

# GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS PRINCIPALES LINFOMAS NO HODGKIN DE CÉLULAS B

## FASCÍCULO 1

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad se considera que los linfomas no Hodgkin de células B maduras (LNH-B) son responsables de más del 85% de todos los casos de linfomas no Hodgkin, y de las distintas variedades de LNH-B las de mayor frecuencia de presentación entre la población adulta de los países del hemisferio occidental son: el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG o DLBCL), el linfoma folicular (LF o FL), la leucemia linfocítica crónica/linfoma de célula pequeña (LLC/LCP o CLL/SCL), el linfoma de zona marginal (LZM o MZL) y el linfoma de células del manto (LCM o MCL). Mientras que el LDCBG y el LCM son considerados agresivos y de alto grado, el LF, la LLC/LCP y el LZM exhiben, casi siempre, un cuadro clínico indolente.<sup>1-7</sup>

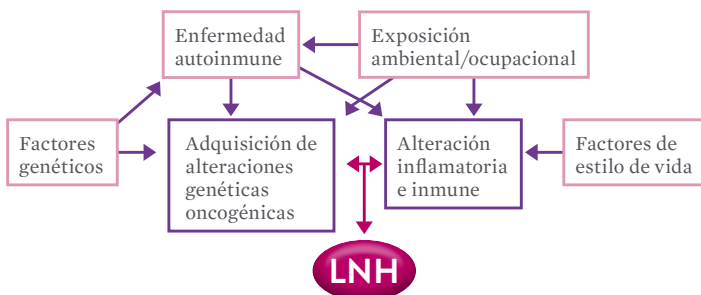
Los datos disponibles indican que el LDCBG y el LF son responsables de hasta 50% de todos los casos de LNH-B; de hecho, el primero de ellos ocasiona 25%-35% de los LNH en adultos (con una incidencia media de 5,6 casos por 100.000 personas/año), mientras que al segundo se atribuyen cerca de 15%-25% de todos los casos de LNH y 70% de los de LNH indolentes (con una incidencia media de al rededor de 2,7 casos por 100.000 personas/año). Por su parte, se estima que la LLC/LCP ocasiona alrededor de 25% de los LNH y 25%-30% de todas las leucemias de diagnóstico reciente en el hemisferio occidental (incidencia media de alrededor de 4,9 casos por 100.000 personas/año),

en tanto que al LZM se atribuyen alrededor de 8% de todos los casos (rango: 5%-10%) y al LCM cerca de 7% (rango: 2%-10%).<sup>1-6,8-14</sup> Si bien los linfomas no Hodgkin de células B maduras exhiben una alta heterogeneidad, en términos epidemiológicos, etiológicos, genéticos moleculares e inmunofenotípicos, todos ellos comparten una célula de origen común (célula madre de la línea B), obedecen a la transformación maligna (linfomagénesis) durante los procesos de diferenciación y expansión clónica de los linfocitos B, que tienen lugar en los órganos linfoides secundarios y se caracterizan por la expresión del antígeno CD20 en la superficie de las células B malignas.<sup>1,3-7,10,15-18</sup>

## LINFOMAGÉNESIS DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE CÉLULAS B: GENERALIDADES Y ANOMALÍAS GENÉTICAS RELEVANTES

La linfomagénesis de los LNH involucra complejas interacciones entre determinantes genéticos específicos y diversos factores de riesgo de tipo inmunológico, ambiental, ocupacional y de estilo de vida (Figura 1); tales factores incluyen, entre otros: ciertas infecciones virales, inmunosupresión, trastornos autoinmunes y exposición a químicos cancerígenos o radiación (Tabla 1). Ahora bien, la relevancia patogénica de cada uno de estos factores, varía dependiendo de la variedad de LNH-B.<sup>1-3,5,6,9,16</sup>

**Figura 1. Esquemización de las interacciones entre los distintos factores etiológicos involucrados y el desarrollo de linfomas no Hodgkin (LNH).**<sup>3,6</sup>



