



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, enero de 2024

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Angie Juliette Barreto Sánchez, con C.C. No. 1080262657, Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado Titulado Sobrevida de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande no especificado doble y triple expresor en una institución de tercer nivel del sur de Colombia presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar al título de Especialista en Medicina Interna;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Angie Juliette Barreto Sánchez

Firma: _____

Vigilada Mineducación



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Sobrevida de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande no especificado doble y triple expresor en una institución de tercer nivel del sur de Colombia

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Barreto Sánchez	Angie Juliette

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Cárdenas Losada	Luis Felipe
Leiva Panqueva	Lina María

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Medicina Interna

FACULTAD: Facultad de salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Medicina Interna

CIUDAD: Neiva

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2024

NÚMERO DE PÁGINAS: 247

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general_X___ Grabados
Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas
o Cuadros_X_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: N/A

MATERIAL ANEXO: N/A

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria): N/A

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. Linfoma difuso de células grades (LBDCG)	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
2. No especificado	NOS
3. Linfoma doble expresor	double-expressor lymphoma
4. Linfoma triple expresor	triple-expressor lymphoma
5. Linfoma B difuso de células grandes con coexpresión de MYC y BCL2/BCL6, R-EPOCH, R-CHOP with high coexpression of BCL2 and MYC proteins, R-EPOCH, R-CHOP	
6. Sobrevida	survival

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) se reconoce cada vez más como una enfermedad caracterizada por distintos subtipos patológicos, variantes morfológicas y perfiles de expresión génica ^(1, 2, 3). Los pacientes con LBDCG no especificado (NOS), con sobreexpresión de las proteínas MYC y BCL2 y/o BCL6 en la inmunohistoquímica (IHQ), y sin reordenamientos subyacentes detectados por FISH (hibridación fluorescente in situ), se denominan linfoma B difuso de célula grande no especificado doble o triple expresor respectivamente (LBDCG NOS DE o LBDCG NOS TE) ⁽⁴⁾.

Aunque según la clasificación de la OMS de 2016 ⁽⁵⁾, su versión 2022 ⁽⁶⁾ y el último consenso internacional de neoplasias linfoides ^(7,8), el LBDCG NOS doble expresor, no se considera una categoría diagnóstica de linfoma separada, el patrón de expresión de MYC y BCL2 y/o BCL6, se reconoce como un indicador de pronóstico negativo en los LBDCG, presentando una tasa de sobrevida inferior respecto a los linfomas sin estas características ⁽⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾.

Resultados obtenidos a partir del análisis descriptivo de 34 pacientes atendidos en una institución de referencia de la ciudad de Neiva (Huila), con el objetivo de determinar la sobrevida de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes no especificado con sobre expresión de MYC y BCL2 y/o BCL6, estableció que esta enfermedad afectó principalmente a personas en la quinta década de la vida, predominantemente en los hombres y en la mitad de los casos se presentó con síntomas B y compromiso bultoso, con una mediana de duración de los síntomas de 75 días y de tiempo hasta el diagnóstico de 68 días. La comorbilidad más prevalente fue la hipertensión arterial. Menos del 25% de los pacientes presentó compromiso del estado funcional y cerca del 60% fue diagnosticado en estadios avanzados. La infiltración de la médula ósea fue evidente en menos del 6% de los casos y el compromiso extradonal en 29% de los sujetos, siendo el más frecuente el



esplénico. La distribución según la clasificación pronóstica R-IPI fue 5.9% en el grupo muy bueno, 55.8% en el bueno y 32.4% en muy malo. 38.2% cumplió criterio de linfoma doble expresor y 61.7% de triple expresor. Más del 80%, tenía un Ki 67 por encima 70%. La mediana de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y hemoglobina fue de 7.420, 5.270, 1575 y 12 respectivamente. 44.1% de los pacientes tenía anemia. 50% de los casos presentaron LDH elevada. La mediana de BUN y creatinina fue 14 y 0.8 consecutivamente. La mediana de bilirrubina total fue 0.42, de ALT: 26.1 y de AST de 24.1. No se documentó compromiso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en ningún caso.

La mediana de tiempo para el inicio de tratamiento fue 9 días. 58.8% de los pacientes recibieron en primera línea esquema de quimioterapia R-EPOCH y 41,2% protocolo R-CHOP. 73,5% de los pacientes presentó alguna complicación derivada del manejo quimioterapéutico, la más frecuente fue la presentación de algún tipo de infección, seguida de neutropenia y trombocitopenia. Ninguno de los pacientes desarrolló muertes relacionadas con la quimioterapia o neoplasia maligna secundaria. Se confirmó respuesta completa en el 52,9% de los casos, progresión en 35,3% y en el 11,8% restante, el comportamiento fue desconocido. Solo el tipo de quimioterapia alcanzó un valor de significancia estadística con la respuesta completa, a favor de R-EPOCH. Para el momento del análisis, 67.6% de los pacientes estaban vivos y el 32.4% restante había fallecido. Los factores con relación de significancia estadística con el desenlace, fueron el estadio de la enfermedad, el tipo de respuesta a la quimioterapia y el régimen quimioterapéutico empleado. La mediana de sobrevida libre de enfermedad fue 13 meses y no hubo diferencias estadísticamente significativas según el esquema de quimioterapia (14.2 y 11.9 meses para pacientes tratados con R-EPOCH y R-CHOP respectivamente). La sobrevida general fue de 23.4 meses, sin diferencias desde el punto de vista estadístico entre los esquemas de quimioterapia (23.4 y 19.9 meses para pacientes tratados con R-EPOCH-R y R-CHOP respectivamente).

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is increasingly recognized as a disease characterized by distinct pathological subtypes, morphological variants, and gene expression profiles (1, 2, 3). Patients with DLBCL not otherwise specified (NOS), with overexpression of MYC and BCL2 and/or BCL6 proteins in immunohistochemistry (IHC), and without underlying rearrangements detected by FISH (fluorescence in situ hybridization), are called diffuse B cell lymphoma. Large unspecified double or triple expressor respectively (LBDCG NOS DE or LBDCG NOS TE) (4).

Although according to the 2016 WHO classification (5), its 2022 version (6) and the latest international consensus on lymphoid neoplasms (7,8), double-expressor DLBCL NOS is not considered a separate diagnostic category of lymphoma, MYC and BCL2 and/or BCL6 expression pattern is recognized as a negative prognostic indicator in DLBCL, presenting a lower survival rate compared to lymphomas without these characteristics (9-10-11).

Results obtained from the descriptive analysis of 34 patients treated at a reference institution in the city of Neiva (Huila), with the objective of determining the survival of patients with unspecified diffuse large B cell lymphoma with overexpression of MYC and BCL2 and/or BCL6, established that this disease mainly affected people in the fifth decade of life, predominantly in men and in half of the cases it presented with B symptoms and lumpy involvement, with a median duration of symptoms of 75 days and time until diagnosis of 68 days. The most prevalent comorbidity was arterial hypertension. Less than 25% of patients presented compromised functional status and nearly 60% were diagnosed in advanced stages. Bone marrow infiltration was evident in less than 6% of cases and extradonal involvement was evident in 29% of subjects, with splenic involvement being the



most common. The distribution according to the R-IPi prognostic classification was 5.9% in the very good group, 55.8% in the good group, and 32.4% in the very bad group. 38.2% met the criteria for double expressor lymphoma and 61.7% for triple expresser. More than 80%, he had a Ki 67 above 70%. The median number of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and hemoglobin was 7,420, 5,270, 1,575, and 12, respectively. 44.1% of patients had anemia. 50% of the cases had elevated LDH. The median BUN and creatinine were 14 and 0.8 consecutively. The median total bilirubin was 0.42, ALT: 26.1, and AST: 24.1. No compromise of the left ventricular ejection fraction was documented in any case.

The median time to start treatment was 9 days. 58.8% of patients received first-line EPOCH chemotherapy regimen and 41.2% received RCHOP protocol. 73.5% of the patients presented some complication derived from chemotherapy management, the most frequent was the presentation of some type of infection, followed by neutropenia and thrombocytopenia. None of the patients developed chemotherapy-related deaths or secondary malignancy. Complete response was confirmed in 52.9% of cases, progression in 35.3% and in the remaining 11.8%, the behavior was unknown. Only the type of chemotherapy reached a value of statistical significance with complete response, in favor of R-EPOCH-R. At the time of analysis, 67.6% of patients were alive and the remaining 32.4% had died. The factors with a statistically significant relationship with the outcome were the stage of the disease, the type of response to chemotherapy and the chemotherapy regimen used. The median disease-free survival was 13 months and there were no statistically significant differences according to the chemotherapy regimen (14.2 and 11.9 months for patients treated with R-EPOCH and R-CHOP respectively). Overall survival was 23.4 months, with no statistical differences between the chemotherapy regimens (23.4 and 19.9 months for patients treated with R-EPOCH and R-CHOP respectively).

APROBACIÓN DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA
GRANDE NO ESPECIFICADO DOBLE Y TRIPLE EXPRESOR EN UNA
INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL DEL SUR DE COLOMBIA

ANGIE JULIETTE BARRETO SÁNCHEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA
NEIVA, HUILA
2024

SOBREVIDA DE LOS PACIENTES LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE
NO ESPECIFICADO DOBLE Y TRIPLE EXTREPOR EN UNA INSTITUCIÓN DE
TERCER NIVEL DEL SUR DE COLOMBIA

ANGIE JULIETTE BARRETO SÁNCHEZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Medicina Interna

Asesor Temático
LUIS FELIPE CÁRDENAS LOSADA
Médico especialista en Medicina Interna y Hemato-Oncología

Asesor Metodológico
LINA MARÍA LEIVA PANQUEVA
Médico Especialista Medicina Interna y Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA
NEIVA, HUILA
2024

DESCRIPCIÓN DEL TÍTULO
ANÁLISIS

Nota de aceptación:

EL ESTUDIO CUMPLE CON LOS
REQUISITOS DE CONTENIDO EXIGIDOS
POR LA USG, DE FUENTE BUENA
DOCUMENTACIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
CON SUFICIENTE ANÁLISIS TEÓRICO.
LIMITACIÓN ESTUDIO RETROSPECTIVO Y
TAMBIÉN DE LA MUESTRA.

SE AFINDEZA Y ACREDITA PARA OBTENER
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA.

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, enero del 2024.

DEDICATORIA

A mi Dios, porque todo cuanto he logrado es fruto de su inmensa bondad.

*A mi amado esposo Fabio Emiro y a nuestro hijo Agustín, son mi mayor
fuente de inspiración.*

*A toda mi familia, especialmente a mis padres y hermanos por estar siempre
presentes.*

A Lina María Leiva por su apoyo incondicional.

Angie Juliette

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos a:

Al Doctor Luis Felipe Cárdenas, asesor temático y a la Doctora Lina María Leiva, asesor metodológico, por su disposición para orientarme en la elaboración de este proyecto.

