LDH seviyesi	35 (81,4)	0,330
Sağkalım (sağ/ölü)	16 (37,2) / 27 (62,8)	-

Olgularda immunohistokimyasal olarak, BCL2 ekspresyonu %46,5 (n=20), BCL6 ise %27,9 (n=12) oranında saptandı.

Tümörde BCL6 protein ekspresyonu ile cinsiyet arasında ilişki vardı (p<0,001, tümü kadın hasta). Ayrıca ektranodal tutulum ile de anlamlı ilişki saptandı (p=0,009). Diğer parametreler ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. BCL2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler karşılaştırıldığında tüm p'ler anlamsızdı (Tablo 2).

**Tablo 2. BCL-2,BCL-6 protein ekspresyonlu hastaların klinikopatolojik özellikleri.**

Hastaların özellikleri	BCL2 ekspresyonu	p	BCL6 ekspresyonu	p
Hastalar, n (%)	20 (%46,5)	-	12 (%27,9)	-
Yaş,ortalama	61,1±14,7	0,083	61,8±16,4	0,904
Cinsiyet, n (%)	E=10 (%50), K=10 (%50)	0,079	E=1 (%8,3), K=11 (%91,7)	<0,01
Lokalizasyon, n (%)	Ekstra nodal 12 (%60)	0,600	Ekstra nodal 11 (%91,7)	0,009
Evre, n (%)	İleri, 11 (%55)	0,435	İleri 4 (%33)	0,464
Kemik iliği tutulumu	4 (%20)	0,132	1 (%8,3)	0,569
BCL2 ekspresyonu	-	-	9 (%75)	0,393
BCL6 ekspresyonu	9 (%45)	0,077	-	-
Sağkalım (sağ/eks)	Eks= 11 (%55)	0,252	Eks= 7 (%58,3)	0,707

## TARTIŞMA

DBBHL %30-58 oranında görülen, en yaygın NHL alt tipidir (4,5). Çalışmamızda da görüldüğü gibi, NHL yaşlı erişkinlerde, genç erişkinlerden daha yaygındır, bu nedenle yaş bu hastalık için güçlü bir risk faktörüdür (6-8). Hastalıkta hafif bir erkek egemenliği vardır (9). Klinik olarak, çoğu hasta bir veya daha fazla lenf nodunu ve ektranodal bölgeleri içeren hızla büyüyen tümör kitlesi ile başvurur. Hastaların yaklaşık %40'ı ektranodal hastalık ile başvurmaktadır (5,10-12). Gastrointestinal sistem en yaygın tutulan bölge idi. Primer ektranodal NHL sıklığı, toplam lenfoma insidansının yüksek olduğu yerlerde yüksektir. Pakistan, Kore ve Çinde yapılan çalışmalarda, insidans %45-62 aralığında bulunmuştur (13-15). Çalışmamızda, bu çalışmadakine benzer oranda, yüksek (%60,5) ektranodal tutulum saptandı.

Literatürde kemik iliği tutulum sıklığı, yaklaşık %10-20 olarak bildirilmiş olup, çalışmamız %11,6 oranı ile benzerdi. Kemik iliği tutulumu, genel sağkalımın daha kötü olacağını öngörmektedir (16,17).

Hastalarımızın büyük çoğunluğunda (%58,1) B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri) vardı (12). Serum laktat dehidrojenaz (LDH) ve beta-2-mikroglobulin genellikle normalin üzerinde artmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısı evre I-II hastalığına sahipken, diğer yarısı evre III-IV hastalığına sahiptir. R-IPi risk skoru 25 (%58,1) hastada düşük, 18 (%41,9)'inde ise yüksekti. Literatür verilerine benzerdi (1).

ECOG performans durumu ile, DBBHL hastalarının terapötik yanıtları ve prognozu korele bulunmuştur (18). ECOG ve DBBHL prognozu arasındaki ilişki, düşük ECOG'lu hastaların, iyi bir fiziksel kapasiteye sahip olmaları ve kemoterapinin yan etkilerini daha iyi tolere edebilmeleri, yüksek bir ECOG skoruna sahip olanlara kıyasla daha uzun süreli kemoterapiye olanak vermeleri ve daha uzun yaşamda kalma olarak açıklanmıştır (19,20).

Geniş serili bir çalışmada, diffüz büyük B hücreli lenfomalı hastalarda genel sağ kalım oranı %64,7 saptanmış olup, çalışmamızda bu oran %37,2'dir. Bu farklılık olgu serimizi oluşturan hasta sayısının azlığına bağlı olabilir <sup>(10)</sup>.