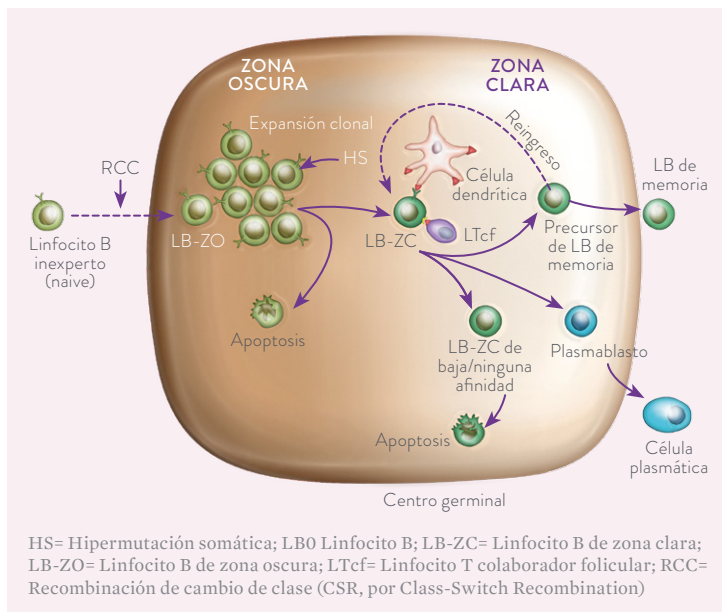
**Tabla 1. Principales factores de riesgo vinculados al desarrollo de linfomas no Hodgkin (LNH).**<sup>1-3,5,6,9</sup>

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Genéticos*	Exposición a químicos cancerígenos
Edad	
Género masculino	Exposición a radiación
Etnia caucásica	
Antecedente familiar de LNH	Tabaquismo
Enfermedades autoinmunes: - Síndrome de Sjögren - Artritis reumatoide - Tiroiditis de Hashimoto - Lupus eritematoso sistémico - Otras	
Inmunosupresión	Obesidad
Infecciones virales por: - Virus de Epstein Barr - Virus de inmunodeficiencia humana - Virus hepatitis C - Virus herpes humano tipo 8 - Virus linfotrópico de células T tipo	Implantes de seno
	Consumo excesivo de bebidas alcohólicas
	Deficiencia de vitamina D
	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>

\*Varían dependiendo del subtipo de LNH.

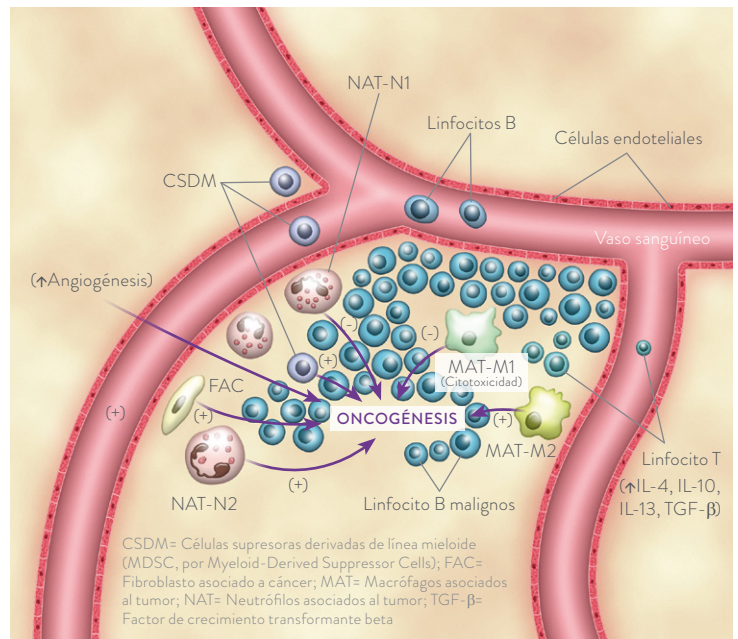
En la mayoría de linfomas no Hodgkin de células B, la linfomagénesis inicia y ocurre íntegramente en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios, donde está determinada, sobre todo, por la inestabilidad genómica, la cual es un fenómeno inherente a los procesos de diferenciación y expansión clónica de los linfocitos B, ya que estos no solo requieren la proliferación masiva de clones linfocitarios, sino también la hipermutación somática de las regiones variables de los genes que codifican para las cadenas de las inmunoglobulinas en los linfocitos B y la recombinación de cambio de isotipo de dichas inmunoglobulinas (Figura 2). Tales procesos implican drásticos cambios en la expresión de numerosos genes, los cuales, además, están mediados en gran medida por moduladores epigenéticos tales como factores de transcripción, enzimas modificadoras de histonas y modificadores de la metilación de dinucleótidos CpG; por otra parte, a la par con la rápida expansión clonal y la inestabilidad genómica, las células B en los centros germinales experimentan reprogramación metabólica y exhiben una alta tolerancia al daño del ADN. Todo ello hace que dichas células sean altamente susceptibles a la adquisición de anomalías genéticas inductoras de transformación maligna (como translocaciones, deleciones o mutaciones oncogénicas) y a dicha linfomagénesis contribuye, de manera significativa, la disregulación de los mecanismos epigenéticos.<sup>2,5,6,15,16,17,19-24</sup>

