

Características clínicas y patológicas de pacientes con linfoma B difuso de célula grande no especificado doble expresor diagnosticados en el Hospital de San José de Bogotá, Colombia

Daniel Lorenzo Espinosa-Redondo¹ , Martha Liliana Moreno-Martínez² , Alejandro Zarate-Meza³ , Carlos Fernando Gómez-Calcetero⁴ , Yesica Marisol Calderón⁵ 

¹ Instructor asociado, médico internista hematólogo del Departamento de Hematología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

² Instructora asistente, médica hematopatóloga del Departamento de Patología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

³ Médico residente de Hematología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

⁴ Médico residente de Hematología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

⁵ Médico residente de Patología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Linfoma Difuso de Células B Grandes;
Rituximab;
Linfoma no Hodgkin;
Histología;
Inmunohistoquímica

Recibido: octubre 11 de 2021

Aceptado: febrero 16 de 2022

Correspondencia:

Daniel Lorenzo Espinosa Redondo;
daniel.espinosa77@gmail.com

Cómo citar: Espinosa-Redondo DL, Moreno-Martínez ML, Zarate-Meza A, Gómez-Calcetero CF, Calderón YM. Características clínicas y patológicas de pacientes con linfoma B difuso de célula grande, no especificado doble expresor diagnosticados en el Hospital de San José de Bogotá, Colombia. *Iatreia* [Internet]. 2023 Jul-Sep;36(3):341-352. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.181>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Introducción: el linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) no especificado (NOS) con sobreexpresión de MYC y BCL2 por inmunohistoquímica constituye el grupo doble expresor, el cual se ha asociado con peores desenlaces comparado con el no doble expresor. Son escasos los estudios en la región sobre el comportamiento clínico del LBDCG NOS doble expresor.

Objetivos: determinar las características clínicas, patológicas y tasas de respuesta de los pacientes con LBDCG NOS doble expresor diagnosticados en el Hospital de San José de Bogotá.

Métodos: estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva con pacientes con LBDCG NOS diagnosticados en el Hospital de San José entre 2016 y 2019. Se realizó una revisión central de patología para confirmar el diagnóstico, valorar la morfología celular y realizar evaluación de la expresión de MYC y BCL2.

Resultados: se incluyeron 67 pacientes con LBDCG NOS. El 49,3 % de los casos fue de origen centro germinal. De total, 33 fueron clasificados como doble expresor (49,2 %). La tasa de respuesta global fue del 42,4 % en el grupo del LBDCG NOS doble expresor y 76,9 % en el total de los LBDCG NOS (76,9 %).

Conclusión: el linfoma B difuso de célula grande doble expresor presentó tasas de respuesta global inferiores, posterior a inmunoterapia estándar. El índice pronóstico internacional (IPI) de alto riesgo se asoció con menores tasas de respuesta completa.

Clinical and pathological characteristics of patients with double expressor diffuse large B-cell lymphomas (DLBCLs) not otherwise specified (NOS), diagnosed at Hospital San José de Bogotá, Colombia

Daniel Lorenzo Espinosa-Redondo¹ , Martha Liliana Moreno-Martínez² , Alejandro Zarate-Meza³ , Carlos Fernando Gómez-Calcetero⁴ , Yesica Marisol Calderón⁵ 

¹ Associate Instructor, Hematology Department, Internal Medicine Hematologist. University Foundation of Health Sciences, Hospital de San Jose, Bogota, Colombia.

² Assistant Instructor, Pathology Department, Hematopathologist. University Foundation of Health Sciences, Hospital de San Jose, Bogota, Colombia.

³ Hematology Resident Physician. University Foundation of Health Sciences, Hospital de San Jose, Bogota, Colombia.

⁴ Hematology Resident Physician. University Foundation of Health Sciences, Hospital de San Jose, Bogota, Colombia.

⁵ Pathology Resident Physician. University Foundation of Health Sciences, Hospital de San Jose, Bogota, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Keywords

Immunohistochemistry;
 Lymphoma Large B-Cell Diffuse;
 Lymphoma Non-Hodgkin;
 Hystology;
 Rituximab

Received: October 11, 2021

Accepted: February 16, 2022

Correspondence:

Daniel Lorenzo Espinosa Redondo;
 daniel.espinosa77@gmail.com

How to cite: Espinosa-Redondo DL, Moreno-Martínez ML, Zarate-Meza A, Gómez-Calcetero CF, Calderón YM. Clinical and pathological characteristics of patients with double expressor diffuse large B-cell lymphomas (DLBCLs), not otherwise specified (NOS) diagnosed at Hospital San José de Bogotá, Colombia. *Iatreia* [Internet]. 2023 Jul-Sep;36(3):341-352. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.181>



Copyright: © 2023
 Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Introduction: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified (NOS) with MYC and BCL2 overexpression by immunohistochemistry constitutes the double expressor group, which has been associated with worse outcomes compared to non-double expressor DLBCL. There is limited research on the clinical behavior of double expressor DLBCL NOS in the region.

