

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Beltran BE. Impacto de la albúmina en la sobrevida de los pacientes ancianos con linfoma de células grandes b difuso . Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 7 de febrero de 2025 [citado 8 de febrero de 2025];17(4). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2024.174.2215](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.174.2215)

Recibido / 26/09/2023

Aceptado / 15/07/2024

Publicación en Línea / 07/02/2025



Impacto de la albúmina en la sobrevida de los pacientes ancianos con linfoma de células grandes B difuso

Impact of albumin on the survival of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma

Autores:

Brady E. Beltrán^{1,2,a}

1. Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB), Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.
2. Departamento de Oncología y Radioterapia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- a. Oncólogo Médico

ORCID

Brady E. Beltrán: <https://orcid.org/0000-0003-4469-3817>

Contribución de los autores: BEB participó en la concepción y diseño del estudio, así mismo participó en la recolección de datos, análisis e interpretación de los resultados, revisión crítica del resultado y trabajo final.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado por la Universidad Ricardo Palma

Conflicto de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Correspondencia

Nombre y apellidos: Brady Beltrán Gárate

Correos electrónico: bgbrady@hotmail.com

Dirección: Calle Cueto Fernandini 130, Vista Alegre , Surco.

RESUMEN

Introducción: Linfoma de células grandes B difuso es el subtipo de linfoma más frecuente. La albúmina demuestra ser un factor pronóstico en este subtipo de linfoma.

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar el rol de la albúmina en la supervivencia de los pacientes ancianos con linfoma de células grandes B difuso en un hospital general del Perú. **Material y métodos:** Este fue un estudio retrospectivo de 62 pacientes con linfoma de células grandes b difuso con edad de 80 años o más. **Resultados:** En el análisis multivariado, enfermedad bulky (HR= 3,1, 95% 1,5-6,4; p=0,003) y albúmina (HR 3.8 95% 1,9-7,6; p=0,001) fueron factores asociados a supervivencia. **Conclusiones:** Enfermedad bulky y albúmina fueron factores asociados a supervivencia global en pacientes con linfoma de células grandes B difuso de 80 años o mayores.

Palabras clave: Linfoma células grandes B difuso; albúmina; ancianos (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Diffuse large B cell lymphoma is the most common subtype of lymphoma. Albumin proves to be a prognostic factor in this subtype of lymphoma. **Objective:** The objective of this study is to evaluate the role of albumin in the survival of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma in a general hospital in Peru. **Material and methods:** This was a retrospective study of 62 patients with diffuse large B cell lymphoma aged 80 or older. **Results:** In the multivariate analysis, bulky disease (HR= 3.1, 95% 1.5-6.4; p=0.003) and albumin (HR 3.8, 95% 1.9-7.6; p=0.001) were factors associated with survival. **Conclusions:** bulky disease and albumin were factors associated with overall survival in patients with diffuse large B cell lymphoma aged 80 or older.

Keywords: Albumin; Diffuse large B-cell lymphoma; elderly (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

El linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) es el subtipo de linfoma más frecuente a nivel mundial. Su frecuencia se incrementa con la edad. Más del 40% de los pacientes son mayores de 70 años. La supervivencia de los pacientes mayores de 70 años es inferior comparado con los menores de 70 años^(1,2). Esto se explica por factores propios del tumor (deshidrogenasa láctica, estadio clínico, etc.) como del huésped (edad, comorbilidad, etc).

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) emerge como uno de los índices más importantes para esta entidad. Incluye las variables edad, estado funcional (ECOG), nivel de deshidrogenasa láctica, sitios extranodales y estadio clínico⁽³⁾.

Diferentes biomarcadores pronóstico se describen en la literatura como son: edad, compromiso extranodal, célula de origen, el rearrreglo del gen c-MYC, status doble expresor, etc⁽⁴⁻⁷⁾.