A mis maestros por su aporte en mi formación académica.

A todos los participantes en la investigación, mil y mil gracias.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCION	25
1. JUSTIFICACIÓN	27
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
3. OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVO GENERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4. ANTECEDENTES	32
5. MARCO TEÓRICO	46
5.1 DEFINICIONES	46
5.1.1 Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)	46
5.1.2 Linfoma de alto grado (linfoma doble/triple hit) Vs linfoma doble/triple expresor	47
5.2 EPIDEMIOLOGÍA	50
5.3 FISIOPATOLOGÍA	55
5.3.1 Célula de origen y clasificación	55
5.3.2 Mecanismos de alteración genética	57

	pág.	
5.3.3	Alteraciones de MYC en el linfoma difuso de células B grandes	58
5.3.4	Alteraciones de BCL2	60
5.3.5	Alteraciones de BCL6. BCL6	61
5.3.6	Mecanismos de desregulación de MYC y BCL2	61
5.4	PRESENTACIÓN CLÍNICA	63
5.5	DIAGNÓSTICO	65
5.5.1	Evaluación del paciente	65
5.5.2	Biopsia	68
5.5.3	Estadificación anatómica	68
5.5.4	Morfología	70
5.5.5	Inmunofenotipo	72
5.5.6	Características moleculares	77
5.5.7	Indicaciones de FISH	77
5.6	ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	80
5.7	TRATAMIENTO	95
5.8	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA	113
5.9	SEGUIMIENTO	117
6.	DISEÑO METODOLÓGICO	120
6.1	TIPO DE ESTUDIO	120

		pág.
6.2	PERIODO DE ESTUDIO	120
6.3	POBLACIÓN Y MUESTRA	121
6.3.1	Criterios de inclusión	121
6.3.2	Criterios de exclusión	121
6.3.3	Control de sesgos	121
6.3.4	Técnicas y procedimientos para la recolección de la información	122
6.3.5	Instrumento de recolección	122
6.3.6	Codificación y tabulación	122
6.3.7	Fuentes de información	122
6.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	122
6.5	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	123
6.6	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	128
6.7	ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN	129
6.7.1	Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	129
6.7.2	La Universidad Surcolombiana	129
7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	130
8.	RESULTADOS	131
9.	DISCUSIÓN	171

		pág.
10.	CONCLUSIONES	180
	ANEXOS	241

LISTA DE FIGURAS

		pág.
Figura 1	Enfoque de clasificación actual con terminología clínica basada en la clasificación de la OMS de 2016	48
Figura 2	Relación entre las células de origen en el LBDCG en términos de expresión de proteínas MYC/BCL2 y traslocaciones genéticas	49
Figura 3	Origen celular y lesiones genéticas asociadas a distintos subtipos de linfoma B difuso de células grandes	56
Figura 4	Biología y regulación de MYC en el control de procesos celulares	59
Figura 5	Mecanismos de desregulación de MYC en linfomas agresivos	62
Figura 6	Variantes morfológicas comunes de linfoma B difuso de células grandes	71
Figura 7	Los criterios de Hans para determinar la CCO por IHQ y los genes utilizados para asignar la CCO mediante el ensayo de expresión génica Lymph2CX	74
Figura 8	Expresión de antígenos de células pan B	75
Figura 9	Algoritmo sugerido para el diagnóstico de linfoma doble hit en entornos de escasos recursos	79
Figura 10	Primera línea de terapia de linfoma B difuso de células grandes en estadio I-II	97
Figura 11	Tratamiento linfoma B difuso de células grandes según respuesta	101

	pág.
Figura 12 Tratamiento según reestadificación provisional con PET-CT después de 3-4 ciclos de RCHOPh	103
Figura 13 Tratamiento del linfoma B difuso de células grandes Etapa II con enfermedad mesentérica extensa o enfermedad en etapa III–IV en la reestadificación provisional	104

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Actualización de la clasificación del LBDCG de la OMS en 2016: subtipos y entidades relacionadas	46
Tabla 2	Incidencia de la coexpresión de proteínas MYC/BCL2 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con R-CHOP	53
Tabla 3	Incidencia de la expresión de proteína BCL6 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes	54
Tabla 4	Incidencia de la coexpresión de proteínas MYC/BCL6 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes	55
Tabla 5	Criterios de compromiso de órgano por linfoma B difuso de células grandes	65
Tabla 6	Estudios en linfoma B difuso de células B grandes	67
Tabla 7	Estadificación Ann Arbor	69
Tabla 8	Marcadores comúnmente expresados en linfoma B difuso de células grandes	76
Tabla 9	Variaciones del Índice Pronóstico Internacional (IPI)	81
Tabla 10	Importancia de la regulación positiva de MYC, BCL2 y BCL6	90
Tabla 11	Regímenes de tratamiento sugeridos	99
Tabla 12	Criterios de respuesta de Lugano para el linfoma no Hodgkin	110
Tabla 13	Puntuación 5-PS	113

	pág.	
Tabla 14	Características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de linfoma B difuso con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6 atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila).	131
Tabla 15	Distribución de síntomas B de los pacientes con diagnóstico linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	133
Tabla 16	Cuantificación de pérdida de peso de los pacientes con diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	134
Tabla 17	Frecuencia de presentación de otros síntomas en pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	135
Tabla 18	Medidas de tendencia central y de distribución para las variables edad, tiempo de evolución de los síntomas (días), tiempo de evolución al diagnóstico (días) y tiempo de evolución al tratamiento (días)	136
Tabla 19	Clasificación de los pacientes según la escala ECOG	137
Tabla 20	Comorbilidades de los pacientes con linfoma B difuso de alto grado	138
Tabla 21	Clasificación de los pacientes según el estadio de la enfermedad	139
Tabla 22	Frecuencia de infiltración de la médula ósea por linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	139
Tabla 23	Distribución y tipo de compromiso extranodal por linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	140

	pág.	
Tabla 24	Estratificación de los pacientes según el índice de pronóstico internacional revisado (R-IPI)	141
Tabla 25	Estratificación de los pacientes según los grupos del índice de pronóstico internacional revisado (R-IPI)	141
Tabla 26	Frecuencia de expresión de proteínas BCL2 y BCL6 en pacientes con linfoma B difuso de células grades	142
Tabla 27	Clasificación de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes según estado de doble o triple expresión proteica	142
Tabla 28	Disposición de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6, según el KI 67%	142
Tabla 29	Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas	143
Tabla 30	Descriptivos de las variables leucocitos, neutrófilos y linfocitos	144
Tabla 31	Estadísticos de las variables hemoglobina, volumen corpuscular medio y plaquetas	146
Tabla 32	Distribución según el reporte de la deshidrogenasa láctica (LDH)	147
Tabla 33	Estadísticos de las variables BUN, creatinina y LDH	148
Tabla 34	Descriptivos de las variables bilirrubinas y transaminasas	150
Tabla 35	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	151
Tabla 36	Tipo de quimioterapia de primera línea recibida por los pacientes linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	152

	pág.	
Tabla 37	Frecuencia de requerimiento de terapia de segunda o tercera línea de tratamiento o de terapia de consolidación	152
Tabla 38	Respuesta a la quimioterapia de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	153
Tabla 39	Estadísticos de las variables sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad	154
Tabla 40	Complicaciones en los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobre expresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	156
Tabla 41	Presentación de complicaciones infecciosas según el tipo de quimioterapia recibida	156
Tabla 42	Desenlace de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	157
Tabla 43	Desenlace de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6 de acuerdo al tipo de quimioterapia recibida	157
Tabla 44	Distribución según la respuesta al tratamiento de quimioterapia y el sexo (n=34)	158
Tabla 45	Prueba de chi-cuadrado entre la respuesta al tratamiento de quimioterapia y el sexo	158
Tabla 46	Distribución según el estadio y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34)	159
Tabla 47	Prueba de chi-cuadrado entre el estadio y la respuesta al tratamiento de quimioterapia	159

	pág.	
Tabla 48	Distribución según el R IPI y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34)	160
Tabla 49	Prueba de chi-cuadrado entre el R - IPI y la respuesta al tratamiento de quimioterapia	160
Tabla 50	Distribución según Clasificación inmunohistoquímica y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34)	161
Tabla 51	Prueba de chi-cuadrado entre el tipo histológico y la respuesta al tratamiento de quimioterapia.	161
Tabla 52	Distribución según el tipo de quimioterapia y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34)	162
Tabla 53	Prueba de chi-cuadrado entre el tipo de quimioterapia y la respuesta al tratamiento de quimioterapia	162
Tabla 54	Distribución del desenlace de los pacientes según la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34)	163
Tabla 55	Prueba de chi-cuadrado entre el desenlace y la respuesta al tratamiento de quimioterapia	163
Tabla 56	Distribución según el sexo y el desenlace de los pacientes (n=34)	163
Tabla 57	Prueba de chi-cuadrado entre el sexo y el desenlace de los pacientes	164
Tabla 58	Distribución según el estadio y el desenlace (n=34)	164
Tabla 59	Prueba de chi-cuadrado entre el estadio y el desenlace	165
Tabla 60	Distribución según el R-IPI y el desenlace (n=34)	165
Tabla 61	Prueba de chi-cuadrado entre el R - IPI y el desenlace	165

	pág.	
Tabla 62	Distribución según Clasificación inmunohistoquímica y el desenlace (n=34)	166
Tabla 63	Prueba de chi-cuadrado entre la clasificación inmunohistoquímica y el desenlace	166
Tabla 64	Distribución según el tipo de tratamiento de quimioterapia y el desenlace de los pacientes (n=34)	167
Tabla 65	Prueba de chi-cuadrado entre el tipo de tratamiento de quimioterapia y el desenlace de los pacientes	167
Tabla 66	Medias y medianas para el tiempo de sobrevida general	168
Tabla 67	Prueba de chi-cuadrado para sobrevida general	168
Tabla 68	Medias y medianas para el tiempo de sobrevida libre de enfermedad	169
Tabla 69	Prueba de chi-cuadrado para sobrevida libre de enfermedad	169

LISTA DE GRAFICAS

		pág.
Grafica 1	Resultados del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), factores de riesgo	51
Grafica 2	Modelo de evaluación del riesgo clínico según el estado de MYC y BCL2 en linfoma bdifuso de células grandes	91
Grafica 3	Histograma de la variable edad de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	132
Grafica 4	Distribución según la procedencia de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	133
Grafica 5	Mediana de duración de las manifestaciones clínicas de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6al momento de la consulta	136
Grafica 6	Mediana de tiempo al diagnóstico linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	137
Grafica 7	Diagrama de cajas de leucocitos	144
Grafica 8	Diagrama de cajas de neutrófilos	145
Grafica 9	Diagrama de cajas de linfocitos	145
Grafica 10	Distribución según los niveles de LDH de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	147
Grafica 11	Diagrama de cajas de la variable BUN	148
Grafica 12	Media de creatinina sérica	149

	pág.	
Grafica 13	Diagrama de cajas del tiempo de evolución al tratamiento	151
Grafica 14	Diagrama de cajas de la sobrevida general	153
Grafica 15	Diagrama de cajas de la sobrevida libre de enfermedad	155
Grafica 16	Desenlace de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6	157
Grafica 17	Sobrevida general de acuerdo al tipo de quimioterapia	168
Grafica 18	Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo al tipo de quimioterapia	170

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A Instrumento para recolección de información	242
Anexo B Solicitud estadísticas vitales	244
Anexo C Acuerdo de confidencialidad	245

RESUMEN

El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) se reconoce cada vez más como una enfermedad caracterizada por distintos subtipos patológicos, variantes morfológicas y perfiles de expresión génica ^(1, 2, 3). Los pacientes con LBDCG no especificado (NOS), con sobreexpresión de las proteínas MYC y BCL2 y/o BCL6 en la inmunohistoquímica (IHQ), y sin reordenamientos subyacentes detectados por FISH (hibridación fluorescente in situ), se denominan linfoma B difuso de célula grande no especificado doble o triple expresor respectivamente (LBDCG NOS DE o LBDCG NOS TE) ⁽⁴⁾.

