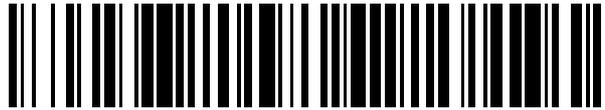


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 328**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2012 E 12754124 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2742356**

54 Título: **Factores predisponentes para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

11.08.2011 US 201161522596 P
16.11.2011 US 201161560555 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2016

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

RICCI, DEBORAH;
LI, WEIMIN y
HENITZ, ERIN, DEVAY

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 586 328 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Factores predisponentes para el tratamiento del cáncer**DESCRIPCIÓN**5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención está relacionada con métodos de predicción de la respuesta a un tratamiento del cáncer en pacientes con cáncer.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Aunque los avances en el desarrollo de terapias contra el cáncer progresan con éxito, solo un subconjunto de los pacientes responden a cualquier terapia particular. Con el índice terapéutico estrecho y el potencial tóxico de muchas terapias disponibles contra el cáncer, tales respuestas diferenciales contribuyen potencialmente a que los pacientes se sometan a pautas de tratamiento innecesarias, ineficaces e incluso potencialmente dañinas.

Una manera de optimizar la terapia para tratar a pacientes individuales es determinar uno o más factores predisponentes para el paciente que se correlacionen con un resultado particular en respuesta a la terapia. Véanse, por ejemplo, los documentos WO2004/053066; WO2006/133420; WO2008/021183; WO2009/148528; Steidl et al. N Engl J Med 2010 362:875-885; de Jong et al. Haematologica 2009 94(1):70-7; Farinha et al. Blood 2005 106(6):2169-64; Steensma et al.; Leuk. Res. 2003 27(9):775-82; Kamper et al. Haematologica 2011 96(2):269-76; Steidl et al. Haematologica 2011 96(2):186-9 y Ricci et al. Blood; 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology 2009. Por ejemplo, la alta cifra de macrófagos asociados al tumor está asociado a pronóstico favorable en pacientes con linfoma folicular tratados con rituximab y quimioterapia (véanse, por ejemplo, Taskinen et al. Clin. Cancer. Res. 2007 13(19):5784-9; Canioni et al. J. Clin. Oncol. 2008 26(3):440-6). La capacidad de predecir la sensibilidad al fármaco en los pacientes es particularmente difícil debido a que las respuestas a los fármacos reflejan tanto las propiedades intrínsecas de las células diana como también las propiedades metabólicas de un huésped.

Existe una necesidad de identificar marcadores predictivos adicionales para identificar pacientes con cáncer particulares que se espera que tengan un resultado favorable cuando se administran terapias particulares contra el cáncer.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 La invención proporciona un método de predicción de la respuesta a un tratamiento del cáncer que comprende bortezomib y rituximab en un paciente con cáncer de linfoma no Hodgkin, que comprende: determinar el nivel o la cantidad de un primer factor predisponente en una muestra biológica de dicho paciente, en el que dicho primer factor predisponente es CD68 o el polimorfismo de PSMB1 (P11A); y determinar la presencia o cantidad de un segundo factor predisponente en dicho paciente; en el que CD68 bajo o la presencia del polimorfismo de PSMB1 (P11A) se correlaciona con al menos un resultado positivo, y la presencia, ausencia o cantidad de dicho segundo factor predisponente se correlaciona con al menos un resultado positivo. El segundo factor predisponente puede ser uno o más de PSMB5 (R24C), P65, tiempo desde el último tratamiento del cáncer, un tratamiento previo, baja puntuación de FLIPI, edad (65 o más joven) y carga tumoral baja.

45 También se proporciona el uso de un kit de diagnóstico o equivalente para identificar pacientes con linfoma no Hodgkin que son candidatos para un tratamiento del cáncer particular que comprende bortezomib y rituximab que comprende: un reactivo que detecta la cantidad o presencia de un primer factor predisponente en una muestra biológica; un reactivo que detecta la cantidad o presencia de un segundo factor predisponente en una muestra biológica; e instrucciones para emplear dichos factores predisponentes para identificar pacientes que son candidatos para dicho tratamiento; en el que dicho primer factor predisponente está seleccionado del grupo que consiste en CD68 y el polimorfismo de PSMB1 (P11A).

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

55 Las Figuras 1-8 muestran árboles de decisión para determinar si un paciente particular tendrá o no mayor probabilidad de un resultado favorable en respuesta al tratamiento. "Seleccionado" significa que el paciente tendrá una mayor probabilidad de resultado favorable en respuesta al tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

60 La presente invención describe factores predisponentes que sirven como herramientas útiles para el pronóstico y la planificación para el tratamiento del cáncer. Los factores predisponentes predicen si habrá o no un resultado favorable en respuesta a un tratamiento particular, por ejemplo, el tratamiento con un inhibidor de proteasoma.

65 En el presente documento se desvelan (a) métodos de predicción de una respuesta a un tratamiento en un paciente con cáncer determinando la presencia o cantidad de uno o más factores predisponentes, (b) kits útiles en la

determinación de la presencia o la cantidad del uno o más factores predisponentes, (c) métodos de tratamiento del cáncer seleccionando pacientes basándose en la presencia o cantidad de uno o más factores predisponentes y (d) tratar el cáncer en pacientes con uno o más factores predisponentes.

5 En ciertos casos, un método implica predecir la respuesta a un tratamiento del cáncer (por ejemplo, tratamiento con un inhibidor de proteasoma tal como bortezomib) en un paciente con cáncer que comprende determinar la presencia o cantidad de un factor predisponente en un paciente o una muestra biológica del paciente; y en el que la presencia o cantidad del factor predisponente se correlaciona con al menos un resultado positivo. Ciertas realizaciones comprenden determinar la presencia o cantidad de un segundo factor predisponente en el paciente o una muestra biológica del paciente, en el que la presencia o cantidad del segundo factor predisponente se correlaciona con al menos un resultado positivo.

15 La presente invención implica la identificación de factores predisponentes también denominados en el presente documento "variantes", "marcadores", "biomarcadores" y/o "factores", que se correlacionan con una mayor probabilidad de respuesta favorable a un tratamiento del cáncer. La asociación de la respuesta del paciente a un tratamiento del cáncer con estos factores predisponentes puede aumentar de mayor confianza en la seguridad y/o eficacia con el tratamiento particular. Los factores predisponentes pueden ser un gen, proteína, característica del paciente, o aspecto de la historia del paciente.

20 Los factores predisponentes descritos en el presente documento que se correlacionan con al menos un resultado favorable incluyen baja CD68, polimorfismo de PSMB1 (P11A), polimorfismo de PSMB5 (R24C), P65, edad (menores de 65), un tratamiento previo, baja puntuación del índice de pronóstico internacional de linfoma folicular (FLIPI), tiempo desde el último tratamiento contra el cáncer y baja carga tumoral. Preferentemente, el paciente tiene baja CD68 o PSMB1 (P11A) y la presencia de al menos otro factor predisponente. En una realización, el paciente tiene baja CD68 y polimorfismo de PSMB1 (P11A). Los pares de factores predisponentes que se correlacionan con al menos un resultado favorable incluyen aquellos mostrados en las Tablas 6 y 7.

30 Por "baja CD68" se entiende que el sujeto o la muestra biológica del paciente muestra menos cantidad de CD68 que el paciente o las muestras biológicas promedio de un paciente promedio que tiene la misma enfermedad. En algunas realizaciones, baja CD68 significa que el 25 % o menos de las células en una muestra biológica expresan CD68; el 50 % o menos de las células en una muestra biológica expresan CD68; el 25 % o menos de las células foliculares en una muestra biológica expresan CD68; el 50 % o menos de las células foliculares en una muestra biológica expresan CD68; el 25 % o menos de las células perifoliculares en una muestra biológica expresan CD68; o el 50 % o menos de las células perifoliculares en una muestra biológica expresan CD68.

35 Por "baja puntuación de FLIPI" se entiende una puntuación de 0 o 1 factor en el índice del pronóstico internacional de linfoma folicular (puntuación FLIPI). Para determinar la puntuación FLIPI, se asigna un punto a cada uno de: edad mayor que 60 años, enfermedad en estadio III o IV, más de 4 grupos de ganglios linfáticos involucrados, hemoglobina en suero menor que 12 g/dl y LDH en suero elevado.

40 Como se usa en el presente documento, los términos "que comprende", "que contiene", "que tiene" y "que incluye" se usan en su sentido abierto, no limitante.

45 "Cantidad" puede significar el valor, intensidad, concentración, cantidad, grado o nivel de expresión. Por ejemplo, la cantidad de un gen puede ser el número de veces que un gen o porción del mismo está presente en el genoma de un sujeto o en las células del sujeto. Cantidad puede significar además el número de células en una muestra biológica que expresa un marcador, o el nivel de expresión global o la intensidad del marcador en una muestra biológica. Cantidad puede referirse además al número de tipos o líneas de terapia del paciente a las que el paciente pudo haberse expuesto previamente. La cantidad puede ser en comparación con un número absoluto, en comparación con una muestra de referencia de un paciente sano, en comparación con un número promedio de pacientes sanos, o en comparación con un número promedio de los pacientes con enfermedad similar.

50 El tratamiento del cáncer puede incluir la administración de un solo fármaco o tratamiento, o un tratamiento de combinación que comprende la administración de más de un fármaco o tratamiento. El tratamiento del cáncer puede ser la administración de quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia; o el tratamiento del cáncer puede ser un trasplante de médula ósea.

55 En ciertas realizaciones, el tratamiento del cáncer comprende administrar un inhibidor de proteasoma a un paciente. Un inhibidor de proteasoma es cualquier sustancia que inhibe la actividad enzimática del proteasoma 20S o 26S *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es un ácido peptidilborónico. Los ácidos peptidilborónicos incluyen bortezomib. Los inhibidores del proteasoma incluyen los compuestos desvelados en las patentes de EE.UU. N.º 5.756.764; 5.693.617; 6.831.099; 6.096.778; 6.075.150; 6.018.020; 7.119.080; 6.747.150; 6.617.317; 6.548.668; 6.465.433; 6.297.217; 6.083.903; 6.066.730; 5.780.454; 7.422.830; 7.109.323; 6.958.319; 6.713.446; y 6.699.835. El inhibidor de proteasoma puede ser bortezomib.

65 En ciertas realizaciones, el tratamiento del cáncer comprende el tratamiento con agentes contra el cáncer, que

incluyen, pero no se limitan a, acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ancestim, asparaginasa, bevacizumab, bexaroteno, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cetuximab, cladribina, clofarabina, clotrimazol, daclizumab, dexrazoxano, dilazep, docosanol, doxifluridina, bromocriptina, carmustina, ciclofosfamida, citarabina, diclofenaco, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, glicopina, heptaplatino, hidroxiaurea, ácido ibandrónico, imiquimod, iobenguano, irinotecan, irsogladina, lanreotida, leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, liarozol, lobaplatino, lonidamina, masoprocol, melarsoprol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, oprelvekina, osaterona, oxaliplatin, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentosano polisulfato sódico, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, porfimer sódico, prednisona, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, rituximab, romurtida, sargramostim, sizofurano, sobuzoxano, sonermina, esferoides, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecan, toremifeno, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostol, trimetrexato, ubenimex, valrubicina, verteporfina, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina. En una realización preferida, el tratamiento del cáncer comprende rituximab. En otros casos, el tratamiento del cáncer comprende melfalina o prednisona, o una combinación de melfalina y prednisona.

En ciertas realizaciones, el tratamiento del cáncer es un tratamiento de combinación. El tratamiento de combinación puede comprender el tratamiento con un inhibidor de proteasoma y otro agente de tratamiento del cáncer o contra el cáncer. En ciertas realizaciones, el otro agente contra el cáncer es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, rituximab. En otros casos, el otro agente contra el cáncer es melfalina, prednisona, o una combinación de melfalina y prednisona.

El resultado favorable puede ser una velocidad de respuesta global, tasa de supervivencia global, velocidad de respuesta completa global, duración de la respuesta, más tiempo hasta la terapia siguiente, intervalo sin tratamiento, respuesta positiva al tratamiento, un tiempo hasta la progresión más largo, supervivencia a largo plazo y/o mayor supervivencia sin progresión. El resultado favorable puede ser dependiente de la dosis o independiente de la dosis. El resultado favorable puede ser favorable en comparación con el no tratamiento, o en comparación con otro tratamiento del cáncer o tratamiento(s) del cáncer.

Se pretende que "cáncer" o "tumor" incluya cualquier crecimiento neoplásico en un paciente, que incluye un tumor inicial y cualquier metástasis. El cáncer puede ser de tipo de tumor hematológico o sólido. Los cánceres hematológicos incluyen cánceres tales como mielomas (por ejemplo, mieloma múltiple), leucemias (por ejemplo, síndrome de Waldenstrom, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica, leucemia monocítica, leucemia linfocítica) y linfomas (por ejemplo, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma maligno, plasmocitoma, sarcoma de células reticulares, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin o linfoma folicular no Hodgkin de linfocitos B). Los tumores sólidos pueden originarse en los órganos, e incluyen cánceres tales como de cerebro, piel, pulmón, mama, próstata, ovario, colon, riñón e hígado. El cáncer puede estar en el sitio primario, una metástasis, resistente al tratamiento (por ejemplo, resistente a una o más líneas de tratamiento) y/o recurrente. En ciertas realizaciones, el cáncer es linfoma folicular no Hodgkin de linfocitos B o mieloma múltiple.

Cuando el factor predisponente está presente dentro del cuerpo del paciente, la presencia, ausencia o cantidad del factor predisponente puede evaluarse obteniéndose una muestra biológica de un paciente y determinando si dicha muestra biológica contiene o no el factor predisponente o en qué cantidades la muestra biológica contiene el factor predisponente. Una "muestra biológica", como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra que contiene o que consiste en tejidos, células, fluidos biológicos y aislados de estos, aislados de un sujeto, así como tejidos, células y fluidos presentes dentro de un sujeto. Ejemplos de muestras biológicas incluyen, por ejemplo, esputo, sangre, células sanguíneas (por ejemplo, glóbulos blancos), líquido amniótico, plasma, suero, semen, saliva, médula ósea, tejido o muestras de biopsia con aguja fina, orina, líquido peritoneal, líquido pleural y cultivos celulares. Las muestras biológicas pueden incluir además secciones de tejidos tales como secciones congeladas tomadas para fines histológicos. En ciertas realizaciones, la muestra biológica puede ser o incluir células tumorales. Las muestras biológicas de un tumor hematológico pueden incluir médula ósea y/o sangre periférica.

La detección del factor predisponente en una muestra biológica puede realizarse por cualquier método convencional para detectar el tipo de factor predisponente, por ejemplo, medición directa, inmunohistoquímica, inmunoelectrotransferencia, inmunofluorescencia, inmunoabsorbencia, inmunoprecipitaciones, matriz de proteínas, hibridación fluorescente *in situ*, análisis FACS, hibridación, hibridación *in situ*, transferencias Northern, transferencias Southern, transferencias Western, ELISA, radioinmunoensayo, matriz/chip de genes, PCR, RT-PCR, o análisis citogenético.

Cuando el factor predisponente se basa en un genotipo o polimorfismo particular, la muestra biológica puede analizarse por genotipificación. El término "genotipo" se refiere a los alelos presentes en el ADN de un sujeto o paciente, en el que un alelo puede definirse por el (los) nucleótido(s) particular(es) presente(s) en una secuencia de ácidos nucleicos en un sitio(s) particular(es). A menudo un genotipo es el (los) nucleótido(s) presente(s) en un único

sitio polimórfico que se sabe que varía en la población humana. “Genotipificación” se refiere al proceso de determinar el genotipo de un individuo mediante el uso de ensayos biológicos. Los métodos actuales para hacerlo incluyen PCR, secuenciación del ADN, sondas de oligonucleótidos antisentido, e hibridación con micromatrices de ADN o perlas .

5 Un “polimorfismo de un solo nucleótido” (SNP, se pronuncia snip) es una variación de la secuencia de ADN que ocurre cuando un solo nucleótido - A, T, C o G - en el genoma (u otra secuencia compartida) difiere entre los miembros de una especie (o entre cromosomas apareados en un individuo). Por ejemplo, dos fragmentos de ADN secuenciado de diferentes individuos, AAGCCTA a AAGCTTA, contienen una diferencia en un solo nucleótido. En este caso se dice que hay dos alelos: C y T. Casi todos los SNP comunes solo tienen dos alelos.

10 La detección de la presencia o ausencia de al menos una variante de genotipo implica poner en contacto una secuencia de ácido nucleico correspondiente a uno de los genes identificados en el presente documento o un producto de un gen de este tipo con una sonda. La sonda es capaz de distinguir una forma particular del gen o producto génico o la presencia o una variación particular, o variaciones, por ejemplo, mediante unión o hibridación diferencial.

15 Cuando el factor predisponente es la presencia o cantidad (incluyendo el nivel de expresión) de un gen o proteína particular, la presencia o cantidad (incluyendo el nivel de expresión) puede determinarse mediante inmunohistoquímica de una muestra biológica.

20 En ciertos casos se proporciona un kit para identificar pacientes que son candidatos para un tratamiento del cáncer que comprende un primer reactivo para detectar la presencia o cantidad de uno de los factores predisponentes de la invención en una muestra biológica y un segundo reactivo para detectar la presencia o cantidad de un segundo factor predisponente de la invención en una muestra biológica, e instrucciones para emplear los factores predisponentes para identificar pacientes que son candidatos para el tratamiento. En ciertas realizaciones, el primer reactivo detecta la cantidad de CD68 y el segundo reactivo detecta el polimorfismo de PSMB1 (P11A) o el polimorfismo PSMB5 (R24C). Los reactivos pueden ser anticuerpos (por ejemplo, cuando se prueba CD68) o pueden ser sondas o matrices de sondas (por ejemplo, cuando se detecta polimorfismo génico)

25 A menos que se definan de cualquier otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto en la materia a la que se refiere la invención.

35 EJEMPLO 1

El linfoma no Hodgkin (NHL) engloba varias entidades de enfermedades linfoides malignas únicas que varían en su comportamiento clínico, apariencia morfológica, inmunológica y fenotipo molecular. El linfoma folicular (FL), el NHL poco activo más común, presenta variabilidad similar con algunos pacientes que presentan una evolución de la enfermedad muy lenta, mientras que otros progresan y mueren en el plazo de solo 5 años (Dave 2004). Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, de etiqueta abierta, controlado por placebo, multicéntrico, multinacional, para comparar la eficacia y seguridad de la combinación de bortezomib y rituximab (Vc-R) con respecto a rituximab como agente único en pacientes con NHL folicular de linfocitos B que han sufrido una recaída o es resistente al tratamiento, sensible a rituximab o sin tratamiento previo con rituximab.

45 Los sujetos se aleatorizaron centralmente a los grupos de tratamiento A (Vc-R) o B (rituximab) en una relación 1:1 teniendo en cuenta los siguientes factores de estratificación:

- Puntuación del índice del pronóstico internacional de linfoma folicular (FLIPI) (baja [0 o 1 factor], intermedia [2 factores], alta [≥ 3 factores]);
- Terapia previa con rituximab (sí, no);
- Tiempo desde la última dosis de terapia anti-linfoma (≤ 1 año, >1 año);
- Región (Estados Unidos/Canadá, Unión Europea, resto del mundo).

55 Se recogieron muestras de tumor para el análisis de ADN y proteína y una muestra de sangre para el análisis de ADN.

Los candidatos de proteína seleccionados fueron NF- κ B (RELA/p65), PSMA5, p27 y CD68. Estas proteínas se atenúan por el tratamiento con bortezomib (NF- κ B (RELA/p65); PSMA5, p27), se regulan por la vía ubiquitina proteasoma (p27), o se asocian con mal pronóstico en el linfoma (CD68). Los niveles de expresión elevados de NF- κ B (RELA/p65) se asociaron con un tiempo hasta la progresión más largo (TTP) en linfoma de células del manto (MCL) y en mieloma múltiple (Goy 2010, Mulligan 2007 y Keats 2007). Un bajo nivel de expresión de PSMA5 se asoció con un TTP más largo en MCL (Goy 2010). El análisis de supervivencia en el estudio de MCL mostró además que niveles altos de p27 se correlacionaron con mejor supervivencia total (OS) (Goy 2010). Además, el CD68 se especificó previamente y recientemente se ha informado que es un marcador pronóstico de mal resultado en linfoma

y además se asocia con la respuesta a rituximab. Los genes candidatos seleccionados para el análisis de mutación somática fueron Bcl-2 y Notch-1. Se consideraron otros candidatos, pero no se incluyeron debido a que la frecuencia de las mutaciones conocidas era menor que 10 % en el contexto de linfoma. Adicionalmente, se recuperaron pequeñas cantidades de ADN a partir de las muestras recogidas, por lo que los análisis se limitaron a estos dos candidatos. Bcl-2 tiene frecuencias de mutación del 23 % en el linfoma de linfocitos B y el 50 % en el linfoma folicular (Arif 2009) y Notch-1 tiene una frecuencia de mutación del 24 %. Bcl-2 es una proteína anti-apoptósica importante que frecuentemente se expresa en exceso en linfomas agresivos, e informes anteriores han sugerido que el bortezomib supera la protección mediada por Bcl-2 (Fischer 2005, Yin 2005, Yeung 2006, Mitsiades 2002 y Wojcik 2002). Se ha mostrado que Notch-1 aumenta el tiempo de residencia de NF- κ B (RELA/p65) en el núcleo (Shin 2006). Esto actúa en oposición directa al bortezomib, que previene que NF- κ B llegue al núcleo mediante la inhibición de la degradación proteosómica de proteínas I-kappa-B, cuya función es retener NF- κ B en el citoplasma. El aumento del tiempo de residencia de NF- κ B en el núcleo mediado por Notch 1 activa la transcripción de los reguladores del ciclo celular, por ejemplo, las ciclinas D1 y D2, que pueden contribuir a la regulación por incremento de genes que participan en procesos inmunitarios e inflamatorios (Karin 2002). Se planteó la hipótesis de que las mutaciones encontradas en las secuencias funcionales de estos dos genes contribuían a las respuestas entre individuos al tratamiento con bortezomib.

Se incluyeron genes candidatos diana del fármaco para tanto bortezomib (PSMB1, 2, 5, 6, 8, 9) como rituximab (FCGR2A, FCGR3A). La estructura química del bortezomib interacciona con las subunidades 1, 2, y 5 de PSMB y hay evidencia documentada de polimorfismos en estas subunidades, así como también en PSMB6, 7, y 8. Los polimorfismos dentro de las subunidades pueden afectar la capacidad del fármaco para unirse eficazmente o pueden prevenir el procesamiento autocatalítico de pro-secuencias que podrían conducir a variabilidad en los niveles de proteasomas y/o en la respuesta al bortezomib en pacientes individuales. Para el rituximab, la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) correspondientes a la expresión fenotípica de valina (V) o fenilalanina (F) en el aminoácido 158 de FCGR3A y de histidina (H) o arginina (A) en el aminoácido 131 de FCG2A influye en gran medida en la afinidad de IgG por el receptor Fc γ (Binstadt 2003, Wu 1997). La expresión del alelo V de alta afinidad en 158 produce una unión más fuerte de FCG3A a IgG1 e IgG3, mientras que el alelo F de baja afinidad se asocia con disminución de la unión de FCG3A a IgG. Similarmente, el alelo H de alta afinidad en 131 produce mayor afinidad de FCGR2A por IgG2, mientras que el alelo A de baja afinidad se correlaciona con la disminución de la unión. La correlación de estos polimorfismos de baja afinidad se ha asociado con una peor respuesta clínica y supervivencia sin progresión (PFS) después de la terapia con rituximab en los estudios de NHL (Cartron 2002). Por lo tanto, los presentes inventores examinaron si los sujetos con estos polimorfismos eran sensibles o no al tratamiento con Vc-R, ya que esto puede ser una alternativa terapéutica para pacientes con opciones de tratamiento limitadas.

Los objetivos exploratorios en este estudio fueron identificar las poblaciones de pacientes que tenían más o menos probabilidades de responder a Vc-R o rituximab solo mediante:

- La realización de análisis de asociación de CD68, NF- κ B (RELA/p65), PSMA5, y niveles de expresión de la proteína p27 con criterios de valoración del estudio clínico seleccionados
- La realización de análisis de asociación de mutaciones somáticas de Notch-1 y Bcl-2 (solas y en conjunto) con criterios de valoración del estudio clínico seleccionados
- La realización de análisis de asociación de polimorfismos de FCGR2A y FCGR3A (SNP) con criterios de valoración del estudio clínico seleccionados
- Polimorfismos de PSMB1, PSMB2, PSMB5, PSMB6, PSMB8 y PSMB9 (SNP) con criterios de valoración del estudio clínico seleccionados
- La realización de combinaciones de biomarcadores con criterios de valoración clínicos seleccionados.

Se hicieron correcciones múltiples de prueba usando el método del índice de falso descubrimiento (FDR) para comparaciones por pares y mediante selección positiva cuando se compararon varias combinaciones de biomarcadores. En términos prácticos, el FDR es la proporción esperada de falsos positivos; por ejemplo, si se predice que 1000 observaciones sean diferentes, y el FDR para estas observaciones fue de 0,10, entonces se esperaría que 100 de estas observaciones fueran falsos positivos. El sobreajuste se controla mediante validación cruzada y validación independiente dentro del análisis.

Los genes con suficiente variación incluyen:

- FCGR2A (H166R, Q62R, Q62X)
- FCGR3A (V212F)
- PSMB1 (P11A)
- PSMB5 (R24C)
- PSMB8 (G8R)
- PSMB9 (R60H, V32I)
- PSMA (tinción nuclear y citoplasmática positiva)
- CD68 (positivo global, folicular positivo, perifolicular positivo)

P27 (núcleos positivos, puntuación de intensidad)
 RELA/p65 (tinción nuclear y citoplasmática positiva, puntuación de intensidad).

5 La población con intención de tratar (ITT) se definió como todos los sujetos que se aleatorizaron. Los sujetos en esta población se analizaron según el tratamiento al que se aleatorizaron. Las evaluaciones de biomarcadores se hicieron en esta población cuando los datos de biomarcadores se generaron por los criterios de valoración clínicos.

10 Los niveles de expresión de marcadores proteicos (CD68, NF-κB (P65), PSMA5, P27) se determinaron por inmunohistoquímica (IHC). Los puntos de corte del nivel de expresión para los análisis de un solo marcador fueron:

- 10 CD68:
- 15 % de folicular positivo (0-25, 26-50, 51-75, >75),
 - 15 % de peri-folicular positivo (0-25, 26-50, 51-75, >75),
 - 15 % de positivo global (0-25, 26-50, 51-75, >75)
- NF-κB (p65):
- 20 % de señal citoplasmática positiva (<90 %, >91 % de cortes),
 - 20 % de señal nuclear positiva (0, <5 %, >5 %)
 - 20 Intensidad de tinción nuclear (<1+, >2+)
- PSMA5:
- 25 % de señal citoplasmática positiva (0-20, 30-50, 60-70, 80-90)
 - 25 % de señal nuclear positiva (0-20, 30-50, 60-70, 80-90)
 - 25 Intensidad de tinción citoplasmática (<2+, 3+)
 - 25 Nuclear positiva en comparación con todos los otros
- 30 P27:
- 30 % de tinción nuclear positiva (0-20, 30-50, 60-70, 80-100)
 - 30 Intensidad de señal nuclear (<1+, >2+)

35 Se eligieron puntos de corte seleccionados para las comparaciones por pares para reducir el número total de comparaciones que se harían. Los puntos de corte seleccionados se encuentran en la Tabla 1

Tabla 1: Puntos de corte para marcadores de proteína incluidos en las comparaciones por pares

Marcador de proteína	Interrupción
20S (PSMA5)% tinción nuclear	≤20 vs. >20
20S (PSMA5)% señal citoplasmática positiva	≤90 vs. >90
20S intensidad señal citoplasmática	≤2+ vs. >2
CD68 positivo global	≤50 vs. >50
CD68 folicular positivo	≤50 vs. >50
CD68 peri-folicular positivo	≤50 vs. >50
P27 tinción nuclear positiva	≤70 vs. >70
P27 señal de intensidad	≤1+ vs. >1
P65 (NF-κB) % tinción nuclear	0 vs. >0
P65 (NF-κB) % señal citoplasmática positiva	≤90% vs. >90%
P65 (NF-κB) intensidad señal citoplasmática	≤1+ vs. >1

40 Los datos de SNP de la línea germinal de subunidades PSMB y los genes FCGR2A y FCGR3A se generaron por metodologías de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) estándar. Los alelos detectados en estos ensayos se encuentran en la Tabla 2:

45

50

Tabla 2: Alelos para las subunidades PSMB y genes FCGR2A v FCGR3A

	FCGR2A	FCGR3A	PSMB1	PSMB2	PSMB5	PSMB6	PSMB8	PSMB9
5	H166R (aka H131R)	D118N	A171S	E49X	L206M	A234D	G8R	G9E
	P273L	D183G	I208N	G187V	R24C	P107A	R141C	R60H
	Q62R	E63V	P11A	L159F	-	-	V182M	V32I
	Q62X	H194Y	P193L	-	-	-	-	-
10	V217I	L102R	-	-	-	-	-	-
	-	L281F	-	-	-	-	-	-
	-	R270X	-	-	-	-	-	-
	-	S231A	-	-	-	-	-	-
15	-	S72R	-	-	-	-	-	-
	-	V142I	-	-	-	-	-	-
	-	V212F (aka V158F)	-	-	-	-	-	-

20 Los siguientes criterios de valoración clínicos se incluyeron en el análisis dentro de cada grupo de tratamiento y se hizo una comparación global con los criterios de valoración relacionados con los biomarcadores: La supervivencia sin progresión, definida como el intervalo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la progresión de la enfermedad (PD) o la muerte, cualquiera que se informe primero en la población ITT; la supervivencia global; la velocidad de respuesta global (respuesta completa [CR] + CR no confirmada [CRu] + respuesta parcial [PR]); la
 25 velocidad de CR global (CR+CRu); la duración de la respuesta; el tiempo hasta la siguiente terapia anti-linfoma; el intervalo sin tratamiento.

Los sujetos para los que se cumplieron todos los siguientes criterios se incluyeron en el análisis: sujetos en la población ITT; sujetos con datos de biomarcadores evaluables determinados por metodologías basadas en IHC o
 30 PCR; y sujetos con datos clínicos para al menos uno de los criterios de valoración clínicos mencionados anteriormente.

El análisis primario de biomarcadores tuvo como objetivo la identificación de proteínas, mutaciones o genotipos expresados diferencialmente que se asociaron con criterios de valoración del estudio clínico. Las covariables
 35 incluidas en el análisis fueron: puntuación FLIPI (baja [0 o 1 factor], intermedia [2 factores], alta [≥3 factores]); terapia previa con rituximab (sí, no); tiempo desde la última dosis de terapia anti-linfoma (≤1 año, >1 año); región (Estados Unidos/Canadá, Unión Europea, resto del mundo), edad, sexo, raza, etapa de Ann Arbor (I, II, III, IV), número de líneas previas de terapia (1, 2 y más) y alta carga tumoral (sí, no).

Para los análisis de asociación de un solo marcador y las comparaciones por pares, se utilizó la prueba de rangos logarítmicos y el modelo de riesgo proporcional de Cox para las evaluaciones de PFS, TTP y OS entre los grupos de
 40 tratamiento. Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier para estimar las diferencias de distribución entre los grupos en los análisis de tiempo a evento. La comparación de las velocidades de respuesta entre los grupos de tratamiento se llevó a cabo usando la prueba exacta de Fisher. Los análisis de asociación de un solo marcador se estratificaron mediante las covariables.
 45

Para el análisis de comparación por pares, se formaron pares de biomarcadores mediante combinaciones de dos marcadores. Se utilizó una prueba de rangos logarítmicos para las evaluaciones de PFS, TTP y OS entre los grupos de
 50 tratamiento en la subpoblación definida por los pares de biomarcadores. Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier para calcular las diferencias de distribución entre los grupos en los análisis de tiempo a evento. La comparación de las velocidades de respuesta entre los grupos de tratamiento se llevó a cabo usando la prueba exacta de Fisher. Los métodos de análisis para los modelos de comparación de múltiples biomarcadores pueden encontrarse en la sección 4.6.