Objectives: to determine the clinical and pathological characteristics, as well as response rates, in patients diagnosed with double expressor DLBCL NOS at Hospital de San José in Bogotá.

Methods: observational retrospective cohort study including patients with DLBCL NOS diagnosed at Hospital de San José between 2016 and 2019. Central pathology review was performed to confirm the diagnosis, assess cellular morphology, and evaluate MYC and BCL2 expression.

Results: A total of 67 patients with DLBCL NOS were included. 49.3% of the cases originated from the germinal center and 33 cases were classified as double expressor (49.2%). The overall response rate was 42.4% in the double expressor DLBCL NOS group and 76.9% in the total DLBCL NOS population.

Conclusion: Double expressor diffuse large B-cell lymphoma showed lower overall response rates following standard immunochemotherapy. High-risk International Prognostic Index (IPI) was associated with lower rates of complete response.

INTRODUCCIÓN

El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), el tipo histológico más común de los linfomas no Hodgkin, tiene gran heterogeneidad clínica y morfológica (1-4). Los pacientes con LBDCG no especificado (NOS) con sobreexpresión de las proteínas MYC ($\geq 40\%$) y BCL2 ($\geq 50\%$) en la inmunohistoquímica (IHQ) (5), sin tener mutación detectada por FISH (hibridación fluorescente in situ), se denominan LBDCG NOS doble expresor. Este grupo tiene peores desenlaces en comparación con los linfomas no doble expresor (supervivencia libre de progresión a 5 años: 39 % (95 % CI, 19 %-59 %) versus 68 % (95 % CI, 52 %-85 %); $p = 0,03$ (6-8).

Los rasgos moleculares específicos evaluados por secuenciación de siguiente generación (NGS) o por FISH son el factor pronóstico independiente más importante en LBDCG (9); sin embargo, la mayoría de estudios moleculares no están ampliamente disponibles en Colombia. Dada esta situación, la inmunohistoquímica emerge como una técnica ampliamente disponible, rápida y menos costosa para estratificar el riesgo a través de la clasificación de la célula de origen por el algoritmo de Hans y la sobreexpresión de MYC y BCL2 (10).

En Colombia, en un grupo de 819 pacientes (11) se encontró que el linfoma no Hodgkin (88 %) fue más frecuente respecto al linfoma Hodgkin (12 %); dentro de los linfomas no Hodgkin el LBDCG NOS fue el de mayor aparición (40 %).

En el ámbito local, nacional (12) y latinoamericano son escasos los estudios sobre la epidemiología, las características clínicas y patológicas y el comportamiento clínico del LBDCG NOS doble expresor, por lo cual el objetivo de este estudio es determinar las características clínicas y patológicas y describir las tasas de respuesta de los pacientes con este tipo de linfoma diagnosticados en el Hospital de San José entre 2016 y 2019 y explorar su asociación con variables clínicas y patológicas de peor pronóstico.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional tipo cohorte retrospectiva, en el cual se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LBDCG NOS en el Hospital de San José entre los años 2016 y 2019. El diagnóstico debía ser confirmado mediante una revisión realizada por hematopatología, de acuerdo con los criterios de la *Clasificación de los tumores de los tejidos linfoides y hematopoyéticos* de la Organización Mundial de la Salud (OMS), edición del año 2017 (5).

Se excluyeron pacientes que tenían información incompleta sobre datos demográficos, estadificación pronóstica y respuesta alcanzada a la valoración intermedia y valoración final del tratamiento; casos en los que el material de patología (bloque de parafina, láminas histológicas y de inmunohistoquímica) no se encontraba disponible para su revisión; casos con material incompleto para terminar de categorizar el diagnóstico; y casos reclasificados como linfomas diferentes a LBDCG NOS luego de la revisión de patología. También se excluyeron los pacientes con diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande doble/triple hit confirmado por la presencia de rearrreglos en MYC, BCL2 o BCL6 por FISH para controlar el factor de confusión dado por la presencia de linfomas B de alto grado.

Se obtuvieron los casos seleccionados (bloques de parafina y láminas) del archivo de patología del Hospital de San José, se recolectaron 179 casos de los cuales 21 se encontraban duplicados y 91 fueron excluidos. En total, se seleccionaron 67 casos que fueron analizados por la hematopatóloga institucional y un residente de patología. Se determinó la morfología celular mediante microscopía de luz al observar el tamaño y estructura de la célula tumoral, y posteriormente se realizaron estudios de inmunohistoquímica (procedimiento bioquímico en el cual se utilizan anticuerpos para hacer visible, por inmunoreactividad cromogénica, la ubicación de proteínas y otros antígenos específicos en las células de los tejidos), como se observa en la Figura 1.