Aunque según la clasificación de la OMS de 2016 ⁽⁵⁾, su versión 2022 ⁽⁶⁾ y el último consenso internacional de neoplasias linfoides ^(7,8), el LBDCG NOS doble expresor, no se considera una categoría diagnóstica de linfoma separada, el patrón de expresión de MYC y BCL2 y/o BCL6, se reconoce como un indicador de pronóstico negativo en los LBDCG, presentando una tasa de supervivencia inferior respecto a los linfomas sin estas características ⁽⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾.

Resultados obtenidos a partir del análisis descriptivo de 34 pacientes atendidos en una institución de referencia de la ciudad de Neiva (Huila), con el objetivo de determinar la supervivencia de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes no especificado con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6, estableció que esta enfermedad afectó principalmente a personas en la quinta década de la vida, predominantemente en los hombres y en la mitad de los casos se presentó con síntomas B y compromiso bultoso, con una mediana de duración de los síntomas de 75 días y de tiempo hasta el diagnóstico de 68 días. La comorbilidad más prevalente fue la hipertensión arterial. Menos del 25% de los pacientes presentó compromiso del estado funcional y cerca del 60% fue diagnosticado en estadios avanzados. La infiltración de la médula ósea fue evidente en menos del 6% de los casos y el compromiso extradrenal en 29% de los sujetos, siendo el más frecuente el esplénico. La distribución según la clasificación pronóstica R-IPI fue 5.9% en el grupo muy bueno, 55.8% en el bueno y 32.4% en muy malo. 38.2% cumplió criterio de linfoma doble expresor y 61.7% de triple expresor. Más del 80%, tenía un Ki 67 por encima 70%. La mediana de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y hemoglobina fue de 7.420, 5.270, 1575 y 12 respectivamente. 44.1% de los pacientes tenía anemia. 50% de los casos presentaron LDH elevada. La mediana de BUN y creatinina fue 14 y 0.8 consecutivamente. La mediana de bilirrubina total fue 0.42, de ALT: 26.1 y de AST de 24.1. No se documentó compromiso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en ningún caso.

La mediana de tiempo para el inicio de tratamiento fue 9 días. 58.8% de los pacientes recibieron en primera línea esquema de quimioterapia R-EPOCH y 41,2% protocolo R-CHOP. 73,5% de los pacientes presentó alguna complicación derivada del manejo quimioterapéutico, la más frecuente fue la presentación de algún tipo de infección, seguida de neutropenia y trombocitopenia. Ninguno de los pacientes desarrolló muertes relacionadas con la quimioterapia o neoplasia maligna secundaria. Se confirmó respuesta completa en el 52,9% de los casos, progresión en 35,3% y en el 11,8% restante, el comportamiento fue desconocido. Solo el tipo de quimioterapia alcanzó un valor de significancia estadística con la respuesta completa, a favor de R-EPOCH. Para el momento del análisis, 67.6% de los pacientes estaban vivos y el 32.4% restante había fallecido. Los factores con relación de significancia estadística con el desenlace, fueron el estadio de la enfermedad, el tipo de respuesta a la quimioterapia y el régimen quimioterapéutico empleado. La mediana de sobrevida libre de enfermedad fue 13 meses y no hubo diferencias estadísticamente significativas según el esquema de quimioterapia (14.2 y 11.9 meses para pacientes tratados con R-EPOCH y R-CHOP respectivamente). La sobrevida general fue de 23.4 meses, sin diferencias desde el punto de vista estadístico entre los esquemas de quimioterapia (23.4 y 19.9 meses para pacientes tratados con R-EPOCH-R y R-CHOP respectivamente).

Palabras claves. Linfoma difuso de células grandes (LBDCG), no especificado, linfoma doble expresor, linfoma triple expresor, linfoma B difuso de células grandes con coexpresión de MYC y BCL2/BCL6, R-EPOCH, R-CHOP, sobrevida

SUMMARY

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is increasingly recognized as a disease characterized by distinct pathological subtypes, morphological variants, and gene expression profiles (1, 2, 3). Patients with DLBCL not otherwise specified (NOS), with overexpression of MYC and BCL2 and/or BCL6 proteins in immunohistochemistry (IHC), and without underlying rearrangements detected by FISH (fluorescence in situ hybridization), are called diffuse B cell lymphoma. Large unspecified double or triple expressor respectively (LBDCG NOS DE or LBDCG NOS TE) (4).

Although according to the 2016 WHO classification (5), its 2022 version (6) and the latest international consensus on lymphoid neoplasms (7,8), double-expressor DLBCL NOS is not considered a separate diagnostic category of lymphoma, MYC and BCL2 and/or BCL6 expression pattern is recognized as a negative prognostic indicator in DLBCL, presenting a lower survival rate compared to lymphomas without these characteristics (9-10-11).

Results obtained from the descriptive analysis of 34 patients treated at a reference institution in the city of Neiva (Huila), with the objective of determining the survival of patients with unspecified diffuse large B cell lymphoma with overexpression of MYC and BCL2 and/or BCL6, established that this disease mainly affected people in the fifth decade of life, predominantly in men and in half of the cases it presented with B symptoms and lumpy involvement, with a median duration of symptoms of 75 days and time until diagnosis of 68 days. The most prevalent comorbidity was arterial hypertension. Less than 25% of patients presented compromised functional status and nearly 60% were diagnosed in advanced stages. Bone marrow infiltration was evident in less than 6% of cases and extradonal involvement was evident in 29% of subjects, with splenic involvement being the most common. The distribution according to the R-IPI prognostic classification was 5.9% in the very good group, 55.8% in the good group, and 32.4% in the very bad group. 38.2% met the criteria for double expressor lymphoma and 61.7% for triple expressor. More than 80%, he had a Ki 67 above 70%. The median number of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and hemoglobin was 7,420, 5,270, 1,575, and 12, respectively. 44.1% of patients had anemia. 50% of the cases had elevated LDH. The median BUN and creatinine were 14 and 0.8 consecutively. The median total bilirubin was 0.42, ALT: 26.1, and AST: 24.1. No compromise of the left ventricular ejection fraction was documented in any case.

The median time to start treatment was 9 days. 58.8% of patients received first-line EPOCH chemotherapy regimen and 41.2% received RCHOP protocol. 73.5% of the

patients presented some complication derived from chemotherapy management, the most frequent was the presentation of some type of infection, followed by neutropenia and thrombocytopenia. None of the patients developed chemotherapy-related deaths or secondary malignancy. Complete response was confirmed in 52.9% of cases, progression in 35.3% and in the remaining 11.8%, the behavior was unknown. Only the type of chemotherapy reached a value of statistical significance with complete response, in favor of R-EPOCH-R. At the time of analysis, 67.6% of patients were alive and the remaining 32.4% had died. The factors with a statistically significant relationship with the outcome were the stage of the disease, the type of response to chemotherapy and the chemotherapy regimen used. The median disease-free survival was 13 months and there were no statistically significant differences according to the chemotherapy regimen (14.2 and 11.9 months for patients treated with R-EPOCH and R-CHOP respectively). Overall survival was 23.4 months, with no statistical differences between the chemotherapy regimens (23.4 and 19.9 months for patients treated with R-EPOCH and R-CHOP respectively).

Key words. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS, double-expressor lymphoma, triple-expressor lymphoma, Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), with high coexpression of BCL2 and MYC proteins, R-EPOCH, R-CHOP, survival

INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células B grandes es el linfoma no Hodgkin (LNH) más común de células B, representando del 30 al 40 % de esta clase ^(12,13). Se trata de una entidad fenotípica y genéticamente heterogénea ^(14, 15, 16).

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) es una puntuación clínica y biológica que separa a los pacientes con LBDCG en grupos pronósticos con distintas medianas de supervivencia general ⁽¹⁷⁾. Esta clasificación tiene en cuenta factores que están ligados a las características del paciente (edad, estado funcional), extensión de la enfermedad y crecimiento tumoral (estadio de la enfermedad, niveles séricos de lactato deshidrogenasa y afectación extraganglionar) ⁽¹⁸⁾. El IPI ha sido validado y refinado permitiendo una mayor discriminación entre los pacientes de alto riesgo ^(19, 20, 21). Sin embargo, se ha establecido que las diferencias en las características clínicas y las respuestas al tratamiento también dependen de las características genéticas y moleculares que modifican la agresividad de la enfermedad ^(22, 23, 24).

Los estudios de perfil de expresión génica han descrito uno de los fenómenos moleculares con mayor impacto pronóstico en el linfoma, la alteración de MYC, cuyo espectro incluye: sobreexpresión, traslocación, mutación y aumento del número de copias del gen MYC ⁽²⁵⁾. Tanto el LBDCG NOS doble o triple expresor, definido como la sobreexpresión de proteínas MYC y BCL2 y/o BCL-6 ^(26, 27), como el linfoma doble/triple hit, determinado por la traslocación concurrente de MYC y BCL2 y/o BCL6 ^(28,29,30,31,32,33,34,35), representan los subgrupos de LBDCG con resultados clínicos inferiores.

Aunque aproximadamente entre el 80 % y el 90 % de los linfomas doble o triple hit también muestran una mayor expresión de MYC y BCL2, es importante reconocer que estas entidades no son equivalentes ⁽²³⁾, siendo esencial el análisis FISH o por secuenciación de siguiente generación (NGS), para la identificación de los reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6 ⁽³⁶⁾, en cuyo caso se trataría de linfomas B de alto grado, sin embargo, la mayoría de los estudios moleculares no están ampliamente disponibles en Colombia, condición por la cual, la inmunohistoquímica se ha convertido en una herramienta importante para la estratificación de riesgo de los pacientes con linfoma mediante la identificación de sobreexpresión de MYC y BCL2 ⁽³⁷⁾.