La albúmina es un biomarcador inflamatorio que se asocia a pronóstico desfavorable en entidades linfoproliferativas. Albúmina actuaría como un biomarcador inflamatorio protumoral⁽⁸⁻¹¹⁾. Sin embargo, sólo pocos estudios encuentran la asociación entre hipalbuminemia y supervivencia del LCGBD en pacientes ancianos^(12,13).

El objetivo de este estudio es determinar el rol pronóstico de la albúmina en los pacientes ancianos con LCGBD en una institución de Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se identificó retrospectivamente una cohorte histórica de pacientes con LCGBD confirmados por diagnóstico anatomopatológico entre enero de 2002 a diciembre del 2018 mediante una búsqueda de historias clínicas del Departamento de Oncología y Radioterapia del Hospital Rebagliati en Perú y se le dio seguimiento hasta diciembre de 2022. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad. Los criterios de inclusión principales fueron los siguientes: pacientes con edad ≥ 80 años, el diagnóstico anatomopatológico de LCGBD e historias clínicas completas. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de transformación a partir de un Linfoma No Hodgkin indolente.

Variables y mediciones

Se recogieron datos de las historias clínicas sobre variables clínicas: edad, sexo, ECOG, comorbilidades (diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, etc.), índice de masa corporal, estadio clínico, compromiso extraganglionar, afectación de la médula ósea, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y nivel sérico de albúmina (punto de corte 3.8gr/dl). Los estudios laboratoriales fueron realizados al diagnóstico.

En cuanto a los subgrupos clínicos, clasificamos a los pacientes según categorías IPI.

En cuanto al tratamiento, recogimos el régimen de quimioterapia, la respuesta a la terapia y la supervivencia global (SG). Los criterios de respuesta fueron evaluados utilizando los criterios de Lugano y fueron denominados de la siguiente manera: RC; respuesta completa, RP; respuesta parcial, EE; enfermedad estable y EP; enfermedad progresiva. El pronóstico se determinó mediante la SG. La SG se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta el último control o muerte por cualquier causa. Usamos el algoritmo de Hans y categorizamos las muestras como centro germinal (GC) y centro no germinal.

Análisis estadístico

Los datos clinicopatológicos pertinentes se recopilieron a través de la revisión de expedientes y se presentaron mediante estadísticas descriptivas. La supervivencia global (SG) se determinó según el método de Kaplan-Meier, la comparación de las curvas de supervivencia se realizó con el log-rank test. El valor de p fue significativo si fue menor a 0.05. Se ajustaron modelos de regresión de riesgo proporcional de Cox univariado y multivariado para evaluar los índices de riesgo (HR) con 95% de intervalo de confianza.

Aspectos éticos

Se obtuvo la aprobación del IRB (carta Nro.1172) antes de la investigación. Este proyecto no involucró contacto o intervención en pacientes porque fue un estudio observacional que obtuvo información a través de una revisión de historias clínicas. La información obtenida se mantuvo en total confidencialidad. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Revisión de Protocolo y el Comité de Ética de nuestra institución.

RESULTADOS

En este análisis se incluyeron un total de 65 pacientes con diagnóstico de LCGBD y fueron excluidos 3 pacientes. Las características clínicas y laboratoriales se muestran en la **tabla 1**. La mediana de edad al diagnóstico fue de 83.5 años (rango 80-92 años) y hubo predominio masculino (53%). Clínicamente, el 29% presentó ECOG >1, el 17% enfermedad extraganglionar y el 53% estadios avanzados (III/IV). 52% tuvieron enfermedad bulky. La comorbilidad más prevalente fue la Hipertensión arterial. El subtipo no centro germinal (Non-CG) estuvo presente en el 53% de los pacientes. La deshidrogenasa láctica estuvo elevada en el 54% y la albúmina se presentó disminuida en el 37% de los casos.