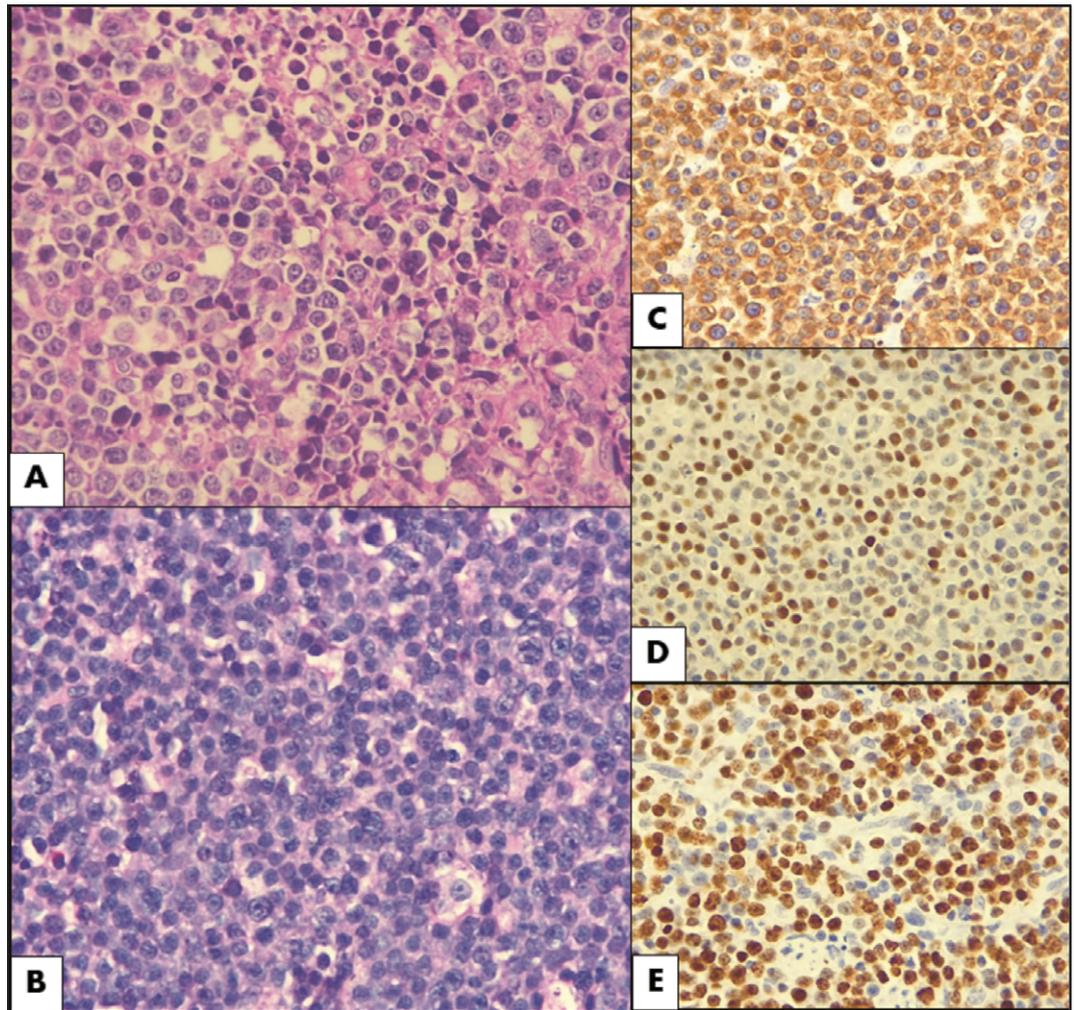


Figura 1. Análisis de hematoxilina y eosina (H&E) e inmunohistoquímica de LBDCG NOS doble expresor. (a) Morfología centroblástica caracterizada por células linfoides de tamaño mediano a grande con núcleos vesiculares ovalados de cromatina fina y 2 a 4 nucléolos unidos a la membrana nuclear. (b) Morfología de célula intermedia caracterizada por células linfoides de tamaño mediano acompañadas de macrófagos y cuerpos apoptóticos dando apariencia de cielo estrellado. (c) BCL2 ($\geq 50\%$). (d) MYC ($\geq 40\%$). (e) Alto índice de proliferación celular (Ki67 $\geq 70\%$). Fuente: propia.