En Colombia, el LBDCG NOS es el más frecuente de los linfomas ⁽³⁸⁾, por tanto, considerando que son escasos los estudios que abordan su comportamiento y la importancia de este conocimiento en la toma de decisiones terapéuticas para mejorar el pronóstico en términos de sobrevida de este grupo de pacientes con sobreexpresión de C-MYC y BCL2 y/o BCL6, se estima necesario la realización de un estudio, con el fin determinar la sobrevida de los pacientes con linfoma B difuso de alto grado en el sur de Colombia.

1. JUSTIFICACIÓN

La consideración cuidadosa del pronóstico es particularmente importante para la toma de decisiones clínicas en pacientes ⁽³⁹⁾. Pronosticar es estimar la probabilidad de resultados futuros en individuos en función de sus características clínicas y no clínicas, durante un tiempo específico ⁽⁴⁰⁾. Estos resultados suelen ser eventos concretos que pueden ser favorables (ej. curación o supervivencia) o malos como el desarrollo de complicaciones y muerte ⁽⁴¹⁾.

La predicción clínica de la tasa de sobrevida es el enfoque más utilizado para formular el pronóstico ⁽⁴²⁾. Establecer la supervivencia de los pacientes con neoplasias es vital, ya que la esperanza de vida influye en las conductas clínicas y personales ⁽⁴³⁾.

Por otra parte, la investigación del pronóstico es fundamental dado que impulsa la definición de enfermedades para las que se buscan intervenciones. Tal búsqueda ayuda a delimitar la visión actual de qué condiciones clínicas existen y qué papel podrían tener intervenciones en el cambio de la clasificación de entidades de enfermedad (nosología). La pregunta “¿cuál es el pronóstico de esta condición?” está íntimamente relacionada con la pregunta “¿cuál es esta condición?” ⁽⁴⁴⁾.

En este sentido, la identificación de un pronóstico menos favorable en términos de sobrevida de los LBDCG NOS con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6, si bien no se ha determinado como una nueva categoría diagnóstica ^(5, 6, 7, 8), ha contribuido a subrayarla como una entidad clínico-patológica de riesgo biológicamente definido ⁽⁴⁵⁾, cuya sobrevida general informada varía entre el 30 al 45% al seguimiento a 5 años en diferentes series ^(9,11,46,47,48,49).

A la fecha, en el sur de Colombia no se disponen de publicaciones que permitan conocer la sobrevida de los pacientes con LBDCG NOS doble/triple expesor, por tanto, teniendo en cuenta que la precisión del pronóstico varía entre otras características, según la población de pacientes y el entorno, provocando con esto que los hallazgos de estudios individuales puedan no ser generalizables ⁽⁴³⁾, y que para traducir los efectos relativos del tratamiento a la escala absoluta, es indispensable conocer el pronóstico promedio (riesgo inicial) en el grupo no tratado ⁽⁴⁴⁾, es necesario adelantar esta investigación, con la intención, que la mejor comprensión de este indicador pronóstico en este grupo de pacientes, contribuya a la toma de decisiones en la práctica clínica, en aras de mejorar sus resultados.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta PICO: ¿Cuál es la sobrevida de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande no especificado con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6 del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los años 2014 a 2022?

Población: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande no especificado con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6 del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Intervención: ninguna

Comparación: pacientes tratados con R-CHOP Vs R-EPOCH

Resultados: sobrevida global y libre de enfermedad

El linfoma no Hodgkin (LNH) es la neoplasia hematológica maligna más común, con un número estimado de 77.240 casos nuevos en los Estados Unidos en 2020 ⁽⁵⁰⁾. El LBDCG, el subtipo de LNH más frecuente, representa el 30%–40% de la carga global de linfoma ^(12, 13) y comprende un grupo heterogéneo de entidades ^(14, 15), de los cuales el linfoma difuso de células B grandes, no especificado (LBDCG NOS), es el más común. En Colombia, el LBDCG NOS también es el más frecuente de los linfomas ⁽³⁸⁾.

Se sabe desde hace al menos 40 años que el LBDCG es un grupo altamente heterogéneo de neoplasias ⁽⁵¹⁾, con diferentes características biológicas que probablemente explican las diferencias en el resultado clínico ^(52, 53). Los desarrollos tecnológicos han permitido una mayor comprensión de este linfoma. La primera observación histórica, utilizando perfiles de expresión génica (PEG), identificó dos subgrupos moleculares denominados LBDCG de “centro germinal” (BCG) y LBDCG de “células B activadas” (CBA), cada uno con vías oncogénicas separadas, distintos patrones de expresión génica que recuerdan a su célula de origen y resultados diferentes. También se identificó una tercera categoría, denominada “inclasificable”, que incluye hasta el 15% de los casos. ⁽¹⁶⁾, sin embargo, la capacidad para realizar PEG de forma rutinaria es limitada y los algoritmos inmunohistoquímicos (IHC) han sido el método más común para determinar la célula de origen en la práctica clínica ⁽⁵⁴⁾.

Además del subtipo de célula de origen molecular, la respuesta al tratamiento del LBDCG está fuertemente influenciada por una serie de factores, que incluyen la edad, la puntuación del Índice Pronóstico Internacional (IPI), y la presencia/ausencia de reordenamientos cromosómicos específicos o expresión de proteínas ^(26, 55, 56). Así, la identificación de desregulación simultánea de MYC y BCL2, ya sea a nivel genómico o de proteínas, define subgrupos de LBDCG con comportamiento agresivo ⁽²⁵⁾.

Como reflejo de estas distinciones clínicas y biológicas, desde las pautas 2016 de la OMS, se recomienda determinar subconjuntos moleculares de LBDCG, destacando la mayor comprensión del impacto de las alteraciones genómicas en el pronóstico de la enfermedad. En este orden de ideas, los pacientes con LBCG que presentan un reordenamiento de MYC asociado a traslocación de BCL2 y/o BCL6 (doble o triple hit) se denominan linfoma de células B de alto grado; entre tanto, la ausencia de estos reordenamientos, pero que tienen coexpresión de las proteínas MYC y BCL2 y/o BCL6, aunque siguen perteneciendo a la categoría de LBDCG NOS, se reconocen como un nuevo indicador de pronóstico adverso denominado linfoma doble expresor ^(5, 6, 7).

El punto de partida para la diferenciación de estas dos entidades es la apariencia morfológica. El segundo paso comprende la evaluación citogenética o de FISH para la identificación de reordenamientos de MYC, BCL2 y BCL6, que en caso de ser positivos configura el diagnóstico de linfoma B de alto grado; de estos, un 80% tendrá coexpresión de las proteínas MYC y BCL2, pero lo contrario no es necesariamente cierto, por tanto, para descartar definitivamente linfoma B de alto grado, sería necesario analizar con FISH todas las muestras de linfoma con características morfológicas agresivas ⁽¹⁾, sin embargo esta técnica diagnóstica no está ampliamente disponible en Colombia, circunstancia que ha convertido la inmunohistoquímica en una herramienta importante para la estratificación de riesgo de los pacientes con linfoma, mediante la identificación de sobreexpresión de MYC y BCL2 ^(37, 46). El umbral inmunohistoquímico de ≥ 40 % para MYC y > 50 % para BCL2 se usa para definir linfoma doble expresor ⁽⁵⁾.

El LBDCG NOS doble expresor, es más común que el linfoma B de alto grado, representando aproximadamente un tercio de la enfermedad de novo y hasta el 50% de los LBDCG recidivantes ^(22, 57, 58). Por otra parte, el impacto clínico de los LBDCG NOS doble expresor, se traduce en resultados inferiores en términos de supervivencia ^(9, 10, 11, 26, 28, 46, 47, 48, 49, 59), de tal forma que la mayoría de las series, muestran un control de la enfermedad en menos del 30% de los pacientes a largo plazo ⁽⁴⁵⁾, por esta razón, el reconocimiento de pacientes con esta patología es importante en la práctica clínica.

La investigación de variables pronósticas como la sobrevida, es útil para caracterizar la enfermedad al momento del diagnóstico y en la toma de decisiones terapéuticas, además proporciona evidencia crucial para mejorar el diseño y el análisis de ensayos clínicos y ayuda a identificar objetivos para nuevas intervenciones que tienen como fin modificar el curso de la enfermedad ⁽⁶⁰⁾, sin embargo, los análisis de pronóstico sobre el mismo tema clínico, con frecuencia pueden tener resultados distintos ^(61, 62) y por tanto pueden no ser generalizables a otra población ⁽⁴³⁾, por esta razón, la replicación de estudios independientes es de alto valor ⁽⁶⁰⁾.

El Hospital Universitario de Neiva es una institución de cuarto nivel que presta sus servicios a la población del sur de Colombia, convirtiéndose en un importante sitio de referencia para pacientes con patologías complejas como el LBDCG NOS doble expresor.

Considerando que para el momento en la región surcolombiana se desconoce la sobrevida de los pacientes con LBDCG NOS doble expresor, que esta variable pronóstica varía de acuerdo a la población y el entorno, y que es de vital importancia para la toma de decisiones en la práctica clínica, se plantea determinar cuál es la sobrevida de este grupo de pacientes en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante los años 2014 a 2022.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6 en el Hospital Universitario de Neiva entre los años 2014 al 2022.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6.

Establecer las características clínicas y el índice internacional de pronóstico (R-IPI) de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6.

Determinar la respuesta al esquema de quimioterapia de los pacientes con linfoma B difuso célula grande con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6.

Definir la sobrevida global y libre de enfermedad de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6.

Evaluar toxicidad secundaria a las terapias.

4. ANTECEDENTES

Varias alteraciones genéticas y epigenéticas están asociadas con la génesis y el desarrollo del LBDCG (25, 45). El gen MYC, que codifica el importante factor de transcripción MYC, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 8 (8q24) y bajo el control de la transcripción del gen de la inmunoglobulina (IG) (63). MYC desempeña un papel fundamental en la patogénesis y el desarrollo de tumores, con una amplia gama de actividades biológicas, que incluyen apoptosis, crecimiento, proliferación, diferenciación, migración y metabolismo celular (64,65,66,67). El aumento de la expresión de la proteína MYC puede ocurrir como resultado de múltiples mecanismos, incluidas las translocaciones cromosómicas, la amplificación del gen MYC, las mutaciones dentro del gen y las alteraciones del número de copias (68,69).

BCL2 es un oncogén ubicado en el cromosoma 18q21 y codifica para una proteína prosupervivencia cuya función es mantener la viabilidad celular a través de la inhibición de la apoptosis. En el contexto del linfoma maligno, la sobreexpresión de *BCL2* es sinérgica con MYC y otros oncogenes y promueve la progresión del linfoma y la resistencia a la quimioterapia (1,70,71).