Tabla 1. Características de los pacientes ancianos con linfoma de células grandes B difuso.

	n	%
Pacientes	62	-
Edad	83.5	
Mediana (rango)	(rango 80-92)	
Sexo		
Masculino	33	53.2
Femenino	29	46.8
ECOG		
0-1	44	71.0
2-4	18	29.0
IMC		
Bajo	10	16.1
Normal	40	64.5
Sobrepeso	12	19.4
Comorbilidad		
No	14	22.6
Si	48	77.4
Diabetes mellitus	14	29.2
Cardiopatía isquémica	5	10.4

Hipertensión arterial	30	62.5
Otros	5	10.4
Sitio extranodal		
No	51	82.3
Sí	11	17.7
Albúmina		
>3.8g/dll	39	62.9
<3.8g/dl	23	37.1
Enfermedad Bulky		
No	48	77.4
Sitio extranodal	14	22.6
DHL		
<246l	28	45.2
>246	34	54.8
Estadio clínico		
1	1	1.6
2	28	45.2
3	26	41.9
4	7	11.3
Algoritmo de Hans		
Centro Germinal (CG)	27	46.6
No CG	31	53.4
Desconocido	4	-

Con respecto al modelo pronóstico IPI; la mayoría de los pacientes con puntuación IPI intermedia baja (51%), seguido de puntuación IPI intermedia alta (27 %) y un subgrupo de alto riesgo con 21%.

De un total de 62 pacientes, 54 (87%) recibieron tratamiento y 47 pacientes (87%) recibieron régimen R-mini-CHOP, 3 pacientes (5.6%) recibieron régimen R-CHOP, 2 recibieron régimen R-CVP y 2 pacientes recibieron solo radioterapia (3.7%). Se logró respuesta completa (RC) en el 66.7% de los pacientes, respuesta parcial (RP) en el 20.8% y no respuesta (NR) a la terapia en el 12%, como se muestra en la **tabla 2**.

Tabla 2. Tratamiento y respuesta de los pacientes con LGGBD ancianos.

	n	%
Pacientes	62	-
Tratamiento		
Sí	54	87.1
No	8	12.9
Régimen de quimioterapia (n = 54)		
R-CHOP	3	5.6
R-COP	2	3.7

R-miniCHOP	47	87.0
Otros (RT)	2	3.7
Número de ciclos (n=52)		
<4	4	7.7
>4	48	92.3
Respuesta clínica (n = 52)		
RC	32	66.7
RP	10	20.8
EE	3	6.3
PE	3	6.3
Desconocido	4	-
Completó tratamiento		
No	5	9.6
Si	47	90.4
Recurrencia/progresión		
No	30	66.7
Si	15	33.3
Sitio de recurrencia		
Nodal	12	80.0
Extranodal	3	20.0

En el momento de este informe, 47 pacientes fallecieron (75,3 %) con una mediana de seguimiento de 4.9 años. La tasa de SG a 5 años fue del 19,6 % para toda la cohorte. En el análisis univariado mostró: ECOG >1 (p=0,033), estadio III/IV (p=0,004), enfermedad bulky (p<0,001), sitio extranodal (p=0.042), algoritmo Hans (p=0.03), albúmina (p<0,001) (**Figura 1**) e IPI (p=0.002) se asociaron con menor sobrevida (**Tabla 3**).