Los marcadores de inmunohistoquímica evaluados fueron MYC, BCL2, CD10, BCL6, MUM1 y Ki67. Se analizó la inmunoreactividad mediante el conteo visual de células neoplásicas positivas para cada marcador y se calculó el porcentaje que expresaba cada uno. Los casos con sobreexpresión de MYC ($\geq 40\%$) y BCL2 ($\geq 50\%$) fueron categorizados como LBDCG NOS doble expresor, de acuerdo con los criterios de la última edición de la *Clasificación de los tumores de los tejidos linfoides y hematopoyéticos* (5). Además, se analizaron los marcadores CD10, BCL6 y MUM1 ($\geq 30\%$), respectivamente, para evaluar el algoritmo de Hans (5), el cual permite clasificar la célula de origen del LBDCG en centro germinal y no centro germinal. Adicionalmente, en 13 casos se realizó FOXP1 para confirmar el tipo de célula de origen según el algoritmo de Choi (5).

La información de las características sociodemográficas, clínicas, pronósticas, terapéuticas y de respuesta alcanzada de los 67 pacientes analizados fue tomada de las historias clínicas. Tanto para los pacientes con LBDCG NOS doble expresor y no doble expresor se calcularon las tasas de respuesta parcial y completa según el *Consenso de criterios de evaluación de respuesta en linfoma* (RECIL) del 2017 (13) y las tasas de respuesta global, definida como la proporción de pacientes con respuesta parcial o completa al tratamiento, sin incluir pacientes con enfermedad estable (14).

Las variables cuantitativas fueron descritas con promedio y desviación estándar (DE), previa verificación de la normalidad de los datos por medio del estadístico Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cualitativas dicotómicas fueron asociadas en tablas cruzadas con el estadístico chi cuadrado (χ^2) y se determinó el riesgo relativo (RR IC 95 %). La asociación de variables cualitativas con variables cuantitativas se realizó con el estadístico T Student para variables dicotómicas y análisis de varianza ANOVA para variables politómicas. Una p menor a 0,05 fue considerada estadísticamente significativa. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS versión 21.0.

La ejecución de este proyecto de investigación tuvo en consideración las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud que se dictan en la Declaración de Helsinki (2013), la Resolución 8430 de 1993 y la Ley Estatutaria 1581 de 2012. Al tratarse de un estudio de tipo cohorte retrospectiva de revisión de historia clínica, se consideró como un estudio sin riesgo.

RESULTADOS

En una muestra de 67 pacientes con LBDCG NOS el 49,3 % fueron doble expresor (BCL2 >50 % y MYC >40 %) y la edad promedio en este grupo fue 60,8 años. Las principales comorbilidades en ambos grupos fueron las cardiovasculares, seguidas de la enfermedad renal crónica. En las Tablas 1 y 2 se describen las características demográficas, clínicas e histopatológicas de la cohorte de pacientes con LBDCG NOS y de aquellos doble expresor.

La mayoría correspondieron a linfomas *de novo* (94 %), seguida por linfomas transformados de linfoma folicular (3 %) y linfomas transformados de leucemia linfocítica crónica (1,5 %). El 13,4 % de los pacientes presentaron algún tipo de urgencia oncológica al momento del diagnóstico, siendo la más frecuente el síndrome de lisis tumoral (6 %), seguida por hipercalcemia maligna (3 %), síndrome biliar obstructivo (3 %) y síndrome de compresión medular (1,5 %).

Los linfomas doble expresor no mostraron diferencias para la edad, distribución por sexo, comorbilidades, presencia de síntomas B, compromiso bultoso, nivel de LDH, estado funcional evaluado por ECOG, estadios avanzados de la enfermedad (Ann Arbor III y IV), tipo de compromiso extranodal y en la distribución del índice pronóstico internacional (IPI) por grupos de riesgo, como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Características demográficas, clínicas y terapéuticas

Característica	Linfoma B difuso de célula grande NOS N = 67 (%n)	Linfoma B difuso de célula grande doble expresor N = 33 (%n)
Promedio de edad en años	61	60,8
Rango	27-93	27-86
Sexo		
Hombre	40 (59,7)	22 (66,7)
Mujer	27 (40,3)	11 (33,3)
Estadio Ann Arbor		
I	3 (4,5)	1 (3)
II	12 (17,9)	7 (21,2)
III	15 (22,4)	11 (33,3)
IV	37 (55,2)	14 (42,4)
Síntomas B		
Sí	53 (79,1)	26 (78,8)
Compromiso bultoso		
Sí	30 (44,8)	14 (42,2)
LDH (deshidrogenasa láctica)		
Elevada > 1 vez del límite superior	47 (70,1)	24 (72,7)
ECOG Estado funcional		
0	22 (32,8)	11 (33,3)
1	26 (38,8)	11 (33,3)
2	7 (10,4)	4 (12,1)
3	8 (11,9)	5 (15,2)
4	4 (6)	2 (6,1)
IPI índice pronóstico internacional		
0	2 (3)	2 (6,1)
1	9 (13,4)	3 (9,1)
2	16 (23,9)	7 (21,2)
3	23 (34,3)	12 (36,4)
4	11 (16,4)	5 (15,2)
5	6 (9)	4 (12,1)
Tipo de compromiso extranodal		
Médula ósea	10 (14,9)	4 (12,1)
Tracto gastrointestinal	11 (16,4)	7 (21,2)
Sistema nervioso central	6 (9)	3 (9,1)
Renal / suprarrenal	6 (9)	2 (6,1)
Bazo	13 (19,4)	6 (18,2)
Otro*	13 (19,4)	4 (12,1)
Tratamiento de primera línea †		
R CHOP 21	37 (55,2)	18 (54,5)
R CVP	6 (9)	2 (6,1)
DA EPOCH R	7 (10,4)	5 (15,2)
R CHOEP	2 (3)	2 (6,1)
R mini CHOP	3 (4,5)	1 (3)
Otro esquema	4 (6)	1 (3)
Ninguno	8 (11,9)	5 (15,2)
Tratamiento de rescate †		
R DHAP	5 (7,5)	2 (6,1)
R ICE	8 (11,9)	6 (18,2)
R ESHAP	2 (3)	1 (3)
R GDP	6 (9)	2 (6,1)
Otro	5 (7,5)	1 (3)