Mevcut klinik pratikte, DBBHL hastalarının prognozu, IPI'nin klinik parametreleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, aynı IPI skoruna sahip hastalarda prognozdeki çelişkiler, yeni sınıflandırma algoritmaları geliştirmeye yöneltmiştir <sup>(19,20)</sup>. Son yıllarda, MYC ve BCL2 / BCL6 ekspresyonunun değerlendirilmesi, DLBCL hastalarında prognoz için sık kullanılan biyobelirteçler olarak ortaya çıkmıştır <sup>(21)</sup>.

DBBHL'da, MYC ve BCL-2 immuohistokimyasal belirteçlerin birlikte ekspresyonu, kötü sonuçlara yol açan bir prognostik belirteç olarak kabul edilir. Bununla birlikte, BCL2 ve BCL6 ekspresyonunun DBBHL'daki prognostik etkisi hala tartışmalıdır <sup>(22)</sup>.

MYC, hücre siklusu progresyonunu sağlayacak bazı genleri aktive edip, bazı inhibitör proteinleri inhibe ederken farklı yollardan apoptozisi de aktive etmektedir. Antiapoptotik bir molekül olan BCL2 proteini DBBHL'larda %22-80 oranında eksprese edilirken, ekspresyonu sıklıkla kötü prognozla ilişkili bulunmuştur <sup>(23)</sup>. Biasoli ve ark. <sup>(24)</sup> tarafından pozitif BCL2 ekspresyonu olan hastalarda ölüm riski, BCL2 negatif olanlardan 2,5 kat daha yüksek bulunmuşlardır. Li ve ark. <sup>(22)</sup> yaptıkları bir çalışmada, BCL2'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve MYC+DBBHL hastalarında MYC'den daha önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca BCL6 - ekspresyonunun da, MYC+DBBHL hastaları için kötü sonuçları yansıtan bir prognostik faktör olabileceğini saptadılar. Antiapoptotik etkili BCL6 ekspresyonunun DBBHL'lı hastalarda olumlu bir sağkalım ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür <sup>(25)</sup>.

Çalışmamızda, BCL2 ekspresyon oranı %46,5 gibi yüksek oranda görüldü fakat prognostik parametrelerle bir ilişkisini saptayamadık. Bu, hasta sayımızın istatistiksel değerlendirmede anlamlı sonuç saptanabilecek kadar yüksek olmayışı ile bağlantılı olabilir diye düşündük.

Çalışmamızda, BCL6 protein ekspresyon oranını %27,9 olarak saptadık. Tümörde BCL6 protein ekspresyonu ile cinsiyet arasında ilişki vardı ( $p<0,001$ , tümü kadın hasta). Ayrıca ektranodal tutulum ile de anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,009$ ). Literatürde BCL6 rearajmanı ile ektranodal tutulum arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu hastalarda erken evre hastalarda daha iyi bir klinik seyir göstereceği belirtilmiştir <sup>(26)</sup>.

DBBHL'nın heterojen yapısı göz önüne alındığında, hem gen hem de protein düzeylerinde MYC, BCL2 ve BCL6 değişikliklerinin analizi, mevcut tedaviye iyi yanıt vermeyen yüksek riskli bir hasta grubunun belirlenmesine yardımcı olmak için önemli prognostik bilgi sağlayabileceği, ayrıca tedavi rejimleri ve hedefe yönelik yeni terapötik yaklaşımlardan yararlanma olasılığının daha yüksek olacağı bildirilmiştir <sup>(21,24,27)</sup>.

## SONUÇ

Sonuç olarak, BCL6 ekspresyonu ile ektranodal tutulum arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. BCL6 ekspresyonu ile agresif seyiri öngörebiliriz. DBBHL'lar göreceli olarak sık görülen ve çoğu olguda kür elde edilemeyen hastalık grubunda olduğundan, farklı coğrafik bölgelerde, daha büyük hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalar, hastalığın etiopatogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, tedavide de yeni seçenekler geliştirilmesine yol açabilecektir.

---

**Etik Kurul Onayı:** SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (11.07.1018-2018 / 8-10).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar, bu makalenin yayınlanmasıyla ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

**Finansal Destek:** Yok

---

**Ethics Committee Approval:** SBU İzmir Tepecik Training and Research Hospital Ethics Committee was approved (11.07.1018-2018 / 8-10).