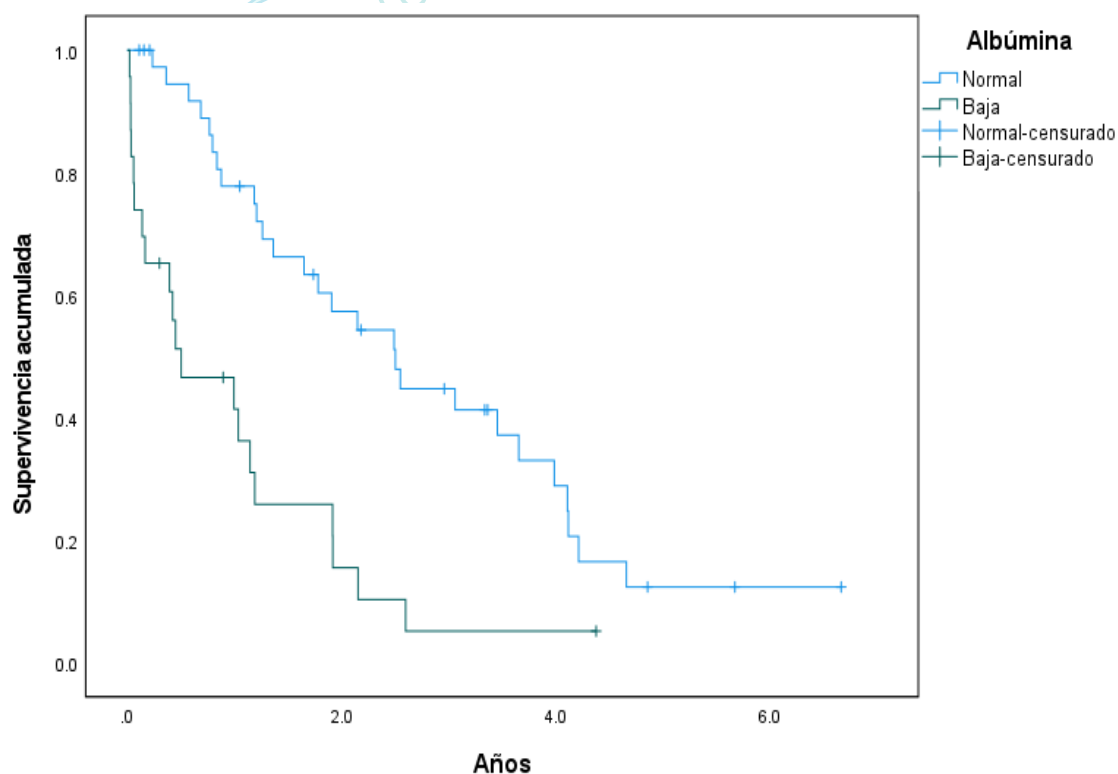


Figura 1. Supervivencia global según los niveles de albúmina.

Tabla 3. Supervivencia global según las características clínicas de los pacientes ancianos con LCGBD.

	Supervivencia global		p
	Mediana	Tasa a 5 años	
Sexo			
Femenino	1.4	15.9	0.771
Masculino	1.9	0.0	
ECOG			
0-1	2.5	7.3	0.033
2-4	1.2	10.9	
Sitio extranodal			
No	2.2	11.4	0.042
Sí	0.6	0.0	
Enfermedad Bulky			
No	2.1	12.3	<0.001
Si	0.4	0.0	
Estadio clínico			
1-2	2.5	11.3	0.004
3-4	1.0	8.5	
Algoritmo de Hans			
Centro Germinal (CG)	1.2	0.0	0.030
No CG	2.5	18.2	
DHL			
Normal	1.8	7.0	0.281
Elevado	1.6	10.9	
Albúmina			
Normal	2.5	12.4	<0.001
Baja	0.5	5.2	
IPI			
BR-IB	2.5	11.5	0.002
IA-AR	1.0	8.0	

En el análisis multivariado, se incluyeron las variables: sexo, ECOG, enfermedad extraganglionar, estadio clínico, algoritmo de Hans, deshidrogenasa láctica, IPI, enfermedad bulky y albúmina. Sólo la enfermedad bulky (HR= 3,1, 95% 1,5-6,4; p=0,003) y la albúmina (HR 3.8 95% 1,9-7,6; p=0,001) fueron estadísticamente significativos (**Tabla 4**).

Tabla 4. Factores asociados a la SG en los pacientes ancianos con LNH – CGBD.