* Otro: pulmón, piel y tejidos blandos, testículos, anillo de Waldeyer, glándulas salivales, aparato genital femenino.

† **R CHOP 21**: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona. **R CVP**: rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona. **DA EPOCH R**: dosis ajustadas de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, rituximab. **R CHOEP**: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, etopósido. **R mini CHOP**: rituximab, prednisona, dosis ajustadas de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina. **R DHAP**: rituximab, dexametasona, cisplatino, citarabina. **R ICE**: rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido. **ESHAP**: etopósido, metilprednisolona, cisplatino, altas dosis de citarabina. **R GDP**: rituximab, dexametasona, gemcitabina, cisplatino. Fuente: propia, datos del estudio

El análisis de MYC en los linfomas doble expresor ($n = 33$) se realizó en rangos. Se encontraron 16 casos en el rango del 40 % al 69 % y 17 casos en el rango ≥ 70 %. A los 67 pacientes con LBDCG NOS se les determinó la clasificación de célula de origen (COO) utilizando el algoritmo de Hans (5), encontrando frecuencias similares entre el tipo centro germinal y no centro germinal (33 y 34 casos respectivamente) como se describe en la Tabla 2; sin embargo, en el análisis discriminado por grupos, el origen que predominó en los LBDCG NOS doble expresor fue el no centro germinal en 21 de 33 casos (63,6 %).

El análisis del índice de proliferación celular Ki67 se realizó en rangos ≤ 50 %, 51 % al 89 % y ≥ 90 %, observando que en los LBDCG NOS doble expresor predominó el rango ≥ 90 % en 21 de 33 casos. En el presente estudio no fue posible establecer la correlación entre los hallazgos morfológicos de los LBDCG y la respuesta alcanzada a la valoración intermedia y final. Los 13 casos a los cuales se les determinó la COO por el algoritmo de Choi fueron concordantes con el algoritmo de Hans.

Tabla 2. Características histopatológicas

Característica	Linfoma B difuso de célula grande NOS N = 67 (%n)	Linfoma B difuso de célula grande doble expresor N = 33 (%n)
Clasificación célula de origen		
Centro germinal	33 (49,3)	12 (36,4)
No centro germinal	34 (50,7)	21 (63,6)
Morfología celular		
Centroblástica	55 (82,1)	22 (66,7)
Inmunoblástica	1 (1,5)	1 (3)
Anaplásica	2 (3)	2 (6,1)
Blastoide	1 (1,5)	1 (3)
Intermedia	8 (11,9)	7 (21,2)
Índice de proliferación celular Ki67 %		
≤ 50	8 (11,9)	1 (3)
51 al 89	34 (50,7)	11 (33,3)
≥ 90	25 (37,3)	21 (63,6)

Fuente: propia, datos del estudio

El 11,9 % de la cohorte no alcanzó a recibir el primer ciclo de quimioterapia principalmente por el fallecimiento previo al inicio de la terapia. El número de ciclos recibidos en promedio fue de 4,21 (0-7). La distribución porcentual con respecto al número de ciclos recibidos fue seis ciclos (57,1 %), un ciclo (13,4 %), cinco ciclos (7,5 %), cuatro ciclos (6,0 %), tres ciclos (4,5 %) y siete ciclos (1,6 %). El 9 % recibió radioterapia externa, el 16,4 % recibió profilaxis al sistema nervioso central con metotrexato sistémico a dosis altas.

El 58,2 % de los casos presentaron alguna complicación durante los ciclos de quimioterapia, siendo más frecuente neutropenia febril (16,4 %), infecciones no asociadas a neutropenia (7,5 %), toxicidad neurológica (7,5 %), toxicidad cardíaca —principalmente falla cardíaca y arritmias— (3 %), toxicidad renal (3 %), aplasia prolongada (1,5 %), toxicidad hepática (1,5 %) y enfermedad fúngica invasora documentada (1,5 %).