Para cada análisis, las variables características demográficas y de referencia se resumirán para la población de biomarcadores de la siguiente manera. Las estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, mediana e
 55 intervalo) se calcularon para los datos demográficos de referencia (que incluyen: edad (años), categoría por edad (>65 años y ≤65 años), sexo (masculino, femenino), raza (blanca, asiática/islas del Pacífico y negra/otras), puntuación de FLIPI (baja [0 o 1 factor], intermedia [2 factores], alta [≥3 factores]); terapia previa con rituximab (sí, no); tiempo desde la última dosis de terapia anti-linfoma (≤1 año, >1 año); etapa de Ann Arbor (I, II, III, IV), número de líneas previas de la terapia (1, 2 y más), carga tumoral alta (sí, no) y región (Estados Unidos/Canadá, Unión Europea, resto del mundo) y se compararon con el resumen estadístico de los conjuntos de datos de ensayos clínicos.
 60

Se utilizaron prueba de rangos logarítmicos estratificada y el modelo de riesgo proporcional de Cox para las evaluaciones de PFS entre los grupos de tratamiento. El método de Kaplan-Meier se usaría para estimar la
 65

distribución de la PFS global para cada grupo de tratamiento en la población de biomarcadores, y la global; estratificada por nivel de expresión, SNP, o mutación (o grupos de covariables como se indicó anteriormente). El índice de riesgo y el intervalo de confianza del 95 % se basaron en un modelo estratificado de riesgo proporcional de Cox con el tratamiento como variable explicativa. Los análisis se hicieron para la población global y por grupo de tratamiento y, además, cada uno de estos análisis se estratificaron por los siguientes factores si existía un tamaño de muestra suficiente:

- 5 Puntuación de FLIPI (baja [0 o 1 factor], intermedia [2 factores], alta [≥ 3 factores])
- Terapia previa con rituximab (sí, no)
- 10 Tiempo desde la última dosis de terapia anti-linfoma (≤ 1 año, > 1 año)
- Región (Estados Unidos/Canadá, Unión Europea (Bélgica, República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Gran Bretaña, Grecia, Hungría, Italia, Polonia, Portugal, Eslovaquia, España y Suecia), resto del mundo (Argentina, Australia, Brasil, India, Israel, México, China, Corea, Rumania, Rusia, Sudáfrica, Tailandia y Ucrania))
- 15 Edad (< 65 , > 65)
- Sexo
- Raza
- Etapa de Ann Arbor (I, II, III, IV)
- Número de líneas previas de terapia (1, 2 y más)
- 20 Carga tumoral alta (sí, no)

La supervivencia global se midió a partir de la fecha de aleatorización hasta la fecha de la muerte del sujeto. Si el sujeto estaba vivo o el estado vital era desconocido, se censuró en la última fecha en la que se conocía que el sujeto estaba vivo. Similar a PFS y TTP, el modelo de riesgo proporcional de Cox se usó para evaluar la asociación entre los criterios de valoración de biomarcadores y la OS. Se presentaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Los análisis se realizaron para la población global y por grupo de tratamiento, y cada uno de estos análisis se estratificó mediante las covariables usadas para la PFS.

La comparación de las velocidades de respuesta entre los grupos de tratamiento se llevó a cabo usando la prueba exacta de Fisher. La duración de la respuesta, el tiempo de respuesta y el tiempo hasta la recaída clínica se analizaron descriptivamente, cuando fue adecuado, y el subconjunto de biomarcadores se comparó (si era adecuado, determinado de acuerdo con el análisis inicial) con la cohorte clínica global, por grupo de tratamiento y global. Se presentó un cálculo estimado exploratorio de las velocidades de respuesta en cada grupo de tratamiento con intervalos de confianza del 95 % bilaterales. El número y el porcentaje de sujetos que se clasifican en cada categoría de respuesta se tabularon descriptivamente.

Los análisis se hicieron para la población en general y por grupo de tratamiento. Cada uno de estos análisis se estratificó por las mismas covariables utilizadas para la evaluación de la PFS.

Se planificaron análisis adicionales debido al número de comparaciones por pares que fueron significativas antes de las correcciones con FDR y porque estos pares seleccionaron individuos únicos con una PFS mayor y una tendencia a una mayor supervivencia. Estos análisis buscaron identificar un solo biomarcador clasificador que seleccionara un gran beneficio de PFS y un beneficio de OS (o tendencia) con una alta frecuencia en la población. El conjunto de datos se utilizó de manera que se definieron conjuntos de prueba de descubrimiento y de confirmación dentro de la misma población. El estudio se llevó a cabo de la siguiente manera:

Los sujetos sin valores perdidos de biomarcadores ($n=354$) se asignaron en una relación de 7:3 a un conjunto de descubrimiento y de confirmación usando una aleatorización simple. El equilibrio en los factores demográficos y las covariables clínicas enumerados anteriormente se confirmó usando la prueba de la t o la prueba de Mann-Whitney. El conjunto de descubrimiento (67 %) se usó para la identificación de biomarcadores con una asociación significativa con la PFS; los sujetos incluidos no tenían datos perdidos de biomarcadores. El conjunto de confirmación (33 %) se usó para la validación independiente. Los sujetos con datos perdidos se incluyeron en el conjunto de datos de confirmación siempre y cuando los datos de los biomarcadores significativos identificados en la fase de descubrimiento estuvieran disponibles. Adicionalmente, la muestra evaluable de China se incluyó además en el conjunto de confirmación.

Al igual que en los análisis iniciales, si todos los sujetos tienen el mismo nivel de expresión de proteínas para un biomarcador particular, ese biomarcador se eliminó del análisis. Si todos los sujetos tenían la misma mutación, ninguna mutación, o 1 nivel de mutación representado ≥ 90 % de las muestras, entonces o bien esa mutación o bien ese gen se eliminó del análisis.

En la fase de descubrimiento del análisis de combinación de biomarcadores, se excluyeron todos los sujetos que tenían valores perdidos para cualquier biomarcador especificado en la Sección 2. Las muestras con datos perdidos se incluyeron en el conjunto de confirmación, siempre y cuando los datos perdidos no fueran parte del conjunto de datos asociados. Las muestras con datos de biomarcadores perdidos se consideraron "no evaluables" y se excluyeron del conjunto de confirmación, todas las otras muestras no usadas en el conjunto de descubrimiento se

incluyeron en el conjunto de confirmación.

No se eliminaron del análisis valores atípicos de biomarcadores.

5 Las covariables demográficas y de referencia se compararían usando la prueba de la t o la prueba de Mann-Whitney para asegurar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los conjuntos de descubrimiento y de confirmación. Las características demográficas y de referencia se resumirían para los conjuntos de descubrimiento y confirmación y el global. Los sujetos excluidos en el análisis final no se evaluaron en esta comparación de datos. Las estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, mediana e intervalo) se calcularían para los datos demográficos de referencia y se haría la comparación entre el conjunto demográfico y de prueba para asegurar que no hubo diferencias significativas entre ellos.

15 Las covariables incluidas en el análisis fueron: puntuación de FLIPI (baja [0 o 1 factor], intermedia [2 factores], alta [≥ 3 factores]); terapia previa con rituximab (sí, no); tiempo desde la última dosis de terapia anti-linfoma (≤ 1 año, > 1 año), edad, etapa de Ann Arbor (I, II, III, IV), número de líneas previas de terapia (1, 2 y más), alta carga tumoral (sí, no), región (Estados Unidos/Canadá, Unión Europea, resto del mundo), sexo y raza.

20 Todos los marcadores y las covariables serían tratados como variables categóricas en el análisis. Los biomarcadores proteicos serían dicotomizados. Los puntos de corte para los marcadores de proteína se optimizarían basándose en el enriquecimiento de respondedores en comparación con no respondedores y tamaño razonable de la población. Específicamente, para cada biomarcador, se determinaría el número de respondedores y no respondedores (basándose en la respuesta global) y sus porcentajes en la población evaluable usando cada punto de corte posible enumerado en la Tabla 3. Se generaron tablas resumen con los posibles puntos de corte, el número de respondedores, el número de no respondedores, y sus porcentajes para cada biomarcador.

25

Tabla 3: Respuesta por punto de corte (población evaluable)

Marcador de proteína	Interrupción
20S (PSMA5)% tinción nuclear	20%, 50%, 70%, 90%
20S (PSMA5)% señal citoplasmática positiva	20%, 50%, 70%, 90%
20S intensidad señal citoplasmática	0, 1, 2
CD68 positivo global	25, 50, 75, 90
CD68 folicular positivo	25, 50, 75, 90
CD68 peri-folicular positivo	25, 50, 75, 90
P27 tinción nuclear positiva	20%, 50%, 70%, 90%
P27 señal de intensidad	0, 1, 2
P65 (NF- κ B) % tinción nuclear	0, 1, 5, 10, 20
P65 (NF- κ B) % señal citoplasmática positiva	20%, 50%, 70%, 90%
P65 (NF- κ B) intensidad señal citoplasmática	0, 1, 2

30 Todos los genotipos debían considerarse por separado en el análisis (por ejemplo, C/C, C/T, T/T): FCGR2A (H166R, Q62R, Q62X)

35 FCGR3A (V212F)
PSMB1 (P11A)
PSMB5 (R24C)
PSMB8 (G8R)
PSMB9 (R60H.V32I).

40 Evaluación y clasificación de asociaciones de un solo marcador con la PFS (conjunto de descubrimiento)
El paso inicial del análisis fue la selección y clasificación de marcadores que se usarían en el posterior análisis de comparación múltiple. Todas las proteínas, SNP con variabilidad del genotipo mayor que 10 %, y las covariables clínicas enumeradas se incluirían como variables categóricas. La evaluación debe incluir las etapas siguientes:

45 Se informaron los biomarcadores (que incluyen las covariables clínicas) que mostraron una mejora de la PFS a partir de un análisis anterior de asociación de un solo marcador ($p < 0,2$). Solo se usaron los análisis que se hicieron usando revisión del IRC.

Cada biomarcador y covariable clínica se evaluó por regresión de Cox para evaluar la importancia de los biomarcadores con respecto a la PFS. Se informaron los valores de P y los pesos/razones de probabilidades de todos los marcadores en el modelo de Cox.

50 Para evaluar la correlación entre los biomarcadores, se generó una matriz de correlación de pares usando el método de correlación de Spearman. Se destacaron los biomarcadores que mostraron una alta correlación ($p < 0,05$ y coeficiente de correlación $> 0,7$). Los marcadores que tuvieron una correlación alta

se volvieron a analizar en un modelo de regresión de Cox con sus términos de interacción.

Se generó un resumen provisional de este análisis para seleccionar los marcadores que se usaron en el análisis de comparación múltiple. Los marcadores que se seleccionaron se basaron en los siguientes criterios:

5 Valores de P relativamente bajos en la regresión de Cox para el efecto del marcador sobre la PFS.
 El beneficio de PFS en el brazo Vc-R en comparación con el brazo R que se basó en la interacción con el tratamiento en la regresión de Cox o en pruebas de rangos logarítmicos para un solo marcador.
 Si múltiples marcadores están altamente correlacionados y tienen altos rangos a partir de la regresión de Cox,
 10 se usó (usaron) marcador(es) representativo(s) que tiene(n) el rango más alto a partir de la regresión de Cox con términos de interacción. Las subpoblaciones de muestras que muestran un gran beneficio de PFS en el brazo Vc-R en comparación con el brazo R serían identificadas mediante una búsqueda exhaustiva de combinación con "Y" de biomarcadores. Específicamente, se formaron subpoblaciones de pacientes a partir de combinaciones con "Y" de cualquiera de dos o tres biomarcadores seleccionados en la sección 4.6.1. La
 15 diferencia de PFS para los subconjuntos de pacientes definidos por los marcadores se evaluó usando la prueba de rangos logarítmicos con PFS como la variable de respuesta y 5 veces la validación cruzada, como se describe más abajo.

20 El conjunto de descubrimiento se dividió aleatoriamente en 5 subconjuntos con un 20 % de los sujetos en cada subconjunto. Se formó un subconjunto del 80 % al combinar 4 de los 5 subconjuntos. Usando el subconjunto del 80 % se formaron subpoblaciones de pacientes a partir de combinaciones con "Y" de biomarcadores. Si el número de muestras (N) en Vc-R o en R es < 5 para la subpoblación, la subpoblación se omitió. Para subpoblaciones con $N \geq 5$ en ambos brazos, la diferencia en la PFS para los subconjuntos de pacientes definidos por los dos marcadores se evaluó usando la prueba de rangos logarítmicos. Se aplicó un valor de p de corte más holgado debido a la
 25 naturaleza exploratoria de este análisis. El beneficio de PFS se probó posteriormente en el subconjunto restante del 20 %.

30 Los 4 conjuntos de validación cruzada restantes se probaron de manera similar (no se aplicó un valor de P de corte debido al pequeño tamaño de muestra). Específicamente, se usó un subconjunto del 20 % diferente del anterior y un nuevo subconjunto del 80 % formado con los sujetos restantes para repetir las pruebas de rangos logarítmicos hasta que se probaron todos los 5 subconjuntos del 20 %. Se informó la proporción de iteraciones con gran beneficio de PFS tanto en el subconjunto del 90 % como en el subconjunto del 10 %.

35 Las combinaciones de biomarcadores se unieron y se evaluaron nuevamente para el beneficio de PFS y la significación estadística con la validación cruzada. Para subpoblaciones formadas a partir de la unión de las combinaciones de marcadores, si el tamaño de la subpoblación es ≤ 10 % del conjunto de descubrimiento, no se realizará ninguna prueba estadística. Se realizó una unión exhaustiva de los pares de marcadores y una evaluación del beneficio de PFS. Solo se informaron combinaciones de marcadores o uniones de combinaciones de marcadores que fueron significativas para ahorrar tiempo computacional. Los resultados se guardaron después de cada iteración.

40 Para las combinaciones de marcadores con mejor clasificación, se establecieron reglas de decisión para definir subpoblaciones seleccionadas de pacientes usando un árbol de clasificación y regresión. Además, se evaluó la asociación de las subpoblaciones seleccionadas de pacientes para otros criterios de valoración clínica. El rendimiento de la PFS y la OS en el conjunto de confirmación se evaluó al probar la asociación de los biomarcadores
 45 identificados en el conjunto de descubrimiento usando las reglas de decisión definidas. La PFS de ambos subgrupos de biomarcadores positivos y negativos se informó para ambos brazos del estudio en el conjunto de confirmación. El valor de p de corte no fue aplicable debido a un pequeño tamaño de muestra, pero aún así se informó.

50 Las muestras incluidas en el conjunto de confirmación independiente pueden tener valores perdidos de biomarcadores que no se encontraron asociados con la PFS; sin embargo, los sujetos que no pudieron clasificarse debido a valores perdidos de los biomarcadores seleccionados se consideraron como "no evaluables" y se excluyeron.

55 Los análisis iniciales se centraron en las asociaciones de un solo marcador estratificados por covariables. Se encontraron asociaciones significativas en el análisis de asociación de un solo marcador que incluyen CD68, PSMB1 (P11A), P65 y PSMB5 (R24C). Un análisis por pares posterior identificó un par de biomarcadores con una PFS significativamente más larga y una tendencia a un beneficio de la OS. Debido a que no hubo conjuntos de datos disponibles para la confirmación independiente de este hallazgo, el conjunto de datos se dividió en los conjuntos de descubrimiento y de confirmación descritos anteriormente. Como parte de ese análisis, se compararon múltiples
 60 combinaciones de biomarcadores y se identificaron otras combinaciones significativas. La asociación que se consideró ser la más apropiada clínicamente de todos los análisis fue el heterocigoto de PSMB P11A en combinación con expresión baja de CD68 (0-50 %). Las subpoblaciones de interés clínico son sujetos con alta carga tumoral, rituximab previo y una o dos líneas de terapia previas.

65 Se llevaron a cabo combinaciones por pares de marcadores usando la prueba de rangos logarítmicos estratificada para cada par potencial para determinar diferencias en la PFS entre los grupos de tratamiento Vc-R y rituximab solo.

Ciento dos pares de biomarcadores tuvieron una $p < 0,05$ de rangos logarítmicos. De estos, 97 pares tenían una frecuencia de $> 1\%$ en la población. Catorce pares mostraron, además, una mejora de PFS de ≥ 6 meses. En este análisis, se hicieron 1.140 comparaciones por pares (las covariables se aparearon con cada marcador individual para complementar los análisis). Después de la corrección de FDR, 1 par fue significativo (FDR = 0,051). Este par de biomarcadores identificó el 33 % de la población evaluable de biomarcadores con una ventaja de 7,5 meses de PFS cuando se trataron con Vc-R en comparación con rituximab solo (Tabla 4) y una tendencia a una mejor OS ($p = 0,055$, HR: 0,426 [0,174,1,046]). Este par se compone de PSMB1 P11A (heterocigoto C/G) y baja expresión de CD68 definido como 0-50 células teñidas positivamente. A continuación, este par se mencionará como el subgrupo de biomarcadores positivos. El subgrupo de biomarcadores negativos no tiene este par de biomarcadores y tiene un diferente genotipo de PSMB1 y nivel de expresión de CD68.

Tabla 4: Comparación de la PFS y la OS de la población de biomarcadores positivos con la población de biomarcadores negativos

		Biomarcador positivo (N=118)		Biomarcador negativo (N=238)		Total (N=356)	
		Vc-R	Rituximab	Vc-R	Rituximab	Vc-R	Rituximab
	N	57	61	118	120	175	181
	Mediana (meses)	16.6	9.1	12.5	12.5	13.6	11.3
PFS	95% CI	(0.26-0.639)		(0.759-1.425)		(0.621-1.032)	
	Valor-p	0.0001		0.8097		0.0855	
	HR	0.407		1.04		0.801	
		Vc-R	Rituximab	Vc-R	Rituximab	Vc-R	Rituximab
	N	57	61	118	120	175	181
	Mediana (meses)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
OS	95% CI	(0.174-1.046)		(0.617-1.658)		(0.527-1.239)	
	Valor-p	0.0550		0.9645		0.3270	
	HR	0.426		1.011		0.808	

Biomarcador positivo = PSMB heterocigoto P11a y CD68 "baja" par biomarcador, biomarcador negativo = todos los sujetos sin este par, Vc-R = Bortezomib + Rituximab, PFS = supervivencia libre de progresión, OS = supervivencia global, IC = confianza intervalo, HR = cociente de riesgos instantáneos

De manera importante, el subgrupo de biomarcadores positivos (heterocigoto de PSMB1 P11A y baja expresión de CD68) tuvo, además, una velocidad de respuesta total significativamente mejor del 73,7 % para los tratados con Vc-R en comparación con el 47,5 % con R solo ($p=0,0077$), y un tiempo más largo hasta el siguiente tratamiento ($p = 0,0013$) y duración del intervalo sin tratamiento ($p=0,0017$).

Se observaron perfiles AE similares en las poblaciones de biomarcadores positivos y biomarcadores negativos. Se observó una exposición al tratamiento similar en las poblaciones de biomarcadores positivos y de biomarcadores negativos. Los sujetos tratados con rituximab en la población de biomarcadores positivos tuvieron una mediana de la dosis de 2941 mg/m² en comparación con 2940 mg/m² en la población de biomarcadores negativos. Los sujetos tratados con Vc-R en la población de biomarcadores positivos tuvieron una mediana de la dosis de 31,1 mg/m² en comparación con 30 mg/m² en la población de biomarcadores negativos. Además el número total de dosis, la duración de la exposición, la intensidad de la dosis, la intensidad relativa de dosis y el número máximo de ciclos recibidos mostraron diferencias muy similares.

Los sujetos tratados con bortezomib + rituximab mantuvieron PFS más larga cuando el biomarcador fue positivo y se estratificaron por cualquiera de la puntuación FLIPI, por la carga tumoral, por la puntuación de Ann Arbor, por la edad, por la región, por el sexo y por la raza. En los pacientes con mayor riesgo y mal pronóstico, por ejemplo, alta carga tumoral, medio o alto FLIPI, mayores de 65 años, o con tratamiento previo con rituximab, se observaron mejoras mayores de PFS en pacientes cuando el biomarcador es positivo en comparación a cuando el biomarcador es negativo. La PFS más larga se mantuvo independientemente del tiempo a partir del último tratamiento o el número de tratamientos previos por rituximab previo o el número de tratamientos con rituximab menores o iguales a 2.

Los sujetos tratados con bortezomib + rituximab mantuvieron una supervivencia global más larga cuando el biomarcador fue positivo y se estratificaron por la puntuación de FLIPI, por la carga tumoral, por la puntuación de Ann Arbor, por la edad, por la región, por el sexo y por la raza. Los sujetos tratados con Velcade + rituximab mantuvieron una PFS más larga cuando fueron positivos para CD68 bajo (0-50) y se estratificaron por cualquiera de la puntuación FLIPI, por la carga tumoral, por la puntuación de Ann Arbor, por la edad, por la región, por el sexo y

por la raza. Cuando CD68 fue alto, evolucionaron mejor en el rituximab solo como se esperaba. Los sujetos tratados con Velcade + rituximab mantuvieron PFS más larga cuando eran positivos para el heterocigoto de PSMB P11A y estratificados por cualquiera de la puntuación de FLIPI, por la carga tumoral, por la puntuación de Ann Arbor, por la edad, por la región, por el sexo y por la raza. Cuando CD68 fue alto, evolucionaron mejor en el rituximab solo como se esperaba.

Una tendencia a una OS más larga se encontró para sujetos con biomarcadores positivos ($p=0,055$, HR 0,426). Cuando las contribuciones de los biomarcadores se examinan individualmente, esta tendencia es menos distinguible. Para los sujetos que son heterocigotos C/G de PSMB1 P11A, la significación es $p=0,2525$ y HR=0,673, mientras que para los sujetos que son positivos a CD68 (0-50), la significación es $p=0,0714$ y HR=0,615.

Los sujetos tratados con Velcade + rituximab tuvieron una tendencia a una mejor OS cuando fueron positivos para CD68 bajo (0-50) y se estratificaron por cualquiera de la puntuación de FLIPI, por la carga tumoral, por la puntuación de Ann Arbor, por la edad, por la región, por el sexo y por la raza. Los sujetos tratados con Velcade + rituximab tuvieron una tendencia a una mejor OS cuando fueron positivos para el heterocigoto de PSMB1 P11A y se estratificaron por cualquiera de la puntuación de FLIPI, por la carga tumoral, por la puntuación de Ann Arbor, por la edad, por la región, por el sexo y por la raza.

Después de la validación cruzada, el par descrito previamente (CD68 bajo y PSMB P11A) resultó ser significativo en la cohorte de descubrimiento más pequeña ($p=0,0003$, 14,2 meses para Vc-R en comparación con 8,5 meses para R, HR=0,4 (0,24, 0,67)). Todavía hubo una tendencia de OS más larga en la población con biomarcadores positivos ($p=0,1291$), HR=0,47 (0,17, 1,27). Aunque el número de sujetos en las cohortes de confirmación es pequeño, se encontró que se mantuvo la tendencia positiva tanto en la PFS como en la OS. En la cohorte de confirmación 1 ($n=106$), los sujetos tratados con Vc-R tuvieron aproximadamente 18,2 meses de PFS mientras que los tratados solo con R tuvieron 9,5 meses de PFS ($p=0,0817$, HR=0,44). En la cohorte de confirmación 2 ($n=426$), los sujetos tratados con Vc-R tuvieron una mediana de 13,9 meses de PFS mientras que los tratados con R tuvieron una mediana de 9,5 meses de PFS ($p=0,0878$, HR=0,49). Además se mantuvo la tendencia en la OS.

Fue de interés determinar las contribuciones individuales de cada biomarcador al beneficio de la PFS encontrada en sujetos con ambos biomarcadores (heterocigoto de PSMB1 P11A y baja CD68). Dentro de la población de biomarcadores positivos, los sujetos con PSMB1 P11A (C/G) tuvieron una mediana de 16,6 meses de PFS cuando se trataron con Vc-R en comparación con una mediana de 9,5 meses de PFS cuando se trataron con R solo, lo que mostró una ventaja de 7,1 meses de PFS cuando se usó la combinación. Este beneficio no se observó en los sujetos con biomarcadores negativos con Vc-R. De manera consistente con publicación previa sobre CD68 y rituxan, este estudio muestra que los sujetos con mayor expresión de CD68 evolucionan mejor con rituximab solo (mediana de 16,2 meses de PFS) que aquellos con una menor expresión de CD68 (mediana de 9,3 meses de PFS). Sin embargo, estos sujetos con baja CD68 (0-50) tuvieron una PFS significativamente más larga (mediana de 14 meses) cuando se trataron con la combinación en comparación con pacientes similares tratados con R solo (mediana de 9,3 meses); esto es una ventaja de 4,7 meses de PFS (HR=0,64 (CI 95 %: 0,475-0,864).

Estos resultados sugieren que antes de la terapia pueden identificarse los subgrupos de pacientes que tienen una PFS significativamente más larga y una tendencia a una mejor OS cuando se tratan con la combinación Vc-R en comparación con el R solo. Un par de biomarcadores que mantiene la significación después de múltiples correcciones de comparación (FDR=0,051) incluye un SNP de una subunidad proteasómica [heterocigoto de PSMB1 P11A] y CD68 con baja expresión (0-50). Trescientos cincuenta y seis sujetos fueron evaluables para ambos de estos biomarcadores dentro de este estudio. Adicionalmente, este par de biomarcadores tuvo una frecuencia alta en la población con aproximadamente un tercio de los sujetos evaluables con ambos biomarcadores. Los sujetos con este par de biomarcadores tuvieron un intervalo de PFS más largo cuando se trataron con Vc-R (16,6 meses) en comparación con rituximab solo (9,1 meses) lo que demuestra un beneficio de PFS de aproximadamente 7,5 meses con la combinación. Este grupo además parece tener un beneficio de la OS con Vc-R que claramente tiende hacia la importancia (HR: 0,426 (0,174-1,046) $P = 0,0550$), un ORR más alto (73,7 % en Vc-R en comparación con 47,5 % en rituximab solo, $p=0,0077$), un tiempo más largo hasta el siguiente intervalo de tratamiento (33,1 meses en Vc-R en comparación con 14,8 meses en el rituximab solo, $p=0,0013$) y una mayor duración del intervalo sin tratamiento (27,8 meses en comparación con 10,1 meses, $p=0,0017$).

De manera importante, la cohorte de los biomarcadores positivos CD68/PSMB P11A fue representativa de la población total del ensayo con respecto a las características demográficas y clínicas. Se destaca que aproximadamente la mitad de esta cohorte estuvo representada por sujetos con enfermedad de alto riesgo y características de mal pronóstico. En pacientes con mayor carga tumoral (~54 %), FLIPI medio o alto (~76 %), edad avanzada (> 65) (~25 %), con tratamiento previo con rituximab (~46 %), o con dos (~26 %) o más de dos (~30 %) líneas de terapia previas parece mantenerse el beneficio de PFS de la cohorte de biomarcadores positivos CD68/PSMB P11A. Estos pacientes generalmente se consideran de "alto riesgo" con opciones de tratamiento limitadas y estos hallazgos preliminares sugieren que sujetos con los biomarcadores positivos y con características de alto riesgo pueden beneficiarse de Vc-R.

Se encontró que los polimorfismos en PSMB1 y PSMB5 tienen asociaciones significativas con los criterios de

valoración clínicos como marcadores individuales. Se encontró que la combinación de PSMB1 [P11A] con CD68 es sinérgica y está presente en una alta proporción de la cohorte de estudio. PSMB1 P11A es un polimorfismo que se encuentra en la secuencia líder del gen PSMB1 del proteasoma (Chen 1996). La secuencia líder es responsable del ensamblaje apropiado de la subunidad y se ha informado que las alteraciones de aminoácidos cargados reducen la eficiencia del ensamblaje de la subunidad (Schmidt 1999). Una vez ensamblado la autocatálisis permite eliminar la secuencia líder. El segundo biomarcador en el par es CD68 que expresa macrófagos infiltrantes de tumor. Informes anteriores demostraron que altos niveles de CD68 se asocian con una mejor respuesta a rituximab (Taskinen 2007).

De manera importante, este estudio muestra que los sujetos con bajos niveles de expresión de CD68 tienen una PFS más larga y una mejor respuesta global a Vc-R en comparación con R solo, especialmente cuando están presentes con el heterocigoto de PSMB1 P11A como se trató anteriormente. Después de la validación cruzada, se encontró que el par descrito previamente (CD68 bajo y PSMB P11A) es significativo en la cohorte de descubrimiento más pequeña ($p=0,0003$, 14,2 meses para Vc-R en comparación con 8,5 meses para rituximab solo, $HR=0,4$ (0,24, 0,67)). Todavía hubo una tendencia de OS más larga en la población con biomarcadores positivos ($p=0,1291$), $HR=0,47$ (0,17, 1,27). Aunque el número de sujetos en las cohortes de confirmación fue pequeño, se encontró que se mantuvo la tendencia positiva tanto en la PFS como en la OS. En la cohorte de confirmación 1 (que excluye los sujetos de China; $n=106$), los sujetos tratados con Vc-R tuvieron aproximadamente 18,2 meses de PFS mientras que los tratados con R solo tuvieron 9,5 meses de PFS ($p=0,0817$, $HR=0,44$). En la cohorte de confirmación 2 (que incluye los sujetos de China y los sujetos con datos perdidos, $n=126$), los sujetos tratados con Vc-R tuvieron una mediana de 13,9 meses de PFS mientras que los tratados con R tuvieron una mediana de 9,5 meses de PFS ($p=0,0878$, $HR=0,49$). Además se mantuvo la tendencia en la OS.

EJEMPLO 2

Los factores predisponentes únicos que correlacionan con una respuesta positiva se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Factores predisponentes únicos

Marcador A	Subtipo de marcador	PFS Vc+R vs. R media días	N Vc+R vs. R	Logrank Valor-p	% N en ITT
CD68 Positivo global	0-25	11.5 mo vs 10.6 mo 0.9 mo PFS mejora	40 vs 44	0.422	12.4
CD68 Positivo global	26-50	12.1 mo vs 9.3 mo 2.8 mo PFS mejora	114 vs 108	0.0588	32.9
CD68 Positivo folicular	0-25	14.1 mo vs 9.3 mo 4.8 mo PFS mejora	50 vs 60	0.0934	16.3
CD68 Positivo folicular	26-50	13.4 mo vs 9.1 mo 4.3 mo PFS mejora	84 vs 91	0.0289	25.9
P65 Intensidad de señal citoplasmica	<=1+	11.6 mo vs 9.3 mo 2.3 mo PFS mejora	41 vs 43	0.2455	12.4
PSMB1/P11A	C/G	14 mo vs 9.3 mo 4.7 mo mejora	115 vs 127	0.0218	35.9
PSMB5/R24C	C/T	17.6 mo vs 9.3 mo 8.3 mo mejora	41 vs 41	0.4016	12.1

EJEMPLO 3

Los pares factores predisponentes que correlacionan con una respuesta positiva se muestran en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Pares marcadores significativos

Marcador A	Marcador B	PFS Vc+R vs. R media meses	N Vc+R vs. R	Logrank Valor-p	FDR
PSMB5/R24C C/T	P65 Intensidad de señal citoplasmica <=1+	27 mo vs. 10.4 mo 16.6 mo mejora	5 vs. 7	0.0439	0.489
PSMB1/P11A C/G	20S % SEÑALCITOPLASMICA POSTIVA: >90	18.9 mo vs. 9.5 mo 9.4 mejora	50 vs50	0.0145	0.447
PSMB1/P11A C/G	CD68 Positivo folicular 0-50	16.6 mo vs. 9.1 mo 7.5 mejora	57 vs61	0.0001	0.051
PSMB1/P11A C/G	CD68 Positivo peri – folicular: >50	16.6 mo vs. 9.2 mo 7.4 Mo mejora	24 vs28	0.0365	0.471
PSMB9/R60H G/G	P65 % TINCIÓN NUCLEAR: >0	16.2 mo vs. 9.5 mo 6.7 mejora	35 vs28	0.0303	0.455
PSMB5/R24C C/T	CD68 Positivo folicular 0-50	13.7 mo vs. 7.2 mo 6.5 mo mejora	18 vs21	0.0220	0.447
HI Tumor BD NO	CD68 Positivo global 0-50	22.8 mo vs. 16 mo 6.8 mo mejora	64 vs68	0.0177	0.447
HI Tumor BD NO	CD68 Positivo folicular 0-50	20.5 mo vs. 13.8 mo 6.7 mo mejora	64 vs66	0.0310	0.455
Prior RX: 1	CD68 Positivo folicular 0-50	18.2 mo vs. 9.3 mo 8.9 mo mejora	63 vs69	0.0129	0.447
PSMB1/P11A C/G	Tiempo desde último Rx: > 1 año	18.2 mo vs. 10.7 mo 7.5 mo mejora	72 vs74	0.0198	0.447
Prior Ritutux NO	CD68 Positivo folicular 0-50	15.9 mo vs. 9.2 mo 6.7 mo mejora	73 vs88	0.0066	0.437
PSMB1/P11A C/G	Grupo edad <=65	15.3 mo vs. 9.2 mo 6.1 mo mejora	86 vs96	0.0071	0.437
Sexo Masculino	20S % TINCIÓN NUCLEAR: >20	13.7 mo vs. 7.7 mo 6 mo mejora	63 vs48	0.0050	0.437
Grupo carrera OTRO	20S % TINCIÓN NUCLEAR: >20	11.4 mo vs. 3.8 mo 7.6 mo mejora	11 vs 7	0.0320	0.455
PSMB1/P11A C/G	PSMB5/R24C C/T	13.7 mo vs. 7.8 mo 5.9 mo mejora	7 vs. 7	0.0221	0.4468

5

Tabla 7 Pares marcadores significativos

Combinación	PFS Vc-R vs. R media meses	Logrank Valor-p
P65 Señal Citoplasmica >90% & 1 tratamiento anterior*	23.6 vs. 10.6 mo (13mo)	0.0132
	16 vs. 8.9 mo (7.1mo)	n.s.
CD68 Pos Folico (0-50) & P11A[C/G]**	14.2 vs 8.5 mo (5.7 mo)	0.0025
	14.4 vs 9.2 mo (5.2 mo)	n.s.