**Figura 2. Procesos de diferenciación y expansión clonal de los linfocitos B, en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios.**<sup>15,16,19</sup>



Al respecto es importante tener en cuenta que el comportamiento biológico de varios linfomas no Hodgkin de células B también está determinado por complejas interacciones entre las células malignas y su microambiente tumoral (Figura 3), las cuales desempeñan un papel crucial en la proliferación incontrolada y la supervivencia de los linfocitos B malignos. Estas interacciones, a su vez, suelen exhibir drásticos cambios a consecuencia, principalmente, de la adquisición de anomalías genéticas adicionales que pueden alterar, entre otras, la expresión de quimocinas, de receptores para quimocinas, de moléculas de adhesión o de factores de crecimiento y migración. Ello implica, además, las interacciones entre las células malignas de los linfomas no Hodgkin de células B y el microambiente inmune, ya que a consecuencia de la hipermutación somática de los genes codificantes para inmunoglobulinas, las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B malignos pueden reconocer antígenos específicos (incluyendo autoantígenos) y promover señales pro-oncogénicas, a la vez que suele presentarse una activación, autónoma o dependiente de autoantígenos, de los receptores B (BCR, por B-Cell Receptors).<sup>6,16-19,21,23,25</sup>

**Figura 3. Principales componentes del microambiente tumoral de los linfomas no Hodgkin de células B.**



Ahora bien, aunque cada variedad de linfoma no Hodgkin de células B está asociada a alteraciones genéticas inductoras específicas, las translocaciones balanceadas activadoras de proto-oncogenes (usualmente no heredables) y las deleciones/mutaciones inactivadoras de genes supresores tumorales, son las lesiones genéticas identificadas con mayor frecuencia en los linfomas no Hodgkin de células B y varias de ellas son eventos inductores tempranos en la linfomagénesis. Las anomalías inductoras comprometen sobre todo a genes involucrados en las vías de señalización citoplasmática (*MYD88*, *BTK*, *RRAG*, *ATP6*, *BRAF*, *PTPRD*) y las vías linfocitarias de respuesta a quimocinas (*CXCR4*, *SIPR2*, *RHOA*), así como a genes que codifican para proteínas involucradas en la regulación epigenética y de la transcripción del ADN (*EZH2*, *KMT2D*, *CREBBP*, *PCG*, *BM11*, *c-MYC*, *BCL6*, *MEF2*, etc.) y a los genes codificantes para moléculas reguladoras de la respuesta al daño del ADN (*ATM*, *CCND1*, *CCND2* y otros).<sup>5,6,16,17,24</sup>