La Tabla 3 muestra las tasas de respuesta alcanzada a la revaloración intermedia y valoración final. La información sobre la revaloración intermedia y final se encontraba disponible en 41 pacientes de la cohorte de LBDCG NOS y en 19 pacientes del grupo de LBDCG NOS doble expresor. Las razones por las cuales no se disponía de la información requerida fueron el fallecimiento previo al

inicio del tratamiento, pacientes que recibieron un primer ciclo intrahospitalario y continuaron los siguientes ciclos en otra institución o pacientes que fueron diagnosticados y posteriormente remitidos para continuar manejo en otra institución.

Tabla 3. Tasas de respuesta alcanzada

Respuesta alcanzada	Linfoma B difuso de célula grande NOS en la cohorte con información disponible	Linfoma B difuso de célula grande doble expresor con información disponible	Linfoma B difuso de célula grande no doble expresor con información disponible	p valor *
	(%n)	(%n)	(%n)	
Revaloración intermedia (N)	41	19	22	0,29
Respuesta completa	18 (43,9)	10 (30,3)	8 (23,5)	
Respuesta parcial	20 (48,7)	7 (21,2)	13 (38,8)	
Respuesta global	38 (92,6)	17 (51,5)	21 (62,3)	
Refractario	3 (7,3)	2 (6,1)	1 (2,9)	
Revaloración final (N)	39	18	21	0,49
Respuesta completa	26 (66,6)	13 (39,4)	13 (38,2)	
Respuesta parcial	4 (10,25)	1 (3)	3 (8,8)	
Respuesta global	30 (76,9)	14 (42,4)	16 (47)	
Refractario	9 (23)	4 (12,1)	5 (14,7)	
Recaída	20 (29,9)	10 (30,3)	10 (29,4)	0,25
Promedio de tiempo hasta la recaída en meses	7,36	8,5	5,8	
Rango	0-22	0-22	1-10	

* p: nivel de significación asintótica bilateral por prueba de chi cuadrado de Pearson para asociación entre LBDCG expresor y no doble expresor con el tipo de respuesta alcanzada. Fuente: propia, datos del estudio

La recaída se presentó en el 30,3 % de los linfomas doble expresor y 29,4 % en los linfomas no doble expresor. De 58 pacientes con información disponible sobre trasplante de progenitores hematopoyéticos, 5,2 % recibieron trasplante autólogo; la mayor proporción correspondía a pacientes en su primera recaída, que recibieron el trasplante como esquema de consolidación luego de demostrar quimiosensibilidad con el esquema de rescate administrado.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta alcanzada a la revaloración intermedia ($p = 0,29$) y final ($p = 0,49$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre un MYC ≥ 70 % ($p = 0,447$), un Ki67 ≥ 90 % ($p = 0,813$) y célula de origen ($p = 0,087$) con la respuesta al tratamiento alcanzada; sin embargo, es necesario tener en cuenta los casos perdidos en la revaloración intermedia, que fueron del 38,8 %, y en la revaloración final del 41,8 %.

La Tabla 4 describe los factores pronósticos clínicos y patológicos de los linfomas doble expresor. Solo el IPI de alto riesgo mostró diferencias estadísticamente significativas para predecir peores respuestas en la revaloración final ($p = 0,024$), con mayor riesgo de tener una respuesta parcial o de presentar enfermedad refractaria (RR: 2,47 IC 1,10-5,55 $p = 0,02$).

Tabla 4. Factores pronósticos de los LBDCG doble expresor

Variable	Revaloración intermedia			Revaloración final		
	Respuesta completa	Respuesta parcial + refractaria	p valor*	Respuesta completa	Respuesta parcial + refractaria	p valor*
IPI de alto riesgo	40 %	60 %	0,370	36,4 %	63,6 %	0,024
Ann Arbor avanzado (III - IV)	37 %	63,3 %	0,164	63 %	37 %	0,714
LDH > 1 vez del límite superior	34,6 %	65,4 %	0,115	60 %	40 %	0,314
Centro germinal	30 %	70 %	0,08	50 %	50 %	0,087
No centro germinal	57,1 %	42,9 %	0,08	81 %	19 %	0,087
Morfología centroblástica	44,1 %	55,9 %	1	62,5 %	37,5 %	0,388
C - MYC ≥70 %	40 %	60 %	1	55,6 %	44,4 %	0,447
Ki67 ≥90 %	56,3 %	43,8 %	0,202	64,3 %	35,7 %	0,813

* Nivel de significación bilateral por prueba exacta de Fisher. Fuente: propia, datos del estudio

DISCUSIÓN

En este estudio, con respecto a la estadificación inicial, el 79,7 % de los pacientes tenían un estadio avanzado de la enfermedad (AA III y IV), resultado que difiere parcialmente de los obtenidos por Combariza *et al.* en 2015, quienes encontraron que el 63,3 % de los pacientes con LBDCG se encontraban en un estadio avanzado (11).