Por su parte, *BCL6* funciona como un oncogén y se encuentra en el cromosoma 3q27. La proteína *BCL6* actúa como un represor transcripcional y ayuda en el control de una serie de procesos celulares, incluida la activación, la diferenciación y la apoptosis celular. Específicamente, *BCL6* suprime la actividad de P53, MYC y la familia de proteínas *BCL2* (1, 72,73, 74)

Los pacientes con expresión conjunta de las proteínas MYC y *BCL2* y/o *BCL6* (sin reordenamientos genómicos subyacentes) se consideran LBDCG NOS doble o triple expresor. A continuación, se describen estudios con distintos enfoques y rigurosidad metodológica, que han evaluado las características pronósticas de esta neoplasia.

Hasta 2012, los estudios en linfoma se centraron en los métodos genéticos, principalmente en FISH, sin embargo, como se ha mencionado, tanto MYC como *BCL2* pueden activarse a través de otros mecanismos que conducen a una mayor expresión de los productos proteicos, por tanto, ante el desconocimiento clínico y pronóstico de la sobreexpresión combinada de MYC y *BCL2* en el LBDCBG, Green y colegas compararon las características de los pacientes con linfoma doble expresor y doble hit. Para esto investigaron un total de 193 pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP. Los resultados arrojaron un total de 54/193 pacientes con

linfoma doble expresor (DE) por IHC (MYC > 40%, BCL2 > 70%), mientras que 11/193 fueron linfoma doble hit (LDH) por FISH (MYC/BCL2). Las características de presentación no difirieron; sin embargo, el 91% de los LDH era de tipo centro germinal frente al 37% del linfoma DE. Comparado con los pacientes con linfoma LDCBG NOS, los DE presentaron una tasa de respuesta completa (RC) más baja con RCHOP (70% Vs 89%; $p = 0,004$), una supervivencia general (SG) a 3 años más corta (43% Vs 86%, $p < 0,001$) y una supervivencia libre de progresión (SLE) a 3 años de 39% Vs 75% ($p < 0,001$). El valor pronóstico de la doble expresión mantuvo su importancia independiente del IPI y del tipo de célula de origen ⁽⁵⁹⁾.

Jhonson y colaboradores, también compararon de forma retrospectiva las características de los LBDCG doble expresor Vs los LDH, encontrando que 21 % de 307 pacientes eran DE (MYC > 40%, BCL2 > 50%) y 10 pacientes tenían LDH por FISH. Ambos se asociaron con un estadio avanzado y enfermedad extraganglionar, pero los pacientes con LDH tenían más probabilidades de tener un estado funcional deficiente, deshidrogenasa láctica más elevada y una puntuación IPI más alta. El inmunofenotipo centro germinal se observó con más frecuencia en los pacientes con LDH, mientras que, en el linfoma DE, fue más frecuente el fenotipo de células activadas. La supervivencia general fue: 71% (LBDCG NOS), 36% (DE) y 27% (LDH) y la SLE: 65% (LBDCG NOS), 32% (DE) y 18% (LDH). Tanto la SG y la SLE fueron inferiores cuando se coexpresaba MYC/BCL2, pero no, con la sola expresión de MYC ⁽⁴⁶⁾.

En 2013, un informe de Horn aprovechó una serie de 442 pacientes de edad avanzada (edad 61-80 años), tratados de forma homogénea en un ensayo (RICOVER-60) prospectivo, aleatorizado y multicéntrico con CHOP o rituximab más CHOP (R-CHOP), para analizar el impacto pronóstico de MYC, BCL2, y BCL6 tanto a nivel genómico, como del patrón de expresión de proteínas ⁽⁷⁵⁾. La translocación de MYC y la sobreexpresión de la proteína MYC (>40%) se detectaron en el 8,8% y el 31,8% de los casos, respectivamente. El reordenamiento de MYC se asoció con traslocaciones BCL2 y/o BCL6 en el 60% de los casos. La sobreexpresión de MYC ocurrió independientemente de la translocación de MYC en el 30% de los pacientes. En términos de origen celular, los reordenamientos de MYC y BCL2 se observaron con mayor frecuencia en el fenotipo centro germinal, mientras que, para la expresión de proteínas, no se observaron diferencias significativas con respecto a la célula de origen. Lo más importante para la práctica clínica, es que los análisis de supervivencia, mostraron que, la sobreexpresión de las proteínas MYC, BCL2 y BCL6, se asocian con un pronóstico adverso, independientemente de la puntuación del IPI ⁽¹⁰⁾.

Otro estudio analizó 893 pacientes con LBDCG de novo, tratados con R-CHOP, encontrando coexpresión de la proteína MYC/BCL2 en 57 casos (34%), siendo

significativamente más frecuente en el subtipo de células B activadas. Los pacientes con LDE se caracterizaron por tener una edad más avanzada, estado funcional más deficiente, mayor compromiso extraganglionar y estadio avanzado de la enfermedad. El LDE también se asoció con una tasa de remisión completa más baja ($p > 0,0001$) y un IPI más alto ($p = 0,0086$). No hubo diferencias significativas en el género, el nivel de LDH, el tamaño tumoral o la frecuencia de mutaciones TP53 entre los pacientes con y sin LDE. La SG a 5 años de los pacientes con LDE fue 30% Vs 75% ($p < 0,0001$) en los pacientes sin esta característica, siendo un factor independiente de la puntuación del IPI y de otros parámetros clínicos individuales; además, los pacientes con el subtipo centro germinal y CBA tuvieron pronósticos similares con y sin la coexpresión de MYC/BCL2, demostrando que no hubo diferencia en las firmas de expresión génica entre los 2 subtipos en ausencia de la coexpresión de estas dos proteínas ⁽⁹⁾.

Un tercer estudio publicado en 2013, recuperó los datos de 219 pacientes con LBDCG de novo entre 2002 y 2007 de los archivos de cinco instituciones del Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears (GELCAB). Analizaron las alteraciones genéticas y la expresión proteica de MYC, BCL2, BCL6 y MALT1. En lo que respecta específicamente a los pacientes con sobreexpresión de MYC, fue más frecuente la presentación en individuos de edad mayor, con estadio avanzado, niveles elevados de LDH y puntaje IPI de alto riesgo. La SG a cinco años fue 52% comparado con 75% en los casos MYC negativos ($p < 0,05$) y la supervivencia libre de progresión en el mismo periodo de tiempo fue del 45% Vs 65% en los negativos ($p = 0,003$). En el análisis multivariado, la expresión de MYC y el IPI fueron las variables más importantes para predecir SG y para la SLE solamente el IPI. Con respecto a BCL2, los pacientes con tumores que expresaron esta proteína, tuvieron una SG y una SLE más cortas que aquellos BCL2 negativos (SG a 5 años: 57 Vs 73 y SLE a 5 años: 49 Vs 69%). Esta serie también evaluó el impacto de la coexpresión MYC/BCL2, corroborando que los pacientes con esta combinación presentaron el peor resultado, de tal forma que tanto BCL2 (HR: 2,1) como MYC (HR: 2,1), mantuvieron importancia pronóstica para la SLE en un modelo de regresión con 120 casos, mientras que solo la expresión de MYC (HR: 3) mostró influencia en la SG ⁽⁷⁶⁾.

Para 2014 un estudio valoró 106 casos de LBDCG de novo tratados R-CHOP o regímenes similares a CHOP. Los resultados se validaron en una cohorte independiente de 205 pacientes con la misma patología. Los pacientes con expresión baja de BCL2 ($\leq 30\%$) y MYC ($\leq 50\%$) tuvieron mejor pronóstico, mientras que aquellos con BCL2 alto ($> 30\%$) y MYC ($> 50\%$) presentaron un peor resultado. En el análisis multivariado, la combinación de BCL2 y MYC fue un predictor independiente de SG y supervivencia libre de eventos ($P = 0,015$ y $P = 0,005$, respectivamente) independiente de la célula de origen y el IPI. El riesgo de muerte

fue nueve veces mayor para los pacientes con niveles altos de BCL2 y MYC en comparación con los que tenían una expresión baja ⁽¹¹⁾.

En China también demostraron el pronóstico adverso de los pacientes con LBDCG NOS DE, a través de la evaluación de 336 con linfoma de novo tratados con CHOP o R-CHOP. La sobreexpresión de proteínas MYC ($\geq 40\%$), BCL2 ($\geq 70\%$) y BCL6 ($\geq 50\%$) fue documentada en el 51%, 51% y 36% de los tumores, respectivamente. Los pacientes con expresión de MYC/BCL2, MYC/BCL6 y MYC/BCL2/BCL6, tenían múltiples factores de pronóstico adverso, incluido LDH elevada, estado funcional deficiente, estadio clínico avanzado, puntuación IPI alta y subtipo distinto al de centro germinal. La influencia de la expresión de estas proteínas en la SG y en la SLE fue corroborado en los análisis multivariados en los que controlaron el IPI. Para todos los pacientes que recibieron rituximab mejoró significativamente la SG (72.9% frente a 56,2%, $P=0,135$), y en este grupo de pacientes el IPI perdió su valor predictivo ⁽⁴⁸⁾.

Otro grupo de investigación de España analizó 100 casos de LBDCG para evaluar el valor pronóstico de los marcadores inmunohistoquímicos derivados de la firma de origen celular definida por el perfil de expresión génica, incluida la expresión de proteínas MYC, BCL2, BCL6 y FOXP1. También investigaron alteraciones genéticas en BCL2, BCL6, MYC y FOXP1 mediante hibridación fluorescente in situ y evaluaron su importancia pronóstica. En relación a la coexpresión de las proteínas MYC y BCL2, se observó en el 21% de los casos. El tiempo de seguimiento fue de 38.5 meses y los factores pronósticos se evaluaron en 91 individuos que tenían adecuado seguimiento clínico, de estos, 60 pacientes (66%) alcanzaron respuesta completa y 35 murieron a causa de la enfermedad. En el análisis multivariado la puntuación IPI elevada y la expresión de MYC se asociaron de forma independiente con los resultados de los pacientes, de tal forma que la SG a 5 años según la expresión de MYC fue de 70% para los casos negativos comparado con 40% para los positivos. También, de acuerdo con estudios previos, la coexpresión de MYC/BCL2 también se relacionó con un pronóstico más sombrío ⁽⁷⁷⁾.

La importancia pronóstica del subtipo de célula de origen del LBDCG determinada por inmunohistoquímica es discordante. Este planteamiento motivó a que Scott y colaboradores adelantaran un estudio cuyos resultados fueron publicados en 2015, en el cual demostraron la consistencia y reproducibilidad de la asignación del subtipo según la célula de origen utilizando la prueba Lymh2Cx en una gran cohorte ($n=344$) de pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP ⁽⁷⁸⁾. La mediana de seguimiento s fue de 6.5 años. El 32% (108/335) casos eran subtipo CBA, 56% (189/335) BCG y el 11% no fueron clasificables. En el conjunto de los pacientes CBA hubo una mayor proporción de pacientes con IPI alto, sin embargo, el impacto pronóstico del subtipo de célula de origen fue independiente de esta puntuación. La

positividad de la expresión MYC/BCL2 se observó en el 31% (105/339) de los tumores mediante IHQ, presentando resultados inferiores en términos de SG, SLE y tiempo hasta presentar progresión, comparado con los negativos, así, tanto el subtipo según el tipo de célula de origen como la expresión de MYC/BCL2 identificaron grupos de alto riesgo con resultados comparables ⁽⁷⁹⁾.