10 Arif A (2009), Jamal S, Mushtaq S, Ahmed S, Mubarak A. Frequency of bcl-2 gene rearrangement in B-Cell Non-Hodgkin's lymphoma. Asian Pacific J Cancer Prev 2009; 10(2): 237-240.

15 Binstadt BA (2003), Geha RS, Bonilla FA. IgG Fc receptor polymorphisms in human disease: Implications for intravenous immunoglobulin therapy. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(4): 697-703.

Cartron G (2002), Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, Watier H. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor Fcγ3 gene. Blood 2002; 99(3): 754-758.

20 Chen P (1996), Hochstrasser M. Autocatalytic subunit processing couples active site formation in the 20S proteasome to completion of assembly. Cell 1996; 86: 961-972.

Chen S (2010), Blank JL, Peters T, Liu XJ, Rappoli DM, Pickard MD, Menon S, Driscoll DL, Lingaraj T, Burkhardt AL,

- Chen W, Garcia K, Sappal DS, Gray J, Hales P, Leroy PJ, Ringeling J, Rabino C, Spelman JJ, Morganstern JP, Lightcap ES. Genome-wide siRNA screen for modulators of cell death induced by proteasome inhibitor bortezomib. *Cancer Res* 2010; 70(11): 4318-4326.
- 5 Protocolo del estudio clínico 26866138-LYM3001. A randomized, open-label, multicenter study of VELCADE with rituximab or rituximab alone in subjects with relapsed or refractory, rituximab naive or sensitive follicular B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Documento núm. EDMS-PSDB-4649082:4.0; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development (19 de mayo de 2006).
- 10 Informe del estudio clínico 26866138-LYM3001. A randomized, open-label, multicenter study of VELCADE with rituximab or rituximab alone in subjects with relapsed or refractory, rituximab naive or sensitive follicular B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Documento núm. EDMS-ERI-16225335:1.0; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development (9 de febrero 2011).
- 15 Dave SS (2004), Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, Fisher RI, Braziel RM, Rimsza LM, Grogan TM, Miller TP, Leblanc M, Greiner TC, Weisenburger DD, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Smeland EB, Kvaloy S, Holte H, Delabie J, Connors JM, Lansdorp PM, Ouyang Q, Lister TA, Davies AJ, Norton AJ, Muller-Hermelink HK, Ott G, Campo E, Montserrat E, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Yang L, Powell J, Zhao H, Goldschmidt N, Chiorazzi M, Staudt LM. Prediction of survival in linfoma folicular based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *NEJM* 2004; 351(21): 2159-2169.
- 20 Fischer U (2005), Schulze-Osthoff K. New approaches and therapeutics targeting apoptosis in disease. *Pharmacol Rev* 2005; 57(2): 187-215.
- 25 Goy A (2010), Bernstein S, McDonald A, Pickard M, Shi H, Fleming M, Bryant B, Trepicchio W, Fisher R, Boral A, Mulligan G. Potential biomarkers of bortezomib activity in mantle cell lymphoma from the phase 2 PINNACLE trial. *Leukemia & Lymphoma* 2010; 51(7): 1269-1277.
- 30 Karin M (2002), Cao Y, Florian GR, Li ZW. NF- κ B in cancer: From innocent bystander to major culprit. *Nature Rev Cancer* 2002; 2(4): 301-310.
- 35 Keats JJ (2007), Fonseca R, Chesi M, Schop R, Baker A, Chng Wj, Van Wier S, Tiedemann R, Shi CX, Sebag M, Braggio E, Henry T, Zhu YX, Fogle H, Price-Troska T, Ahmann G, Mancini C, Brents LA, Kumar S, Greipp P, Dispenzieri A, Bryant B, Mulligan G, Bruhn L, Barrett M, Valdez R, Trent J, Stewart AK, Carpten J, Bergsagel PL. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF- κ B pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell* 2007; 12(2): 131-144.
- 40 Mitsiades N (2002), Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Fanourakis G, Gu X, Bailey C, Joseph M, Libermann TA, Treon SP, Munshi NC, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Molecular sequelae of proteasome inhibition in human multiple myeloma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(22): 14374-14379.
- 45 Mulligan G (2007), Mitsiades C, Bryant B, Zhan F, Chng WJ, Roels S, Koenig E, Fergus A, Huang Y, Richardson P, Trepicchio WL, Broyl A, Sonneveld P, Shagnessy JD, Bergsagel PL, Schenkein D, Esseltine DL, Boral A, Anderson KC. Gene expression profiling and correlation with clinical outcome in clinical trials of the inhibitor of the proteasome bortezomib. *Blood* 2007; 109(8): 3177-3188.
- 50 Schmidt M (1999), Zantopf D, Kraft R, Kostka S, Preissner R, Kloetzel PM. Sequence information within proteasomal prosequences mediates efficient integration of β -subunits into the 20S proteasome complex. *J Mol Biol* 1999; 288(1): 117-128.
- 55 Shin HM (2006), Minter LM, Cho OH, Gottipati S, Fauq AH, Golde TE, Sonenshein GE, Osborne BA. Notch1 augments NF- κ B activity by facilitating its nuclear retention. *EMBO* 2006; 25(1): 129-138.
- 60 Taskinen M (2007), Karjalainen-Undberg ML, Nyman H, Eerola LM, Leppa S. A high tumor-associated macrophage content predicts favorable outcome in follicular lymphoma patients treated with rituximab and cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone. *Clin Cancer Res* 2007; 13(19): 5784-5789.
- 65 Wojcik C (2002). Regulation of apoptosis by the ubiquitin and proteasome pathway. *J Cell Mol Med* 2002; 6(1): 25-48.
- 70 Wu J (1997), Edberg JC, Redecha PB, Bansal V, Guyre PM, Coleman K, Salmon JE, Kimberly RP. A novel polymorphism of Fc γ RIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest* 1997; 100(5): 1059-1070.
- 75 Yeung BH (2006), Huang DC, Sinicrope FA. PS-341 (bortezomib) induces lysosomal cathepsin b release and a caspase-2 dependent mitochondrial permeabilization and apoptosis in human pancreatic cancer cells. *J Biol Chem*

2006; 281(17): 11923-11932.

Yin D (2005), Zhou H, Kumagai T, Liu G, Ong JM, Black KL, Koeffler HP. Proteasome inhibitor PS-341 causes cell growth arrest and apoptosis in human glioblastoma multiforme (GBM). *Oncogene* 2005; 24(3): 344-354.

EJEMPLO 4.

El Apéndice 2 presenta un resumen general de las asociaciones de un solo marcador con criterios de valoración clínica distintos de PFS y estratificados por covariables clínicas de los ejemplos anteriores.

El Apéndice 3 explica resumidamente los datos de todas las combinaciones significativas por pares a partir de los ejemplos previos. Nota: Seleccionado = Biomarcador positivo, No seleccionado= Biomarcador negativo.

EJEMPLO 5

El estudio VISTA fue un estudio aleatorizado de etiqueta abierta de VELCADE/melfalán/prednisona contra melfalán/prednisona en sujetos con mieloma múltiple no tratado previamente. *San Miguel, N. Engl. J. Med.* 2008 Ago 28;359(9):906-17. El objetivo de eficacia primaria de este estudio fue determinar si la adición de VELCADE (Bortezomib para inyección) a la terapia estándar con melfalán/prednisona (MP) mejora o no el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) en sujetos con mieloma múltiple no tratado previamente.

Los objetivos exploratorios en el análisis del biomarcador a partir del estudio VISTA fueron identificar poblaciones de pacientes que son más o menos propensos a responder a VELCADE/ melfalán/prednisona contra melfalán/prednisona sola mediante:

- La confirmación del hallazgo (de los estudios del linfoma) de una sola asociación del marcador de PSMB1 P11A y PSMB5 R24C con PFS y OS.
- Asociación con otros criterios de valoración clínica que incluyen: tiempo hasta la progresión (TTP), respuesta completa (CR), velocidad de respuesta global, tiempo hasta la respuesta y la duración de la respuesta.

La asociación de PSMB1 P11A y PSMB5 R24C individualmente o en combinación con TTP, PFS y OS se estimó usando la prueba de rangos logarítmicos entre los grupos de tratamiento para las poblaciones positivas y negativas de biomarcador. La población de biomarcador global por brazo de tratamiento había hecho asociaciones similares. Se informaron las medianas de TTP, PFS y OS, la diferencia en la mediana de TTP, PFS y OS entre los grupos de tratamiento, el valor P de rangos logarítmicos, la relación de riesgo y sus intervalos de confianza del 95 % y las frecuencias de los eventos. Se presentaron los gráficos de Kaplan-Meier para cada biomarcador. Cuando se encontraron asociaciones positivas para TTP, OS o PFS, entonces los otros criterios de valoración clínica se probaron con métodos y resultado similares. Para ORR, se usó la prueba exacta de Fisher. El número y el porcentaje de sujetos que se clasifican en cada categoría de respuesta se tabularon descriptivamente.

La Tabla 8 muestra el beneficio de la supervivencia sin progresión de 5,3 meses con VELCADE-MP en comparación con MP solo en pacientes con marcador PSMB1 P11A (C/G).

Estadística	Biomarcador positivo		Biomarcador negativo		Total	
	Vmp	mp	Vmp	mp	Vmp	mp
Evento/total (%)	39/82 (47.6)	61/89 (68.5)	47/87 (54.0)	68/94 (72.3)	86/169 (50.9)	129/183 (70.5)
Mediana (95%CI)	20.3 mo (556,873)	15 mo (253,511)	17.7 mo (459,610)	11.2 mo (254,436)	19 mo (533,662)	12.6 mo (279,463)
HR (Vmp vs mp)	0.44 (0.29,0.67)		0.62 (0.43,0.90)		0.54 (0.41,0.71)	
HRp-Value (Vmp vs mp)	<.0001		0.0117		<.0001	

ES 2 586 328 T3

La Tabla 9 muestra el beneficio de la supervivencia global 6 de 6 meses con VELCADE-MP en comparación con MP solo en pacientes con marcador PSMB1 P11A (C/G).

Estadística	Biomarcador positivo		Biomarcador negativo		Total	
	Vmp	mp	Vmp	mp	Vmp	mp
Evento/total (%)	47/82 (57.3)	65/89 (73.0)	42/87 (48.3)	55/94 (58.5)	89/169 (52.7)	120/183 (65.6)
Mediana (95%CI)	52 (1322,1845)	39 (893,1412)	58 (1318,-)	46 (965,1745)	56 (1372,1845)	42 (1014,1470)
HR (Vmp vs mp)	0.63 (0.44,0.92)		0.81 (0.54,1.22)		0.72 (0.55,0.95)	
HRp-Value (Vmp vs mp)	0.0167		0.3153		0.0179	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Apéndice 2, Tabla 2.1: Supervivencia global (OS) por expresión de proteínas y por covariable, revisión IRC (significativa [p ≤0,051], frecuencia de ≥10 % o superior)

5	Marcador: Nivel	subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
10	20S SEÑALCITOPLASMICA POSTIVA: 0-20	% 2 lineas prioritarias de terapia	8.28 (0.85,80.83)		1/10	-	3/4	809	122
15	20S SEÑALCITOPLASMICA POSTIVA: 95-100	% 2 lineas prioritarias de terapia	0.42 (0.17,1.00)		14/35	1205	9/40	-	122
20	CD68 Positivo global: 26-50	2 lineas prioritarias de terapia	0.33 (0.12,0.87)		13/26	1205	7/30	-	111
25	CD68 Positivo perifolicular: 26-50	2 lineas prioritarias de terapia	0.30 (0.09,1.04)		7/16	1205	5/27	-	98
30	P65 % SEÑAL CITOPLASMICA POSTIVA: >90	2 lineas prioritarias de terapia	0.42 (0.19,0.97)		19/52	-	9/44	-	125
35	P65 % intensidad CITOPLASMICA POSTIVA: >=2+	2 lineas prioritarias de terapia	0.35 (0.14,0.88)		19/55	-	7/43	-	125
40	CD68 Positivo global: 26-50	No carga alta de tumor	0.21 (0.06,0.72)		14/54	-	3/46	-	204
45	CD68 Positivo perifolicular: 26-50	No carga alta de tumor	0.11 (0.01,0.82)		10/41	-	1/33	-	182
50	P27% Nucleopositivo: 0-20	No carga alta de tumor	3.91 (0.98,15.69)		3/29	-	6/17	-	215
55	20S intensidad CITOPLASMICA señal: >=2+	Puntuación FLIPI intermedia	5.43 (1.17,25.14)		2/48	-	9/41	-	168
60	CD68 FOLICULAR POSITIVO: 0-2	Puntuación FLIPI intermedia	6.84 (0.80,58.74)		1/17	-	5/13	-	170
65	CD68 FOLICULAR POSITIVO: 0-2	Terapia prior. Rituximab	0.21 (0.05,0.97)		11/36	-	3/25	1343	210
70	CD68 FOLICULAR POSITIVO: 0-2	<= 65 años	0.29 (0.10,0.83)		14/46	-	5/41	-	292
75	20S INTESIDAD DE LA SEÑAL CITOPLASMICA: >= 3+	Masculino	0.30 (0.12,0.77)		10/27	-	8/62	-	204
80	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO: 26-50	Masculino	0.29 (0.10,0.83)		11/30	-	5/39	-	169
85	P27% NUCLEO POSITIVO: 60-70	Masculino	0.09 (0.01,0.93)		4/12	-	1/14	-	202
90	CD68 POSITIVO TOTAL: 51-75	Ann Arbor Etapa III	6.24 (1.25,31.02)		2/21	-	6/13	1078	144
95	20% SEÑAL POSITIVA CITOPLASMICA: 0-20	Ann Arbor Etapa IV	7.22 (0.80,65.02)		1/15	-	4/11	1103	236
100	20S% SEÑAL POSITIVA CITOPLASMICA: 95-100	Ann Arbor Etapa IV	0.50 (0.27,0.91)		25/56	1205	19/75	1343	236



Apéndice 2, Tabla 2.2: OS variante genética de la línea germinal nd por covariable, revisión IRC (significativa [p≤0,05], frecuencia de ≥10 % o superior)

Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo total
PSMB9/R60H : A/A	3Lineas prioritarias de la terapia	6.92 (0.01,0.97)		1/6	-	5/7	846	85
PSMB5/R24C : C/T	Puntuación intermedia FLIPI	(0.01,0.97)		4/10	971	1/16	-	186
PSMB5/R24C : C/T	Ann Arbor Etapa IV	0.22 (0.07,0.66)		9/15	717	5/28	-	270

5

Apéndice 2, Tabla 2.3: OS por mutación somática y por covariable, revisión IRC (significativa [p≤0,05], frecuencia de ≥10 % o superior)

Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marker: Subgroup N Total
NOTCH/X28DEL: MND	2Lineas prioritarias de la terapia	0.44 (0.20,0.97)		20/56	-	10/48	-	109
NOTCH/P2513L: MD	No carga alta de tumor	0.14 (0.02,1.15)		7/26	-	1/21	-	163
BCL2/P59L: MD	Carga alta de tumor	0.17 (0.04,0.65)		5/6	282	4/	-	172
BCL2/P59L: MD	Puntuacion FLIPI alta	0.21 (0.05,0.86)		6/6	282	4/	43	125
BCL2/P59L: MD	Terapia no prior Rituximab	0.12 (0.03,0.48)		5/5	174	4/	-	178
BCL2/P59L: MD	Resto del Mundo	0.22 (0.06,0.84)		4/5	174	5/	-	152
NOTCH/P2513L: MD	>65 Años de edad	0.30 (0.09,1.03)		8/13	795	4/	-	92
BCL2/P59L: MD	Femenino	0.26 (0.07,0.92)		6/8	536	4/14	-	180
BCL2/R106H: MD	Masculino	0.25 (0.07,0.84)		8/10	318	4/12	-	169
NOTCH/Q2460X: MD	Masculino	0.11 (0.02,0.70)		3/3	595	5/12	-	142
NOTCH/X28DEL: MND	Masculino	0.57 (0.32,1.00)		26/75	-	22/97	-	180
BCL2/P59L: MD	Ann Arbor Etapa IV	0.12 (0.03,0.50)		5/5	174	4/12	-	149

40

45

50

55

Apéndice 2, Tabla 2.4: Tiempo hasta la progresión (TTP), por expresión de proteínas y por covariable, revisión IRC (significativa [p≤0,05], frecuencia de ≥10 % o superior)

5	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R, Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N Total
	CD68 FOLICULAR POSITIVA: 26-50	No grupo	0.66 (0.45, 0.96)		65/91	277	48/84	414	387
10	P68% SEÑAL POSITIVA CITPLASMICA > 90%	No grupo	0.75 (0.59, 0.96)		139/204	334	116/186	414	470
	CD68 FOLICULAR POSITIVA: 26-50	1Linea prioritaria de la terapia	0.51 (0.27, 0.94)		26/39	349	18/40	881	176
15	CD68 PERIFOLICULAR R: > 75	1Linea prioritaria de la terapia	0.24 (0.09, 0.65)		13/18	275	7/16	716	174
	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA: >90%	1Linea prioritaria de la terapia	0.67 (0.45, 0.98)		56/89	349	48/88	506	203
20	20S% TINCION NUCLEAR	2Lineas prioritarias de la terapia	0.41 (0.18, 0.95)		11/13	239	13/22	431	122
	CD68 POSITIVO GLOBAL 0-25	2Lineas prioritarias de la terapia	0.22 (0.05, 0.90)		6/8	142	4/7	771	111
25	CD68 POSITIVO PERIFOLICULAR R: 0-25	2Lineas prioritarias de la terapia	0.13 (0.03, 0.64)		7/8	70	4/7	771	98
	P27 FOLICULAR POSITIVA: 51-75	3Lineas prioritarias de la terapia	9.40 (1.13, 78.09)		1/4	-	8/8	276	60
30	P27 INTENSIDAD DE LA SEÑAL >= 2+	4Lineas prioritarias de la terapia	3.02 (1.09, 8.34)		9/15	348	8/10	144	32
	CD68 POSITIVO GLOBAL 26-50	No carga alta de tumor	0.50 (0.29, 0.86)		37/54	357	22/46	881	204
35	CD68 FOLICULAR POSITIVA: 26-50	No carga alta de tumor	0.50 (0.27, 0.93)		29/44	351	17/39	881	182
	CD68 POSITO GENERAL 26-50	Puntuación FLIPI alta	0.58 (0.36, 0.94)		36/45	277	35/52	366	181
40	CD68 FOLICULAR POSITIVA: 26-50	Puntuación FLIPI alta	0.57 (0.33, 0.97)		31/37	205	25/36	347	156
	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA >90%	Puntuación FLIPI Alta	0.65 (0.45, 0.94)		61/83	239	53/77	358	193
45	P65 INTENSIDAD DE LA SEÑAL CITOPLASMICA >= 2+	Puntuación FLIPI alta	0.67 (0.46, 0.98)		60/80	275	51/76	358	193
	P27% NUCLEO POSITIVO 60-70	Puntuación FLIPI intermedia	3.34 (1.20, 9.30)		6/13	513	10/11	215	165
50	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA <= 90%	Puntuación FLIPI intermedia	2.77 (1.00, 7.64)		5/16	567	15/19	351	170
	P65% TINCION NUCLEAR :0	Terapia no prior Rituximab	0.69 (0.49, 0.97)		77/102	322	55/92	426	255
	P65% SEÑAL CITOPLASMICA > 90%	Terapia no prior Rituximab	0.68 (0.49, 0.95)		80/112	345	61/105	463	255
55	CD68 POSITIVO GLOBAL: 0-25	<= 1 Año desde el último tratamiento antilymphoma	2.66 (1.02, 6.96)		11/18	424	11/13	202	173

60

65

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo Total	N
5	CD FOLICULAR POSITIVA:0-25	> 1 Año desde el último tratamiento antilymphoma	0.49 (0.26,0.91)		23/34	357	20/33	519	235	
10	P65% SEÑAL CITOPASMICA POSITIVA >95%	> 1 Año desde el último tratamiento antilymphoma	0.69 (0.49,0.96)		77/117	357	61/112	519	288	
	CD POSITIVO GENERAL 26-50	Resto del mundo	0.63 (0.40,1.00)		40/51	277	34/52	367	198	
15	CD68 POSITIVO GENERAL 26-50	≤ 65 Años de edad	0.65 (0.44,0.95)		57/77	278	50/84	414	329	
	CD68 FOLICULAR POSITIVA : 26-50	≤ 65 Años de edad	0.55 (0.36,0.86)		52/67	270	34/62	406	292	
	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVA R: <75	≤ 65 Años de edad	0.46 (0.22,0.98)		17/23	275	12/23	506	289	
20	P27 INTESIDAD DE LA SEÑAL >= 2+	≤ 65 Años de edad	0.73 (0.55,0.97)		104/153	281	91/149	406	344	
	P65% TINCION NUCLEAR : 0	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.53,0.98)		97/138	287	71/118	414	349	
25	P65% SEÑAL CITOPASMICA POSITIVA>95%	≤ 65 Años de edad	0.66 (0.50,0.89)		108/154	278	83/142	422	349	
	P65 SEÑAL INTENSIDAD CITOPASMICA >= 2+	≤ 65 Años de edad	0.74 (0.55,0.98)		105/152	287	85/139	406	349	
30	20S % SEÑAL CITPLASMICA POSITIVA: 0-20	≤ 65 Años de edad	0.14 (0.02,1.21)		5/6	278	4/7	738	118	
	CD68 FOLICULAR POSITIVA:51-75	Femenino	2.38 (1.11,5.13)		14/26	708	13/14	324	217	
35	20S TINCION NUCLEAR:60-70	Masculino	0.37 (0.17,0.84)		13/16	212	15/20	358	204	
	20S INTENSIDAD DE LA SEÑALCITOPASMICA:> /=3+	Masculino	0.58 (0.34,1.00)		20/27	280	39/62	422	204	
40	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVA R:26-50	Masculino	0.48 (0.27,0.86)		22/30	239	26/39	429	169	
	P27 INTENSIDAD SEÑAL: >=2+	Masculino	0.70 (0.48,1.00)		52/72	280	69/101	360	202	
	P65% TINCION NUCLEAR: 0	Masculino	0.67 (0.46,0.98)		56/74	280	56/84	358	207	
45	P65% SEÑAL CITOPASMICA POSITIVA >90%	Masculino	0.61 (0.42,0.87)		54/72	271	65/97	414	207	
	CD68 PERIFOLICULAR R:26-50	Otro	0.14 (0.01,1.31)		4/4	128	4/5	346	22	
50	CD68 FOLICULAR POSITIVA : 26-50	Blanco	0.59 (0.39,0.89)		53/77	334	39/73	463	335	
	P65% SEÑAL CITOPASMICA POSITIVA>90%	Blanco	0.72 (0.55,0.94)		119/179	345	99/162	426	406	
55	P65 SEÑAL CITOPASMICA </=1+	Ann Arbor Etapa III	0.26 (0.08,0.90)		7/11	204	7/11	464	151	
60										
65										

5	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo Total	N
	20S % SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA: 95-100 CD68 POSITIVO GLOBAL:26-50	Ann Arbor Etapa IV	0.66 (0.43,1.00)		43/56	278	47/75	414	236	
		Ann Arbor Etapa IV	0.65 (0.42,0.99)		44/56	277	45/68	366	222	
10	P27% NUCLEO POSITIVO: 30-50	Ann Arbor Etapa IV	0.43 (0.20,0.92)		15/19	278	13/23	485	237	
	P27 INTENSIDAD DE LA SEÑAL:>=+2	Ann Arbor Etapa IV	0.70 (0.50,0.99)		64/85	283	73/113	358	237	
		Ann Arbor Etapa IV	0.65 (0.46,0.91)		67/87	275	66/104	366	240	

20 **Apéndice 2, Tabla 2.5:** TTP por variante genética de la línea germinal y por covariable, revisión IRC (significativa [p≤0,05], frecuencia de ≥10 % o superior)

25	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo Total	N
	PSMB1/P11A: C/G	No subgrupo	0.70 (0.51,0.96)		82/127	288	74/115	426	542	
		No subgrupo	0.80 (0.65,0.99)		177/266	345	157/254	417	542	
30	PSMB5/R24C: C/T	2Lineas prioritarias de tepapia	0.32 (0.11,0.95)		8/10	280	6/12	534	142	
	PSMB1/A171S : G/G	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
		Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
35	PSMB1/I208N: T/T	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
	PSMB1/P11A: C/G	Carga alta de tumor	0.66 (0.44,0.99)		52/72	253	44/65	358	296	
		Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
40	PSMB1/P193L : C/C	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
	PSMB2/E49X: G/G	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
		Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
45	PSMB2/G187 V: G/G	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
	PSMB2/L159F : C/C	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
		Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	
50	PSMB5/L206 M: C/C	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296	

55

60

65

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Ew/N	R Media	Vc-R Ew/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	PSMB5/R24C: C/T	Carga alta de tumor	0.39 (0.19,0.77)		17/21	275	18/24	352	296
	PSMB6/A234 D: C/C	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296
10	PSMB8/G8R: G/G	Carga alta de tumor	0.73 (0.56,0.96)		104/140	271	105/145	344	296
	PSMB8/R141C: C/C	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296
15	PSMB8/V182 M: G/G	Carga alta de tumor	0.74 (0.57,0.97)		110/147	273	107/149	344	296
	PSMB9/G9E: G/G	Carga alta de tumor	0.74 (0.56,0.96)		110/145	271	107/148	344	296
20	PSMB9/V321: C/C	Carga alta de tumor	0.73 (0.56,0.96)		108/142	273	101/142	331	296
	PSMB1/A171S: G/G	Carga alta de tumor	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
25	PSMB1/I208N: T/T	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
	PSMB1/P193L: C/C	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
	PSMB2/E49X: G/G	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
30	PSMB2/G187 V: G/G	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
	PSMB2/L159F: C/C	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
35	PSMB5/L206 M: C/C	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
	PSMB6/A234 D: C/C	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
40	PSMB6/P107A: C/C	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.93)		81/107	275	74/108	350	222
	PSMB8/G8R: G/G	Puntuacion FLIPI alta	0.69 (0.50,0.95)		77/105	273	73/107	350	222
45	PSMB8/R141C: C/C	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
	PSMB8/V182 M: G/G	Puntuacion FLIPI alta	0.68 (0.49,0.92)		84/112	273	75/110	350	222
50	PSMB9/G9E: G/G	Puntuacion FLIPI alta	0.69 (0.50,0.94)		84/111	273	75/109	348	222
	PSMB9/V321: C/C	Puntuacion FLIPI alta	0.65 (0.47,0.89)		80/105	239	71/105	348	222
55									
60									
65									

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	PSMB1/P11A: C/G	Terapia no prior Rituximab	0.64 (0.43,0.98)		49/68	330	43/70	464	287
10	PSMB9/V32I: C/C	Terapia no prior Rituximab	0.73 (0.55,0.99)		98/138	351	79/136	483	287
15	PSMB1/A171S : G/G	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331
20	PSMB1/I208N: T/T	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331
25	PSMB1/P11A: C/G	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.60 (0.39,0.91)		47/74	338	42/72	576	331
30	PSMB1/P193L : C/C	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331
35	PSMB2/E49X: G/G	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331
40	PSMB2/G167 V: G/G	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331
45	PSMB2/L159F : C/C	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331
50	PSMB5/L206 M: C/C	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331
55	PSMB6/A234 D: C/C	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331
60	PSMB6/P107A : C/C	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.53,0.94)		103/159	381	90/162	519	331
65	PSMB8/G8R: G/G	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.73 (0.55,0.98)		96/155	414	86/159	519	331
	PSMB8/R141C : C/C	>1Año desde el ultimo tratamiendo anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Ev/N	R Media	Vc-R Ev/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N Total
5	PSMB8/V182 M: G/G	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphomas	0.71 (0.54,0.94)		104/165	381	91/166	529	331
10	PSMB9/G9E: G/G	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphomas	0.70 (0.53,0.93)		104/163	381	91/165	519	331
15	PSMB9/V32I: C/C	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphomas	0.69 (0.51,0.92)		102/160	379	86/158	529	331
20	PSMB1/A171S : G/G	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
	PSMB1/I208N: T/T	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
25	PSMB1/P11A: C/G	≤ 65 Años de edad	0.58 (0.40,0.85)		62/96	288	50/86	506	392
	PSMB1/P193L: C/C	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
	PSMB2/E49X: G/G	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
30	PSMB2/G187 V: G/G	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
	PSMB2/L159F : C/C	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
35	PSMB5/L206 M: C/C	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
	PSMB5/R24C: C/C	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.93)		115/170	334	103/167	429	392
40	PSMB6/A234 D: C/C	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
	PSMB6/P107A : C/C	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.92)		126/189	330	113/190	435	392
45	PSMB8/G8R: G/G	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.93)		124/189	330	111/186	422	392
	PSMBB/R141C : C/C	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
50	PSMB8/V182 M: G/G	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.55,0.91)		131/198	326	115/194	435	392
	PSMB9/G9E: G/G	≤ 65 Años de edad	0.70 (0.55,0.90)		131/196	326	115/193	431	392
55	PSMB9/R60H: G/G	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.96)		79/119	330	68/113	487	392
	PSMB9/V32I: C/C	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.53,0.89)		129/192	326	108/186	435	392
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	PSMB9/R60H: A/G	Masculino	0.54 (0.31,0.94)		22/28	273	34/48	351	241
	PSMB1/A171S : G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
10	PSMB1/I208N: T/T	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
	PSMB1/P11A: C/G	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.42,0.96)		46/59	235	48/68	351	270
15	PSMB1/P193L : C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
	PSMB2/E49X: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
20	PSMB2/G187 V: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
	PSMB2/L159F : C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
25	PSMB5/L206 M: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
	PSMB6/A234 D: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
	PSMB6/P107A : C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.74 (0.55,0.99)		92/124	279	92/140	358	270
30	PSMB8/G8R: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.73 (0.54,0.98)		88/120	279	88/138	352	270
	PSMBB/R141C : C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
35	PSMB8/V182 M: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.54,0.95)		95/127	278	93/143	360	270
	PSMB9/G9E: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.71 (0.53,0.94)		95/126	278	93/142	358	270
40	PSMB9/V32I: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.69 (0.51,0.93)		93/123	277	89/138	363	270



45

50

55

60

65

Apéndice 2, Tabla 2.6: TTP por mutación somática y por covariable, revisión IRC (significativa [p<0,05], frecuencia de ≥10 % y superior)