La morfología centroblástica fue la más frecuente, lo cual concuerda con otras publicaciones (5,15) y hubo otras menos frecuentes como la anaplásica e inmunoblástica. La última edición de la *Clasificación de los tumores de los tejidos linfoides y hematopoyéticos* de la OMS recomienda incluir la característica morfológica dentro del análisis histopatológico, porque algunas de ellas, principalmente la morfología inmunoblástica, se han asociado con el impacto pronóstico adverso y con presentar la translocación de MYC (5); sin embargo, una de las mayores dificultades cuando se realiza el análisis morfológico celular es la deficiente reproducibilidad inter e intraobservador reportada en la literatura (16). Por lo tanto, los hallazgos morfológicos siempre deben ir correlacionados con los estudios de inmunohistoquímica para sugerir un LBDCG NOS agresivo o doble expresor.

Las frecuencias relativas del tipo de célula de origen pueden cambiar según la ubicación geográfica y poblacional (5). En el presente estudio se observaron frecuencias similares para el tipo centro germinal y no centro germinal, lo cual se correlaciona con otros estudios publicados (17). No obstante, para el grupo de LBDCG NOS doble expresor, el tipo de célula no centrogerminal es el más frecuente (5,6). A diferencia de otros estudios (17,18), no se demostró asociación entre la célula de origen y la respuesta alcanzada a la revaloración intermedia y final por las limitaciones previamente mencionadas.

Los diferentes porcentajes de la expresión de MYC se evaluaron según lo realizado por el grupo Italiano de Di Napoli *et al.*, quienes sugieren que encontrar puntos calientes con un C-MYC ≥70 % tiene mayor probabilidad de hallar un rearrreglo para MYC (19), lo cual permitiría identificar aquellos casos que deberían llevarse a un análisis molecular, para identificar pacientes que se beneficien de una terapia más agresiva y disminuir costos, considerando el contexto nacional.

En el presente estudio se logró determinar que el rango MYC ≥ 70 % correspondía a la mitad de los casos LBDCG NOS doble expresor; sin embargo, no se logró demostrar la utilidad de este rango MYC ≥ 70 % en relación a la respuesta alcanzada al tratamiento, debido a la pérdida de casos al

momento de la recolección de información en la historia clínica, de ahí que sigue siendo indispensable categorizar los LBDCG NOS doble expresor como lo recomienda la OMS y usar herramientas moleculares tales como FISH que permitan comparar las variables estudiadas con el resultado final.

El índice de proliferación celular Ki67 en los LBDCG NOS generalmente es alto (>40 %) y en algunos casos >90 % (5). En este estudio se encontró la expresión del Ki67 del rango ≥ 90 % como la más frecuente para el grupo de LBDCG NOS doble expresor, lo cual sugiere una mayor agresividad, como es de esperarse por la biología tumoral. El grupo de pacientes con LBDCG NOS doble expresor presentó bajas tasas de respuesta global al tratamiento, comparado con el LBDCG NOS en general. Este hallazgo confirma el mal pronóstico dado por la sobreexpresión de MYC y BCL2 (20).

Las tasas de respuesta global fueron inferiores a las reportadas en los estudios pivotaes del protocolo R-CHOP, como el estudio RICOVER-60 de Pfreundschuh *et al.*, que mostró tasas de respuesta completa del 78 % (21), o el estudio del grupo francés GELA LNH 98-5 de Coiffier *et al.*, que evidenció un 75 % de respuesta completa (22).

Las tasas de respuesta inferiores son atribuidas a que los estudios pivotaes para R-CHOP se realizaron en condiciones ideales con mayores tasas de adherencia al protocolo, mientras que el presente estudio incluyó pacientes con condiciones socioeconómicas y administrativas diversas del régimen contributivo y subsidiado en el contexto real colombiano. Esto pudo haber influido en la densidad de dosis administrada y en las tasas de respuesta alcanzadas. De igual manera, se obtuvo una mayor proporción de linfomas de tipo doble expresor (49,3 %), comparado con el 20 % al 30 % reportado en otras series, disparidad que también pudo haber influenciado las tasas de respuesta alcanzadas (23).

Al analizar la asociación entre las características clínicas e histopatológicas con las tasas de respuesta alcanzadas, solo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de IPI de alto riesgo y menores tasas de respuesta completa a la valoración final, lo cual está en concordancia con el estudio inicial del proyecto internacional de factores pronósticos en linfomas no Hodgkin (24) que encontró menores tasas de respuesta completa en el grupo de riesgo alto por IPI (44 %) comparado con el grupo de riesgo bajo (87 %) (25, 26).