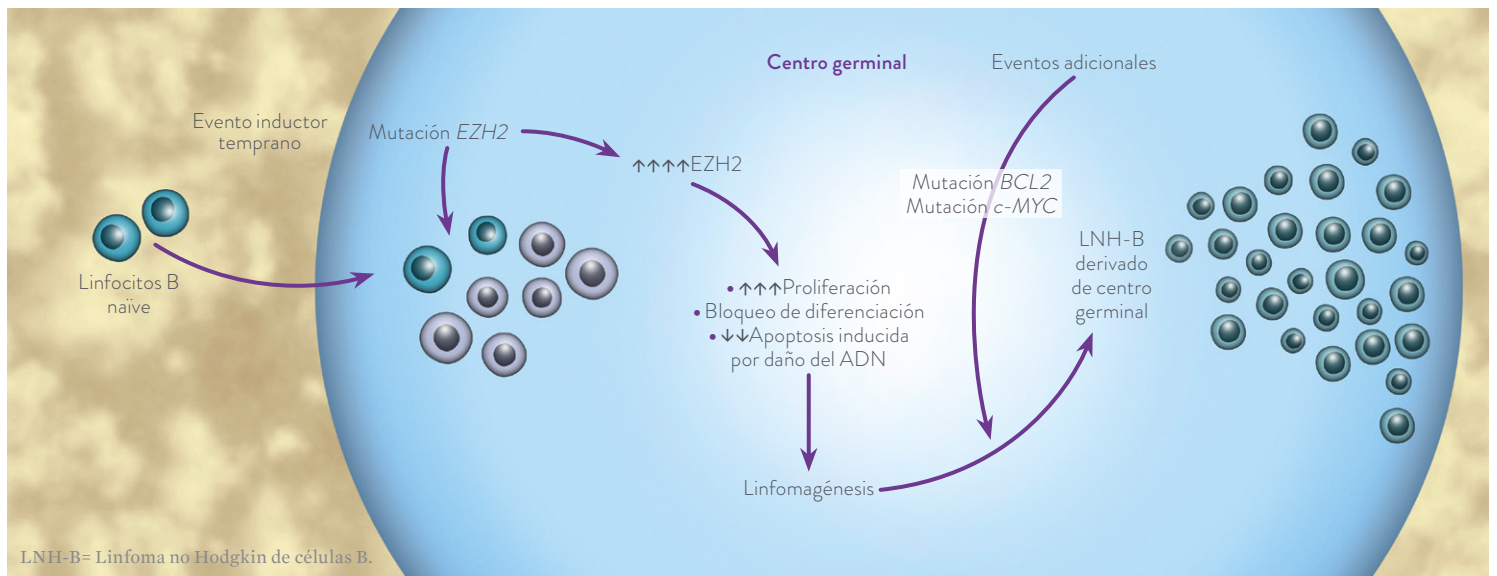
Muchos de los rearrreglos genómicos recurrentes, identificados en los linfomas no Hodgkin de células B, obedecen a errores en la recombinación V(D)J que ocurren tanto en los linfocitos B inmaduros como en los linfocitos B naive (al interior de los centros germinales), en tanto que otros rearrreglos y diversas mutaciones puntuales son ocasionados por la actividad inespecífica de la enzima desaminasa de citidina inducida por activación (AID, por Activation-Induced cytidine Deaminase), la cual normalmente cataliza la recombinación de los segmentos del gen *IGH* durante los procesos de cambio de isotipo y la hipermutación somática en el centro germinal; aunque la mayoría de rearrreglos promueven la expresión de oncogenes por un mecanismo que activa a los promotores de estos últimos, algunos rearrreglos (una minoría) codifican oncoproteínas de fusión. En cuanto a las mutaciones puntuales inactivadoras, la gran mayoría tienen lugar debido a los cortes del ADN generados por ADN polimerasas propensas a errores, especialmente cuando afectan a las regiones codificadoras de ciertos genes como *c-MYC*, *BCL-6* y *PAX5*; este fenómeno explica, además, el que dichos genes a menudo están involucrados en translocaciones. Así mismo, los cortes del ADN durante el proceso de recombinación de cambio de isotipo, también favorecen la aparición de translocaciones pro-oncogénicas (que involucran a los genes de las inmunoglobulinas) en diversos linfomas no Hodgkin de células B. Ahora bien, junto con las translocaciones balanceadas que representan eventos inductores de la oncogénesis, en los linfomas no Hodgkin de células B se presentan otras anomalías genéticas que contribuyen a promover la malignización y confieren ventajas de supervivencia a los linfocitos B malignos.<sup>6,15,16,19,21,22,24</sup>