Varios estudios fueron difundidos en 2016, uno de estos evaluó los reordenamientos y la expresión de MYC, BCL2 y BCL6 en 898 pacientes con LBDCG de novo tratados con R-CHOP, determinando que la expresión de BCL6 no presentó impacto en la SG de los pacientes. Por el contrario, los individuos con tumores con expresión de MYC/BCL2, si presentaron una SG más corta, tanto en el subtipo BCG como en el CBA. La expresión conjunta de MYC/BCL6, no tuvo efecto sobre el pronóstico en ausencia de la expresión conjunta de MYC/BCL2 ⁽⁴⁹⁾.

Otro estudio examinó 428 pacientes con LBDCG con una mediana de seguimiento de 6.8 años, concluyendo que el riesgo de recaída en el SNC fue mayor en las personas con linfoma DE (riesgo a 2 años, 9,7% frente a 2,2%; $P = 0,001$), independientemente de la puntuación CNS-IPI y la célula de origen ⁽⁸⁰⁾.

Los factores pronósticos de pacientes con linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma de Burkitt incluidas las translocaciones y la expresión de proteínas MYC y BCL2, fueron evaluados en una serie de 24 pacientes, encontrando que la SLE fue significativamente más corta en pacientes con puntuación IPI alta ($P < 0,0001$), estadio IV ($P = 0,001$), edad ≥ 60 años ($P = 0,042$), fusión IGH/BCL2 ($P = 0,029$), coexpresión de MYC/BCL2, ($P = 0,015$) y los pacientes con linfoma doble hit ($P = .03$) ⁽²⁸⁾.

Las diferencias en los protocolos de inmunohistoquímica y los puntos de corte para la expresión de proteínas estimularon el desarrollo de una investigación que evaluó 79 casos de LBDCG tratados con R-CHOP, utilizando varios valores de referencia recomendados en estudios anteriores. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 4.25 años. Independientemente del grupo de riesgo del IPI, los casos con expresión MYC/BCL2 con valores de $\geq 50\%/40\%$ y $\geq 70\%/40\%$, mostraron una SG significativamente más corta. Así, la tasa de SG a los 5 años en pacientes con LDE fue de 33.3% Vs 67.7% en los pacientes MYC/BCL2 negativos ⁽⁴⁷⁾.

Los estudios de Green ⁽⁵⁹⁾, Johnson ⁽⁴⁶⁾ y Horn ⁽¹⁰⁾ demostraron que los pacientes con LBDCG DE de novo, tratados con R-CHOP, tienen peor pronóstico frente a los pacientes sin expresión de MYC/BCL2, por tanto Takahash y colaboradores se

propusieron evaluar el impacto de la coexpresión de estas proteínas en pacientes tratados con R-D-CHOP (R-Double-CHOP), una inmunoterapia de dosis intensificada con o sin quimioterapia de consolidación de dosis altas (DA) seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH) en un grupo de pacientes con LBDCG avanzado y de alto riesgo. Para esto, realizaron un análisis retrospectivo de 40 pacientes con LBDCG de novo, que se clasificaron como de riesgo alto/intermedio alto según el Índice Pronóstico Internacional ajustado por edad. Según el estudio de IHQ, 10 (25 %) pacientes se clasificaron con LDE y mostraron positividad para MYC ($\geq 40\%$) y BCL2 ($\geq 50\%$). La SLE a los 3 años y la SG en el grupo de LDE fueron significativamente menores que en los pacientes sin expresión de estas proteínas (30% Vs 63%, $p = 0,019$ y 40% Vs 82%, $p = 0,006$, respectivamente) ⁽⁸¹⁾. Otro estudio que incluyó 16 pacientes con LBDCG DE, mostró que la tasa de recaída en los casos tratados con R-CHOP fue significativamente mayor que en los que recibieron DA-R-EPOCH (80 vs. 18%, $p = 0,042$) ⁽⁸²⁾.

El primer estudio que evaluó de manera prospectiva el perfil del LBDCG de acuerdo a la clasificación de célula de origen, fue publicado en 2017 por Staiger y colaboradores, que igual que Scott ⁽⁷⁹⁾, emplearon la prueba Lymph2Cx en pacientes con LBDCG pertenecientes a dos ensayos prospectivos y aleatorizados (RICOVER-60, estudio prospectivo y aleatorizado para pacientes > 60 años, de todos los grupos IPI; y R-MegaCHOEP, estudio prospectivo y aleatorizado para pacientes ≤ 60 años con IPI ajustado por edad 2,3) del German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group, confirmando el impacto pronóstico negativo de los LDE. La clasificación de acuerdo a la célula de origen (CCO) fue exitosa en 414 de 452 muestras y no se observaron diferencias significativas en los subtipos BCG y CBA en la sobrevida libre de eventos, la sobrevida libre de progresión y la SG en los pacientes tratados con R-CHOP en el ensayo RICOVER-60, incluso cuando se realizó el análisis multivariado ajustado por los factores del IPI. Los resultados fueron similares en el ensayo R-MegaCHOEP. Sin embargo, en los pacientes tratados con R-CHOP, el estado DE se asoció con una sobrevida significativamente inferior en comparación con los pacientes negativos para DE en el subgrupo BCG, pero no en el CBA. La condición de DE se asoció con un resultado significativamente inferior en comparación con los pacientes con LBDCG tipo CBA sin DE (SLP a 5 años, 39% [IC 95%, 19% a 59%] Vs 68% [IC 95 %, 52 % a 85%]; $P = 0,03$) y en comparación con pacientes con LBDCG similar a BCG sin DE. Cuando los datos de los pacientes sin DE se analizaron por separado, el resultado de los pacientes del subgrupo CBA fue inferior al de los pacientes del subgrupo BCG (sobrevida libre de progresión a 5 años, 68 % [IC 95 %, 52 % a 85%] Vs 85 % [IC 95%, 74% a 96%]; $p = 0,04$) ⁽⁸³⁾.

El empleo de protocolos de quimioterapia intensiva en pacientes jóvenes con LBDCG de alto riesgo, es una estrategia para mejorar el pronóstico en los pacientes

con alto riesgo. Uno de estos esquemas consiste en la adición de etopósido a R-CHOP utilizado en los regímenes R-CHOEP y DA-EPOCH-R. Un estudio recopiló una cohorte retrospectiva de pacientes daneses jóvenes diagnosticados con LBDCG de alto riesgo entre 2004 y 2008 y tratados con R-CHOP o R-CHOEP con el objetivo de comparar los resultados y de indagar los efectos pronósticos de la CCO, las traslocaciones MYC/BCL2/BCL6 y el estado de doble expresor (MYC/BCL2). El estado de doble expresor con MYC>75 % y BCL2>85% fue un marcador pronóstico negativo independiente para sobrevida libre de progresión (SLP) en pacientes tratados con R-CHOP, pero no en los tratados con R-CHOEP ($p<0,001$), incluso después de la exclusión de pacientes con linfoma doble hit ⁽⁸⁴⁾.

Para 2018, Teoh y colaboradores publicaron su experiencia sobre el valor pronóstico de la coexpresión de MYC/BCL2 y los subtipos de células de origen mediante IHQ, y su asociación con grupos multiétnicos. Un total de 104 pacientes fueron evaluados demostrando LDE en 49.3%. La puntuación IPI alta (puntuación de 3 a 5) y la coexpresión de la proteína c-MYC/BCL2 tuvieron una SG y libre de eventos significativamente inferiores. La condición de doble expresor fue más común en células B del centro no germinal (no GCB) ($P = 0,048$) y contribuyó al pronóstico adverso en este grupo de pacientes (SG a 3 años: 44,4% Vs 69.3% $p=0,038$ en los negativos). En el análisis multivariado, la coexpresión de MYC/BCL2 fue un predictor independiente de un resultado inferior después de ajustar por IPI y subtipos de células de origen (HR de SG: 2,11; IC del 95 %, 1,01 a 4,04; $P = 0,048$; SLE: HR, 2,31; IC del 95%, 1,05 a 5,04; $P = 0,036$). Además, el subtipo no GCB fue más común que el GCB en malayos (60% frente a 40%, $P=0,106$) y chinos (81,2 % frente a 18,8%, $P=0,042$), pero el impacto pronóstico del origen étnico en el resultado de la sobrevida fue insignificante ($P = 0,961$) ⁽⁸⁵⁾.

Los resultados de un estudio multicéntrico adelantado en Malasia fueron publicados en 2019. Un total de 120 pacientes con LBDCG fueron estudiados para investigar el valor pronóstico de la CCO, el estado de doble y triple expresor, doble y triple hit, la positividad de la proteína CD5 y la presencia de ARN de virus Epstein Barr (VEB). La mediana de seguimiento fue de 25 meses. El 74,2% eran subtipo no BCG, el 6,7 % fueron positivos para virus (VEB), el 6,7% expresaron proteína CD5, el 13,3 % eran LDE y el 40 % LTE. La prevalencia de los reordenamientos de los genes c -MYC, BCL2, BCL6 fue del 5,8 %, 5,8 % y 14,2 %, respectivamente; y el 1,6% eran linfomas de doble golpe (DHL). La positividad para VEB, LDE, LTE, reordenamiento del gen c -Myc y BCL2, copias adicionales del gen BCL2 y BCL6 fueron los factores asociados a una mediana de SGI más corta ($P<0,05$). Específicamente en los pacientes con LDE (MYC/BCL2) tratados con R-CHOP, la SG fue de 17.7 meses $\pm 4,4$ Vs 29,8 meses $\pm 1,9$, $P = 0,080$, y en los pacientes con LTE fue de 22,6 meses $\pm 1,9$ Vs 29,8 meses $\pm 1,9$; $P = 0,053$. Tanto en los pacientes con LDE y LTE, la puntuación del IPI fue el factor determinante significativo de la mediana de SG ($P<0,05$). La expresión de la proteína CD5 y la subcategorización GCB/no GCB no

afectaron el resultado del tratamiento ($P > 0,05$). En general, los reordenamientos de los genes c-Myc, BCL2 y BCL6 mostraron una correlación débil con la expresión de las proteínas MYC, BCL2 y BCL6 ($P > 0,05$)⁽⁸⁶⁾.