Como fortaleza del presente estudio se destaca la revisión central de patología, lo cual permitió controlar variables de confusión asociadas al diagnóstico histopatológico. Por otro lado, dentro de las limitaciones del estudio está la naturaleza retrospectiva del mismo y las pérdidas en el seguimiento de los pacientes en cuanto a la información relacionada con las tasas de respuesta debido a fallecimiento previo al inicio del tratamiento y la continuidad del tratamiento de quimioterapia en instituciones diferentes a la del estudio.

Para las futuras investigaciones, se recomienda plantear estudios prospectivos en cohortes más grandes de pacientes que permitan valorar las diferencias en supervivencia global entre los LBDCG doble expresor y no doble expresor, así como también ser la base para nuevas investigaciones en las que se pueda incluir el análisis molecular de los casos y de esta manera obtener datos más confiables y precisos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, en LBDCG NOS doble expresor con un puntaje IPI de alto riesgo se asocia con mayores tasas de respuesta parcial y enfermedad refractaria a la valoración final, es decir, no alcanzar una respuesta completa.

Es indispensable continuar categorizando los LBDCG NOS doble expresor para seleccionar los casos que deben llevarse a un análisis molecular. Se requieren estudios prospectivos con el fin de determinar si hay beneficio en intensificar la terapia en primera línea a fin de sobrepasar el pronóstico adverso dado por la sobreexpresión de MYC y BCL2.

AGRADECIMIENTOS

A las doctoras María Helena Solano, Claudia Casas y Virginia Abello, por sus enseñanzas y ejemplo de integridad, excelencia y academia.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* [Internet]. 2006 Jan;107(1):265-76. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 4;384(9):842-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>
3. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* [Internet]. 2012 Dec 6;120(24):4795-801. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-440073>
4. Yin X, Xu A, Fan F, Huang Z, Cheng Q, Zhang L, et al. Incidence and Mortality Trends and Risk Prediction Nomogram for Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Front Oncol* [Internet]. 2019 Nov 12;9:1198. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01198>
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In *World Health Organization Classification of Tumours*, 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
6. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30:3452-59. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0985>
7. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, Scott DW, Barth TF, Bernd HW et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/ BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35:2515-2526. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.3660>
8. Green TM, Nielsen O, De Stricker K, Xu-Monette ZY, Young KH, Møller MB. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2012 Apr;36(4):612-9. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318244e2ba>
9. Li S, Lin P, Medeiros LJ. Advances in pathological understanding of high – grade B cell lymphomas. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2018;11(8):637-48. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1494567>
10. Talaulikar D, Dahlstrom JE, Shadbolt B, Broomfield A, McDonald A. Role of immunohistochemistry in staging diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2008 Oct;56(10):893-900. <https://doi.org/10.1369/jhc.2008.951087>
11. Combariza JF, Lombana M, Torres AM, Castellanos AM, Arango M. General features and epidemiology of lymphoma in Colombia. A multicentric study. *Ann Hematol* [Internet]. 2015 Jun;94(6):975-80. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2301-7>
12. Guevara N, Jaramillo PE, Rendón J. Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2014;39(2):137-47. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163131492009>
13. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Jul;28(7):1436-47. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx097>

14. Villacruz L, Socinski M. The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2013 May 15;19(10):2629-36. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2935>
15. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Oct 1;30(28):3460-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.4342>
16. Moore EM, Aggarwal N, Surti U, Swerdlow SH. Further Exploration of the Complexities of Large B-Cell Lymphomas with MYC Abnormalities and the Importance of a Blastoid Morphology. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2017 Sep;41(9):1155-66. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000818>
17. Mallick S, Panda A, Lone MR, Goswami A, Ramteke P, Sharma MC et al. Clinicopathological Profile of Primary Double Expressor Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* [Internet]. 2019;19:S257. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.169>
18. Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. *Blood Rev* [Internet]. 2017 Mar;31(2):37-42. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.09.004>
19. Di Napoli A, Remotti D, Agostinelli C, Ambrosio MR, Ascani S, Carbone A, et al. Correction to: A practical algorithmic approach to mature aggressive B cell lymphoma diagnosis in the double/triple hit era: selecting cases, matching clinical benefit. *Virchows Arch* [Internet]. 2019 Oct;475(4):513-8. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02637-2>
20. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* [Internet]. 2013;121(20):4021-31. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-460063>
21. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* [Internet]. 2008;9:105–16 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0)
22. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346(4):235-42 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011795>
23. Riedell P, Smith S. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer* [Internet]. 2018 Dec 15;124(24):4622-32. <https://doi.org/10.1002/cncr.31646>
24. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1993;329(14):987-94. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>
25. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010;28(14):2373-2380. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2493>
26. Ruppert A, Dixon J, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI and NCCN IPI. *Blood* [Internet]. 2020;135(23):2041-2048. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002729>