Entre las alteraciones genómicas que afectan a los genes codificantes para proteínas reguladoras de la cromatina, tienen especial relevancia las que comprometen al gen *EZH2* e implican una ganancia funcional, ya que la proteína codificada por este es fundamental para una recombinación V(D)J eficiente, una vez que los linfocitos B son activados en el centro germinal, en la medida que bloquea las vías de respuesta al daño del ADN facilitando que las células sobrevivan a la hipermutación somática y a la vez las protege contra el daño genotóxico dependiente de la actividad de la enzima desaminasa de citidina inducida por activación. Sin embargo, la sobreexpresión de este gen y la subsiguiente hiperactividad de *EZH2* promueven la transformación maligna de los linfocitos B al bloquear la diferenciación, estimular la proliferación celular, e inhibir la apoptosis inducida por el daño del ADN (Figura 4); más aún, este evento inductor ocurre tempranamente durante la linfomagénesis y casi siempre se acompaña de la adquisición de eventos oncogénicos adicionales, en particular las mutaciones con ganancia funcional de los genes *c-MYC* y *BCL2*.<sup>6,15,16,19,21,24</sup>

Las evidencias acumuladas hasta la fecha indican que: la mayoría de linfomas no Hodgkin de células B surgen a consecuencia de la adquisición serial de diversas alteraciones genéticas inductoras que cooperan entre sí para generar la linfomagénesis, en lugar de obedecer a una anomalía genética inductora única; que las diferencias en el fenotipo y el comportamiento biológico entre las distintas variedades de linfomas no Hodgkin de células B están determinadas principalmente por el tipo de aberraciones genéticas y anomalías epigenéticas involucradas en la linfomagénesis, así como por el momento en que estas tienen lugar durante la diferenciación/maduración de las células B; y que la transformación de un linfoma no Hodgkin de células B indolente a uno de alto grado de malignidad está asociada, en la mayoría de ocasiones, a la adquisición de defectos genéticos adicionales, tales como la inactivación del gen *TP53* o los rearrreglos del gen *MYC*. En este orden de ideas, no solo es el contexto genético de cada mutación el que probablemente determina su potencial oncogénico, sino que los grupos de anomalías genómicas deben considerarse de manera colectiva y no como eventos singulares.<sup>6,15-17</sup>

**Figura 4. Papel oncogénico de las anomalías del gen *EZH2*, durante el proceso de diferenciación/maduración de los linfocitos B en los centros germinales.<sup>24</sup>**



## PERFIL GENÉTICO DE LOS LNH-B MÁS FRECUENTES

La variedad clínico-patológica más común de LDCBG es el LDCBG no especificado y este último se clasifica en dos subgrupos principales según la célula de origen y el perfil de expresión genética: el LDCBG de centro germinal (LDCBG-CG) y el derivado de célula B activada (CBA o ABC, por Activated B-Cell). El primero de ellos se caracteriza por la expresión predominante de genes usualmente detectados en los linfocitos B del centro germinal (como *BCL6* y *EZH2*) y el segundo, por la expresión de genes codificantes para marcadores de linfocitos B mitogénicamente activados (marcadores de diferenciación post centro germinal) y en su mayoría dependientes de la activación del factor nuclear  $\kappa$ -B. Las anomalías genéticas más frecuentemente detectadas en el LDCBG-CG son la translocación t(14:18), que implica la desregulación transcripcional del gen *BCL2*, y las mutaciones puntuales de *BCL2*, *EZH2*, *GNA13*, *BCL-6*, *PTEN*, *KMT2D*, *CREBBP* y *EP300*, mientras que en el LDCBG-CBA comprenden a la amplificación de *BCL2*, y las mutaciones puntuales de *TNFAIP3*, *c-MYC*, *CDKN2A*, *PRDM1*, *MYD88* y *CARD11* (Tabla 2); es más, las mutaciones determinadas por defectos en la recombinación, dependientes de la actividad de la enzima AID, que se identifican con frecuencia en el LDCBG-CBA son las de los genes *MYOM2*, *CD79* y *MYD88*, mientras que en el LDCBG-CG son las de los genes *MLL2*, *BCL2* y *CREBBP*.<sup>6,11,15-18,20-22,26,27</sup>

**Tabla 2. Anomalías genéticas más frecuentes en el LDCBG-CG y el LDCBG-CBA.<sup>26</sup>**

LDCBG-CG		LDCBG-CBA	
Anomalia	%	Anomalia	%
Mutación <i>BCL2</i> *	34%	Mutación <i>CDKN2A</i> **	50%
Mutación <i>EZH2</i> *	22%	Mutación <i>TNFAIP3</i> **	30%
Mutación <i>GNA13</i> **	21%	Mutación <i>MYD88</i> *	30%
Mutación <i>TNFRSF14</i> **	20%	Amplificación <i>BCL2</i> *	30%
Mutación <i>BCL6</i> *	15%	Mutación <i>PRDM1</i> **	25%
Mutación <i>c-MYC</i> *	10%	Mutación <i>CD79A</i> *	20%
Mutación <i>PTEN</i> **	6-11%	Mutación <i>CARD11</i> *	9%

\*Con ganancia funcional; \*\*Con pérdida de función.