**Conflict of Interest:** The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

**Funding:** None

---

## KAYNAKLAR

1. Gogia A, Das CK, Kumar L, Sharma A, Tiwari A, Sharma MC, and Mallick S. Diffuse large B-cell lymphoma: An institutional analysis South Asian J Cancer. 2018 Jul-Sep;7(3):200-2. [\[CrossRef\]](#)
2. Nimmagadda RB, Digumarti R, Nair R, et al. Histopathological pattern of lymphomas and clinical presentation and outcomes of diffuse large B cell lymphoma: A multicenter registry based study from India. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013;34:299-304. [\[CrossRef\]](#)
3. González-Barca E, Coronado M, Martín A, et al and on behalf of the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget. 2018 Aug 17;9(64):32383-99. [\[CrossRef\]](#)
4. 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. [\[CrossRef\]](#)
5. Prakash G, Sharma A, Raina V, et al. Bcell non-Hodgkin's lymphoma: Experience from a tertiary care cancer center. Ann Hematol. 2012;91:1603-11. [\[CrossRef\]](#)
6. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, and Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87:146-71. [\[CrossRef\]](#)
7. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
8. Sharma M, Mannan R, Madhukar M, et al. Immunohistochemical (IHC) Analysis of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Spectrum According to WHO/REAL Classification: A Single Centre Experience from Punjab, India J Clin Diagn Res. 2014 Jan;8(1):46-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Mushtaq S, Akhtar N, Jamal S, et al. Malignant lymphomas in Pakistan according to the WHO classification of lymphoid neoplasms. Asian Pac J Cancer Prev. 2008;9(2):229-32.
10. Boussios S, Zerdes I, Vassou A, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphomas: A retrospective case series and review of the literature. Hematol Rep. 2018 Mar 2;10(1):7070. [\[CrossRef\]](#)
11. Wang C, Yuan C, He H, Bai O. Clinicopathological features and prognostic analysis of 151 patients with primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2014 Nov;36(11):858-62.
12. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 2018;50(1):74-87. [\[CrossRef\]](#)
13. Nagi AH, Al Minawy L, Naseem N, Henna SN, Naveed IA. A study of the morphological patterns of extranodal non-Hodgkin lymphoma in Pakistani and Saudi populations. Biomedica. 2010;26:118-23.
14. Yoon SO, Suh C, Lee DH, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: Analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. Am J Hematol 2010;85:760-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Yang QP, Zhang WY, Yu JB, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: Analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution. Diagn Pathol. 2011;6:77. [\[CrossRef\]](#)
16. Yao Z, Deng L, Xu-Monette ZY, et al. Concordant bone marrow involvement of diffuse large B-cell lymphoma represents a distinct clinical and biological entity in the era of immunotherapy. Leukemia. 2017;32(12):353-63.
17. Brudno J, Tadmor T, Pittaluga S, Nicolae A, Polliack A, and Dunleavy K. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2016;127:965-70. [\[CrossRef\]](#)
18. Markovic O, Marisavljevic D, Cemerikic V, et al. Clinical and prognostic significance of apoptotic profile in patients with newly diagnosed nodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Eur J Haematol. 2011;86:246-55. [\[CrossRef\]](#)
19. Peng F, Guo L, Yao WK, et al. Identification of prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Indian J Pathol Microbiol. 2017 Jan-Mar;60(1):87-91. [\[CrossRef\]](#)
20. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. Nat Med. 2002;8:68-74. [\[CrossRef\]](#)
21. Li L, Li Y, Que X, et al. Prognostic significances of overexpression MYC and/or BCL2 in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: A Systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018;8:6267. [\[CrossRef\]](#)
22. Li L, Zhang X, Zhang T, et al. Prognostic Significance of BCL-2 and BCL-6 Expression in MYC-positive DLBCL. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Oct;18(10):e381-e389. [\[CrossRef\]](#)
23. Maeshima A, Taniguchi H, Fukuhara S, et al. Bcl-2, Bcl-6, and the International Prognostic Index are prognostic indicators in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab containing chemotherapy. Cancer Sci. 2012;103(10):1898-904. [\[CrossRef\]](#)
24. Biasoli I, Morais JC, Scheliga A, et al. CD10 and Bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index can identify subgroups of patients with diffuse large-cell lymphoma with very good or very poor prognoses. Histopathology. 2005;46:328-33. [\[CrossRef\]](#)
25. Qing Ye, Zijun Y. Xu-Monette, Alexandar Tzankov, Lijuan Deng, Xiaoxiao Wang, et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget. 2016;7(3):2401-16. [\[CrossRef\]](#)
26. Offit K, Lo Coco F, Louie DC, et al. Rearrangement of the bcl-6 gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 1994;331(2):74-80. [\[CrossRef\]](#)
27. Yan LX, Liu YH, Luo DL, et al. MYC expression in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. PLOS One. 2014 Aug 4;9(8):e104068. [\[CrossRef\]](#)