Otro estudio que incluyó 130 casos de LBDCG NOS, determinó expresión de MYC, BCL2 y BCL6 en 46,9 %⁽⁶¹⁾, 75,4 % (98) y 70,0 %⁽⁹¹⁾ respectivamente y la tasa de coexpresión de MYC/BCL2 fue de 39.2% (51/130). Entre 51 pacientes con coexpresión de MYC/BCL2, 7 tenían LDH/LTH, 7 tenían LDH/LTH atípica y los 37 restantes tenían LDE, de tal modo que este último representó el 34.33% de todos los LBDCG distintos de LDH y LTH. Los pacientes con LDE no mostraron diferencias estadísticas en la SG Vs los pacientes con linfoma sin esta característica⁽⁸⁷⁾.

Se han realizado múltiples intentos para mejorar el tratamiento de los pacientes con LBDCG. El esquema DA-EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina dosis ajustada) presentó buenos resultados en varios estudios^(88, 89, 90, 91), independientemente de tratarse de LBDCG de novo, refractario o recidivante. Un análisis retrospectivo adelantado por Zhang y colegas, comparó la eficacia de R-CHOP Vs DA-EPOCH-R en pacientes con LBDCG DE. Para esto, evaluaron 252 casos tratados con R-CHOP y 146 casos que recibieron DA-EPOCH-R. En general, 162 (64,3%) y 105 pacientes (71,9%) lograron una remisión completa, 43 (17,1 %) y 14 pacientes (9,6 %) lograron una remisión parcial después del régimen R-CHOP y DA-EPOCH-R, respectivamente. Después de una mediana de seguimiento de 48 meses, observaron una mejor SLP en el grupo DA-EPOCH-R, pero sin mejora en la SG en los pacientes tratados con DA-EPOCH-R en comparación con R-CHOP ($P = 0,015$ para SLP, $P = 0,19$ para SG). Sin embargo, el análisis de subgrupos según la célula de origen, el índice de pronóstico internacional (IPI) y la edad mostró que DA-EPOCH-R dio como resultado una SLP y una SG significativamente mejores que el régimen R-CHOP en pacientes con linfoma fenotipo BCG ($P = 0,002$ para PFS, $P = 0,007$ para OS), IPI alto ($P = 0,002$ para SLP; $P = 0,03$ para SG), y pacientes con una edad más joven ($P = 0,002$ para SLP, $P = 0,045$ para SG). El pronóstico de los pacientes con LDE fue significativamente peor que el de los pacientes sin expresión proteica ($P < 0,001$ para PFS, $P < 0,001$ para OS) y posiblemente el régimen DA-EPOCH-R no supere este mal resultado ($P = 0,47$ para SLP, $P = 0,79$ para SG)⁽⁹²⁾.

Múltiples estudios fueron difundidos en 2020, uno de ellos se propuso identificar a los pacientes con LDH/LDE y estudiar su perfil clinicopatológico. Identificaron 172 casos de LBDCG, de los cuales 7 fueron LDH y 20 (11,6%) mostraron una expresión concurrente de MYC y BCL2. La mayoría (6/7) de los pacientes con LDH también eran expresores dobles. Los casos de LDE predominaron entre los varones, tenían niveles intermedios de LDH (251-500 U/L) y fenotipo no BCG. La SG fue del 63,8 % a los 4 años. La SG de los pacientes con DLBCL, DEL y DHL fue del 71,9 %, 46,9

% y 0 %, respectivamente, a los 4 años ($p = 0.010$). En el caso del subtipo LDE, factores como edad < 60 años (66,7 %), sexo masculino (60,8 %), localización ganglionar (52,5 %), estadio temprano de la enfermedad (84,6 %), puntaje IPI bajo (60 %), ausencia de Los síntomas B (50%), LDH < 250 U/L (80 %) y el fenotipo BCG (53,3 %) se asociaron con una mejor SG ⁽⁹³⁾.

El valor pronóstico del estado doble expresor también fue estudiado por Han y copartícipes mediante la valoración de 461 pacientes con linfoma (461 con LBDCG y 44 con linfoma B de alto grado). La doble expresión se identificó en 27.8% de los pacientes con LBDCG y en el 43.2% de los linfomas B de alto grado. En los pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP, el estado de DE predijo una SLP y una SG deficientes independientemente del IPI ($p < 0,001$ para ambos). Además, en pacientes con LBDCG DE, la edad mayor >60 años ($P = 0,017$), la afectación de 2 sitios extraganglionares ($P = 0,021$), el compromiso de médula ósea ($P = 0,001$), el IPI alto ($P = 0,017$), la expresión de CD10 ($P = 0,006$), el mal estado funcional ($P = 0,028$) y los niveles elevados de LDH ($P < 0,001$) se asociaron significativamente con una SG deficiente. En particular, los pacientes con LBDCG DE con niveles normales de LDH exhibieron una SLP y una SG similares a las de los pacientes sin doble expresión ⁽⁹⁴⁾.

Xu y colegas se propusieron evaluar la importancia pronóstica de la clasificación según la célula de origen y el estado de doble expresor en 250 pacientes con LBDCG de novo que recibieron terapia con R-CHOP, estableciendo que la primera, no logró predecir la SG, ya sea que se incluyeran aquellos pacientes con reordenamientos de MYC ($p = 0,10$) o no ($p = 0,27$). Por el contrario, los reordenamientos de MYC y la coexpresión de MYC/BCL2 DE se correlacionaron significativamente con una SG inferior ($P = 0,0001$ y $P = 0,001$, respectivamente) ⁽⁹⁵⁾.

En la experiencia de Ma y colaboradores, los pacientes con LBDCG con expresión de MYC o BCL2 tuvieron peor pronóstico que aquellos que no exhibieron expresión de BCL2. En contraste, no hubo asociación significativa entre la expresión BCL6 y la sobrevida de los pacientes (SG: $p=0,298$; SLP: $p=0,410$) ⁽⁹⁶⁾.

En 2021 un estudio liderado por Hashmi encontró que el fenotipo de doble expresión se presentó en el 35,8 % (39/109) de los casos de LBDCG, con una asociación significativa de este fenotipo con una edad media más alta, un índice Ki67 más elevado y un fenotipo BCG ⁽⁹⁷⁾. Otro estudio más pequeño determinó que la coexpresión de MYC/BCL2 estuvo presente en el 46% (19/41) de la muestra y tuvo valor pronóstico con puntos de corte de MYC ≥ 60 % y BCL2 ≥ 50 % o >70 %, al

considerar el evento muerte y/o progresión como un resultado binario, la expresión de MYC de ≥ 60 % predijo el resultado (OR 5,18 (1,15 a 23,29), $p=0,023$) ⁽⁹⁸⁾.

Dos estudios más publicados en 2021 evaluaron los resultados del tratamiento de pacientes con LBCG DE. El primero fue una investigación retrospectiva de 291 pacientes diagnosticados con LBDCG, de los cuales, el 46 % de 264 con tinción inmunohistoquímica disponible eran linfoma doble expresor. Solo 204 pacientes (70%) recibieron quimioterapia basada en rituximab, 184 (63%), 59 (20%), 15 (5%), 2 (1%) y 31 pacientes (11%) recibieron tratamiento con R-CHOP, CHOP, R-DA-EPOCH y DA-EPOCH y otros protocolos de quimioterapia respectivamente. La tasa de respuesta completa (RC) y el análisis de sobrevida se realizó solo en pacientes con linfoma DE (87 pacientes) y sin DE ⁽⁹⁷⁾ tratados con quimioterapia basada en rituximab. Las tasas de RC se observaron en el 87 % y el 93 % de los pacientes con linfoma DE y sin DE, respectivamente. Además, el 91 % de los pacientes sin fenotipo BCG con DEL y el 76 % de los pacientes con BCG con DE lograron RC. ECOG 0-2, niveles normales de LDH, estadio I-II, compromiso extraganglionar < 1 sitio e IPI bajo o intermedio, se asociaron significativamente con tasas más altas de RC en los subtipos DE y no DE. La SG a los 3 años fue más corta en el grupo DE que en los pacientes negativos para la expresión de proteínas, siendo de 58,7% frente a 78,9 % ($p= 0,026$), mientras que no se identificaron diferencias significativas en la SLE a los 3 años entre estos grupos (58,4 % frente a 67,7 %, $p= 0,343$). Los pacientes que recibieron R-DA-EPOCH tuvieron una SG a 1 año del 91,67 % y una SG a 3 años del 64,3 %, mientras que la SG a 1 año y la SG a 3 años en los pacientes que recibieron R-CHOP fueron del 86,7% y el 58,7 %, respectivamente ($p= 0,497$). Los pacientes DE con expresión de BCL6 no mostraron diferencias significativas en la SG y la SLE a 3 años Vs aquellos con BCL6 negativo ⁽⁹⁹⁾.

El segundo, un estudio de 113 pacientes con seguimiento de dos años, mostró que la tasa de sobrevida en pacientes con doble y triple expresión de proteínas que recibieron R-CHOP fue similar a los tratados con R-DA-EPOCH. El 61% (n=69) de los pacientes tenían linfoma doble o triple expresor; de estos, el 26.1% (n=18) recibió R-DA-EPOCH, 55.1% (n=38) R-CHOP y 18.8% (n=13) otro tipo de protocolo (R-Benda y R-CVP). La sobrevida en pacientes con LBDCG que recibieron R-CHOP como tratamiento estándar fue del 81,8 % y en los pacientes con linfoma doble y triple expresor fue de 82,2% para los tratados con R-DA-EPOCH y del 83.3% con R-CHOP. La sobrevida para los recibieron un tratamiento distinto a estos dos protocolos fue 62,5%. A los 2 años, la mediana de SLP para toda la cohorte fue de 19,6 meses (rango 2,3-21,6 meses). La mediana de SG a 2 años (n = 85) fue de 16,8 meses (3,3–24 meses), mientras que la SG hasta el último seguimiento fue de 22,5 meses (1,5–24 meses). Entre los pacientes con LDCG, la mediana de SLP fue de 10,3 meses y la SG fue de 13,6 meses. Para los pacientes con linfoma de doble/triple expresión, en los que recibieron R-DA-EPOCH, la SLP fue de 10,5 meses y la SG de 13,8 meses, en los que recibieron R-CHOP, la SLP fue de 10,6

meses y la SG de 14,2 meses y en los que recibieron otros regímenes de tratamiento, la SLP fue de 6,6 meses y la SG de 10,6 meses. La mayoría de los pacientes presentaron eventos adversos hematológicos, con gravedad de grado 3 o 4. Las reacciones adversas gastrointestinales fueron los más comunes luego de las hematológicas, con una gravedad de grado 3 o 4. Tanto el análisis univariable como el multivariable mostraron que el régimen de tratamiento, los factores de expresión de la enfermedad y la toxicidad son factores pronósticos significativos para la supervivencia general en LDCB ⁽¹⁰⁰⁾.