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	BCL2/A43G: MND	No subgrupo	0.73 (0.55,0.95)		110/161	334	96/154	435	315
10	BCL2/C.-11C>T: MND	No subgrupo	0.77 (0.60,1.00)		130/192	334	113/179	422	390
	BCL2/E29K: MND	No subgrupo	0.71 (0.53,0.95)		102/150	326	87/139	435	318
15	BCL2/P46S: MND	No subgrupo	0.73 (0.55,0.97)		100/147	287	92/147	429	310
	BCL2/P59S: MND	No subgrupo	0.73 (0.55,0.97)		100/145	288	94/147	429	309
20	BCL2/Q52P: MND	No subgrupo	0.73 (0.55,0.96)		105/153	288	97/154	429	307
	BCL2/R106H: MND	No subgrupo	0.72 (0.55,0.95)		112/162	338	94/151	422	372
25	NOTCH/X28DEL: MND	No subgrupo	0.78 (0.61,1.00)		133/194	334	120/189	414	400
	NOTCH/X28INS: MND	No subgrupo	0.75 (0.59,0.96)		138/198	334	123/195	414	401
30	BCL2/A43G: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.62 (0.40,0.97)		45/72	349	35/67	624	139
	BCL2/P59L: MD	1Linea prioritaria de terapia	0.14 (0.02,0.83)		3/3	398	6/11	553	139
	NOTCH/X28INS: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.65 (0.44,0.97)		53/84	365	47/88	553	178
35	BCL2/P46L: MD	2Lineas prioritarias de terapia	0.14 (0.02,1.28)		5/5	226	2/4	-	83
	BCL2/R106H: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.11 (0.01,1.04)		4/4	50	4/5	305	11
	NOTCH/G_A1702P: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.13 (0.01,1.19)		5/6	70	4/5	305	11
40	NOTCH/I1681N: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.13 (0.01,1.19)		5/6	70	4/5	305	11
	NOTCH/L1679P: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.13 (0.01,1.19)		5/6	70	4/5	305	11
	NOTCH/L1679Q: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.13 (0.01,1.19)		5/6	70	4/5	305	11
45	NOTCH/P2515FS4: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.13 (0.01,1.19)		5/6	70	4/5	305	11
	NOTCH/X26DEL: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.14 (0.01,1.31)		4/5	130	4/5	305	10
	NOTCH/X26INS: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.14 (0.01,1.31)		4/5	130	4/5	305	10
50	NOTCH/X28DEL: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.13 (0.01,1.25)		4/5	70	4/5	305	11
	NOTCH/X28INS: MND	6 o mas lineas prioritarias de terapia	0.12 (0.01,1.10)		5/6	70	4/5	305	11
55	NOTCH/X26DEL: MND	No carga alta de tumor	0.65 (0.43,1.00)		56/87	422	36/71	630	163
	NOTCH/X28INS: MND	No carga alta de tumor	0.62 (0.42,0.93)		62/98	422	41/82	630	184

60

65

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	BCL2/A43G: MND	Carga alta de tumor	0.65 (0.46,0.92)		63/83	241	64/90	352	173
	BCL2/E29K: MND	Carga alta de tumor	0.63 (0.43,0.90)		59/79	239	57/82	358	174
10	BCL2/P46L: MND	Carga alta de tumor	0.61 (0.42,0.90)		50/67	241	59/83	352	173
	BCL2/P46S: MND	Carga alta de tumor	0.61 (0.42,0.88)		55/73	239	63/89	348	170
	BCL2/P59L: MD	Carga alta de tumor	0.21 (0.05,0.86)		4/6	137	11/14	506	172
15	BCL2/P59L: MND	Carga alta de tumor	0.64 (0.44,0.94)		54/72	241	56/80	344	172
	BCL2/P59S: MND	Carga alta de tumor	0.60 (0.42,0.87)		56/73	241	62/87	358	170
20	BCL2/Q52P: MND	Carga alta de tumor	0.60 (0.42,0.85)		58/76	239	65/92	352	168
	BCL2/R106H: MND	Carga alta de tumor	0.66 (0.46,0.93)		63/83	241	64/93	352	209
25	NOTCH/F1593S: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)		57/77	253	64/91	358	168
	NOTCH/G_A1702P: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.49,0.95)		68/90	241	69/96	348	187
30	NOTCH/I1681N: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.49,0.96)		68/90	241	70/97	348	187
	NOTCH/L1575P: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,0.99)		56/76	253	64/91	358	168
35	NOTCH/L1586P: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)		57/77	253	64/91	358	168
	NOTCH/L1586Q: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.96)		58/78	241	67/94	352	172
40	NOTCH/L1594P: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)		57/77	253	64/91	358	168
	NOTCH/L1597H: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.96)		58/78	241	67/94	352	172
45	NOTCH/L1597_S1598I NSG: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)		57/77	253	64/91	358	168
	NOTCH/L1601P: MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.47,0.96)		57/77	253	63/90	358	168
50	NOTCH/L1679P: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.49,0.96)		68/90	241	70/97	348	187
	NOTCH/L1679Q: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.49,0.96)		68/90	241	70/97	348	187
55	NOTCH/L2458V: MND	Carga alta de tumor	0.70 (0.49,0.99)		61/83	253	68/95	352	178
60									
65									

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Ev/N	R Media	Vc-R Ev/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	NOTCH/11681N: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.49,0.96)	+	68/90	241	70/97	348	187
	NOTCH/L1575P: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,0.99)	+	56/76	253	64/91	358	168
10	NOTCH/L1586P: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)	+	57/77	253	64/91	358	168
	NOTCH/L1586Q: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.96)	+	58/78	241	67/94	352	172
15	NOTCH/L1594P: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)	+	57/77	253	64/91	358	168
	NOTCH/L1597H: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.96)	+	58/78	241	67/94	352	172
20	NOTCH/L1597_S1598I NSG: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)	+	57/77	253	64/91	358	168
	NOTCH/L1601P: MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.47,0.96)	+	57/77	253	63/90	358	168
25	NOTCH/L1679P: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.49,0.96)	+	68/90	241	70/97	348	187
	NOTCH/L1679Q: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.49,0.96)	+	68/90	241	70/97	348	187
30	NOTCH/L2458V: MND	Carga alta de tumor	0.70 (0.49,0.99)	+	61/83	253	68/95	352	178
	NOTCH/P2513L: MND	Carga alta de tumor	0.66 (0.45,0.96)	+	57/76	253	51/71	358	198
35	NOTCH/P2515FS4: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.49,0.96)	+	68/90	241	70/98	352	189
	NOTCH/Q2441X: MND	Carga alta de tumor	0.70 (0.49,0.99)	+	61/83	253	68/95	352	178
40	NOTCH/Q2460X: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,1.00)	+	57/79	270	60/87	360	181
	NOTCH/R1599>QS: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)	+	57/77	253	64/91	358	168
45	NOTCH/R1599P: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.96)	+	58/78	241	67/94	352	172
	NOTCH/V1579DEL: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)	+	57/77	253	64/91	358	168
50	NOTCH/V1579E: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.96)	+	58/78	241	67/94	352	172
	NOTCH/V1579G: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.48,0.98)	+	57/77	253	64/91	358	168
55	NOTCH/X28INS: MND	Carga alta de tumor	0.73 (0.53,0.99)	+	76/100	253	82/113	324	217
	BCL2/A43G: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.63 (0.41,0.95)	+	47/66	239	43/61	358	127

60

65

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	BCL2/E29K: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.64 (0.41, 0.99)		43/62	239	39/55	366	128
	BCL2/P46L: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.60 (0.38, 0.95)		37/53	210	40/55	352	124
10	BCL2/P59L: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.64 (0.41, 1.00)		40/57	239	39/55	358	125
	BCL2/P59S: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.63 (0.41, 0.97)		42/59	224	41/57	352	123
15	BCL2/Q52P: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.62 (0.41, 0.95)		44/61	224	43/60	352	121
	BCL2/R106H: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.60 (0.39, 0.92)		50/68	239	38/57	366	151
20	NOTCH/G_A1702P: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.67 (0.45, 0.99)		52/72	212	49/67	346	139
	NOTCH/I1681N: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.67 (0.45, 0.99)		52/72	212	49/67	346	139
25	NOTCH/L1679P: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.67 (0.45, 0.99)		52/72	212	49/67	346	139
	NOTCH/L1679Q: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.67 (0.45, 0.99)		52/72	212	49/67	346	139
30	NOTCH/P2515FS4: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.66 (0.45, 0.99)		52/72	239	47/67	358	141
	NOTCH/X28DEL: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.66 (0.45, 0.96)		60/81	239	50/73	352	159
	NOTCH/X28INS: MND	Puntuacion FLIPI alta	0.61 (0.42, 0.89)		61/81	239	52/76	352	160
35	BCL2/R106H: MD	Puntuacion FLIPI intermedia	3.47 (1.07, 11.29)		4/10	924	10/11	281	130
	BCL2/P46S: MND	Puntuacion FLIPI baja	0.51 (0.27, 1.00)		24/38	349	14/38	-	83
40	BCL2/Q52P: MND	Puntuacion FLIPI baja	0.53 (0.28, 1.00)		26/41	349	15/40	508	81
	NOTCH/G_A1702P: MND	Puntuacion FLIPI baja	0.52 (0.28, 0.97)		28/43	381	15/41	-	84
45	NOTCH/I1681N: MND	Puntuacion FLIPI baja	0.52 (0.28, 0.97)		28/43	381	15/41	-	84
	NOTCH/L1679P: MND	Puntuacion FLIPI baja	0.52 (0.28, 0.97)		28/43	381	15/41	-	84
50	NOTCH/L1679Q: MND	Puntuacion FLIPI baja	0.52 (0.28, 0.97)		28/43	381	15/41	-	84
	NOTCH/X28INS: MND	Puntuacion FLIPI baja	0.56 (0.32, 1.00)		30/48	349	19/48	771	98
55	BCL2/A43G: MND	No prior terapia Rituxim b	0.69 (0.48, 0.99)		69/98	345	52/85	485	183
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	BCL2/E29K: MND	No prior terapia Rituxim b	0.65 (0.45,0.96)		65/93	345	46/76	508	186
	BCL2/P46S: MND	No prior terapia Rituxim b	0.66 (0.45,0.97)		60/87	287	48/79	508	175
10	BCL2/Q52P: MND	No prior terapia Rituxim b	0.68 (0.47,0.99)		63/91	287	51/83	485	174
	BCL2/R106H: MND	No prior terapia Rituxim b	0.67 (0.46,0.98)		66/95	351	46/79	483	213
15	NOTCH/X28INS: MND	No prior terapia Rituxim b	0.71 (0.51,1.00)		79/112	357	64/107	463	226
20	BCL2/P46L: MD	>1 Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphona	0.20 (0.05,0.72)		10/10	408	4/10	637	180
	NOTCH/X28INS: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphona	0.72 (0.51,1.00)		75/113	379	67/119	506	237
25	BCL2/E29K: MND	Resto del Mundo	0.65 (0.43,0.98)		55/75	241	41/63	415	154
	BCL2/R106H: MND	Resto del Mundo	0.66 (0.44,0.97)		60/83	275	42/69	422	184
30	NOTCH/X28INS: MND	Resto del Mundo	0.68 (0.48,0.96)		72/97	275	59/92	406	194
	BCL2/A43G: MND	≤ 65 Años de edad	0.63 (0.46,0.87)		89/124	277	67/115	483	239
35	BCL2/C.-11C>T: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.52,0.93)		102/147	278	81/135	429	296
	BCL2/E29K: MND	≤ 65 Años de edad	0.60 (0.43,0.84)		83/117	275	59/103	485	241
40	BCL2/P46L: MD	≤ 65 Años de edad	0.40 (0.16,0.99)		13/14	226	8/15	485	238
	BCL2/P46L: MND	≤ 65 Años de edad	0.66 (0.47,0.93)		74/105	277	62/104	429	238
45	BCL2/P46S: MND	≤ 65 Años de edad	0.62 (0.45,0.87)		80/111	275	66/113	456	236
	BCL2/P59L: MND	≤ 65 Años de edad	0.64 (0.45,0.89)		80/112	277	59/103	431	237
50	BCL2/P59S: MND	≤ 65 Años de edad	0.63 (0.45,0.87)		81/110	275	69/114	435	235
	BCL2/Q52P: MND	≤ 65 Años de edad	0.63 (0.46,0.86)		85/117	275	69/117	435	234
55	BCL2/R106H: MND	≤ 65 Años de edad	0.60 (0.44,0.83)		89/124	275	64/112	483	281
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	NOTCH/F1593S: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	84/117	277	66/110	429	227
	NOTCH/G_A1702P: MND	≤ 65 Años de edad	0.66 (0.48,0.89)	•	96/133	277	72/121	429	255
10	NOTCH/I1681N: MND	≤ 65 Años de edad	0.66 (0.49,0.90)	•	96/133	277	73/122	422	255
	NOTCH/L1575P: MND	≤ 65 Años de edad	0.70 (0.50,0.96)	•	83/116	277	66/110	429	227
15	NOTCH/L1586P: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	84/117	277	66/110	429	227
	NOTCH/L1586Q: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	86/120	277	69/114	422	234
20	NOTCH/L1594P: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	84/117	277	66/110	429	227
	NOTCH/L1597H: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	86/120	277	69/114	422	234
25	NOTCH/L1597_S15981 NSG: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	84/117	277	66/110	429	227
	NOTCH/L1601P: MND	≤ 65 Años de edad	0.68 (0.49,0.94)	•	84/117	277	65/109	431	227
30	NOTCH/L1679P: MND	≤ 65 Años de edad	0.66 (0.49,0.90)	•	96/133	277	73/122	422	255
	NOTCH/L1679Q: MND	≤ 65 Años de edad	0.66 (0.49,0.90)	•	96/133	277	73/122	422	255
35	NOTCH/L2458V: MND	≤ 65 Años de edad	0.67 (0.49,0.92)	•	86/120	275	71/117	422	237
	NOTCH/P2513L: MND	≤ 65 Años de edad	0.59 (0.41,0.84)	•	77/107	275	51/90	429	269
40	NOTCH/P2515FS4: MND	≤ 65 Años de edad	0.67 (0.49,0.90)	•	96/134	278	74/13	431	259
	NOTCH/Q2441X: MND	≤ 65 Años de edad	0.67 (0.49,0.92)	•	86/120	275	71/15	422	237
45	NOTCH/Q2460X: MND	≤ 65 Años de edad	0.64 (0.45,0.90)	•	78/110	275	60/14	422	239
	NOTCH/R1599>QS: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	84/117	277	66/10	429	227
50	NOTCH/R1599P: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	86/120	277	69/114	422	234
	NOTCH/V1579DEL: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	84/117	277	66/110	429	227
55	NOTCH/V1579E: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	86/120	277	69/114	422	234
	NOTCH/V 1579G: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.50,0.95)	•	84/117	277	66/110	429	227
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Ev/N	R Media	Vc-R Ev/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	NOTCH/X26DEL: MND	≤ 65 Años de edad	0.70 (0.52,0.94)		96/137	281	78/132	431	273
	NOTCH/X26INS: MND	≤ 65 Años de edad	0.68 (0.51,0.92)		97/138	281	78/133	435	273
10	NOTCH/X28DEL: MND	≤ 65 Años de edad	0.66 (0.50,0.89)		106/149	278	83/140	422	298
	NOTCH/X28INS: MND	≤ 65 Años de edad	0.64 (0.48,0.85)		109/149	277	85/143	429	298
15	NOTCH/P2513L: MND	≤ 65 Años de edad	1.96 (1.03,3.75)		16/33	616	24/33	414	92
	BCL2/P59L: MD	Femenino	0.28 (0.08,0.95)		6/8	398	9/14	512	180
20	BCL2/P59S: MND	Femenino	0.66 (0.44,0.97)		66/97	348	42/73	512	178
	BCL2/Q52P: MND	Femenino	0.68 (0.46,1.00)		67/100	348	43/76	553	176
25	BCL2/R106H: MND	Femenino	0.65 (0.44,0.98)		65/96	357	38/70	506	203
	BCL2/A43G: MND	Masculino	0.60 (0.40,0.91)		43/59	273	51/76	414	135
30	BCL2/E29K: MND	Masculino	0.60 (0.39,0.93)		40/55	271	46/68	414	138
	BCL2/P46S: MND	Masculino	0.64 (0.42,0.98)		37/52	241	52/75	360	133
35	BCL2/Q52P: MND	Masculino	0.64 (0.42,0.97)		38/53	271	54/78	360	131
	NOTCH/G_A1702P: MND	Masculino	0.66 (0.44,0.98)		44/63	241	56/81	360	145
40	NOTCH/I1681N: MND	Masculino	0.67 (0.45,1.00)		44/63	241	57/82	360	145
	NOTCH/L1679P: MND	Masculino	0.67 (0.45,1.00)		44/63	241	57/82	360	145
45	NOTCH/L1679Q: MND	Masculino	0.67 (0.45,1.00)		44/63	241	57/82	360	145
	NOTCH/L2458V: MND	Masculino	0.63 (0.42,0.95)		42/59	241	56/80	360	139
50	NOTCH/P2513L: MND	Masculino	0.58 (0.38,0.91)		39/54	239	42/63	414	155
	NOTCH/P2515FS4: MND	Masculino	0.65 (0.43,0.96)		44/62	273	57/84	406	148
55	NOTCH/Q2441X: MND	Masculino	0.64 (0.42,0.95)		42/59	241	56/79	360	139
	NOTCH/Q2460X: MND	Masculino	0.61 (0.40,0.94)		41/57	241	47/70	414	142

60

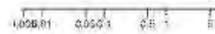
65

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	NOTCH/X28DEL: MND	Masculino	0.69 (0.48,1.00)		54/75	275	65/97	352	180
	NOTCH/X28INS: MND	Masculino	0.68 (0.47,0.97)		57/78	275	67/100	358	181
10	BCL2/A43G: MND	Blanco	0.72 (0.54,0.97)		93/140	345	84/139	483	279
	BCL2/E29K: MND	Blanco	0.70 (0.51,0.96)		85/129	345	77/127	506	282
	BCL2/P46L: MD	Blanco	0.38 (0.16,0.88)		18/21	346	8/16	512	279
15	BCL2/P46S: MND	Blanco	0.69 (0.51,0.94)		87/130	334	79/131	463	275
	BCL2/P59L: MND	Blanco	0.73 (0.53,0.99)		85/129	334	74/123	431	278
20	BCL2/P59S: MND	Blanco	0.69 (0.51,0.94)		87/128	334	80/130	463	274
	BCL2/Q52P: MND	Blanco	0.69 (0.51,0.93)		91/135	334	83/137	463	272
25	NOTCH/P2515FS4: MND	Blanco	0.75 (0.57,1.00)		102/154	348	91/148	431	304
	NOTCH/X28INS: MND	Blanco	0.75 (0.57,0.97)		119/174	345	107/171	422	352
30	NOTCH/P2513L: MD	Ann Arbor Etapa IV	0.40 (0.17,0.95)		13/15	345	12/14	414	116
	BCL2/A43G: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.61 (0.41,0.89)		57/71	275	52/83	414	154
35	BCL2/C.-11C>T: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.66 (0.47,0.94)		66/84	277	64/100	358	193
	BCL2/E29K: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.58 (0.39,0.87)		53/67	275	44/73	415	154
40	BCL2/P46L: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.59 (0.38,0.91)		40/52	253	47/74	360	148
	BCL2/P46S: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.42,0.93)		48/61	253	53/81	358	147
	BCL2/P59L: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.63 (0.42,0.96)		46/59	273	45/73	352	149
45	BCL2/P59S: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.97)		45/58	273	51/79	360	147
	BCL2/Q52P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.60 (0.41,0.90)		49/62	273	53/83	360	145
50	BCL2/R106H: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.57 (0.39,0.84)		57/72	274	51/83	414	186
	NOTCH/F1593S: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.95)		50/64	253	52/79	360	143
55									
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5	NOTCH/G_A1702P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.61 (0.42,0.88)		59/75	273	57/87	360	163
	NOTCH/I1681N: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.43,0.89)		59/75	273	58/88	358	163
10	NOTCH/L1575P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.95)		50/64	253	52/79	360	143
	NOTCH/L1586P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.95)		50/64	253	52/79	360	143
15	NOTCH/L1586Q: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.44,0.94)		52/67	273	55/83	360	150
	NOTCH/L1594P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.95)		50/64	253	52/79	360	143
20	NOTCH/L1597H: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.44,0.94)		52/67	273	55/83	360	150
	NOTCH/L1597_S1598I NSG: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.95)		50/64	253	52/79	360	143
25	NOTCH/L1601P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.95)		50/64	253	52/79	360	143
	NOTCH/L1679P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.43,0.89)		59/75	273	58/88	358	163
30	NOTCH/L1679Q: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.43,0.89)		59/75	273	58/88	358	163
	NOTCH/L2458V: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.61 (0.42,0.90)		53/68	273	56/86	360	154
35	NOTCH/P2513L: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.55 (0.36,0.84)		48/61	273	41/69	414	176
	NOTCH/P2515FS4: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.61 (0.42,0.88)		58/74	273	58/91	366	167
40	NOTCH/Q2441X: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.61 (0.42,0.90)		53/68	273	56/85	360	154
	NOTCH/Q2460X: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.57 (0.38,0.86)		49/64	273	49/79	414	156
45	NOTCH/R1599>QS: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.95)		50/64	253	52/79	360	143
	NOTCH/R1599P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.44,0.94)		52/67	273	55/83	360	150
50	NOTCH/V1579DEL: MND	Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.95)		50/64	253	52/79	360	143
	NOTCH/V1579E: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.44,0.94)		52/67	273	55/83	360	150
55	NOTCH/V1579G: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.95)		50/64	253	52/79	360	143
	NOTCH/X26DEL: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.65 (0.45,0.92)		61/76	275	66/101	360	180
	NOTCH/X26INS: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.45,0.91)		62/79	275	66/101	360	180
60	NOTCH/X28DEL: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.46,0.91)		67/85	275	65/103	358	195
	NOTCH/X28INS: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.60 (0.42,0.84)		70/87	274	66/105	358	196



Apéndice 2, Tabla 2.7: Duración de la respuesta por expresión de proteínas y por covariable, revisión IRC. * (Todos los grupos informados son significativos ($p \leq 0,05$) y con una frecuencia $\geq 10\%$)

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: SubgrupoN Total
5									
10	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Puntuacion FLIPI alta	3.66 (1.10,12.16)		7/11	423	7/8	202	91
10	P27& NUCLEO POSITIVO:60-70	Puntuacion FLIPI alta	0.14 (0.03,0.74)		7/9	337	3/6	1162	96
15	20S INTESIDAD DE LA SEÑAL CITOPASMICA	Puntuacion FLIPI Intermedia	2.39 (.108,5.28)		9/25	554	20/26	264	99
15	20S INTESIDAD DE LA SEÑAL CITOPASMICA: $\geq 3+$	Puntuacion FLIPI Intermedia	0.38 (0.17,0.84)		17/25	352	10/23	813	99
20	20S INTESIDAD DE LA SEÑAL CITOPASMICA: $\geq 3+$	Terapia no prior Rituximab	0.53 (0.29,0.97)		22/32	427	20/43	638	155
20	20S%TINCION NUCLEAR :30-50	Terapia no prior Rituximab	2.39 (0.97,5.88)		9/13	356	13/14	245	97
25	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	≤ 1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	9.97 (1.13,88.13)		5/7	354	5/5	145	79
25	20S INTESIDAD DE LA SEÑAL CITOPASMICA: $\geq 3+$	≤ 65 años	0.55 (0.31,0.98)		28/39	417	20/44	654	177
30	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	Femenina	0.38 (0.15,1.01)		12/20	354	8/15	648	131
30	CD68 POSITIVO GLOBAL:51-75	Masculino	0.27 (0.07,1.03)		5/7	279	6/12	784	98
30	CD68 POSITIVO GLOBAL:>75	Masculino	0.10 (0.01,1.02)		3/3	284	2/7	-	98
35	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO R:>75	Masculino	0.11 (0.01,1.11)		3/3	284	2/7	-	86
40	P27% NUCLEO POSITIVO:60-70	Masculino	0.29 (0.08,1.08)		5/6	281	7/9	502	99
40	P65SEÑAL DE LA INTESIDAD CITOPASMICA: $\leq 1+$	Ann Arbor etapa III	0.16 (0.02,1.19)		2/4	173	5/8	474	87



45

50

55

60

65

Apéndice 2, Tabla 2.8: Duración de la respuesta por variante genética de la línea germinal y por covariable, revisión IRC. (Todos los grupos informados son significativos ($p \leq 0,05$) y a una frecuencia $\geq 10\%$)

Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (Escala log)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N Total
PSMB9/R60H : A/G	Masculino	0.42 (0.19,0.94)		10/11	211	19/28	351	120
PSMB5/R24C : C/C	Ann Arbor Etapa II	3.29 (1.07,10.09)		4/18	-	13/20	438	43

Apéndice 2, Tabla 2.9: Duración de la respuesta por mutación somática y por covariable, revisión IRC. (Todos los grupos informados son significativos ($p \leq 0,05$) y a una frecuencia $\geq 10\%$)

Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
BCL2/P59L: MD	No subgrupo	0.15 (0.03,0.71)		4/5	343	9/15	488	177
BCL2/P59L: MD	1Linea prioritaria de terapia	0.11 (0.01,1.21)		2/2	345	5/10	488	82
BCL2/P59L: MD	Prior terapia Rituximab	0.14 (0.01,1.33)		3/3	330	4/5	372	68
BCL2/P46L: MD	>1 año since el ultimo tratamietnto antilymphoma	0.26 (0.06,1.09)		5/5	356	4/8	502	115
BCL2/P59L: MD	>1 año since el ultimo tratamietnto antilymphoma	0.13 (0.02,0.82)		3/4	330	6/10	502	116
BCL2/E29K: MND	≤ 65 Años de edad	0.61 (0.37,1.00)		32/49	353	32/66	648	128
NOTCH/X28IN S: MND	≤ 65 Años de edad	0.66 (0.43,1.00)		44/64	369	45/84	490	152
NOTCH/P2513L : MND	≤ 65 Años de edad	2.28 (1.02,5.09)		10/23	948	18/22	356	62
BCL2/P59L: MD	Blanco	0.10 (0.02,0.57)		4/5	343	8/14	488	163
BCL2/A43G: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.57 (0.33,1.00)		23/28	353	29/50	488	78
BCL2/E29K: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.51 (0.28,0.93)		21/26	344	23/43	490	78
BCL2/R106H: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.54 (0.30,0.96)		21/26	352	27/48	423	90
NOTCH/X28IN S: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.58 (0.35,0.98)		26/31	353	35/58	423	91

Apéndice 2, Tabla 2.10: Tiempo hasta la siguiente terapia anti-linfoma por expresión de proteínas y por covariable, revisión IRC. (Todos los grupos informados son significativos ($p \leq 0,05$) y a una frecuencia $\geq 10\%$)

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5									
10	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-256	No subgrupo	0.41 (0.23,0.73)		30/44	409	19/41	1047	442
	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	No subgrupo	0.54 (0.33,0.88)		40/60	462	29/51	834	387
	CD68 PERIFOLICULAR AR POSITIVO:0-25	No subgrupo	0.48 (0.27,0.87)		26/39	374	20/41	1103	384
15	P27 INTENSIDAD DE LA SEÑAL: $\geq 2+$	No subgrupo	0.77 (0.60,0.99)		127/199	533	114/196	700	463
	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA >90%	No subgrupo	0.75 (0.58,0.96)		129/204	505	108/186	726	470
20	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVA AR: >75	1Linea prioritaria de terapia	0.43 (0.19,0.97)		15/18	437	10/16	744	174
	P27% NUCLEO POSITIVO:0-25	1Linea prioritaria de terapia	0.38 (0.15,0.97)		19/26	434	6/16	1047	204
25	P65% TINCION NUCLEAR: 0	1Linea prioritaria de terapia	0.63 (0.41,0.95)		54/79	546	39/73	841	203
	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA >90%	1Linea prioritaria de terapia	0.61 (0.42,0.90)		59/89	550	47/88	841	203
30	P65% INTENSIDAD SEÑAL CITOPLASMICA: $\geq 2+$	1Linea prioritaria de terapia	0.64 (0.43,0.95)		54/85	568	47/91	841	203
	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	1Linea prioritaria de terapia	0.20 (0.04,1.04)		6/8	204	2/7	1005	111
35	CD68 PERIFOLICULAR AR:0-25	2Linea prioritaria de terapia	0.09 (0.01,0.81)		6/8	171	1/7	-	98
	P65% TINCION NUCLEAR: $\geq 2+$	2Linea prioritaria de terapia	0.31 (0.10,0.92)		7/9	225	7/12	705	125
40	P26 NUCLEO POSITIVO 60-70	3Lineas prioritarias de terapia	8.15 (0.93,71.30)		1/6	-	5/5	227	74
	P27 INTENSIDAD DE LA SEÑAL $\geq 2+$	5Lineas prioritarias de terapia	0.20 (0.04,1.02)		5/6	228	3/8	939	16
45	P65% TINCION NUCLEAR: $\leq 5\%$	5Lineas prioritarias de terapia	0.13 (0.01,1.34)		3/3	235	2/4	1235	16
	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	No carga alta de tumor	0.23 (0.07,0.79)		8/14	552	5/19	1235	204
	CD68 POSITIVO GLOBAL: 51-75	No carga alta de tumor	2.27 (0.98,5.28)		10/25	-	12/18	511	204
50	CD68 POSITIVO FOLICULAR:0-25	No carga alta de tumor	0.38 (0.17,0.87)		14/22	573	12/25	939	182
	CD68 POSITIVO PERIFOLICULAR AR:0-25	No carga alta de tumor	0.22 (0.06,0.74)		8/13	501	5/16	1235	182
55	P27% NUCLEO POSITIVO:0-20	Carga alta de tumor	0.54 (0.30,0.98)		23/27	220	23/31	503	248
	P27% NUCLEO POSITIVO:30-50	Carga alta de tumor	0.45 (0.22,0.93)		17/22	421	13/25	599	248
60									
65									

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	P27% INTENSIDAD DE LA SEÑAL : ≤1+	Carga alta de tumor	0.42 (0.19,0.93)		16/18	220	11/17	975	248
	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Puntuacion FLIPI intermedia	0.27 (0.08,0.96)		7/11	485	5/15	1235	159
10	CD68 POSITIVO FOLICULAR:0-25	Puntuacion FLIPI intermedia	0.44 (0.19,1.01)		14/20	421	11/20	939	141
	CD68 POSITIVO PERIFOLICULAR AR:0-25	Puntuacion FLIPI intermedia	0.27 (0.08,0.95)		7/13	501	5/17	1235	139
15	CD68 GLOBAL POSITIVO: 0-25	Puntuacion FLIPI baja	0.32 (0.10,0.99)		8/10	422	5/11	1075	102
	CD68 GLOBAL POSITIVO: 0-25	Terapia no prior Rituximab	0.36 (0.14,0.93)		12/19	533	7/21	1103	241
	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	Terapia no prior Rituximab	0.40 (0.19,0.84)		23/36	485	10/25	1103	210
20	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR :0-25	Terapia no prior Rituximab	0.33 (0.11,0.95)		12/18	533	5/15	-	208
	20S% TINCION NUCLEAR:60-70	Terapia no prior Rituximab	0.39 (0.15,1.00)		17/21	343	6/12	1075	212
25	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Terapia no prior Rituximab	0.41 (0.19,0.89)		18/25	235	12/20	834	201
	P27 INTESIDAD DE LA SEÑAL ≥ 2+	Terapia no prior Rituximab	0.64 (0.44,0.94)		60/88	421	48/85	718	210
30	P65% TINCION NUCLEAR: ≤ 5%	Terapia no prior Rituximab	0.29 (0.14,0.64)		16/21	232	13/27	975	215
	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	>1Año desde el ultimo tratamietno antilymphoma	0.26 (0.11,0.60)		17/26	409	9/28	1235	269
35	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	>1Año desde el ultimo tratamietno antilymphoma	0.48 (0.25,0.93)		22/34	550	16/33	1005	235
	CD68 PERIFOLICULAR AR:0-25	>1Año desde el ultimo tratamietno antilymphoma	0.40 (0.18,0.88)		15/24	533	11/27	1235	234
40	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITVA:>90%	>1Año desde el ultimo tratamietno antilymphoma	0.68 (0.48,0.98)		69/117	593	54/112	983	288
45	20S INTESIDAD SEÑAL CITOPLASMICA ≥3+	Union Europea	0.58 (0.34,0.97)		34/52	533	25/52	1075	214
	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Union Europea	0.40 (0.18,0.90)		14/22	374	11/25	1103	211
50	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:>75	Union Europea	0.35 (0.13,0.96)		13/17	675	7/14	1185	185
	P27% NUCLEO POSITIVO :80-100	Union Europea	0.59 (0.35,1.00)		29/41	655	27/51	939	214
55									
60									
65									