LDCBG-CG= Linfoma difuso de célula B grande de centro germinal;

LDCBG-CBA= Linfoma difuso de célula B grande derivado de célula B activada

Por su parte, la LLC/LCP se clasifica en dos grupos básicos, de acuerdo con su perfil inmunogenético: la LLC/LCP sin mutaciones de la región variable de la inmunoglobulina pesada (IGHV) en el receptor de células B (LLC-LCP no mutada), cuyas células de origen son linfocitos B que no han experimentado diferenciación en el centro germinal, y aquella que exhibe mutaciones en los genes *IGHV* (LLC-LCP mutada), la cual tiene como células de origen a los linfocitos B post-germinales. Un rasgo distintivo de la LLC/LCP es la alta frecuencia de aberraciones cromosómicas (identificadas en > 80% de los pacientes) que incluyen, entre otras, a la delección 13q (la más frecuente y que afecta a la banda 13q14), la trisomía 12, la delección 11q (que involucra al gen *ATM*) y la delección 17p (que afecta al gen *TP53*); así mismo, suelen detectarse rearrreglos cromosómicos, siendo los más comunes las translocaciones t(14;18)(q32;q21), t(14;19)(q32;q13) y t(2;14)(p16;q32), que involucran respectivamente a los genes *BCL2*, *BCL3* y *BCL11A*. En cuanto a

las mutaciones puntuales, los genes más comúnmente afectados son *NOTCH1*, *NOTCH2*, *SF3B4*, *TP53*, *ATM* y *SF3B1*, seguidos por muchos otros genes mutados con menos frecuencia, entre ellos: *FBXW7*, *EGR2*, *BCOR*, *MYD88*, *KRAS*, *NRAS*, *BIRC3*, *NKKB2*, *NFKB1E*, *TRAF2*, *ATM*, *CCND2*, *POT1*, y *DDX3X*.<sup>13,14,16,17,21,28-31</sup>

En el linfoma folicular (LF), la linfomagénesis suele iniciar antes del ingreso de los linfocitos naïve al centro germinal y, de hecho, la translocación t(14;18)(q32;q21), que es la principal inductora de este LNH-B, ocurre en las células pre B o pro B de la médula ósea y lleva a la sobreexpresión del gen *BCL2*. Sin embargo, dicha anomalía es insuficiente por sí sola para generar la transformación maligna y requiere de eventos genéticos adicionales, que suceden en los centros germinales o a nivel posgerminal; de tales eventos los más relevantes son las mutaciones de los genes *EZH2*, *KMT2D*, *CREBBP*, *EP300*, *BCL6*, *CARD11*, *MEF2B* y *FOXO1*.<sup>6,12,16,21,32</sup>

## CONCLUSIONES

Los linfomas no Hodgkin de células B son neoplasias genéticamente muy heterogéneas, de tal manera que las distintas variedades están asociadas a alteraciones genéticas inductoras específicas, así como a la adquisición de anomalías adicionales particulares para cada uno de ellos durante su evolución y progresión. No obstante, en la gran mayoría de ellos la linfomagénesis tiene lugar en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios; dicha linfomagénesis ocurre a consecuencia de la adquisición serial de diversas anomalías genéticas inductoras y ciertos eventos epigenéticos.<sup>1,3-7,10,15-17</sup>