	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Sexo				
Femenino	referencia		referencia	
Masculino	1.3 (0.7, 2.3)	0.423	0.8 (0.5, 1.6)	0.624
Escala ECOG				
0-1	referencia		referencia	

2-4	1.6 (0.9, 3.0)	0.116	0.7 (0.3, 1.7)	0.476
Sitio extranodal				
Si	referencia		referencia	
No	0.4 (0.2, 0.8)	0.009	1.2 (0.5, 2.9)	0.705
Enfermedad de Bulky				
No	referencia		referencia	
Si	4.0 (2.0, 8.0)	<0.001	3.0 (1.2, 7.2)	0.014
Estadio clínico				
1-2	referencia		referencia	
3-4	1.8 (1.0, 3.3)	0.038	1.3 (0.3, 5.1)	0.680
Nivel de albúmina				
Normal	referencia		referencia	
Bajo	3.0 (1.6, 5.4)	<0.001	5.3 (1.6, 17.3)	0.001
Nivel de DHL				
Normal	referencia		referencia	
Elevado	1.2 (0.7, 2.2)	0.474	0.4 (0.1, 1.2)	0.114
Algoritmo de Hans				
Centro germinal (CG)	referencia		referencia	
No CG	0.5 (0.3, 0.9)	0.033	1.3 (0.5, 3.2)	0.532
Clasificación IPI				
IB	referencia		referencia	
IA-AR	2.0 (1.1, 3.5)	0.022	10.1	0.157

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que hipoalbuminemia se asocia a una menor sobrevida en pacientes ancianos con LCGBD

El LCGBD es la entidad más frecuente de todos los linfomas. El modelo IPI es uno de los índices más empleados en la estratificación de pacientes ⁽³⁾.

Los pacientes geriátricos con LCGBD presentan pobre pronóstico comparado con los jóvenes ⁽²⁾. Esto se atribuye a 2 razones. En primer lugar, a un factor dependiente del tumor, pues está demostrado un comportamiento biológico más agresivo en ancianos ⁽²⁾. En segundo lugar, a factores asociados al huésped que influyen negativamente en la sobrevida como son: la comorbilidad y la fragilidad ⁽¹⁴⁾. En este último caso, se atribuye el mal pronóstico por la pobre tolerancia al tratamiento.

En la literatura se describen otros factores pronósticos para esta entidad: célula de origen, sobreexpresión Myc, status doble expresor, etc ⁽⁴⁻⁷⁾.

La albúmina emerge como un factor pronóstico importante en desórdenes linfoproliferativos ⁽⁸⁻¹¹⁾. Recientes estudios confirman el rol pronóstico de albúmina en LCGBD ⁽¹⁵⁾. Esta asociación se confirma en pacientes mayores de 80 años con LCGBD, tal como se describe en nuestro trabajo ^(12,13,16).

El mecanismo fisiopatológico que explica la hipoalbuminemia con factor adverso aún no es completamente entendido. Sin embargo, la hipoalbuminemia refleja desnutrición, un estado proinflamatorio, una mayor agresividad del linfoma y un incremento en la producción de citoquinas ⁽¹⁷⁾. Niveles incrementados de Interleucina 6 pueden bloquear la producción de albúmina por el hepatocito ⁽¹⁸⁾. Altos niveles de Factor de necrosis tumoral alfa se asocian a una enfermedad más agresiva ⁽¹⁹⁾. Hipoalbuminemia también reflejaría una pobre tolerancia al tratamiento y pobre respuesta al tratamiento ⁽²⁰⁾. En la era post-rituximab es debatible, el rol pronóstico de la enfermedad bulky, sin embargo, en nuestro estudio, esta variable fue asociada a peor sobrevida en el análisis multivariado para esta población geronte ⁽²¹⁾.

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones. Primero, es un estudio retrospectivo e incluye un número relativamente pequeño de pacientes; sin embargo, destaca la necesidad de una investigación continua con estudios prospectivos o multicéntricos. Además, es un desafío tipificar perfiles mutacionales para la correlación con factores clínicos adversos y biomarcadores pronósticos para esta entidad. La identificación de la albúmina como factor pronóstico puede ayudar a establecer nuevos regímenes terapéuticos para estos pacientes.