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	P27 INTESIDAD DE LA SEÑAL ≥ 2+	Union Europea	0.67 (0.46,0.99)		57/89	649	49/91	939	214
10	P65% SEÑAL CITOPASMICA POSITVA: >90%	Union Europea	0.67 (0.46,0.99)		57/92	552	48/87	975	216
10	P65% SEÑAL CITOPASMICA POSITVA: ≤1+	Union Europea	0.45 (0.19,1.02)		13/18	409	11/21	1005	216
15	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	≤ 65 Años de edad	0.38 (0.20,0.73)		24/34	374	15/32	1005	329
15	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	≤ 65 Años de edad	0.45 (0.26,0.77)		33/46	332	24/41	764	292
20	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR :0-25	≤ 65 Años de edad	0.48 (0.24,0.98)		20/31	332	13/29	1075	289
20	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR :>75	≤ 65 Años de edad	0.45 (0.22,0.91)		19/23	437	13/23	726	289
25	P27% NUCLEO POSITIVO :0-20	≤ 65 Años de edad	0.52 (0.29,0.96)		26/34	327	19/32	834	344
25	P27 INTESIDAD DE LA SEÑAL : ≥ 2+	≤ 65 Años de edad	0.74 (0.56,0.98)		103/153	484	90/149	672	344
30	P65 TINCION NUCLEAR: ≤ 5%	≤ 65 Años de edad	0.54 (0.29,1.00)		19/29	374	22/43	975	349
30	P65% SEÑAL CITOPASMICA POSITVA: >90%	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.53,0.94)		103/154	484	84/142	719	349
30	P27 INTESIDAD DE LA SEÑAL CITOPASMICA ≥ 2+	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.54,0.96)		101/152	484	82/139	718	349
35	20S% TINCION NUCLEAR: 0-20	Femenino	0.53 (0.30,0.93)		35/61	568	19/49	-	259
40	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Femenino	0.27 (0.10,0.76)		16/26	434	5/18	1103	242
40	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	Femenino	0.45 (0.21,0.96)		23/37	462	10/22	1103	217
40	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR :0-25	Femenino	0.29 (0.11,0.79)		19/28	374	5/17	1107	215
45	P65% SEÑAL CITOPASMICA POSITVA: ≤2+	Femenino	0.68 (0.46,1.00)		74/129	537	41/87	1047	263
50	20S% TINCION NUCLEAR: 60-70	Masculino	0.42 (0.19,0.93)		14/16	247	12/20	518	204
50	20S INTENSIDAD DE LA SEÑAL CITOPASMICA : ≥3+	Masculino	0.58 (0.34,1.00)		20/27	421	37/62	764	204
55	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Masculino	0.46 (0.22,0.99)		14/18	251	14/23	975	200
55	CD68 POSITIVO GLOBAL:>75	Masculino	0.23 (0.07,0.79)		8/9	427	4/11	-	200
55	P65% SEÑAL CITOPASMICA POSITVA: >90%	Masculino	0.68 (0.47,0.98)		51/72	427	62/97	726	207

60

65

ES 2 586 328 T3

Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R	Vc-R	Vc-R	Marcador: Subgrupo N total	
					Media	Evt/N	Media		
5	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	Asiaticos	0.13 (0.01,1.09)		5/6	220	2/6	-	30
	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR :0-25	Otros	0.14 (0.01,1.31)		4/4	341	4/5	658	22
	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Blanco	0.38 (0.20,0.72)		24/35	409	16/35	1075	385
10	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	Blanco	0.57 (0.34,0.98)		32/48	462	25/42	834	335
	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR :0-25	Blanco	0.43 (0.22,0.82)		19/27	501	19/39	1103	332
15	P27 INTESIDAD DE LA SEÑAL : ≥ 2+	Blanco	0.75 (0.57,0.98)		113/177	533	99/170	718	403
	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITVA: >90%	Blanco	0.73 (0.56,0.99)		113/179	505	95/162	744	406
20	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITVA: ≤2+	Blanco	0.75 (0.57,0.99)		109/176	533	94/165	744	406
	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Ann Arbor Etapa III	0.35 (0.14,0.92)		12/16	276	9/12	905	144
25	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	Ann Arbor Etapa III	0.40 (0.19,0.83)		19/24	332	13/18	764	135
	P27% NUCLEO POSITIVO :0-20	Ann Arbor Etapa III	0.42 (0.17,1.00)		14/16	418	12/15	613	149
	P65% INTESIDAD DE LA SEÑAL CITOPLASMICA : ≤1+	Ann Arbor Etapa III	0.36 (0.13,0.99)		10/11	261	7/11	834	151
30	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Ann Arbor Etapa IV	0.37 (0.15,0.92)		15/22	434	8/23	1047	222
	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR :0-25	Ann Arbor Etapa III	0.37 (0.14,0.96)		11/15	374	8/22	1107	183



Apéndice 2, Tabla 2.11: Tiempo hasta la siguiente terapia anti-linfoma por variante genética de la línea germinal y por covariable, revisión IRC. (Todos los grupos informados son significativos ($p \leq 0,05$) y a una frecuencia de $\geq 10\%$)

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evl/N	R Media	Vc-R Evl/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
10	PSMB1/A171S : G/G	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
	PSMB1/I208N: T/T	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
15	PSMB1/P11A: C/G	No subgrupo	0.68 (0.48,0.94)		78/127	550	63/15	939	542
	PSMB1/P11A: G/G	No subgrupo	0.57 (0.34,0.97)		30/37	438	26/43	613	542
20	PSMB1/P193L : C/C	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
	PSMB2/E49X: G/G	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
25	PSMB2/G187 V: G/G	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
	PSMB2/L159F : C/C	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
	PSMB5/L206 M: C/C	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
30	PSMB5/R24C: C/C	No subgrupo	0.78 (0.62,0.99)		147/235	546	127/223	719	542
	PSMB6/A234 D: C/C	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
35	PSMB6/P107A : C/C	No subgrupo	0.79 (0.63,0.98)		167/265	550	150/261	717	542
	PSMB8/G8R: G/G	No subgrupo	0.77 (0.61,0.96)		165/264	537	144/256	719	542
40	PSMB8/R141C : C/C	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
	PSMB8/V182 M: G/G	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		173/276	546	152/266	719	542
45	PSMB9/G9E: G/G	No subgrupo	0.78 (0.63,0.97)		172/274	546	152/265	718	542
	PSMB9/V32): C/C	No subgrupo	0.79 (0.63,0.99)		167/266	546	146/254	717	542
50	PSMB1/A171S : G/G	1 Linea prior de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231
	PSMB1/I208N: T/T	1 Linea prior de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231
55	PSMB1/P11A: C/G	1 Linea prior de terapia	0.56 (0.34,0.95)		32/51	621	27/55	1047	231
	PSMB1/P11A: G/G	1 Linea prior de terapia	0.35 (0.13,0.93)		11/11	443	7/14	700	231
60	PSMB1/P193L : C/C	1 Linea prior de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231

65

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	PSMB2/E49X: G/G	1 Línea prioritaria de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231
	PSMB2/G187 V: G/G	1 Línea prioritaria de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231
10	PSMB2/L159F : C/C	1 Línea prioritaria de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231
	PSMB5/L206 M: C/C	1 Línea prioritaria de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231
15	PSMB6/A234 D: C/C	1 Línea prioritaria de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231
	PSMB6/P107A : C/C	1 Línea prioritaria de terapia	0.70 (0.49,0.99)		70/108	673	60/116	841	231
20	PSMB8/G8R: G/G	1 Línea prioritaria de terapia	0.68 (0.47,0.97)		69/109	673	55/111	852	231
	PSMB8/R141C : C/C	1 Línea prioritaria de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231
25	PSMB8/V182 M: G/G	1 Línea prioritaria de terapia	0.70 (0.50,0.98)		72/113	673	61/118	841	231
	PSMB9/G9E: G/G	1 Línea prioritaria de terapia	0.71 (0.50,1.00)		71/112	673	61/118	841	231
30	PSMB1/A171S : G/G	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
	PSMB1/I208N: T/T	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
	PSMB1/P193L : C/C	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
35	PSMB2/E49X: G/G	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
	PSMB2/G187 V: G/G	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
40	PSMB2/L159F : C/C	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
	PSMB5/L206 M: C/C	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
45	PSMB5/R24C: C/C	5 Líneas prioritarias de terapia	0.16 (0.03,0.79)		6/7	235	4/9	1235	21
	PSMB6/A234 D: C/C	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
50	PSMB6/P107A : C/C	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
	PSMB8/G8R: G/G	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.00)		7/9	235	6/11	939	21
55	PSMB8/R141C : C/C	5 Líneas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	PSMB8/V182 M: G/G	5 Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
	PSMB9/G9E: G/G	5 Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,0.99)		7/9	235	6/12	939	21
10	PSMB9/V32I: C/C	5 Lineas prioritarias de terapia	0.25 (0.07,0.86)		7/8	228	5/11	1235	21
	PSMB1/A171S: G/G	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
15	PSMB1/I208N: T/T	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
	PSMB1/P11A: C/G	Carga alta de tumor	0.63 (0.41,0.96)		49/72	358	38/65	675	296
	PSMB1/P193L: C/C	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
20	PSMB2/E49X: G/G	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
	PSMB2/G187 V: G/G	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
25	PSMB2/L159F: C/C	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
	PSMB5/L206 M: C/C	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
30	PSMB5/R24C: C/T	Carga alta de tumor	0.46 (0.24,0.89)		19/21	317	18/24	536	296
	PSMB6/A234 D: C/C	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
35	PSMB6/P107A: C/C	Carga alta de tumor	0.73 (0.55,0.96)		104/140	380	97/146	518	296
	PSMB6/G8R: G/G	Carga alta de tumor	0.69 (0.52,0.91)		104/140	374	94/145	521	296
40	PSMB6/R141C: C/C	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
	PSMB6/V182 M: G/G	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		108/147	396	98/149	521	296
45	PSMB9/G9E: G/G	Carga alta de tumor	0.72 (0.55,0.95)		107/145	396	98/148	518	296
	PSMB9/V32I: C/C	Carga alta de tumor	0.71 (0.54,0.94)		106/142	396	94/142	521	296
50	PSMB1/A171S: G/G	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		98/165	688	80/166	969	331
55									
60									
65									

ES 2 586 328 T3

5	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evi/N	R Media	Vc-R Evi/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
	PSMB1/P11A: G/G	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.47 (0.23,0.97)		17/20	429	13/25	872	331
10	PSMB1/P193L: C/C	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		98/165	688	80/166	969	331
15	PSMB2/E49X: G/G	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		98/165	688	80/166	969	331
20	PSMB2/G187 V: G/G	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		98/165	688	80/166	969	331
25	PSMB2/L159F: C/C	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		98/165	688	80/166	969	331
30	PSMB5/L206 M: C/C	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		98/165	688	80/166	969	331
35	PSMB5/R24C: C/C	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.70 (0.51,0.97)		81/137	649	68/141	983	331
40	PSMB6/A234 D: C/C	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		98/165	688	80/166	969	331
	PSMB6/P107A: C/C	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.70 (0.52,0.94)		95/159	702	79/162	969	331
45	PSMB8/G8R: G/G	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		91/155	702	74/159	1005	331
50	PSMB8/R141C: C/C	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		98/165	688	80/166	969	331
55	PSMB8/V182 M: G/G	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		98/165	688	80/166	969	331
60	PSMB9/G9E: G/G	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.51,0.93)		97/163	688	80/165	969	331
65									

ES 2 586 328 T3

Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	PSMB9/V32I: C/C	>1 Año desde el último tratamiento antilymphoma	0.68 (0.50,0.91)	96/160	649	76/158	969	331
	PSMB1/A171S: G/G	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
10	PSMB1/I208N: T/T	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
	PSMB1/P11A: C/G	Union Europea	0.56 (0.34,0.92)	34/49	462	29/51	1005	241
15	PSMB1/P193L: C/C	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
	PSMB2/E49X: G/G	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
20	PSMB2/G187 V: G/G	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
	PSMB2/L159F: C/C	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
25	PSMB5/L206 M: C/C	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
	PSMB6/A234 D: C/C	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
30	PSMB8/GBR: G/G	Union Europea	0.71 (0.50,1.00)	70/111	649	62/117	939	241
	PSMB8/R141C: C/C	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
35	PSMB8/V182 M: G/G	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
	PSMB9/G9E: G/G	Union Europea	0.71 (0.51,0.99)	75/119	675	66/122	939	241
40	PSMB1/A171S: G/G	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)	130/198	489	112/194	719	392
	PSMB1/I208N: T/T	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)	130/198	489	112/194	719	392
	PSMB1/P11A: C/G	≤ 65 Años de edad	0.62 (0.42,0.91)	63/96	546	47/86	764	392
45	PSMB1/P11A: G/G	≤ 65 Años de edad	0.40 (0.21,0.78)	21/25	409	16/30	834	392
	PSMB1/P193L: C/C	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)	130/198	489	112/194	719	392
50	PSMB2/E49X: G/G	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)	130/198	489	112/194	719	392
	PSMB2/G187 V: G/G	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)	130/198	489	112/194	719	392
55	PSMB2/L159F: C/C	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)	130/198	489	112/194	719	392
60								
65								

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	PSMB5/L206 M: C/C	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)		130/198	489	112/194	719	392
	PSMB5/R24C: C/C	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.54,0.93)		113/170	489	97/167	719	392
10	PSMB6/A234 D: C/C	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)		130/198	489	112/194	719	392
	PSMB6/P107A: C/C	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.93)		125/189	504	110/190	718	392
15	PSMB8/G8R: G/G	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.55,0.93)		123/189	504	106/186	719	392
	PSMB8/R141C: C/C	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)		130/198	489	112/194	719	392
20	PSMB8/V182 M: G/G	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.92)		130/198	489	112/194	719	392
	PSMB9/G9E: G/G	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.93)		129/196	489	112/193	719	392
25	PSMB9/V32I: C/C	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.56,0.93)		127/192	489	107/186	718	392
	PSMB1/P11A: C/G	Femenino	0.58 (0.36,0.93)		42/75	546	30/66	1103	301
	PSMB8/G8R: G/G	Femenino	0.72 (0.52,0.98)		94/160	649	65/131	939	301
30	PSMB1/P11A: G/G	Masculino	0.50 (0.25,1.01)		17/19	421	15/25	631	241
	PSMB9/R60H: A/G	Masculino	0.43 (0.24,0.76)		22/28	380	30/48	764	241
35	PSMB1/P11A: C/G	Otro	0.07 (0.01,0.81)		2/3	164	6/9	557	27
	PSMB1/P11A: C/G	Blanco	0.68 (0.47,0.97)		67/111	581	54/97	975	473
40	PSMB1/P11A: G/G	Blanco	0.54 (0.31,0.94)		27/32	421	25/39	599	473
	PSMB1/A171S: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
45	PSMB1/I208N: T/T	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
	PSMB1/P193L: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
50	PSMB2/E49X: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
	PSMB2/G187 V: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
55	PSMB2/L159F: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	PSMB5/L206 M: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
	PSMB5/R24C: C/T	Ann Arbor Etapa IV	0.45 (0.20,1.01)		11/15	421	13/28	991	270
10	PSMB6/A234 D: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
	PSMB6/P107A: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.98)		84/124	485	77/140	602	270
15	PSMB8/G8R: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.73 (0.53,1.00)		80/120	457	74/138	602	270
	PSMB8/R141C: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
20	PSMB8/V182 M: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.97)		86/127	457	78/143	639	270
	PSMB9/G9E: G/G	Ann Arbor Etapa IV	0.71 (0.52,0.97)		86/126	457	78/142	602	270
25	PSMB9/V321: C/C	Ann Arbor Etapa IV	0.72 (0.53,0.98)		84/123	457	76/138	639	270



30
35
40
45
50
55
60
65

Apéndice 2, Tabla 2.12: Tiempo hasta la siguiente terapia anti-linfoma por mutación somática y por covariable, revisión IRC. (Todos los grupos informados son significativos ($p \leq 0,05$) y a una frecuencia de ≥ 10 %)

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5									
10	BCL2/A43G: MND	No subgrupo	0.66 (0.49,0.88)		104/161	501	84/154	791	315
	BCL2/C.-11C>T: MND	No subgrupo	0.71 (0.54,0.92)		127/192	501	102/179	719	390
15	BCL2/E29K: MND	No subgrupo	0.64 (0.47,0.86)		98/150	484	77/139	791	318
	BCL2/P46L: MND	No subgrupo	0.70 (0.51,0.95)		86/135	504	77/139	743	314
	BCL2/P46S: MND	No subgrupo	0.73 (0.54,0.98)		92/147	504	84/147	751	310
20	BCL2/P59S: MND	No subgrupo	0.72 (0.53,0.96)		92/145	504	84/147	751	309
	BCL2/Q52P: MND	No subgrupo	0.71 (0.53,0.95)		97/153	501	88/154	751	307
25	BCL2/R106H: MND	No subgrupo	0.66 (0.50,0.88)		108/162	489	84/151	751	372
	NOTCH/G_A1702P: MND	No subgrupo	0.73 (0.55,0.96)		113/175	501	93/161	726	337
30	NOTCH/I1681N: MND	No subgrupo	0.73 (0.56,0.97)		113/175	501	94/162	719	337
	NOTCH/L1679P: MND	No subgrupo	0.73 (0.56,0.97)		113/175	501	94/162	719	337
	NOTCH/L1679Q: MND	No subgrupo	0.73 (0.56,0.97)		113/175	501	94/162	719	337
35	NOTCH/L2458V: MND	No subgrupo	0.75 (0.56,0.99)		104/162	501	92/157	719	319
	NOTCH/P2513L: MND	No subgrupo	0.69 (0.50,0.95)		90/140	501	67/123	791	361
40	NOTCH/P2515FS4: MND	No subgrupo	0.70 (0.53,0.92)		114/176	501	92/166	751	344
	NOTCH/Q2441X: MND	No subgrupo	0.75 (0.57,1.00)		103/161	501	92/155	719	319
45	NOTCH/Q2460X: MND	No subgrupo	0.72 (0.53,0.96)		98/151	489	82/143	726	324
	NOTCH/X26DEL: MND	No subgrupo	0.74 (0.57,0.97)		112/175	505	102/178	744	361
50	NOTCH/X26INS: MND	No subgrupo	0.74 (0.56,0.96)		114/179	505	103/180	744	361
	NOTCH/X28DEL: MND	No subgrupo	0.72 (0.56,0.93)		128/194	503	109/189	719	400
55	NOTCH/X28INS: MND	No subgrupo	0.70 (0.55,0.90)		132/198	501	112/195	719	401
60	BCL2/A43G: MND	1 Línea prioritaira de terapia	0.54 (0.34,0.86)		46/72	550	30/67	991	139
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	BCL2/C.-11C>T: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.61 (0.40,0.92)		57/86	568	38/78	988	170
	BCL2/E29K: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.54 (0.34,0.88)		41/64	546	29/62	991	139
10	BCL2/P46L: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.59 (0.37,0.97)		37/58	589	30/63	991	140
	BCL2/P46S: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.61 (0.38,0.97)		40/64	550	33/68	991	138
15	BCL2/P59S: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.62 (0.39,0.99)		41/66	573	32/66	988	138
	BCL2/Q52P: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.62 (0.39,0.97)		42/67	550	35/71	988	138
20	BCL2/R106H: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.58 (0.37,0.90)		49/73	550	33/68	991	162
	NOTCH/P2515FS4: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.62 (0.40,0.97)		48/75	573	35/72	988	149
25	NOTCH/X28DEL: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.67 (0.45,1.00)		56/85	568	44/84	756	177
	NOTCH/X28INS: MND	1 Linea prioritaira de terapia	0.63 (0.42,0.93)		56/84	568	45/88	841	178
30	BCL2/C.-11C>T: MND	5 Lineas prioritairas de terapia	0.17 (0.03,1.05)		3/3	221	3/7	939	11
	NOTCH/X28DEL: MND	5 Lineas prioritairas de terapia	0.20 (0.04,1.12)		4/4	342	3/7	939	11
	BCL2/A43G: MND	No carga alta de tumor	0.61 (0.37,0.98)		42/78	774	27/64	-	142
35	BCL2/R106H: MND	No carga alta de tumor	0.60 (0.37,0.98)		46/79	690	26/58	1185	163
	NOTCH/P2513L: MD	No carga alta de tumor	0.44 (0.19,0.99)		17/26	593	9/21	-	163
40	NOTCH/X28INS: MND	No carga alta de tumor	0.63 (0.41,0.96)		55/98	734	37/82	1107	184
	BCL2/A43G: MND	No carga alta de tumor	0.60 (0.42,0.86)		62/83	380	57/90	534	173
45	BCL2/C.-11C>T: MND	Carga alta de tumor	0.65 (0.47,0.90)		76/101	380	69/107	484	217
	BCL2/E29K: MND	Carga alta de tumor	0.56 (0.38,0.81)		60/79	374	52/82	542	174
50	BCL2/P46L: MND	Carga alta de tumor	0.57 (0.38,0.84)		51/67	374	51/83	534	173
	BCL2/P46S: MND	Carga alta de tumor	0.63 (0.43,0.92)		52/73	374	56/89	488	170
55	BCL2/P59L: MND	Carga alta de tumor	0.66 (0.44,0.97)		52/72	396	50/80	455	172
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	BCL2/P59S: MND	Carga alta de tumor	0.62 (0.42,0.90)		53/73	396	54/87	534	170
	BCL2/Q52P: MND	Carga alta de tumor	0.62 (0.42,0.89)		55/76	374	58/92	534	168
10	BCL2/R106H: MND	Carga alta de tumor	0.59 (0.41,0.84)		62/83	380	58/93	542	209
	NOTCH/F1593S: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,1.00)		55/77	410	60/91	488	168
15	NOTCH/G_A1702P: MND	Carga alta de tumor	0.62 (0.44,0.88)		67/90	374	62/96	534	187
	NOTCH/I1681N: MND	Carga alta de tumor	0.63 (0.45,0.89)		67/90	374	63/97	534	187
	NOTCH/L1586P: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,1.00)		55/77	410	60/91	488	168
20	NOTCH/L1586Q: MND	Carga alta de tumor	0.65 (0.45,0.94)		56/78	396	60/94	534	172
	NOTCH/L1594P: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,1.00)		55/77	410	60/91	488	168
25	NOTCH/L1597H: MND	Carga alta de tumor	0.65 (0.45,0.94)		56/78	396	60/94	534	172
	NOTCH/L1597_S1598I: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,1.00)		55/77	410	60/91	488	168
30	NOTCH/L1601P: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.47,0.98)		55/77	410	59/90	488	168
	NOTCH/L1679P: MND	Carga alta de tumor	0.63 (0.45,0.87)		67/90	374	63/97	534	187
	NOTCH/L1679Q: MND	Carga alta de tumor	0.63 (0.45,0.89)		67/90	374	63/97	534	187
35	NOTCH/L2458V: MND	Carga alta de tumor	0.64 (0.45,0.91)		61/83	380	61/95	534	178
	NOTCH/P2513L: MND	Carga alta de tumor	0.54 (0.36,0.80)		58/76	380	43/71	542	198
40	NOTCH/P2515FS4: MND	Carga alta de tumor	0.61 (0.43,0.87)		67/90	380	61/98	534	189
	NOTCH/Q2441X: MND	Carga alta de tumor	0.64 (0.45,0.91)		61/83	380	61/95	534	178
45	NOTCH/Q2460X: MND	Carga alta de tumor	0.61 (0.42,0.88)		59/79	380	54/87	542	181
	NOTCH/R1599>QS: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,1.00)		55/77	410	60/91	488	168
50	NOTCH/R1599P: MND	Carga alta de tumor	0.65 (0.45,0.94)		56/78	396	60/94	534	172
	NOTCH/V1579DEL: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,1.00)		55/77	410	60/91	488	168
55									
60									
65									

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	NOTCH/V1579E: MND	Carga alta de tumor	0.65 (0.45,0.94)		56/78	396	60/94	534	172
	NOTCH/V1579G: MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.48,1.00)		55/77	410	60/91	488	168
10	NOTCH/X26DEL: MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.47,0.94)		63/88	396	68/107	518	198
	NOTCH/X28INS: MND	Carga alta de tumor	0.66 (0.47,0.93)		64/89	396	68/107	518	198
	NOTCH/X28DEL: MND	Carga alta de tumor	0.64 (0.46,0.89)		74/99	374	72/111	488	216
15	NOTCH/X28INS: MND	Carga alta de tumor	0.64 (0.47,0.88)		77/100	343	75/113	474	217
	BCL2/P59L: MD	Puntuación FLIPI alta	0.18 (0.03,1.06)		4/6	211	6/7	658	125
20	BCL2/A43G: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.60 (0.36,1.00)		34/53	504	26/52	939	105
	BCL2/C.-11C>T: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.59 (0.38,0.93)		44/66	504	33/63	939	136
25	BCL2/P46S: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.59 (0.35,1.00)		31/50	505	26/52	988	105
	BCL2/P59S: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.60 (0.35,1.00)		31/48	505	27/52	939	105
	BCL2/Q52P: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.60 (0.36,0.99)		32/51	505	28/54	988	105
30	BCL2/R106H: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.51 (0.31,0.82)		40/55	501	28/54	988	130
	NOTCH/X28DEL: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.65 (0.42,1.00)		44/65	505	38/70	756	143
35	BCL2/E29K: MND	Terapia no prior Rituximab	0.65 (0.43,0.97)		57/93	534	41/76	883	186
	BCL2/P59L: MD	Terapia no prior Rituximab	0.15 (0.03,0.80)		3/5	211	7/13	947	178
40	BCL2/A43G: MND	Terapia no prior Rituximab	0.59 (0.38,0.92)		44/63	428	37/69	719	132
	BCL2/C.-11C>T: MND	Terapia no prior Rituximab	0.58 (0.39,0.86)		57/78	396	43/77	718	165
	BCL2/E29K: MND	Terapia no prior Rituximab	0.59 (0.37,0.92)		41/57	428	36/63	719	132
45	BCL2/P59S: MND	Terapia no prior Rituximab	0.60 (0.38,0.95)		39/56	450	37/69	719	133
	BCL2/R106H: MND	Terapia no prior Rituximab	0.54 (0.36,0.83)		50/67	421	39/72	719	159
50	NOTCH/G_A1702P: MND	Terapia no prior Rituximab	0.60 (0.40,0.91)		51/72	434	41/74	719	147
	NOTCH/I1681N: MND	Terapia no prior Rituximab	0.61 (0.41,0.93)		51/72	434	42/75	719	147
55									
60									
65									

ES 2 586 328 T3

Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total	
5	NOTCH/L1586Q: MND	Terapia no prior Rituximab	0.63 (0.41,0.97)		44/63	443	41/73	719	136
	NOTCH/L1597H: MND	Terapia no prior Rituximab	0.63 (0.41,0.97)		44/63	443	41/73	719	136
10	NOTCH/L1679P: MND	Terapia no prior Rituximab	0.61 (0.41,0.93)		51/72	434	42/75	719	147
	NOTCH/L1679Q: MND	Terapia no prior Rituximab	0.61 (0.41,0.93)		51/72	434	42/75	719	147
15	NOTCH/L2458V: MND	Terapia no prior Rituximab	0.61 (0.40,0.93)		47/66	443	42/75	719	141
	NOTCH/P2513L: MND	Terapia no prior Rituximab	0.57 (0.35,0.95)		39/57	450	25/51	751	154
20	NOTCH/P2515FS4: MND	Terapia no prior Rituximab	0.61 (0.41,0.92)		51/72	434	42/77	719	149
	NOTCH/Q2441X: MND	Terapia no prior Rituximab	0.61 (0.40,0.93)		47/66	443	42/73	719	141
	NOTCH/Q2460X: MND	Terapia no prior Rituximab	0.58 (0.37,0.90)		45/62	434	36/66	719	143
25	NOTCH/R1599P: MND	Terapia no prior Rituximab	0.63 (0.41,0.97)		44/63	443	41/73	719	136
	NOTCH/V1579E: MND	Terapia no prior Rituximab	0.63 (0.41,0.97)		44/63	443	41/73	719	136
30	NOTCH/X26DEL: MND	Terapia no prior Rituximab	0.65 (0.44,0.98)		50/70	434	46/82	718	158
	NOTCH/X26INS: MND	Terapia no prior Rituximab	0.64 (0.43,0.94)		52/74	434	47/84	719	158
35	NOTCH/X28DEL: MND	Terapia no prior Rituximab	0.61 (0.42,0.89)		60/83	427	49/86	672	175
	NOTCH/X28INS: MND	Terapia no prior Rituximab	0.60 (0.41,0.87)		62/86	427	50/88	672	175
40	BCL2/A43G: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.63 (0.43,0.94)		57/91	589	44/94	878	185
45	BCL2/C.-11C>T: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.62 (0.44,0.88)		73/112	560	55/112	878	233
50	BCL2/E29K: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.59 (0.39,0.90)		52/82	550	39/83	883	185
55									
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	BCL2/R106H: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.57 (0.39,0.83)		65/96	534	45/94	878	217
10	NOTCH/P2513L: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.60 (0.39,0.92)		50/78	560	37/81	878	213
15	NOTCH/P2515FS4: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.65 (0.44,0.94)		64/102	593	48/102	878	205
	NOTCH/Q2460X: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.66 (0.44,0.99)		53/84	573	43/86	841	185
20	NOTCH/X26INS: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.69 (0.48,1.00)		62/102	643	54/110	883	212
25	NOTCH/X28DEL: MND	>1 Año desde el ultimo tratamiento antilymphoma	0.70 (0.49,0.99)		70/112	589	58/116	872	236
	BCL2/P46L: MND	Femenino	0.61 (0.39,0.96)		51/86	535	31/68	1185	180
	BCL2/P59S: MND	Femenino	0.65 (0.43,1.00)		57/97	533	36/73	947	178
30	BCL2/R106H: MND	Femenino	0.65 (0.42,0.99)		58/96	534	35/70	883	203
	BCL2/A43G: MND	Masculino	0.55 (0.36,0.82)		45/59	343	47/76	743	135
35	BCL2/C.-11C>T: MND	Masculino	0.62 (0.43,0.90)		57/77	380	58/93	651	182
	BCL2/E29K: MND	Masculino	0.51 (0.33,0.77)		43/55	337	43/68	743	138
40	BCL2/P46L: MD	Masculino	0.11 (0.02,0.63)		4/4	382	6/10	878	134
	BCL2/P46S: MND	Masculino	0.64 (0.42,0.99)		38/52	396	49/75	695	133
45	BCL2/Q52P: MND	Masculino	0.62 (0.41,0.95)		39/53	396	50/78	695	131
	BCL2/R106H: MND	Masculino	0.61 (0.41,0.90)		50/66	396	49/81	695	169
50	NOTCH/G_A1702P: MND	Masculino	0.60 (0.40,0.89)		47/63	337	51/81	726	145
55									
60									
65									