**Referencias:** 1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of Non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci* 2021; 9: 5-13. 2. Baeker Bispo JA, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020; 10: a034819. 3. Moubadder L, McCullough LE, Flowers Cr, Koff JL. Linking environmental exposures to molecular pathogenesis in Non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 1844-55. 4. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN guidelines® B-Cell lymphomas, version 1.2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf). 5. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin lymphoma. *StatPearls* (Internet); Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022; 32644754. 6. Koff JL, Chihara D, Phan A, et al. To each its own: linking the biology and epidemiology of NHL subtypes. *Curr Hematol Malig Rep* 2015; 10: 244-55. 7. Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv Ther* 2017; 34: 2232-73. 8. Jurczak W, Dfugosz-Danecka M, Rivas F. The rationale for combination therapy in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: ten questions. *Future Oncol* 2019; 15: 305-17. 9. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, et al. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15: 531-44. 10. Mihályová J, Hradská K, Jelínek T, et al. Promising immunotherapeutic modalities for B-cell lymphoproliferative disorders. *Int J Mol Sci* 2021; 22:11470-91. 11. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 842-58. 12. Pavanello F, Steffanoni S, Ghielmini M, Zucca E. Systemic front line therapy of follicular lymphoma: when, to whom and how. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8: e2016062. 13. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) – Then and now. *Am J Hematol* 2016; 91: 330-40. 14. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica* 2020; 105: 2205-17. 15. Mossadegh-Keller N, Brisou G, Beyour A, et al. Human B lymphomas reveal their secrets through genetic mouse models. *Front Immunol* 2021; 12: 683597. 16. Ryan RJH, Wilcox RA. Ontogeny, genetics, molecular biology and classification of B and T cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33: 553-74. 17. Ma MCJ, Tadros S, Bouska A, et al. Subtype-specific and co-occurring genetic alterations in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2022; 107: 690-701. 18. Lanier OL, Pérez-Herrero E, D'Andrea AP, et al. Immunotherapy approaches for hematological cancers. *iScience* 2022; 25: 105326. 19. Calciari B, Scarpinello G, Tubi LQ, et al. Metabolic control of epigenetic rearrangements in B cell pathophysiology. *Open Biol* 2022; 12: 220038. 20. Glass S, Phan A, Williams JN, et al. Integrating understanding of epidemiology and genomics in B-cell Non-Hodgkin lymphoma as a pathway to novel management strategies. *Discov Med* 2016; 21: 181-8. 21. Rosenquist R, Beà S, Du MQ, et al. Genetic landscape and deregulated pathways in B-cell lymphoid malignancies. *J Intern Med* 2017; 282: 371-94. 22. El Hussein S, Shaw KRM, Vega F. Evolving insights into the genomic complexity and immune landscape of diffuse large B-cell lymphoma: opportunities for novel biomarkers. *Mod Pathol* 2020; 33: 2422-36. 23. El-Daly SM, Bayraktar R, Anfossi S, Calin GA. The interplay between microRNAs and the components of the tumor microenvironment in B-cell malignancies. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 3387-405. 24. Wang GG, Konze KD, Tao J. Polycomb genes, miRNA, and their regulation in B-cell malignancies. 25. Liu Y, Zhou X, Wang X. Targeting the tumor microenvironment in B-cell lymphoma: challenges and opportunities. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 125-41. 26. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018; 131: 2307-19. 27. Weber T, Schmitz R. Molecular subgroups of diffuse large B-cell lymphoma: biology and implications for clinical practice. *Curr Oncol Rep* 2022; 24: 13-21. 28. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 16096. 29. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94: 1266-87. 30. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J Clin Exp Hematol* 2020; 60: 146-58. 31. Crassini K, Stevenson WS, Mulligan SP, Best OG. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2019; 186: 668-84. 32. Khanlari M, Chapman JR. Follicular lymphoma: updates for pathologists. *J Pathol Transl Med* 2022; 56: 1-15.

El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.  
ISSN 2011-5210

**Rytuzeq**<sup>®</sup>  
Rituximab



ESCANEA EL CÓDIGO QR  
O VISITA EL SIGUIENTE LINK

[WWW.EPDSERVICIOS.COM/PDFLEGALES/CO/ONCOLOGY/LEGALES\\_RYTUZEQ.PDF](http://WWW.EPDSERVICIOS.COM/PDFLEGALES/CO/ONCOLOGY/LEGALES_RYTUZEQ.PDF)

PARA VER LA INFORMACIÓN COMPLETA DEL REGISTRO SANITARIO Y LA  
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DE **RYTUZEQ**<sup>®</sup>

COLXXXXXXXX. MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

**Abbott**