En conclusión, este estudio demuestra que la albúmina es un factor pronóstico en pacientes ancianos con LCGBD.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. d'Amore F, Brincker H, Christensen BE, Thorling K, Pedersen M, Nielsen JL, et al: Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A study of 602 patients aged 70 or older from a Danish population-based registry. The Danish LYEO-study group. *Ann Oncol* 3: 379-386, 1992. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058211.
2. Stengel A, Baer C, Walter W, Meggendorfer M, Kern W, Haferlach T et al. Mutational patterns and their correlation to CHIP-related mutations and age in hematological malignancies. *Blood Adv.* 2021 Nov 9;5(21):4426-4434. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004668.
3. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* 2020;135:2041-8. doi: 10.1182/blood.2019002729.
4. Abdulla M, Hollander P, Pandzic T, et al. Cell-of-origin determined by both gene expression profiling and immunohistochemistry is the strongest predictor of survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2020;95:57-67. doi: 10.1002/ajh.25666.
5. Yang J, Guo X, Hao J, et al. The Prognostic Value of Blood-Based Biomarkers in Patients With Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol* 2019;9:1392. doi: 10.3389/fonc.2019.01392.
6. Miao Y, Medeiros LJ, Xu-Monette ZY, et al. Dysregulation of Cell Survival in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Front Oncol* 2019;9:107. doi: 10.3389/fonc.2019.00107.
7. Roh J, Jung J, Lee Y, et al. Risk Stratification Using Multivariable Fractional Polynomials in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol* 2020;10:329. doi: 10.3389/fonc.2020.00329.
8. Chihara D, Oki Y, Ine S, et al. Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1999-2004. doi: 10.3109/10428190903318311.
9. Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, et al. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2010;51:813-21. doi: 10.3109/10428191003721359.
10. Zhu YJ, Huang JJ, Xia Y, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL) in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors. *Int J Hematol* 2011;94:178-84. doi: 10.1007/s12185-011-0898-4.
11. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood* 2006;107:4643-9. doi: 10.1182/blood-2005-11-4659.
12. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70069-9.

13. Kaneko H, Shimura K, Yoshida M, Matsumoto Y, Kobayashi T, Uchiyama H, Kuroda J, Taniwaki M. Serum Albumin Levels Strongly Predict Survival Outcome of Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab-Combined Chemotherapy. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2022 Jan 1;16(1):1-8. doi: 10.18502/ijhoscr.v16i1.8433.
14. Arcari A, Cavallo F, Puccini B, Vallisa D. New treatment options in elderly patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2023 Jul 3;13:1214026. doi: 10.3389/fonc.2023.1214026.
15. Zhou Q, Wei Y, Huang F, et al. Low prognostic nutritional index predicts poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Int J Hematol* 2016;104:485-90. doi: 10.1007/s12185-016-2052-9.
16. Hu X, Feng X, Wang H, Miao Y, Lian X, Gao Q, et al. Association between serum albumin levels and survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-center retrospective study. *Transl Cancer Res*. 2023;12(6):1577-1587. doi: 10.21037/tcr-23-503.
17. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, et al. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001;39:210-3. doi 10.1207/S15327914nc392_8.
18. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010;9:69. doi 10.1186/1475-2891-9-69.
19. Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest* 1990;85:248-55. doi 10.1172/JCI114419.
20. Aviles A, Yañez J, López T, et al. Malnutrition as an adverse prognostic factor in patients with diffuse large cell lymphoma. *Arch Med Res* 1995;26:31-4. PMID: 7711444.
21. Başcı S, Yiğenoğlu TN, Bakırtaş M, Uncu Ulu B, Yaman S, Dal MS, Kızıl Çakar M, Altuntaş F. The effect of bulky mass on prognosis in diffuse large-B-cell lymphoma: still poor? *Leuk Res*. 2021 Mar;102:106521. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106521