ES 2 586 328 T3

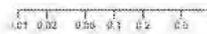
	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	NOTCH/11681N: MND	Masculino	0.61 (0.41,0.90)		47/63	337	52/82	695	145
	NOTCH/L1586Q: MND	Masculino	0.65 (0.43,0.98)		41/56	396	51/79	695	135
10	NOTCH/L1597H: MND	Masculino	0.65 (0.43,0.98)		41/56	396	51/79	695	135
	NOTCH/L1679P: MND	Masculino	0.61 (0.41,0.90)		47/63	337	52/82	695	145
	NOTCH/L1679Q: MND	Masculino	0.61 (0.41,0.90)		47/63	337	52/82	695	145
15	NOTCH/L2458V: MND	Masculino	0.60 (0.40,0.91)		44/59	337	51/80	695	139
	NOTCH/P2513L: MND	Masculino	0.52 (0.33,0.82)		41/54	343	37/63	791	155
20	NOTCH/P2515FS4: MND	Masculino	0.57 (0.38,0.85)		47/62	380	51/84	743	148
	NOTCH/Q2441X: MND	Masculino	0.61 (0.40,0.91)		44/59	337	51/79	695	139
25	NOTCH/Q2460X: MD	Masculino	0.14 (0.03,0.71)		3/3	127	8/12	645	142
	NOTCH/Q2460X: MND	Masculino	0.60 (0.39,0.93)		42/57	343	43/70	726	142
	NOTCH/R1599P: MND	Masculino	0.65 (0.43,0.98)		41/56	396	51/79	695	135
30	NOTCH/V1579E: MND	Masculino	0.65 (0.43,0.98)		41/56	396	51/79	695	135
	NOTCH/X26DEL: MND	Masculino	0.58 (0.39,0.85)		49/65	396	58/95	726	162
35	NOTCH/X26INS: MND	Masculino	0.56 (0.38,0.82)		50/66	396	58/95	743	162
	NOTCH/X28DEL: MND	Masculino	0.63 (0.44,0.91)		56/75	396	61/97	695	180
40	NOTCH/X28INS: MND	Masculino	0.62 (0.44,0.89)		59/78	396	63/100	651	181
	BCL2/A43G: MND	Blanco	0.67 (0.49,0.91)		89/140	504	76/139	834	279
45	BCL2/C.-11C>T: MND	Blanco	0.70 (0.53,0.93)		110/168	504	90/158	726	342
	BCL2/E29K: MND	Blanco	0.63 (0.46,0.87)		83/129	485	70/127	834	282
50	BCL2/P46L: MND	Blanco	0.68 (0.49,0.95)		74/117	505	68/125	791	279
	BCL2/P46S: MND	Blanco	0.70 (0.51,0.96)		81/130	505	74/131	834	275
55	BCL2/P59L: MND	Blanco	0.72 (0.52,0.99)		80/129	533	69/123	791	278
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	BCL2/P59S: MND	Blanco	0.68 (0.50,0.94)		81/128	505	73/130	834	274
	BCL2/Q52P: MND	Blanco	0.69 (0.50,0.94)		85/135	504	77/137	834	272
10	BCL2/R106H: MND	Blanco	0.68 (0.50,0.92)		93/140	501	77/135	743	327
	NOTCH/G_A1702P: MND	Blanco	0.72 (0.54,0.97)		97/152	504	82/143	743	295
15	NOTCH/I1681N: MND	Blanco	0.72 (0.54,0.97)		97/152	504	82/143	743	295
	NOTCH/L1679P: MND	Blanco	0.72 (0.54,0.97)		97/152	504	82/143	743	295
	NOTCH/L1679Q: MND	Blanco	0.72 (0.54,0.97)		97/152	504	82/143	743	295
20	NOTCH/L2458V: MND	Blanco	0.73 (0.54,0.99)		89/140	504	81/139	743	279
	NOTCH/P2513L: MND	Blanco	0.67 (0.48,0.94)		78/122	504	59/108	841	319
25	NOTCH/P2515FS4: MND	Blanco	0.68 (0.50,0.91)		99/154	505	81/148	834	304
	NOTCH/Q2441X: MND	Blanco	0.74 (0.54,1.00)		88/139	501	81/137	726	279
30	NOTCH/Q2460X: MND	Blanco	0.70 (0.51,0.96)		85/131	501	73/127	743	284
	NOTCH/X26DEL: MND	Blanco	0.73 (0.55,0.97)		99/155	505	91/158	751	321
35	NOTCH/X26INS: MND	Blanco	0.72 (0.54,0.96)		101/159	533	92/160	751	321
	NOTCH/X28DEL: MND	Blanco	0.73 (0.55,0.95)		111/169	504	98/167	726	351
	NOTCH/X28INS: MND	Blanco	0.70 (0.53,0.92)		115/174	504	99/171	743	352
40	BCL2/A43G: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.60 (0.40,0.91)		48/71	450	42/83	658	154
	BCL2/C.-11C>T: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.44,0.93)		60/84	450	54/100	639	193
45	BCL2/E29K: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.59 (0.38,0.91)		46/67	450	37/73	651	154
	BCL2/P46L: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.39,0.99)		35/52	449	38/74	651	148
50	BCL2/P59L: MD	Ann Arbor Etapa IV	0.17 (0.03,0.88)		3/5	182	8/12	725	149
	BCL2/R106H: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.59 (0.39,0.89)		50/72	449	42/83	651	186
55									
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	NOTCH/G_A1702P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.61 (0.41,0.90)		52/75	428	47/87	649	163
	NOTCH/I1681N: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.42,0.92)		52/75	428	48/88	649	163
10	NOTCH/L1679P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.42,0.92)		52/75	428	48/88	649	163
	NOTCH/L1679Q: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.42,0.92)		52/75	428	48/88	649	163
15	NOTCH/L2458V: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.63 (0.42,0.95)		46/68	434	46/86	651	154
	NOTCH/P2513L: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.55 (0.35,0.87)		42/61	449	34/69	791	176
20	NOTCH/P2515FS4: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.59 (0.39,0.87)		51/74	434	46/91	658	167
	NOTCH/Q2441X: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.63 (0.42,0.95)		46/68	434	46/85	651	154
	NOTCH/Q2460X: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.61 (0.39,0.93)		43/64	449	41/79	658	156
25	NOTCH/X26DEL: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.63 (0.43,0.93)		53/76	457	54/101	651	180
	NOTCH/X28INS: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.63 (0.43,0.91)		54/79	450	54/101	651	180
30	NOTCH/X28DEL: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.63 (0.44,0.91)		61/85	449	56/103	644	195
	NOTCH/X28INS: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.60 (0.42,0.86)		64/87	434	57/105	644	196



Apéndice 2, Tabla 2.13: Intervalo sin tratamiento por expresión de proteínas y por covariable, revisión IRC. (Todos los grupos informados son significativos ($p \leq 0,05$) y a una frecuencia de ≥ 10 %)

5	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (log scale)		R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
			HR (95% CI)						
10	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	No Subgrupo	0.42 (0.23,0.75)		30/44	269	19/41	863	442
10	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	No Subgrupo	0.56 (0.34,0.90)		40/60	307	29/51	671	387
15	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:0-25	No Subgrupo	0.49 (0.27,0.89)		26/39	234	20/41	924	384
15	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA:>90%	No Subgrupo	0.77 (0.60,1.00)		129/204	363	108/186	581	470
20	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVA AR:>75	1 Linea prioritaria de terapia	0.45 (0.20,1.01)		15/18	297	10/16	587	174
20	P27% NUCLEO POSITIVO:0-20	1 Linea prioritaria de terapia	0.40 (0.16,1.01)		19/26	293	6/16	883	204
25	P65% TINCION NUCLEAR:0	1 Linea prioritaria de terapia	0.66 (0.43,0.99)		54/79	406	39/73	673	203
25	P65% SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA:>90%	1 Linea prioritaria de terapia	0.63 (0.43,0.93)		59/89	409	47/88	673	203
30	P65 INTENSIDAD DE LA SEÑAL CITOPLASMICA: $\geq 2+$	1 Linea prioritaria de terapia	0.66 (0.45,0.98)		54/85	427	47/91	673	203
30	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	2Lineas prioritarias de terapia	0.20 (0.04,1.02)		6/8	80	2/7	844	111
30	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVA AR:0-25	2Lineas prioritarias de terapia	0.09 (0.01,0.81)		6/8	64	1/7	-	98
35	P65% TINCION NUCLEAR: $\leq 5\%$	2Lineas prioritarias de terapia	0.32 (0.11,0.96)		7/9	85	7/12	542	125
40	P27% NUCLEO POSITIVO:60-70	3Lineas prioritarias de terapia	8.31 (0.95,72.50)		1/6	-	5/5	65	74
40	P27 INTENSIDAD DE LA SEÑAL : $\geq 2+$	5Lineas prioritarias de terapia	0.22 (0.04,1.13)		5/6	88	3/8	778	16
45	P65% TINCION NUCLEAR: $\leq 5\%$	2Lineas prioritarias de terapia	0.13 (0.01,1.34)		3/3	95	2/4	1058	16
45	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	No alta carga de tumor	0.23 (0.07,0.80)		8/14	411	5/19	-	204
45	CD68 POSITIVO GLOBAL:51-75	No alta carga de tumor	2.33 (1.00,5.41)		10/25	-	12/18	349	204
50	CD68 FOLICULAR POSITIVO:0-25	No alta carga de tumor	0.40 (0.18,0.91)		14/22	432	12/25	1058	182
50	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:0-25	No alta carga de tumor	0.23 (0.07,0.78)		8/13	361	5/16	1058	182
55	P27% NUCLEO POSITIVO:30-50	No alta carga de tumor	0.49 (0.24,1.01)		17/22	280	13/25	483	248
55	P27 INTENSIDAD DE LA SEÑAL: $\leq 1+$	No alta carga de tumor	0.45 (0.20,1.00)		16/18	122	11/17	818	248
60	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	Puntuacion FLIPI intermedia	0.27 (0.08,0.98)		7/11	343	5/15	1058	159

60

65

ES 2 586 328 T3

Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)		HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
		HR	CI						
5	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:0-25	Puntuacion FLIPI intermedia	0.27 (0.08,0.95)		7/13	361	5/17	1058	139
	CD68 POSITIVO GLOBAL: 0-25	Puntuacion FLIPI baja	0.32 (0.10,1.01)		8/10	281	5/11	907	102
10	CD68 POSITIVO GLOBAL: 0-25	Terapia no prior Rituximab	0.38 (0.15,0.99)		12/19	393	7/21	942	241
	CD68FOLICULAR POSITIVO:0-25	Terapia no prior Rituximab	0.41 (0.19,0.87)		23/36	344	10/25	942	210
15	CD68POSITIVO PERIFOLICULAR AR:0-25	Terapia no prior Rituximab	0.33 (0.12,0.97)		12/18	393	5/15	-	208
	20S% TINCION NUCLEAR:60-70	Terapia no prior Rituximab	0.40 (0.16,1.02)		17/21	190	6/12	907	212
20	CD68 POSITIVO GLOBAL: 0-25	Terapia no prior Rituximab	0.42 (0.20,0.90)		18/25	115	12/20	671	201
	P27 INTENSIDAD DE LA SEÑAL: ≥ 2+	Terapia no prior Rituximab	0.67 (0.46,0.98)		60/88	272	48/85	554	210
25	P65% TINCION NUCLEAR: ≤ 5%	Terapia no prior Rituximab	0.31 (0.14,0.67)		16/21	93	13/27	818	215
	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	>1Año desde el último tratamiento antilphoma	0.27 (0.12,0.63)		17/26	269	9/28	1058	269
30	CD68FOLICULAR POSITIVO:0-25	>1Año desde el último tratamiento antilphoma	0.50 (0.26,0.97)		22/34	409	16/33	907	235
	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:0-25	>1Año desde el último tratamiento antilphoma	0.42 (0.19,0.92)		15/24	393	11/27	1058	234
35	20S% INTENCIDAD DE LA SEÑAL CITPLASMICA: ≥3+	Union Europea	0.59 (0.35,0.99)		34/52	393	25/52	907	214
	CD68 POSITIVO GLOBAL: 0-25	Union Europea	0.41 (0.18,0.92)		14/22	234	11/25	942	211
40	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:>75	Union Europea	0.37 (0.14,1.00)		13/17	533	7/14	1023	185
	CD68 POSITIVO GLOBAL: 0-25	≤ 65 Años de edad	0.39 (0.20,0.76)		24/34	234	15/32	844	329
45	CD68FOLICULAR POSITIVO:0-25	≤ 65 Años de edad	0.46 (0.27,0.78)		33/46	190	24/41	603	292
	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:0-25	≤ 65 Años de edad	0.50 (0.24,0.1)		20/31	143	13/29	907	289
50	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:0-25	≤ 65 Años de edad	0.46 (0.22,0.94)		19/23	297	13/23	587	289
	P27 NUCLEO POSITIVO: 0-20	≤ 65 Años de edad	0.53 (0.29,0.97)		26/34	187	19/32	671	344
55									
60									
65									

ES 2 586 328 T3

Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Ev/N	R Media	Vc-R Ev/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	P65% TINCION NUCLEAR: ≤5%	0.54 (0.29,1.00)		19/29	234	22/43	818	349
	P65% SEÑAL POSITIVA CITOPLASMICA :>90%	0.73 (0.55,0.97)		103/154	343	84/142	557	349
10	P65 INTENSIDAD DE LA SEÑAL CITOPLASMICA ≥2+	0.74 (0.55,0.99)		101/152	343	82/139	554	349
	20S% TINCION NUCLEAR:0-20	0.55 (0.32,0.97)		35/61	427	19/49	-	259
15	CD68 POSITIVO GLOBAL: 0-25	0.28 (0.10,0.76)		16/26	293	5/18	942	242
	CD68FOLICULAR POSITIVO:0-25	0.46 (0.22,0.98)		23/37	307	10/22	942	217
20	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:0-25	0.28 (0.10,0.77)		19/28	234	5/17	942	215
	20S% TINCION NUCLEAR:60-70	0.43 (0.20,0.95)		14/16	110	12/20	390	204
25	CD68 POSITIVO GLOBAL:>75	0.25 (0.07,0.87)		8/9	272	4/11	-	200
	CD68 POSITIVO FOLICULAR:0-25	0.13 (0.02,1.17)		5/6	148	2/6	-	30
30	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:26-50	0.14 (0.01,1.31)		4/4	217	4/5	495	22
	CD68 POSITIVO GLOBAL: 0-25	0.38 (0.20,0.73)		24/35	289	16/35	907	385
35	CD68 POSITIVO FOLICULAR: 0-25	0.59 (0.35,1.00)		32/48	307	25/42	871	335
	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:0-25	0.43 (0.23,0.83)		19/27	361	19/39	924	332
40	P65% SEÑAL POSITIVA CITOPLASMICA :>90%	0.76 (0.58,1.00)		113/179	363	95/162	587	406
	CD68 POSITIVO GLOBAL: 0-25	0.36 (0.14,0.92)		12/16	135	9/12	745	144
45	CD68 POSITIVO FOLICULAR: 0-25	0.44 (0.21,0.90)		19/24	190	13/18	803	135
	P27 NUCLEO POSITIVO: 0-20	0.42 (0.17,1.00)		14/16	275	12/15	449	149
50	P65 INTENSIDAD DE LA SEÑAL CITOPLASMICA : ≤1+	0.38 (0.14,1.02)		10/11	119	7/11	871	151
	CD68 POSITIVO GLOBAL:0-25	0.39 (0.16,0.97)		15/22	293	8/23	883	222
55	CD68 PERIFOLICULAR POSITIVO AR:0-25	0.37 (0.14,0.96)		11/15	234	8/22	924	183



Apéndice 2, Tabla 2.14: Intervalo sin tratamiento por variante genética de la línea germinal y por covariable, revisión IRC. (Todos los grupos informados son significativos ($p \leq 0,05$) y a una frecuencia de $\geq 10\%$)

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5									
10	PSMB1/A171S : G/G	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
	PSMB1/I208N : T/T	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
	PSMB1/P11A : C/G	No subgrupo	0.69 (0.50,0.97)		78/127	409	63/115	778	542
15	PSMB1/P193L : C/C	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
	PSMB2/E49X : G/G	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
20	PSMB2/G187 V : G/G	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
	PSMB2/L159F : C/C	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
25	PSMB5/L206 M : C/C	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
	PSMB6/A234 D : C/C	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
30	PSMB8/G8R : G/G	No subgrupo	0.79 (0.63,0.99)		165/264	396	144/256	581	542
	PSMB8/R141C : C/C	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
35	PSMB8/V182 M : G/G	No subgrupo	0.80 (0.65,1.00)		173/276	406	152/266	581	542
	PSMB1/P11A : C/G	1Linea prioritaria de terapia	0.58 (0.35,0.97)		32/51	480	27/55	883	231
40	PSMB1/P11A : G/G	1Linea prioritaria de terapia	0.37 (0.14,0.98)		11/11	302	7/14	522	231
	PSMB8/G8R : G/G	1Linea prioritaria de terapia	0.70 (0.49,0.99)		69/109	533	55/111	690	231
45	PSMB1/A171S : G/G	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
	PSMB1/I208N : T/T	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
	PSMB1/P193L : C/C	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
50	PSMB2/E49X : G/G	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
	PSMB2/G187 V : G/G	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
55	PSMB2/L159F : C/C	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
	PSMB5/L206 M : C/C	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
60									
65									

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	PSMB5/R24C: C/C	5Lineas prioritarias de terapia	0.17 (0.03,0.86)		6/7	95	4/9	1058	21
10	PSMB6/A234 D: C/C	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
	PSMB6/P107A: C/C	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
15	PSMB8/G8R: G/G	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/11	778	21
	PSMB8/R141C: C/C	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
20	PSMB8/V182 M: G/G	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
	PSMB9/G9E: G/G	5Lineas prioritarias de terapia	0.29 (0.08,1.01)		7/9	95	6/12	778	21
25	PSMB9/V32I: C/C	5Lineas prioritarias de terapia	0.25 (0.07,0.87)		7/8	88	5/11	1058	21
	PSMB1/A171S: G/G	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296
	PSMB1/I208N: T/T	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296
30	PSMB1/P11A: C/G	Carga alta de tumor	0.65 (0.42,1.00)		49/72	218	38/65	499	296
	PSMB1/P193L: C/C	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296
35	PSMB2/E49X: G/G	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296
	PSMB2/G187 V: G/G	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296
40	PSMB2/L159F: C/C	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296
	PSMB5/L206 M: C/C	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296
45	PSMB5/R24C: C/T	Carga alta de tumor	0.48 (0.25,0.93)		19/21	148	18/24	391	296
	PSMB6/A234 D: C/C	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296
50	PSMB6/P107A: C/C	Carga alta de tumor	0.76 (0.57,1.00)		104/140	234	97/146	365	296
	PSMB8/G8R: G/G	Carga alta de tumor	0.71 (0.54,0.94)		104/140	218	94/145	390	296
55	PSMB8/R141C: C/C	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296
	PSMB8/V182 M: G/G	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)		108/147	234	98/149	366	296

60

65

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	PSMB9/G9E: G/G	Carga alta de tumor	0.75 (0.57,0.99)	•	107/145	234	98/148	365	296
	PSMB9/V32I: C/C	Carga alta de tumor	0.74 (0.56,0.98)	•	106/142	234	94/142	366	296
10	PSMB1/A171S: G/G	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.71 (0.53,0.95)	•	98/165	547	80/166	800	331
15	PSMB1/I208N: T/T	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.71 (0.53,0.95)	•	98/165	547	80/166	800	331
	PSMB1/P193L: C/C	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.71 (0.53,0.95)	•	98/165	547	80/166	800	331
20	PSMB2/E49X: G/G	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.71 (0.53,0.95)	•	98/165	547	80/166	800	331
25	PSMB2/G187 V: G/G	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.71 (0.53,0.95)	•	98/165	547	80/166	800	331
30	PSMB2/L159F: C/C	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.71 (0.53,0.95)	•	98/165	547	80/166	800	331
35	PSMB5/L206 M: C/C	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.71 (0.53,0.95)	•	98/165	547	80/166	800	331
40	PSMB5/R24C: C/C	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.72 (0.52,1.00)	•	81/137	507	68/141	843	331
45	PSMB6/A234 D: C/C	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.71 (0.53,0.95)	•	98/165	547	80/166	800	331
50	PSMB6/P107A: C/C	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.72 (0.53,0.97)	•	95/159	561	79/162	800	331
55	PSMB6/G8R: G/G	>1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.71 (0.52,0.96)	•	91/155	562	74/159	843	331
60									
65									

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	PSMB9/G9E: G/G	≤ 65 Años de edad	0.74 (0.57,0.95)		129/196	344	112/193	557	392
10	PSMB9/V32I: C/C	≤ 65 Años de edad	0.74 (0.57,0.96)		127/192	344	107/186	554	392
15	PSMB1/P11A: C/G	Femenino	0.59 (0.37,0.95)		42/75	406	30/66	924	301
15	PSMB9/R60H: A/G	Masculino	0.45 (0.25,0.79)		22/28	234	30/48	603	241
20	PSMB1/P11A: C/G	Otro	0.09 (0.01,1.06)		2/3	76	6/9	394	27
20	PSMB1/P11A: C/G	Blanco	0.69 (0.48,0.99)		67/111	432	54/97	818	473
20	PSMB1/P11A: G/G	Blanco	0.57 (0.33,0.98)		27/32	272	25/39	449	473
25	PSMB1/P11A: C/G	Ann Arbor Etapa III	0.53 (0.28,0.98)		29/44	206	16/28	818	172



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Apéndice 2, Tabla 2.15: Intervalo sin tratamiento por mutación somática y por covariable, revisión IRC. (Todos los grupos informados son significativos ($p \leq 0,05$) y a una frecuencia de $\geq 10\%$)

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	BCL2/A43G: MND	No subgrupo	0.67 (0.50,0.9 0)		104/161	344	84/154	649	315
10	BCL2/C.-11C>T: MND	No subgrupo	0.72 (0.56,0.9 4)		127/192	361	102/179	587	390
	BCL2/E29K: MND	No subgrupo	0.65 (0.48,0.8 7)		98/150	343	77/139	649	318
15	BCL2/P46L: MND	No subgrupo	0.72 (0.53,0.9 8)		86/135	362	77/139	595	314
	BCL2/P59S: MND	No subgrupo	0.73 (0.54,0.9 9)		92/145	362	84/147	629	309
20	BCL2/Q52P: MND	No subgrupo	0.73 (0.55,0.9 7)		97/153	361	88/154	629	307
	BCL2/R106H: MND	No subgrupo	0.68 (0.51,0.9 0)		108/162	344	84/151	629	372
25	NOTCH/G_A170 2P: MND	No subgrupo	0.74 (0.57,0.9 8)		113/175	361	93/161	589	337
	NOTCH/I1681N: MND	No subgrupo	0.75 (0.57,0.9 9)		113/175	361	94/162	587	337
	NOTCH/L1679P: MND	No subgrupo	0.75 (0.57,0.9 9)		113/175	361	94/162	587	337
30	NOTCH/L 1679Q: MND	No subgrupo	0.75 (0.57,0.9 9)		113/175	361	94/162	587	337
	NOTCH/P2513L: MND	No subgrupo	0.71 (0.52,0.9 7)		90/140	360	67/123	649	361
35	NOTCH/P2515FS 4: MND	No subgrupo	0.71 (0.54,0.9 4)		114/176	361	92/166	629	344
	NOTCH/Q2460X: MND	No subgrupo	0.74 (0.55,0.9 9)		98/151	344	82/143	589	324
40	NOTCH/X26DEL: MND	No subgrupo	0.76 (0.58,0.9 9)		112/175	363	102/178	595	361
	NOTCH/X26INS: MND	No subgrupo	0.75 (0.58,0.9 9)		114/179	363	103/180	595	361
45	NOTCH/X28DEL: MND	No subgrupo	0.74 (0.57,0.9 6)		128/194	361	109/189	583	400
	NOTCH/X28INS: MND	No subgrupo	0.72 (0.56,0.9 3)		132/198	361	112/195	583	401
50	BCL2/A43G: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.55 (0.35,0.8 8)		46/72	409	30/67	907	139
	BCL2/C.-11C>T: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.63 (0.42,0.9 5)		57/86	427	38/78	827	170
55	BCL2/E29K: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.56 (0.34,0.9 0)		41/64	406	29/62	828	139
	BCL2/P46L: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.61 (0.38,1.0 0)		37/58	449	30/63	828	140

60

65

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	BCL2/P46S: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.62 (0.39,0.99)		40/64	409	33/68	828	138
	BCL2/Q52P: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.63 (0.40,0.99)		42/67	409	35/71	827	138
10	BCL2/R106H: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.59 (0.38,0.92)		49/73	409	33/68	828	162
	NOTCH/P2515FS4: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.64 (0.41,0.99)		48/75	432	35/72	827	149
15	NOTCH/X28INS: MND	1Linea prioritaria de terapia	0.65 (0.44,0.96)		56/84	427	45/88	873	178
	BCL2/A43G: MND	No carga alta de tumor	0.61 (0.38,1.00)		42/78	632	27/64	-	142
	BCL2/R106H: MND	No carga alta de tumor	0.61 (0.38,0.99)		46/79	549	26/58	1023	163
20	NOTCH/P2513L: MD	No carga alta de tumor	0.45 (0.20,1.01)		17/26	452	9/21	-	163
	NOTCH/X28INS: MND	No carga alta de tumor	0.64 (0.42,0.98)		55/98	592	37/82	924	184
25	BCL2/A43G: MND	No carga alta de tumor	0.62 (0.43,0.89)		62/83	234	57/90	379	173
	BCL2/C-11C>T: MND	No carga alta de tumor	0.68 (0.49,0.94)		76/101	234	69/107	326	217
30	BCL2/E29K: MND	Carga alta de tumor	0.57 (0.40,0.84)		60/79	234	52/82	392	174
	BCL2/P46L: MND	Carga alta de tumor	0.59 (0.40,0.87)		51/67	234	51/83	379	173
35	BCL2/P46S: MND	Carga alta de tumor	0.64 (0.44,0.94)		52/73	234	56/89	337	170
	BCL2/P59L: MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.45,0.99)		52/72	254	50/80	318	172
40	BCL2/P59S: MND	Carga alta de tumor	0.63 (0.43,0.93)		53/73	254	54/87	379	170
	BCL2/Q52P: MND	Carga alta de tumor	0.63 (0.44,0.92)		55/76	234	58/92	379	168
45	BCL2/R106H: MND	Carga alta de tumor	0.61 (0.43,0.88)		62/83	234	58/93	392	209
	NOTCH/G_A 170 2P: MND	Carga alta de tumor	0.64 (0.45,0.91)		67/90	234	62/96	379	187
50	NOTCH/I1681N: MND	Carga alta de tumor	0.65 (0.46,0.92)		67/90	234	63/97	379	187
	NOTCH/L1586Q: MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.47,0.97)		56/78	254	60/94	379	172
55	NOTCH/L1597H: MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.47,0.97)		56/78	254	60/94	379	172
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	NOTCH/L1679P: MND	Carga alta de tumor	0.65 (0.46,0.92)		67/90	234	63/97	379	187
	NOTCH/L1679Q: MND	Carga alta de tumor	0.65 (0.46,0.92)		67/90	234	63/97	379	187
10	NOTCH/L2458V: MND	Carga alta de tumor	0.66 (0.46,0.94)		61/83	234	61/95	379	178
	NOTCH/P2513L: MND	Carga alta de tumor	0.56 (0.37,0.83)		58/76	234	43/71	392	198
15	NOTCH/P2515FS 4: MND	Carga alta de tumor	0.63 (0.45,0.90)		67/90	234	61/98	379	189
	NOTCH/Q2441X: MND	Carga alta de tumor	0.66 (0.46,0.94)		61/83	234	61/95	379	178
	NOTCH/Q2460X: MND	Carga alta de tumor	0.63 (0.43,0.91)		59/79	234	54/87	392	181
20	NOTCH/R1599P: MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.47,0.9 7)		56/78	254	60/94	379	172
	NOTCH/V1579E: MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.47,0.9 7)		56/78	254	60/94	379	172
25	NOTCH/X26DEL : MND	Carga alta de tumor	0.69 (0.49,0.9 8)		63/88	254	68/107	379	198
	NOTCH/X26INS: MND	Carga alta de tumor	0.68 (0.49,0.9 6)		64/89	254	68/107	379	198
30	NOTCH/X28DEL : MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.48,0.9 2)		74/99	234	72/111	326	216
	NOTCH/X28INS: MND	Carga alta de tumor	0.67 (0.49,0.9 2)		77/100	190	75/113	318	217
35	BCL2/A43G: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.60 (0.36,1.0 0)		34/53	362	26/52	778	105
	BCL2/C.-11C>T: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.60 (0.38,0.9 5)		44/66	362	33/63	778	136
40	BCL2/R106H: MND	Puntuación FLIPI intermedia	0.52 (0.32,0.8 4)		40/55	361	28/54	671	130
	BCL2/E29K: MND	Terapia no prior Rituximab	0.66 (0.44,0.9 8)		57/93	393	41/76	718	186
45	BCL2/P59L: MD	Terapia no prior Rituximab	0.17 (0.03,0.9 1)		3/5	217	7/13	779	178
	BCL2/A43G: MND	Terapia prior Rituximab	0.62 (0.40,0.9 6)		44/63	287	37/69	589	132
50	BCL2/C.-11C>T: MND	Terapia prior Rituximab	0.60 (0.40,0.8 9)		57/78	254	43/77	554	165
	BCL2/E29K: MND	Terapia prior Rituximab	0.62 (0.39,0.9 7)		41/57	287	36/63	581	132
55	BCL2/P59S: MND	Terapia prior Rituximab	0.63 (0.40,0.9 8)		39/56	307	37/69	589	133
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	BCL2/R106H: MND	Terapia prior Rituximab	0.57 (0.38,0.88)		50/67	272	39/72	581	159
	NOTCH/G_A170 2P: MND	Terapia prior Rituximab	0.62 (0.41,0.94)		51/72	288	41/74	589	147
10	NOTCH/I1681N: MND	Terapia prior Rituximab	0.64 (0.42,0.96)		51/72	288	42/75	581	147
	NOTCH/L1679P: MND	Terapia prior Rituximab	0.64 (0.42,0.96)		51/72	288	42/75	581	147
15	NOTCH/L1679Q: MND	Terapia prior Rituximab	0.64 (0.42,0.96)		51/72	288	42/75	581	147
	NOTCH/L2458V: MND	Terapia prior Rituximab	0.63 (0.41,0.96)		47/66	302	42/75	581	141
	NOTCH/P2513L: MND	Terapia prior Rituximab	0.59 (0.36,0.98)		39/57	307	25/51	649	154
20	NOTCH/P2515FS 4: MND	Terapia prior Rituximab	0.63 (0.42,0.96)		51/72	288	42/77	581	149
	NOTCH/Q2441X: MND	Terapia prior Rituximab	0.63 (0.42,0.97)		47/66	302	42/73	581	141
25	NOTCH/Q2460X: MND	Terapia prior Rituximab	0.60 (0.39,0.93)		45/62	288	36/66	589	143
	NOTCH/X26INS: MND	Terapia prior Rituximab	0.66 (0.45,0.98)		52/74	288	47/84	581	158
30	NOTCH/X28DEL: MND	Terapia prior Rituximab	0.64 (0.43,0.93)		60/83	280	49/86	554	175
	NOTCH/X28INS: MND	Terapia prior Rituximab	0.62 (0.43,0.91)		62/86	280	50/88	554	175
35	BCL2/A43G: MND	1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.65 (0.44,0.96)		57/91	449	44/94	716	185
40	BCL2/C.-11C>T: MND	1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.64 (0.45,0.90)		73/112	419	55/112	716	233
	BCL2/E29K: MND	1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.60 (0.40,0.91)		52/82	409	39/83	718	185
45	BCL2/R106H: MND	1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.58 (0.40,0.85)		65/96	392	45/94	716	217
	NOTCH/P2513L: MND	1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.61 (0.40,0.94)		50/78	419	37/81	716	213
50	NOTCH/P2515FS 4: MND	1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.66 (0.45,0.96)		64/102	452	48/102	716	205
55	NOTCH/X28INS: MND	1Año desde el ultimo tratamiento anti-lymphoma	0.66 (0.47,0.93)		73/113	432	59/119	709	237
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	BCL2/A43G: MND	Union Europea	0.54 (0.34,0.86)		41/66	507	32/72	942	138
	BCL2/C.-11C>T: MND	Union Europea	0.58 (0.38,0.87)		53/79	363	41/83	843	169
10	BCL2/E29K: MND	Union Europea	0.60 (0.37,0.96)		37/61	393	32/67	907	138
	BCL2/P46L: MND	Union Europea	0.59 (0.36,0.97)		34/56	393	29/64	1023	139
	BCL2/P46S: MND	Union Europea	0.60 (0.37,0.96)		37/61	362	33/68	907	136
15	BCL2/P59S: MND	Union Europea	0.61 (0.38,0.97)		36/60	363	34/69	843	136
	BCL2/Q52P: MND	Union Europea	0.61 (0.38,0.96)		38/63	362	36/73	843	136
20	BCL2/R106H: MND	Union Europea	0.58 (0.37,0.90)		44/65	393	35/70	844	160
	NOTCH/G_A170 2P: MND	Union Europea	0.62 (0.40,0.96)		44/72	393	36/74	843	147
25	NOTCH/I1681N: MND	Union Europea	0.64 (0.41,0.99)		44/72	393	37/75	843	147
	NOTCH/L1679P: MND	Union Europea	0.64 (0.41,0.99)		44/72	393	37/75	843	147
	NOTCH/L1679Q: MND	Union Europea	0.64 (0.41,0.99)		44/72	393	37/75	843	147
30	NOTCH/P2513L: MND	Union Europea	0.48 (0.28,0.81)		39/59	362	22/52	942	159
	NOTCH/P2515FS 4: MND	Union Europea	0.59 (0.38,0.91)		48/77	393	36/77	907	155
35	NOTCH/X26INS: MND	Union Europea	0.64 (0.42,0.98)		46/74	411	42/84	844	159
	NOTCH/X28DEL: MND	Union Europea	0.63 (0.42,0.94)		53/82	393	45/87	843	177
40	NOTCH/X28INS: MND	Union Europea	0.62 (0.42,0.91)		56/85	393	46/89	843	177
	BCL2/A43G: MND	≤ 65 Años de edad	0.67 (0.48,0.93)		84/124	343	65/115	595	239
45	BCL2/C.-11C>T: MND	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.54,0.96)		101/147	341	81/135	554	296
	BCL2/E29K: MND	≤ 65 Años de edad	0.61 (0.44,0.86)		81/117	307	58/103	649	241
50	BCL2/P46L: MND	≤ 65 Años de edad	0.70 (0.49,0.99)		71/105	344	59/104	589	238
	BCL2/Q52P: MND	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.52,1.00)		78/117	344	69/117	589	234
55	BCL2/R106H: MND	≤ 65 Años de edad	0.62 (0.44,0.86)		86/124	309	61/112	649	281
60									
65									

ES 2 586 328 T3

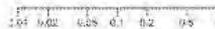
	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Ev/N	R Media	Vc-R Ev/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	NOTCH/G_A170 2P: MND	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.52,0.9 6)		91/133	309	71/121	587	255
	NOTCH/I1681N: MND	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.52,0.9 8)		91/133	309	72/122	581	255
10	NOTCH/L1679P: MND	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.52,0.9 8)		91/133	309	72/122	581	255
	NOTCH/L1679Q: MND	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.52,0.9 8)		91/133	309	72/122	581	255
	NOTCH/L2458V: MND	≤ 65 Años de edad	0.73 (0.53,1.0 0)		82/120	309	70/117	581	237
15	NOTCH/P2513L: MND	≤ 65 Años de edad	0.63 (0.44,0.9 1)		74/107	309	50/90	649	269
	NOTCH/P2515FS 4: MND	≤ 65 Años de edad	0.68 (0.50,0.9 3)		92/134	341	70/123	589	259
20	NOTCH/Q2460X: MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.49,0.9 6)		77/110	307	61/104	581	239
	NOTCH/X26DEL : MND	≤ 65 Años de edad	0.71 (0.53,0.9 7)		92/137	344	76/132	595	273
25	NOTCH/X26INS: MND	≤ 65 Años de edad	0.72 (0.53,0.9 7)		93/138	344	77/133	589	273
	NOTCH/X28DEL : MND	≤ 65 Años de edad	0.69 (0.52,0.9 3)		104/149	309	83/140	581	295
30	NOTCH/X28INS: MND	≤ 65 Años de edad	0.68 (0.51,0.9 1)		106/149	309	85/143	554	298
	BCL2/P46L: MND	Femenino	0.62 (0.40,0.9 8)		51/86	393	31/68	1023	180
35	BCL2/A43G: MND	Masculino	0.56 (0.37,0.8 4)		45/59	215	47/76	587	135
	BCL2/C_-11C>T: MND	Masculino	0.63 (0.44,0.9 2)		57/77	234	58/93	534	182
40	BCL2/E29K: MND	Masculino	0.52 (0.34,0.7 9)		43/55	190	43/68	587	138
	BCL2/P46L: MD	Masculino	0.11 (0.02,0.6 3)		4/4	244	6/10	716	134
	BCL2/Q52P: MND	Masculino	0.64 (0.42,0.9 8)		39/53	254	50/78	543	131
45	BCL2/R106H: MND	Masculino	0.62 (0.42,0.9 3)		50/66	254	49/81	543	169
	NOTCH/G_A170 2P: MND	Masculino	0.61 (0.41,0.9 1)		47/63	190	51/81	581	145
50	NOTCH/I1681N: MND	Masculino	0.62 (0.42,0.9 2)		47/63	190	52/82	543	145
	NOTCH/L1679P: MND	Masculino	0.62 (0.42,0.9 2)		47/63	190	52/82	543	145
55									
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	NOTCH/L1679Q: MND	Masculino	0.62 (0.42,0.9 2)		47/63	190	52/82	543	145
	NOTCH/L2458V: MND	Masculino	0.62 (0.41,0.9 3)		44/59	190	51/80	543	139
	NOTCH/P2513L: MND	Masculino	0.54 (0.35,0.8 5)		41/54	190	37/63	629	155
10	NOTCH/P2515FS 4: MND	Masculino	0.58 (0.39,0.8 7)		47/62	234	51/84	587	148
	NOTCH/Q2441X: MND	Masculino	0.62 (0.41,0.9 3)		44/59	190	51/79	543	139
15	NOTCH/Q2460X: MD	Masculino	0.14 (0.03,0.7 1)		3/3	55	8/12	504	142
	NOTCH/Q2460X: MND	Masculino	0.62 (0.40,0.9 5)		42/57	190	43/70	581	142
20	NOTCH/X26DEL : MND	Masculino	0.59 (0.40,0.8 7)		49/65	254	58/95	583	162
	NOTCH/X26INS: MND	Masculino	0.57 (0.39,0.8 4)		50/66	234	58/95	583	162
25	NOTCH/X28DEL : MND	Masculino	0.65 (0.45,0.9 4)		56/75	254	61/97	543	180
	NOTCH/X28INS: MND	Masculino	0.64 (0.45,0.9 1)		59/78	234	63/100	534	181
30	BCL2/A43G: MND	Blanco	0.68 (0.50,0.9 3)		89/140	361	76/139	671	279
	BCL2/C.-11C>T: MND	Blanco	0.72 (0.54,0.9 5)		110/168	362	90/158	589	342
	BCL2/E29K: MND	Blanco	0.64 (0.47,0.8 8)		83/129	344	70/127	671	282
35	BCL2/P46L: MND	Blanco	0.70 (0.50,0.9 7)		74/117	363	68/125	649	279
	BCL2/P46S: MND	Blanco	0.71 (0.52,0.9 8)		81/130	363	74/131	671	275
40	BCL2/P59S: MND	Blanco	0.70 (0.51,0.9 6)		81/128	363	73/130	671	274
	BCL2/Q52P: MND	Blanco	0.70 (0.51,0.9 6)		85/135	362	77/137	671	272
45	BCL2/R106H: MND	Blanco	0.70 (0.51,0.9 4)		93/140	361	77/135	629	327
	NOTCH/G_A170 2P: MND	Blanco	0.73 (0.55,0.9 9)		97/152	362	82/143	629	295
50	NOTCH/I1681N: MND	Blanco	0.73 (0.55,0.9 9)		97/152	362	82/143	629	295
	NOTCH/L1679P: MND	Blanco	0.73 (0.55,0.9 9)		97/152	362	82/143	629	295
55	NOTCH/L1679Q: MND	Blanco	0.73 (0.55,0.9 9)		97/152	362	82/143	629	295
60									
65									

ES 2 586 328 T3

	Marcador: Nivel	Subgrupo	HR (95% CI)	HR (log scale)	R Evt/N	R Media	Vc-R Evt/N	Vc-R Media	Marcador: Subgrupo N total
5	NOTCH/P2513L: MND	Blanco	0.69 (0.49,0.9 6)		78/122	362	59/108	673	319
	NOTCH/P2515FS 4: MND	Blanco	0.69 (0.51,0.9 3)		99/154	363	81/148	671	304
10	NOTCH/Q2460X: MND	Blanco	0.71 (0.52,0.9 8)		85/131	361	73/127	589	284
	NOTCH/X26DEL : MND	Blanco	0.75 (0.56,0.9 9)		99/155	363	91/158	649	321
15	NOTCH/X26INS: MND	Blanco	0.74 (0.56,0.9 8)		101/159	392	92/160	649	321
	NOTCH/X28DEL : MND	Blanco	0.75 (0.57,0.9 8)		111/169	362	98/167	587	351
	NOTCH/X28INS: MND	Blanco	0.72 (0.55,0.9 4)		115/174	362	99/171	589	352
20	BCL2/A43G: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.41,0.9 3)		48/71	309	42/83	495	154
	BCL2/C.-11C>T: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.66 (0.46,0.9 5)		60/84	309	54/100	471	193
25	BCL2/E29K: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.60 (0.39,0.9 3)		46/67	307	37/73	490	154
	BCL2/P59L: MD	Ann Arbor Etapa IV	0.19 (0.03,1.0 0)		3/5	145	8/12	562	149
	BCL2/R106H: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.60 (0.40,0.9 1)		50/72	307	42/83	490	186
30	NOTCH/G_A170 2P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.42,0.9 3)		52/75	287	47/87	487	163
	NOTCH/I1681N: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.9 4)		52/75	287	48/88	487	163
35	NOTCH/L1679P: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.9 4)		52/75	287	48/88	487	163
	NOTCH/L1679Q: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.64 (0.43,0.9 4)		52/75	287	48/88	487	163
40	NOTCH/L2458V: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.65 (0.43,0.9 8)		46/68	293	46/86	490	154
	NOTCH/P2513L: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.57 (0.36,0.9 0)		42/61	307	34/69	629	176
45	NOTCH/P2515FS 4: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.60 (0.40,0.9 0)		51/74	293	46/91	495	167
	NOTCH/Q2441X: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.65 (0.43,0.9 8)		46/68	293	46/85	490	154
50	NOTCH/Q2460X: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.63 (0.41,0.9 6)		43/64	307	41/79	495	156
	NOTCH/X26DEL : MND	Ann Arbor Etapa IV	0.65 (0.45,0.9 5)		53/76	317	54/101	490	180
55	NOTCH/X26INS: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.65 (0.44,0.9 4)		54/79	309	54/101	490	180
	NOTCH/X28DEL : MND	Ann Arbor Etapa IV	0.66 (0.46,0.9 4)		61/85	307	56/103	483	195
60	NOTCH/X28INS: MND	Ann Arbor Etapa IV	0.62 (0.43,0.8 9)		64/87	293	57/105	483	196



65

APÉNDICE 3. COMBINACIONES POR PARES DE MARCADORES

La siguiente tabla explica resumidamente los datos de todas las combinaciones significativas por pares.

5

Nota: Seleccionado = Biomarcador positivo, No seleccionado= Biomarcador negativo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

APÉNDICE 3.1: combinaciones por pares significantes

5	Marc. Tipo A	Marc. A	Marc. Nivel A	Marc. Tipo B	Marc. B	Marc. Nivel B	Combinación	N Selección	N Excluida	N Inevaluable	N (Vc-R vs R)	% of IT	Mediana PFS (Vc-R vs R)	PFS Diferencia	PFS %Diferencia	Valor-P PFS Log Rank	PFS HR	Mediana OS (Vc-R vs R)	Valor-P OS Log Rank	OS HR
10	B_D NA	PSMB1/PI IA	C/G	Pr ot el na	CD68 FOLICULAR POSITIVO	0-50	Selecc ionado	118	238	319	N: 57 vs 61	17.5%	506d vs 277d	229	(82.7% mejora)	0.004	HR = 0.407 (0.26-0.639)	NA d vs NA d	0.055	0.426 (0.174-1.046)
15	B_D NA	PSMB1/PI IA	C/G	Pr ot el na	CD68 FOLICULAR POSITIVO	0-50	Exclu ida	118	238	319	N: 11 vs 12	3.5%	380d vs 381d	-1	(-0.3% mejora)	0.8097	HR = 1.04 (0.759-1.425)	NA d vs NA d	0.9645	1.011 (0.617-1.658)
20	B_D NA	PSMB1/PI IA	C/G	Pr ot el na	CD68 FOLICULAR POSITIVO	0-50	Total	118	238	319	N: 17 vs 18	5.3%	414d vs 345d	69	(20% mejora)	0.0855	HR = 0.801 (0.621-1.032)	NA d vs NA d	0.3270	0.808 (0.527-1.239)
25	B_D NA	PSMB5/R2 4C	C/T	Pr ot el na	P65 INTENSIDAD SEÑAL CITOPLASMICA	0-1+	Selecc ionado	12	425	238	N: 5 vs 7	1.8%	827d vs 314d	512.5	(16.3% mejora)	0.0439	HR = 0.149 (0.018-1.253)	NA d vs NA d	0.5026	0.333 (0.057-2.994)
30	B_D NA	PSMB5/R2 4C	C/T	Pr ot el na	P65 INTENSIDAD SEÑAL CITOPLASMICA	0-1+	Exclu ida	12	425	238	N: 20 vs 21	8.8%	406d vs 338d	68	(20.1% mejora)	0.0641	HR = 0.803 (0.637-1.013)	NA d vs NA d	0.9151	0.979 (0.663-1.446)
35	B_D NA	PSMB5/R2 4C	C/T	Pr ot el na	P65 INTENSIDAD SEÑAL CITOPLASMICA	0-1+	Total	12	425	238	N: 21 vs 22	9.2%	444d vs 338d	76	(22.5% mejora)	0.0354	HR = 0.782 (0.623-0.984)	NA d vs NA d	0.7048	0.939 (0.634-1.36)
40	B_D NA	PSMB1/PI IA	C/G	Pr ot el na	205 % SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA	95-100	Selecc ionado	100	330	245	N: 50 vs 50	14.8%	376d vs 258d	288	(100% mejora)	0.0145	HR = 0.343 (0.33-0.894)	NA d vs NA d	0.0949	0.316 (0.234-1.138)
45	B_D NA	PSMB1/PI IA	C/G	Pr ot el na	205 % SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA	95-100	Exclu ida	100	330	245	N: 15 vs 17	6.1%	355d vs 346d	9	(2.6% mejora)	0.3458	HR = 0.882 (0.679-1.145)	NA d vs NA d	0.5966	1.127 (0.723-1.758)
50	B_D NA	PSMB1/PI IA	C/G	Pr ot el na	205 % SEÑAL CITOPLASMICA POSITIVA	95-100	Total	100	330	245	N: 20 vs 22	8.6%	406d vs 345d	61	(17.7% mejora)	0.0397	HR = 0.785 (0.624-0.989)	NA d vs NA d	0.7080	0.929 (0.632-1.365)
55	Clini cal	PRIORTX	1	Pr ot el na	CD68 FOLICULAR POSITIVO	0-50	Selecc ionado	132	254	289	N: 63 vs 69	21.8%	553d vs 282d	271	(96.1% mejora)	0.0129	HR = 0.567 (0.36-0.893)	NA d vs NA d	0.3606	0.675 (0.288-1.58)
60	Clini cal	PRIORTX	1	Pr ot el na	CD68 FOLICULAR POSITIVO	0-50	Exclu ida	132	254	289	N: 12 vs 12	3.7%	346d vs 348d	-2	(-0.6% mejora)	0.9957	HR = 1.00 (0.746-1.330)	NA d vs NA d	0.6993	0.91 (0.566-1.466)
65	Clini cal	PRIORTX	1	Pr ot el na	CD68 FOLICULAR POSITIVO	0-50	Total	132	254	289	N: 19 vs 19	6.6%	396d vs 346d	50	(14.5% mejora)	0.1781	HR = 0.846 (0.663-1.08)	NA d vs NA d	0.4068	0.839 (0.554-1.27)
70	B_D NA	PSMB1/PI IA	C/G	Clini ca	TLAST	>1año	Selecc ionado	146	396	133	N: 72 vs 74	21.0%	554d vs 322d	232	(72% mejora)	0.0198	HR = 0.615 (0.407-0.929)	NA d vs NA d	0.8289	1.091 (0.698-2.101)
75	B_D NA	PSMB1/PI IA	C/G	Clini ca	TLAST	>1año	Exclu ida	146	396	133	N: 19 vs 19	13.9%	352d vs 322d	7	(2% mejora)	0.923	HR = 0.923 (0.694-1.23)	NA d vs NA d	0.9430	1.014 (0.694-1.466)

(continúa)

5				SEÑAL CITOPLA SMICA					9 vs 24 1	ITT : 69.6%	345d			= 0.0902	(0.663-1.03)	NA d		1.332)	
10	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Selecci onado	129	280	266	N: 64 vs 65 % in ITT : 19.1%	426d vs 278d	148	(53.2% mejora)	Valor-P = 0.0025	HR = 0.525 (0.343-0.804)	NA d vs NA d	0.2690	0.647 (0.297-1.409)
15	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Exclu ida	129	280	266	N: 137 vs 143 % in ITT : 41.5%	355d vs 348d	7	(2% mejora)	Valor-P = 0.4433	HR = 0.894 (0.672-1.191)	NA d vs NA d	0.9914	1.002 (0.633-1.587)
20	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Total	129	280	266	N: 201 vs 208 % in ITT : 60.6%	396d vs 345d	51	(14.8% mejora)	Valor-P = 0.0281	HR = 0.768 (0.606-0.973)	NA d vs NA d	0.5159	0.877 (0.591-1.302)
25	Pr ot ei na	CD68 FOLICU LAR POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	CD68 PERIFOLI CULAR POSITIV O	0-50	Selecci onado	193	191	291	N: 94 vs 99 % in ITT : 28.6%	429d vs 282d	147	(52.1% mejora)	Valor-P = 0.0075	HR = 0.625 (0.441-0.885)	NA d vs NA d	0.0947	0.596 (0.323-1.101)
30	Pr ot ei na	CD68 FOLICU LAR POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	CD68 PERIFOLI CULAR POSITIV O	0-50	Exclu ida	193	191	291	N: 95 vs 96 % in ITT : 28.3%	344d vs 351d	-7	(-2% mejora)	Valor-P = 0.5972	HR = 1.098 (0.775-1.556)	NA d vs NA d	0.6374	1.148 (0.647-2.036)
35	Pr ot ei na	CD68 FOLICU LAR POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	CD68 PERIFOLI CULAR POSITIV O	0-50	Total	193	191	291	N: 189 vs 195 % in ITT : 56.9%	406d vs 346d	60	(17.3% mejora)	Valor-P = 0.1772	HR = 0.845 (0.662-1.08)	NA d vs NA d	0.4116	0.841 (0.555-1.273)
40	Cli nic a	FLIPI	Alta	Pr ot ei na	P27 % NUCLEO POSITIVO	0-70	Selecci onado	113	350	212	N: 53 vs 60 % in ITT : 16.7%	358d vs 212d	146	(68.9% mejora)	Valor-P = 0.0156	HR = 0.588 (0.381-0.908)	1103 d vs 1111 d	0.8099	0.934 (0.539-1.619)
45	Cli nic a	FLIPI	Alta	Pr ot ei na	P27 % NUCLEO POSITIVO	0-70	Exclu ida	113	350	212	N: 174 vs 176 % in ITT : 51.9%	406d vs 351d	55	(15.7% mejora)	Valor-P = 0.4522	HR = 0.905 (0.698-1.174)	NA d vs NA d	0.5519	0.859 (0.522-1.416)
50	Cli nic a	FLIPI	Alta	Pr ot ei na	P27 % NUCLEO POSITIVO	0-70	Total	113	350	212	N: 227 vs 236 % in ITT : 68.6%	366d vs 345d	21	(6.1% mejora)	Valor-P = 0.0844	HR = 0.822 (0.659-1.027)	NA d vs NA d	0.5615	0.896 (0.62-1.297)
55	Cli nic a	Sexo	Masc.	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL CITOPLA SMICA POSITIVA	>90%	Selecci onado	169	301	205	N: 97 vs 72 % in ITT : 25%	414d vs 271d	143	(52.8% mejora)	Valor-P = 0.0094	HR = 0.622 (0.433-0.894)	NA d vs NA d	0.0574	0.571 (0.317-1.025)
60	Cli nic a	Sexo	Masc.	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL CITOPLA SMICA POSITIVA	>90%	Exclu ida	169	301	205	N: 132 vs 169 % in ITT : 44.6%	355d vs 375d	-20	(-5.3% mejora)	Valor-P = 0.4653	HR = 0.9 (0.678-1.194)	NA d vs NA d	0.4521	1.2 (0.746-1.931)
65	Cli nic a	Sexo	Masc.	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL CITOPLA SMICA POSITIVA	>90%	Total	169	301	205	N: 229 vs 241 % in ITT : 69.6%	367d vs 345d	22	(6.4% mejora)	Valor-P = 0.0902	HR = 0.826 (0.663-1.03)	NA d vs NA d	0.6612	0.921 (0.636-1.332)
	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	B_D NA	PSMB9/R60 H	G/G	Selecci onado	150	392	133	N: 66 vs 84 % in ITT : 22.2%	431d vs 288d	143	(49.7% mejora)	Valor-P = 0.0335	HR = 0.65 (0.436-0.97)	NA d vs NA d	0.7239	0.888 (0.458-1.722)
	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	B_D NA	PSMB9/R60 H	G/G	Exclu ida	150	392	133	N: 20 vs 20 % in ITT : 0%	380d vs 34	34	(9.8% mejora)	Valor-P = 0.906	HR = 0.906	NA d vs NA d	0.6731	1.09 (0.73-

(continúa)

				CD68 Tinción						3 vs 22 4	ITT : 64. 7%	338d			- 0.035 4	(0.622- 0.984)	NA d		1.36)	
5	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>90%	Selecci onado	255	185	235	N: 12 6 vs 12 9	% in ITT : 37. 8%	414d vs 279d	135	(48.4% mejora)	Valor- P = 0.008 6	HR = 0.671 (0.498- 0.906)	NA d vs NA d	0.368 1	0.798 (0.488- 1.305)
10	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>90%	Exclu ida	255	185	235	N: 90 vs 95	% in ITT : 27. 4%	352d vs 375d	-23	(-6.1% mejora)	Valor- P = 0.775 2	HR = 1.052 (0.736- 1.503)	NA d vs NA d	0.846 8	1.062 (0.575- 1.96)
15	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>90%	Total	255	185	235	N: 21 6 vs 22 4	% in ITT : 65. 2%	366d vs 345d	21	(6.1% mejora)	Valor- P = 0.076 9	HR = 0.814 (0.648- 1.023)	NA d vs NA d	0.560 8	0.892 (0.608- 1.309)
20	Cil nic a	AGEGRP	<=65	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Selecci onado	226	215	234	N: 11 5 vs 11 1	% in ITT : 33. 5%	414d vs 279d	135	(48.4% mejora)	Valor- P = 0.010 4	HR = 0.658 (0.476- 0.909)	NA d vs NA d	0.747 0	0.915 (0.533- 1.569)
25	Cil nic a	AGEGRP	<=65	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Exclu ida	226	215	234	N: 10 2 vs 11 3	% in ITT : 31. 9%	352d vs 351d	1	(0.2999999999 mejora)	Valor- P = 0.854 2	HR = 1.03 (0.745- 1.424)	NA d vs NA d	0.597 4	0.863 (0.499- 1.492)
30	Cil nic a	AGEGRP	<=65	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Total	226	215	234	N: 21 7 vs 22 4	% in ITT : 65. 3%	360d vs 345d	15	(4.2999999999 mejora)	Valor- P = 0.086 4	HR = 0.819 (0.652- 1.029)	NA d vs NA d	0.538 7	0.887 (0.604- 1.301)
35	Cil nic a	PRITUX	NO	Pr ot ei na	P65 % Tinción Nuclear	0	Selecci onado	194	276	205	N: 92 vs 10 2	% in ITT : 28. 7%	422d vs 287d	135	(47% mejora)	Valor- P = 0.040 7	HR = 0.702 (0.5- 0.987)	NA d vs NA d	0.635 7	0.877 (0.511- 1.508)
40	Cil nic a	PRITUX	NO	Pr ot ei na	P65 % Tinción Nuclear	0	Exclu ida	194	276	205	N: 13 7 vs 13 9	% in ITT : 40. 9%	351d vs 346d	5	(1.4% mejora)	Valor- P = 0.687 1	HR = 0.942 (0.703- 1.262)	NA d vs NA d	0.990 0	0.997 (0.601- 1.653)
45	Cil nic a	PRITUX	NO	Pr ot ei na	P65 % Tinción Nuclear	0	Total	194	276	205	N: 22 9 vs 24 1	% in ITT : 69. 6%	367d vs 345d	22	(6.4% mejora)	Valor- P = 0.090 2	HR = 0.826 (0.663- 1.03)	NA d vs NA d	0.661 2	0.921 (0.636- 1.332)
50	Cil nic a	TLAST	>1año	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Selecci onado	189	252	234	N: 99 vs 90	% in ITT : 28 %	483d vs 348d	135	(38.8% mejora)	Valor- P = 0.045 1	HR = 0.695 (0.486- 0.994)	NA d vs NA d	0.489 5	0.789 (0.402- 1.549)
55	Cil nic a	TLAST	>1año	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Exclu ida	189	252	234	N: 11 8 vs 13 4	% in ITT : 37. 3%	347d vs 288d	59	(20.5% mejora)	Valor- P = 0.704 8	HR = 0.944 (0.702- 1.27)	NA d vs NA d	0.874 2	0.963 (0.604- 1.534)
60	Cil nic a	TLAST	>1año	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Total	189	252	234	N: 21 7 vs 22 4	% in ITT : 65. 3%	360d vs 345d	15	(4.2999999999 mejora)	Valor- P = 0.086 4	HR = 0.819 (0.652- 1.029)	NA d vs NA d	0.538 7	0.887 (0.604- 1.301)
65	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	CD68 FOLICUL AR POSITIV O	0-50	Selecci onado	231	155	289	N: 11 3 vs 11 8	% in ITT : 34. 2%	414d vs 281d	133	(47.3% mejora)	Valor- P = 0.003 7	HR = 0.63 (0.459- 0.863)	NA d vs NA d	0.072 5	0.604 (0.346- 1.053)
	Pr ot ei na	CD68 GENERA L POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	CD68 POSITIV O	0-50	Exclu ida	231	155	289	N: 77 vs 77	% in ITT : 380d vs	380d vs	-1	(-0.3% mejora)	Valor- P	HR = 1.254	NA d vs	0.378 8	1.331 (0.702-

(continúa)

				POSITIVO						7 vs 23 6	ITT : 68. 6%	345d			= 0.084 4	(0.659- 1.027)	NA d		1.297)	
5	Ci nic a	AGEGRP	<=65	Pr ot ei na	P65 SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>=2+	Selecci onado	291	179	205	N: 13 9 vs 15 2	% in ITT : 43. 1%	396d vs 281d	115	(40.9% mejora)	Valor- P = 0.043 8	HR = 0.749 (0.564- 0.993)	NA d vs NA d	0.603 3	0.883 (0.551- 1.413)
10	Ci nic a	AGEGRP	<=65	Pr ot ei na	P65 SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>=2+	Exclu ida	291	179	205	N: 90 vs 89	% in ITT : 26. 5%	360d vs 349d	11	(3.2% mejora)	Valor- P = 0.904 5	HR = 0.978 (0.685- 1.395)	NA d vs NA d	0.923 6	0.971 (0.534- 1.767)
15	Ci nic a	AGEGRP	<=65	Pr ot ei na	P65 SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>=2+	Total	291	179	205	N: 22 9 vs 24 1	% in ITT : 69. 6%	367d vs 345d	22	(6.4% mejora)	Valor- P = 0.090 2	HR = 0.826 (0.663- 1.03)	NA d vs NA d	0.661 2	0.921 (0.636- 1.332)
20	Pr ot ei na	CD68 FOLICUL AR POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	P65 % Tinción Nuclear	0	Selecci onado	208	178	289	N: 94 vs 11 4	% in ITT : 30. 8%	396d vs 282d	114	(40.4% mejora)	Valor- P = 0.036 6	HR = 0.699 (0.499- 0.98)	NA d vs NA d	0.396 5	0.78 (0.439- 1.387)
25	Pr ot ei na	CD68 FOLICUL AR POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	P65 % Tinción Nuclear	0	Exclu ida	208	178	289	N: 96 vs 82	% in ITT : 26. 4%	406d vs 379d	27	(7.1% mejora)	Valor- P = 0.634 1	HR = 1.094 (0.757- 1.581)	NA d vs NA d	0.801 5	0.925 (0.505- 1.695)
30	Pr ot ei na	CD68 FOLICUL AR POSITIV O	0-50	Pr ot ei na	P65 % Tinción Nuclear	0	Total	208	178	289	N: 19 0 vs 19 6	% in ITT : 57. 2%	396d vs 346d	50	(14.5% mejora)	Valor- P = 0.178 1	HR = 0.846 (0.663- 1.08)	NA d vs NA d	0.406 8	0.839 (0.554- 1.27)
35	Ci nic a	FLIPI	Alta	Pr ot ei na	P65 SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>=2+	Selecci onado	156	314	205	N: 76 vs 80	% in ITT : 23. 1%	352d vs 239d	113	(47.3% mejora)	Valor- P = 0.022 9	HR = 0.653 (0.451- 0.945)	1343 d vs NA d	0.547 6	0.856 (0.515- 1.421)
40	Ci nic a	FLIPI	Alta	Pr ot ei na	P65 SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>=2+	Exclu ida	156	314	205	N: 15 3 vs 16 1	% in ITT : 46. 5%	429d vs 348d	81	(23.3% mejora)	Valor- P = 0.547 6	HR = 0.919 (0.697- 1.211)	NA d vs NA d	0.931 1	0.977 (0.57- 1.674)
45	Ci nic a	FLIPI	Alta	Pr ot ei na	P65 SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>=2+	Total	156	314	205	N: 22 9 vs 24 1	% in ITT : 69. 6%	367d vs 345d	22	(6.4% mejora)	Valor- P = 0.090 2	HR = 0.826 (0.663- 1.03)	NA d vs NA d	0.661 2	0.921 (0.636- 1.332)
50	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Ci nic a	HITU BD	si	Selecci onado	137	405	133	N: 65 vs 72	% in ITT : 20. 3%	351d vs 241d	110	(45.6% mejora)	Valor- P = 0.027 3	HR = 0.643 (0.433- 0.955)	NA d vs NA d	0.848 7	0.942 (0.514- 1.728)
55	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Ci nic a	HITU BD	si	Exclu ida	137	405	133	N: 20 1 vs 20 4	% in ITT : 60 %	429d vs 375d	54	(14.4% mejora)	Valor- P = 0.365 4	HR = 0.893 (0.7-1.14)	NA d vs NA d	0.727 5	1.076 (0.711- 1.629)
60	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Ci nic a	HITU BD	si	Total	137	405	133	N: 26 6 vs 27 6	% in ITT : 80. 3%	414d vs 345d	69	(20% mejora)	Valor- P = 0.074 4	HR = 0.828 (0.673- 1.019)	NA d vs NA d	0.854 0	1.033 (0.734- 1.453)
65	Pr ot ei na	20S SEÑAL INTENSI DADCITO PLASMIC A	>=3+	Pr ot ei na	CD68 FOLICUL AR POSITIV O	0-50	Selecci onado	138	248	289	N: 66 vs 72	% in ITT : 20. 4%	435d vs 326d	109	(33.4% mejora)	Valor- P = 0.048	HR = 0.657 (0.432- 0.999)	NA d vs NA d	0.196 5	0.624 (0.302- 1.285)
	Pr ot ei na	20S INTENSI DAD	>=3+	Pr ot ei na	CD68 POSITIV O	0-50	Exclu ida	138	248	289	N: 12	% in ITT : vs	352d vs	4	(1.0999999995 9999%)	Valor- P	HR = 0.976	NA d vs	0.953 7	0.985 (0.591-

(continúa)

				FOLICULAR					4 vs 12 4	ITT : 36. 7%	348d		mejora)	- 0.874 8	(0.721- 1.322)	NA d		1.641)			
5	Pr ot ei na	20S	>=3+	Pr ot ei na	CD68	FOLICULAR POSITIVO	0-50	Total	138	248	289	N: 19 vs 19 6	% in ITT : 57. 2%	396d vs 346d	50	(14.5% mejora)	Valor- P = 0.178 1	HR = 0.846 (0.663- 1.08)	NA d vs NA d	0.406 8	0.839 (0.554- 1.27)
10	Cli nic a	FLIPI	Alta	Pr ot ei na	P27SEÑAL INTENSIDA D	>=2+	Selecci onado	164	299	212	N: 81 vs 83	% in ITT : 24. 3%	346d vs 239d	107	(44.8% mejora)	Valor- P = 0.044 9	HR = 0.694 (0.485- 0.993)	1343 d vs 1263 d	0.289 3	0.761 (0.459- 1.262)	
15	Cli nic a	FLIPI	Alta	Pr ot ei na	P27SEÑAL INTENSIDA D	>=2+	Exclu ida	164	299	212	N: 14 vs 15 3	% in ITT : 44. 3%	429d vs 357d	72	(20.2% mejora)	Valor- P = 0.389 9	HR = 0.883 (0.665- 1.173)	NA d vs NA d	0.801 4	1.072 (0.622- 1.848)	
20	Cli nic a	FLIPI	Alta	Pr ot ei na	P27SEÑAL INTENSIDA D	>=2+	Total	164	299	212	N: 22 vs 23 6	% in ITT : 68. 6%	366d vs 345d	21	(6.1% mejora)	Valor- P = 0.084 4	HR = 0.822 (0.659- 1.027)	NA d vs NA d	0.561 5	0.896 (0.62- 1.297)	
25	Cli nic a	PRITUX	NO	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	>90%	Selecci onado	217	253	205	N: 10 vs 11 2	% in ITT : 32. 1%	426d vs 322d	104	(32.3% mejora)	Valor- P = 0.019 3	HR = 0.677 (0.488- 0.94)	NA d vs NA d	0.255 9	0.732 (0.427- 1.256)	
30	Cli nic a	PRITUX	NO	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	>90%	Exclu ida	217	253	205	N: 12 vs 12 9	% in ITT : 37. 5%	345d vs 346d	-1	(-0.3% mejora)	Valor- P = 0.933 6	HR = 0.987 (0.731- 1.333)	NA d vs NA d	0.566 0	1.161 (0.697- 1.936)	
35	Cli nic a	PRITUX	NO	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	>90%	Total	217	253	205	N: 22 vs 24 1	% in ITT : 69. 6%	367d vs 345d	22	(6.4% mejora)	Valor- P = 0.090 2	HR = 0.826 (0.663- 1.03)	NA d vs NA d	0.661 2	0.921 (0.636- 1.332)	
40	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Pr ot ei na	P65 SEÑAL INTENSI DAD CITO PLASMIC A	>=2+	Selecci onado	154	283	238	N: 73 vs 81	% in ITT : 22. 8%	426d vs 322d	104	(32.3% mejora)	Valor- P = 0.027	HR = 0.645 (0.435- 0.955)	NA d vs NA d	0.323 3	0.71 (0.358- 1.406)	
45	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Pr ot ei na	P65 SEÑAL INTENSI DAD CITO PLASMIC A	>=2+	Exclu ida	154	283	238	N: 14 vs 14 3	% in ITT : 41. 9%	360d vs 346d	14	(4% mejora)	Valor- P = 0.296 1	HR = 0.86 (0.648- 1.141)	NA d vs NA d	0.839 8	1.049 (0.66- 1.666)	
50	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Cli nic a	P65 SEÑAL INTENSI DAD CITO PLASMIC A	>=2+	Total	154	283	238	N: 21 vs 22 4	% in ITT : 64. 7%	414d vs 338d	76	(22.5% mejora)	Valor- P = 0.035 4	HR = 0.782 (0.622- 0.984)	NA d vs NA d	0.704 8	0.929 (0.634- 1.36)	
55	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Cli nic a	PRITUX	NO	Selecci onado	138	404	133	N: 70 vs 68	% in ITT : 20. 4%	426d vs 322d	104	(32.3% mejora)	Valor- P = 0.038 8	HR = 0.658 (0.44- 0.982)	NA d vs NA d	0.475 0	0.786 (0.404- 1.528)	
60	B_D NA	PSMB1/P1 IA	C/G	Cli nic a	PRITUX	NO	Exclu ida	138	404	133	N: 19 vs 20 8	% in ITT : 59. 9%	363d vs 345d	18	(5.2% mejora)	Valor- P = 0.387 4	HR = 0.898 (0.705- 1.145)	NA d vs NA d	0.555 1	1.127 (0.757- 1.68)	
65	B_D NA	PSMB9/R6 GH	G/G	Pr ot ei na	CD68 POSITIVO	0-50	Selecci onado	145	211	319	N: 26 vs 27 6	% in ITT : 80. 3%	414d vs 345d	69	(20% mejora)	Valor- P = 0.074 4	HR = 0.828 (0.673- 1.019)	NA d vs NA d	0.854 0	1.033 (0.734- 1.453)	
	B_D NA	PSMB9/R6 GH	G/G	Pr ot ei na	CD68 POSITIVO	0-50	Selecci onado	145	211	319	N: 66 vs 66	% in ITT : 100	429d vs 429d	103	(31.6% mejora)	Valor- P = 0.641	HR = 0.641	NA d vs NA d	0.108 9	0.565 (0.279-	

(continúa)

				FOLICULAR					1 vs 102	ITT : 33 %	347d			-	0.854	(0.75-1.416)	NA d		1.368)	
5	Ci nic a	SEXO	Femeni no	Pr ot ei na	CD68	0-50	Total	163	223	289	N: 190 vs 196	% in ITT : 57.2%	396d vs 346d	50	(14.5% mejora)	Valor-P = 0.1781	HR = 0.846 (0.663-1.08)	NA d vs NA d	0.4068	0.839 (0.554-1.27)
10	B_D NA	PSMB9/R6 OH	A/G	Pr ot ei na	P65 % Tinción Nuclear	0	Selecci onado	120	317	238	N: 60 vs 60	% in ITT : 17.8%	366d vs 277d	89	(32.1% mejora)	Valor-P = 0.0212	HR = 0.6 (0.386-0.93)	NA d vs NA d	0.2104	0.635 (0.31-1.3)
15	B_D NA	PSMB9/R6 OH	A/G	Pr ot ei na	P65 % Tinción Nuclear	0	Exclu ida	120	317	238	N: 153 vs 164	% in ITT : 47.6%	415d vs 348d	67	(19.3% mejora)	Valor-P = 0.2428	HR = 0.851 (0.65-1.115)	NA d vs NA d	0.7295	1.083 (0.689-1.704)
20	B_D NA	PSMB9/R6 OH	A/G	Pr ot ei na	P65 % Tinción Nuclear	0	Total	120	317	238	N: 213 vs 224	% in ITT : 64.7%	414d vs 338d	76	(22.5% mejora)	Valor-P = 0.0354	HR = 0.782 (0.622-0.984)	NA d vs NA d	0.7048	0.929 (0.634-1.36)
25	Pr ot ei na	20S % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	95-100	Pr ot ei na	CD68	0-50	Selecci onado	183	203	289	N: 90 vs 93	% in ITT : 27.1%	426d vs 338d	88	(26% mejora)	Valor-P = 0.0168	HR = 0.646 (0.449-0.928)	NA d vs NA d	0.0772	0.578 (0.313-1.069)
30	Pr ot ei na	20S % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	95-100	Pr ot ei na	CD68	0-50	Exclu ida	183	203	289	N: 100 vs 103	% in ITT : 30.1%	351d vs 347d	4	(1.2% mejora)	Valor-P = 0.7086	HR = 1.066 (0.762-1.49)	NA d vs NA d	0.5747	1.178 (0.664-2.09)
35	Pr ot ei na	20S % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	95-100	Pr ot ei na	CD68	0-50	Total	183	203	289	N: 190 vs 196	% in ITT : 57.2%	396d vs 346d	50	(14.5% mejora)	Valor-P = 0.1781	HR = 0.846 (0.663-1.08)	NA d vs NA d	0.4068	0.839 (0.554-1.27)
40	B_D NA	PSMB5/R2 4C	C/C	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	>90%	Selecci onado	300	137	238	N: 141 vs 159	% in ITT : 44.4%	422d vs 334d	88	(26.3% mejora)	Valor-P = 0.017	HR = 0.713 (0.54-0.943)	NA d vs NA d	0.6127	0.887 (0.558-1.411)
45	B_D NA	PSMB5/R2 4C	C/C	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	>90%	Exclu ida	300	137	238	N: 72 vs 65	% in ITT : 20.3%	352d vs 347d	5	(1.4% mejora)	Valor-P = 0.8192	HR = 0.953 (0.633-1.435)	NA d vs NA d	0.9886	1.005 (0.513-1.972)
50	B_D NA	PSMB5/R2 4C	C/C	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	>90%	Total	300	137	238	N: 213 vs 224	% in ITT : 64.7%	414d vs 338d	76	(22.5% mejora)	Valor-P = 0.0354	HR = 0.782 (0.622-0.984)	NA d vs NA d	0.7048	0.929 (0.634-1.36)
55	Pr ot ei na	P27 SEÑAL INTENSI DAD	>=2+	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	>90%	Selecci onado	348	114	213	N: 168 vs 180	% in ITT : 51.6%	414d vs 326d	88	(27% mejora)	Valor-P = 0.0333	HR = 0.755 (0.583-0.979)	NA d vs NA d	0.2119	0.76 (0.493-1.171)
60	Pr ot ei na	P27 SEÑAL INTENSI DAD	>=2+	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	>90%	Exclu ida	348	114	213	N: 58 vs 56	% in ITT : 16.9%	347d vs 347d	0	(0% mejora)	Valor-P = 0.8643	HR = 1.04 (0.669-1.617)	NA d vs NA d	0.3256	1.455 (0.686-3.086)
65	Pr ot ei na	P27 SEÑAL INTENSI DAD	>=2+	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	>90%	Total	348	114	213	N: 226 vs 236	% in ITT : 68.4%	366d vs 345d	21	(6.1% mejora)	Valor-P = 0.0753	HR = 0.817 (0.654-1.021)	NA d vs NA d	0.5839	0.902 (0.623-1.305)
	Ci nic a	HITUBD	SÍ	Pr ot ei na	P27 % Nuclear	0-70	Selecci onado	148	315	212	N: 75 vs 75	% in ITT : 100%	324d vs 324d	85	(35.6% mejora)	Valor-P = 0.677	HR = 0.677	1343 d vs 2	0.767	0.918 (0.524-

(continúa)

5	Cil nic a	AGEGRP	>65	Pr ot ei na	FOLICULA R POSITIVO	>50	Exclu ida	25	361	289	N: 17 vs 18 4	% in ITT : 53. 5%	708d vs 338d	76	(22.5% mejora)	Valor- P = 0.059 5	HR = 0.784 (0.608- 1.011)	NA d vs NA d	0.413 8	0.833 (0.536- 1.293)
10	Cil nic a	AGEGRP	>65	Pr ot ei na	FOLICULA R POSITIVO	>50	Total	25	361	289	N: 19 vs 19 6	% in ITT : 57. 2%	396d vs 346d	50	(14.5% mejora)	Valor- P = 0.178 1	HR = 0.846 (0.663- 1.08)	NA d vs NA d	0.406 8	0.839 (0.554- 1.27)
15	Cil nic a	RACEGRP	Otro	Pr ot ei na	20S % Tinción Nuclear	0-20	Selecci onado	7	456	212	N: 2 vs 5	% in ITT : 1%	351d vs 763d	-412	(-54% mejora)	Valor- P = 0.045 5	HR = 18616756 4.897 (0- Inf)	371 d vs NA d	0.157 3	28100816 .562 (0- Inf)
20	Cil nic a	RACEGRP	Otro	Pr ot ei na	20S % Tinción Nuclear	0-20	Exclu ida	7	456	212	N: 22 vs 23 3	% in ITT : 67. 6%	367d vs 338d	29	(8.6% mejora)	Valor- P = 0.072	HR = 0.815 (0.652- 1.019)	NA d vs NA d	0.554 3	0.893 (0.614- 1.299)
25	Cil nic a	RACEGRP	Otro	Pr ot ei na	20S % Tinción Nuclear	0-20	Total	7	456	212	N: 22 vs 23 8	% in ITT : 68. 6%	367d vs 345d	22	(6.4% mejora)	Valor- P = 0.1	HR = 0.83 (0.665- 1.037)	NA d vs NA d	0.664 0	0.921 (0.634- 1.336)
30	Pr ot ei na	20S SEÑAL INTENSI DAD CITOPLA SMICA	>=3+	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	<=90 %	Selecci onado	18	445	212	N: 12 vs 6	% in ITT : 2.7 %	191d vs 708d	-517	(-73% mejora)	Valor- P = 0.011 1	HR = 9.726 (1.204- 78.546)	NA d vs 717 d	0.399 5	0.525 (0.114- 2.411)
35	Pr ot ei na	20S SEÑAL INTENSI DAD CITOPLA SMICA	>=3+	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	<=90 %	Exclu ida	18	445	212	N: 21 vs 23 2	% in ITT : 65. 2 9%	396d vs 338d	58	(17.2% mejora)	Valor- P = 0.033	HR = 0.781 (0.622- 0.981)	NA d vs NA d	0.721 2	0.932 (0.634- 1.37)
40	Pr ot ei na	20S SEÑAL INTENSI DAD CITOPLA SMICA	>=3+	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIVA CITOPLA SMICA	<=90 %	Total	18	445	212	N: 22 vs 23 8	% in ITT : 68. 6%	367d vs 345d	22	(6.4% mejora)	Valor- P = 0.1	HR = 0.83 (0.665- 1.037)	NA d vs NA d	0.664 0	0.921 (0.634- 1.336)
45	Cil nic a	SEXO	Femeni no	Pr ot ei na	FOLICULA R POSITIVO	>50	Selecci onado	54	332	289	N: 22 vs 32	% in ITT : 8%	344d vs 889d	-545	(-61.3% mejora)	Valor- P = 0.015 6	HR = 2.293 (1.149- 4.575)	1078 d vs NA d	0.017 8	3.398 (1.16- 9.958)
50	Cil nic a	SEXO	Femeni no	Pr ot ei na	FOLICULA R POSITIVO	>50	Exclu ida	54	332	289	N: 16 vs 16 4	% in ITT : 49. 2%	414d vs 283d	131	(46.3% mejora)	Valor- P = 0.007	HR = 0.698 (0.537- 0.908)	NA d vs NA d	0.062 4	0.649 (0.41- 1.026)
55	Pr ot ei na	CD68 FOLICU LAR POSITIV O	>50	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIV ACITOPL ASMICA	<=90 %	Selecci onado	8	378	289	N: 19 vs 3	% in ITT : 1.2 %	487d vs 1083 d	-596	(-55% mejora)	Valor- P = 0.013 6	HR = 15582766 206 (0- Inf)	NA d vs NA d	0.196 7	0 (0-Inf)
60	Pr ot ei na	CD68 FOLICU LAR POSITIV O	>50	Pr ot ei na	P65 % SEÑAL POSITIV ACITOPL ASMICA	<=90 %	Exclu ida	8	378	289	N: 18 vs 19 3	% in ITT : 56 %	396d vs 345d	51	(14.8% mejora)	Valor- P = 0.116 2	HR = 0.821 (0.641- 1.051)	NA d vs NA d	0.525 4	0.874 (0.576- 1.325)
65	Pr ot ei na	CD68 FOLICU LAR POSITIV O	>50	Pr ot ei na	P65 % POSITIV A CITOPLA SMICA	<=90 %	Total	8	378	289	N: 19 vs 0	% in ITT : %	396d vs 346d	50	(14.5% mejora)	Valor- P = 0.178	HR = 0.846 (0.663- 1.08)	NA d vs NA d	0.406 8	0.839 (0.554- 1.27)

Reivindicaciones

- 5 1. Un método de predicción de la respuesta a un tratamiento del cáncer que comprende bortezomib y rituximab en un paciente con cáncer de linfoma no Hodgkin, que comprende: determinar el nivel o la cantidad de un primer factor predisponente en una muestra biológica de dicho paciente, en el que dicho primer factor predisponente es CD68 o el polimorfismo de PSMB1 (P11A); y determinar la presencia o cantidad de un segundo factor predisponente en dicho paciente; en el que CD68 bajo o la presencia del polimorfismo de PSMB1 (P11A) se correlaciona con al menos un resultado positivo, y la presencia, ausencia o cantidad de dicho segundo factor predisponente se correlaciona con al menos un resultado positivo.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, en el que el primer factor predisponente es CD68 baja, tal como en el que CD68 baja es 50 % o menos células positivas CD68, como se determina por inmunohistoquímica.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, en el que el primer factor predisponente es el polimorfismo de PSMB1 (P11A).
- 20 4. El método de la reivindicación 1, en el que el segundo factor predisponente se selecciona del grupo que consiste en: CD68 baja, polimorfismo de PSMB1 (P11A), polimorfismo de PSMB5 (R24C), edad por debajo de 65, un tratamiento previo, baja puntuación del índice de pronóstico internacional de linfoma folicular (FLIPI) y carga tumoral baja.
- 25 5. El método de la reivindicación 1, en el que el linfoma no Hodgkin es linfoma folicular no Hodgkin de linfocitos B.
- 30 6. Uso de un kit de diagnóstico o equivalente para identificar pacientes con linfoma no Hodgkin que son candidatos para un tratamiento particular del cáncer que comprende bortezomib y rituximab que comprende: un reactivo que detecta la cantidad o presencia de un primer factor predisponente en una muestra biológica; un reactivo que detecta la cantidad o presencia de un segundo factor predisponente en una muestra biológica; e instrucciones para emplear dichos factores predisponentes para identificar pacientes que son candidatos para dicho tratamiento; en el que dicho factor predisponente está seleccionado del grupo que consiste en CD68 y polimorfismo de PSMB1 (P11A).
- 35 7. El uso de la reivindicación 6, en el que el segundo factor predisponente está seleccionado del grupo que consiste en CD68, polimorfismo de PSMB1 (P11A) y polimorfismo de PSMB5 (R24C).
- 40 8. El uso de la reivindicación 6, en el que el linfoma no Hodgkin es linfoma folicular no Hodgkin de linfocitos B.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

FIGURA 1

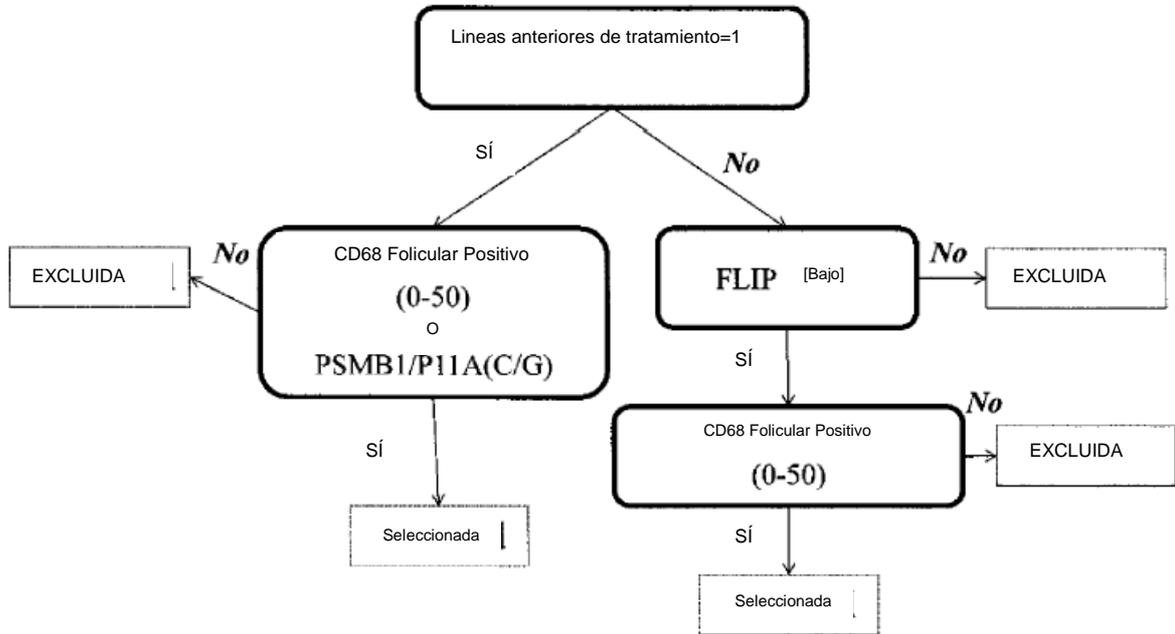


FIGURA 2

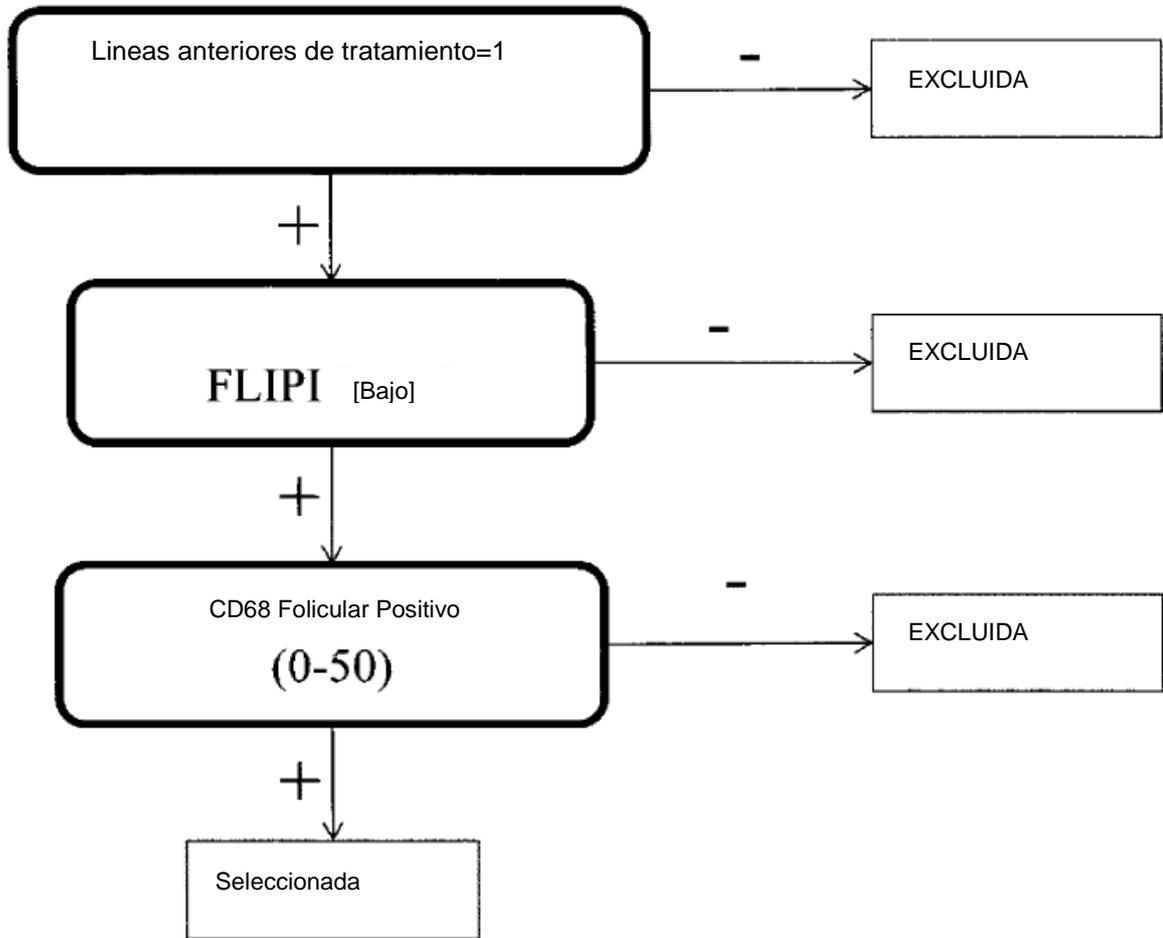


Figura 3

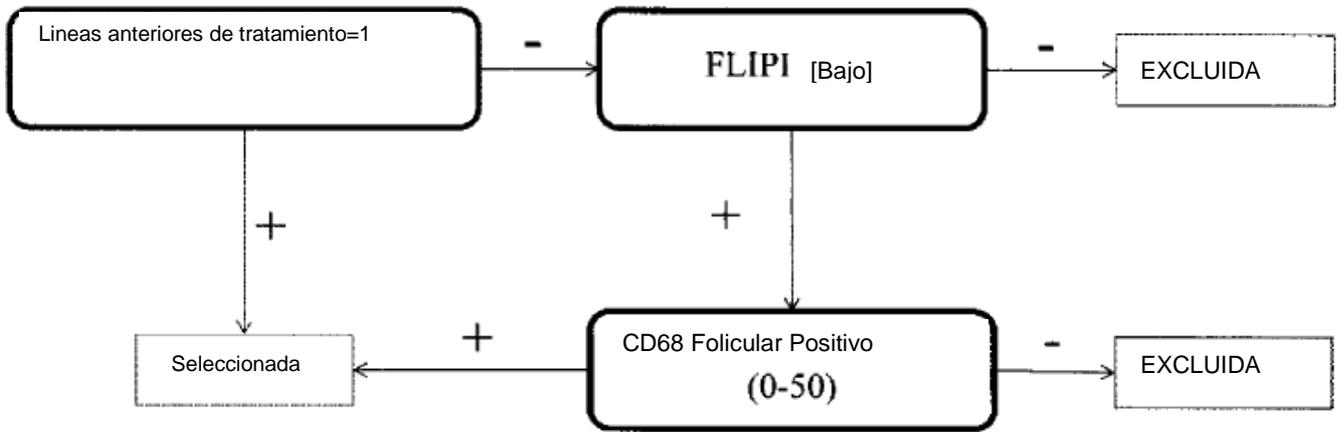


Figura 4

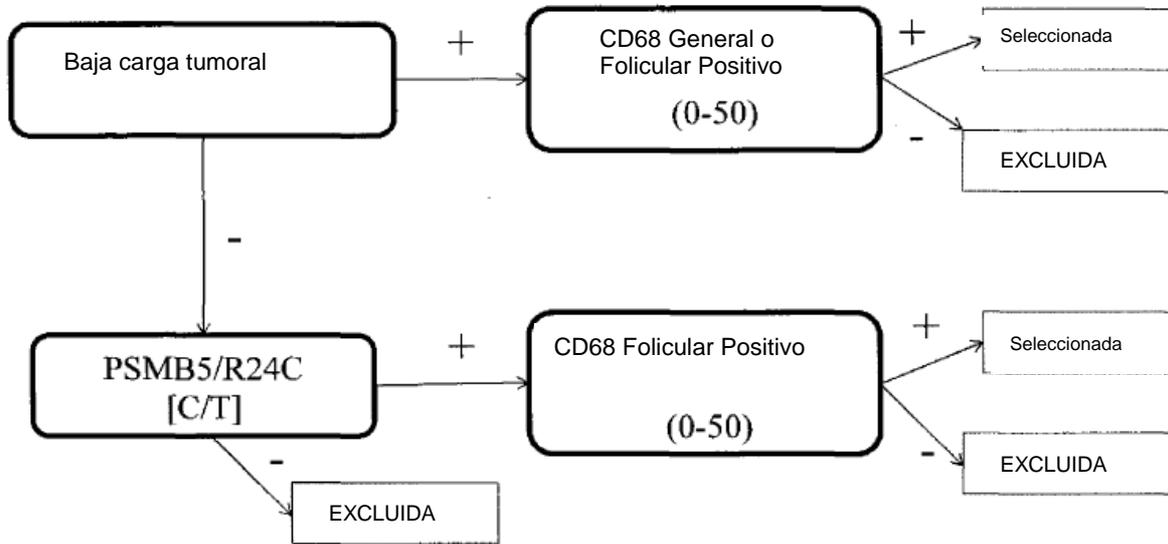


Figura 5

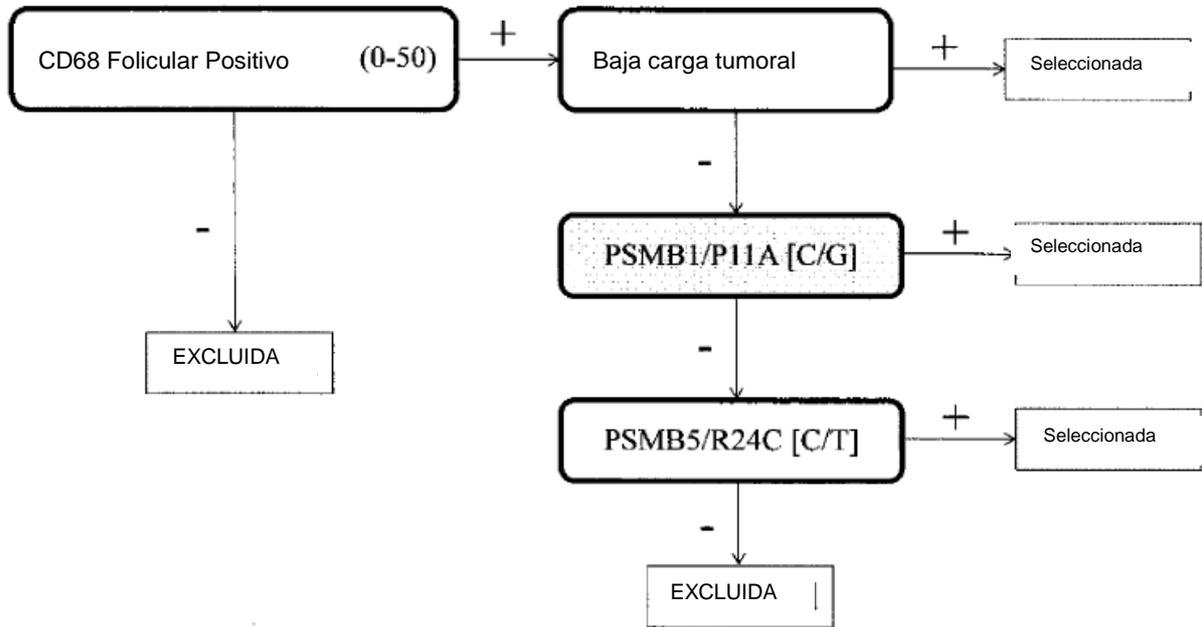


Figura 6

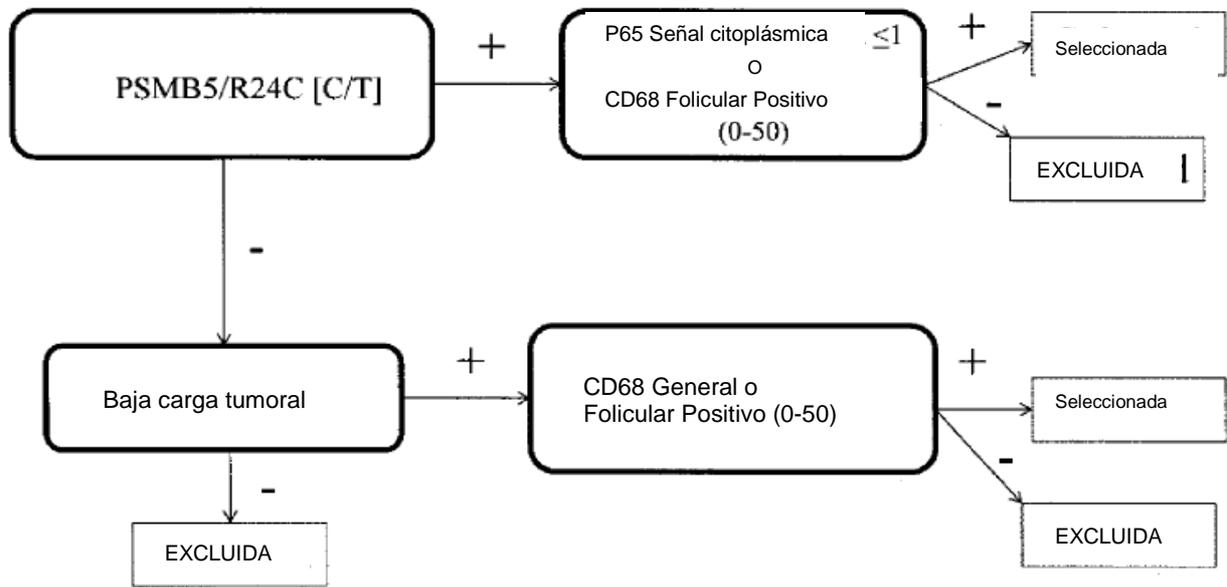


Figura 7

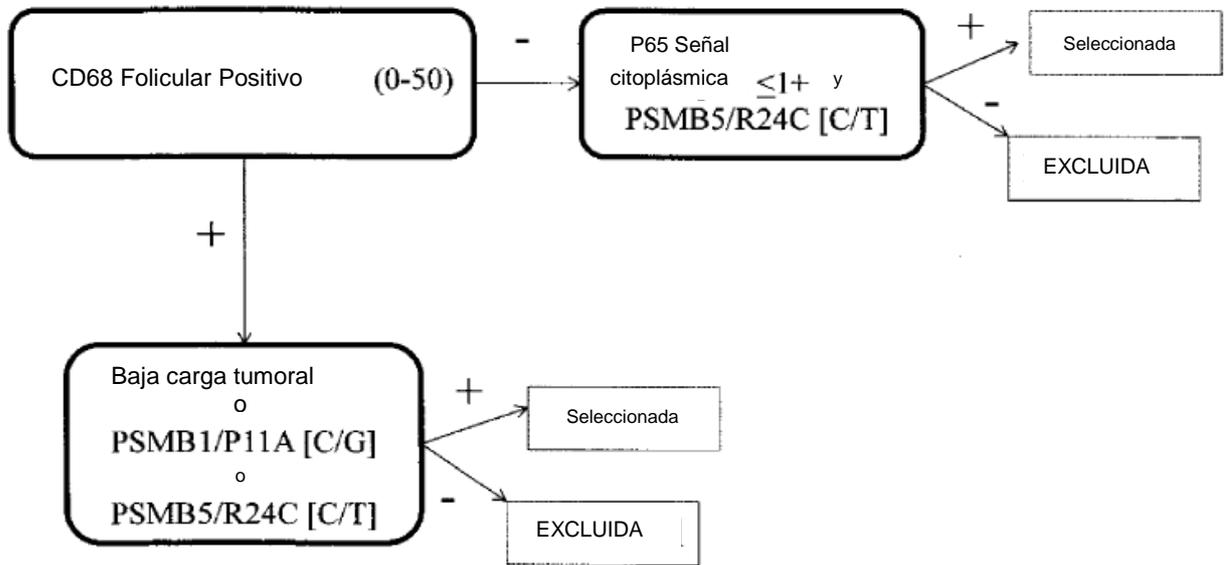


Figura 8