El valor predictivo de la coexpresión de MYC/BCL2 en la respuesta al tratamiento también fue reafirmado a través de una revisión sistemática y un metanálisis que incluyó 41 estudios (7054 pacientes). La incidencia agrupada del estado de doble expresión en LBCG fue del 23 % (IC del 95 %, 20-26 %), con una estimación ajustada del 31 % (IC del 95 %, 27-36 %). Ni los valores de corte de la proteína MYC/BCL2, la raza, la mediana de edad de los pacientes incluidos, ni la calidad general del estudio fueron factores significativos de heterogeneidad ($p \geq 0,20$). Los casos sin estado de expresión doble demostraron una mayor probabilidad de RC con el tratamiento con R-CHOP (OR, 2,69; IC del 95 %, 1,55-4,67) que los casos con estado de doble expresor con heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 = 68 \%$, $p < 0,01$) ⁽¹⁰¹⁾.

Entre otros posibles indicadores pronósticos para pacientes con LBCG, las mutaciones de la proteína tumoral p53 (TP53) parecen representar biomarcadores simples para utilizar en la práctica diaria. Un estudio publicado en 2022 se propuso evaluar la incidencia y el papel pronóstico de las mutaciones de TP53 y las traslocaciones de BCL2 y MYC en una gran cohorte ⁽¹²²⁾ de pacientes con linfoma DE tratados con R-DA-EPOCH. La evaluación de la respuesta tras el tratamiento con DA-EPOCH-R fue factible en 117 pacientes: de estos, 84 (72%) y 16 (14%) lograron una remisión completa o parcial, respectivamente. Diecisiete pacientes (14%) mostraron enfermedad progresiva. Después de una mediana de seguimiento de 24 meses, 110 pacientes estaban vivos y 22 fallecieron ($n=20$ para progresión de la enfermedad, $n=1$ para toxicidad, $n=1$ suicidio). La SLP y la SG a los 2 años fueron del 74 % (66-83 %) y del 84 % (77-91 %), respectivamente. La SG y la SLP a 2 años no fueron significativamente diferentes entre LDE, LDE-MYC, LDE-BCL2 y LDE-DH/TH, con una tendencia a una supervivencia inferior en este último subgrupo (SG: 66 % [rango, 47-92 %], $p = 0,058$). La mutación TP53, IPI 3-5 y la ausencia de profilaxis del SNC tuvieron un impacto pronóstico negativo en la SG, mientras que el sexo femenino se asoció con una SLP significativamente mejor. El tratamiento con DA-EPOCH-R resultó favorable en pacientes con LDE y LDE con reordenamiento único, mientras que aquellos con múltiples alteraciones genéticas como LDE-DH/TH y TP53 todavía tienen un resultado inferior ⁽¹⁰²⁾.

Otro estudio que indagó las características clínicas y el pronóstico del LBCG de doble expresión MYC/BCL2 de 166 pacientes mostró que la puntuación IPI de 4-5 era un factor de riesgo independiente para el pronóstico (HR = 2,622, IC del 95% 1,398-4,917, P=0.003). El análisis de supervivencia evidenció que hubo una diferencia significativa en la SLP entre pacientes con LDE y sin DE (65,6 % frente a 75,1 %, P = 0,002). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la SG (81,8 % frente a 83,6 %, P = 0,226). Al mismo tiempo, en los pacientes con DEL, la tasa de respuesta general del protocolo R-EPOCH fue mayor que la de R-CHOP o similar al RCHOP (81,5 % frente a 63,4 %, P = 0,004) ⁽¹⁰³⁾.

Otro estudio indagó si la doble expresión de proteínas sigue siendo un factor independiente de mal pronóstico en LDCBG después de la adición de factores terapéuticos como DA-EPOCH-R, profilaxis central y trasplante. Para ello evaluaron 223 pacientes. 75 casos con alta expresión de MYC/BCL-2 se clasificaron como el grupo DE. De los 148 pacientes sin DE, se seleccionaron 75 pacientes con DLBCL como grupo de control, utilizando un pareamiento de 1:1 en las puntuaciones de propensión para la edad, el IPI, la elección del tratamiento, etc. La SG a 3 años fue 69,8±5,5 % para el grupo DE y 77,0±4,9% para el grupo sin DE (P =0,225), mientras que la SLP a 3 años fue 60,7±5,8% y 65,3±5,5%, respectivamente (P=0.390). El análisis de subgrupos en pacientes tratados con el régimen R-CHOP reveló que para los pacientes con DE y sin DE, la SG a 3 años fue 61,3±7,5% y 77,2±5,6% (P = 0,027). El análisis multivariante mostró que la edad, el estadio de Ann Arbor, la estadificación según la célula de origen, si se realizó profilaxis central y trasplante, fueron factores de riesgo independientes significativos del pronóstico de los pacientes (P <0,05). El estado de doble expresor se asoció significativamente con un mal pronóstico con el tratamiento del régimen R-CHOP, pero el impacto de mal pronóstico de la DE se eliminó con regímenes intensivos como R- DA-EPOCH y trasplante ⁽¹⁰⁴⁾.

Finalmente, un estudio multicéntrico analizó retrospectivamente 155 adultos con LDE, teniendo como criterio de valoración principal la SLP, concluyendo que los hallazgos no respaldan el uso de R-DA- EPOCH sobre R-CHOP. 61 pacientes fueron tratados con R-CHOP y 94 con DA-EPOCH-R. La SLP y la SG a 3 años fueron similares entre R-CHOP y DA-EPOCH-R, 33,2 % frente a 57,2 % (P = 0,063) y 72,2 % frente a 71,6 % (P = 0,43) después de la mediana de los tiempos de seguimiento de 2,43 y 2,89 años, respectivamente. Las tasas de respuesta completa y de respuesta general fueron similares. Las tasas de recaída no fueron estadísticamente diferentes, 51,9 % frente a 28,6 % (p = 0,069). La utilización de AutoHCT fue mayor con R-CHOP frente a DA-EPOCH-R, 23,0 % frente a 8,5 % (P = 0,017) ⁽¹⁰⁵⁾.

En Latinoamérica, una investigación retrospectiva realizada en Chile, para caracterizar a los pacientes con LBDCG de novo tratados con R-CHOP, incluyó 53 pacientes, con una mediana de edad de 66 años (rango entre 28 y 81 años). El 68% eran mujeres, el 68% se presentaron en estadio III o IV, con IPI de alto riesgo en el 40%. Cuatro (7,5%) fueron linfomas dobles expresor y 5 (9%) con expresión triple. La mediana de seguimiento fue de 19 meses. La sobrevida global a los 3 años de los pacientes DE + TE frente a los "no expresores" fue del 22 % frente al 58 %, respectivamente, con una mediana de sobrevida de 5 meses frente a no alcanzada ($p = 0,001$) ⁽¹⁰⁶⁾.

En Perú analizaron una cohorte de 73 pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP (90%: 66 pacientes), miniR-CHOP (6%: 5 pacientes) y R-EPOCH (4%: 2 pacientes), entre 2010 y 2015. El 41 % tenía un IPI alto o intermedio alto y el 48 % tenía una puntuación NCCN-IPI alta o intermedia alta. Según el algoritmo de Hans, el 41 % de los pacientes tenían un perfil de no centro germinal y por inmunohistoquímica, el 36% fueron doble expresores (MYC/BCL2). Se logró respuesta completa en el 63 % de los pacientes, la mediana de SLP fue de 53 meses y la mediana de SG fue de 80 meses. Las puntuaciones del IPI y del NCCN-IPI se asociaron estadísticamente con la SLP y la SG. La relación neutrófilos/linfocitos (NLR) ≥ 4 se asoció con probabilidades más bajas de RC (OR 0,19, $p = 0,007$), peor SLP (HR 2,67, $p = 0,02$) y peor SG (HR 2,77, $p = 0,02$). NLR ≥ 4 siguió siendo significativo después de ajustar por la puntuación del IPI y tuvo una tendencia hacia la significación cuando se ajustó por la puntuación del NCCN-IPI. La albúmina $<3,5$ g/dl se asoció con una peor SG cuando se ajustó según la puntuación NCCN-IPI (HR 2,96, $p = 0,04$). El perfil de clasificación no centro germinal y el estado de doble expresor de proteínas (MYC y BCL2/BCL6) no fueron pronósticos ⁽¹⁰⁷⁾.

En Colombia se llevó a cabo un estudio publicado en 2022, de tipo cohorte retrospectiva que incluyó 67 pacientes con LBDCG no especificado, evaluados entre los años 2016 y 2019. Del total, 33 casos (49,2%) fueron clasificados como doble expresor, los cuales 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 IPI por grupos de riesgo. 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. 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%). 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 (3 %), toxicidad renal (3 %), aplasia prolongada (1,5 %), toxicidad hepática (1,5 %) y enfermedad fúngica invasora documentada (1,5 %). La recaída

se presentó en el 30,3% de los linfomas doble expresor y 29,4 % en los linfomas no doble expresor. 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 %. 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 $p = 0,02$) ⁽¹⁰⁸⁾.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 DEFINICIONES

5.1.1 Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). El LBDCG es el linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente. A nivel molecular y genético, es una enfermedad heterogénea ⁽¹³⁾, que puede caracterizarse por distintos subtipos patológicos, variantes morfológicas y perfiles de expresión génica. Basado en los estudios de perfil de expresión génica (PEG), el LBDCG se puede clasificar según la célula de origen (CCO) en dos grupos principales; el subtipo de células B del centro germinal (BCG) y el subtipo de células B activadas (CBA). Aproximadamente entre el 15 y el 20% no encajan en estas dos categorías y, por lo tanto, son molecularmente inclasificables ⁽¹⁰⁹⁾.

También se utilizan diferentes métodos de inmunohistoquímica (IHC) para clasificar el LBDCG según la célula de origen. El algoritmo más utilizado se basa en la publicación de Hans y colaboradores, que evalúa la expresión de 3 proteínas celulares: CD10, BCL6 y MUM1/IRF4 ⁽¹¹⁰⁾. Usando este algoritmo, el LBDCG se clasifica como BCG o no BCG ⁽¹³⁾.

El término linfoma difuso de células B grandes no especificado (LDCBG, NOS) incluye a todos los pacientes con linfoma de células B grandes ganglionar y extraganglionar que no pertenecen a una categoría diagnóstica específica ⁽⁷⁾ (Ver tabla 1).

Tabla 1. Actualización de la clasificación del LBDCG de la OMS en 2016: subtipos y entidades relacionadas.

Linfoma BCG Doble CD5+	difuso frente expresor	de	células a (MYC)	B grandes, CBA/no y	NOS BCG BCL2)
Subtipos Linfoma LBDCG LBDCG LBDCG NOS	de células primario cutáneo positivo para EBV	B grandes del sistema primario,	de ricas en histiocitos/células T central pierna	en histiocitos/células nervioso tipo	LBDCG T central pierna

Otros	linfomas	de	células	B	grandes
Linfoma	primario	mediastínico	(tímico)	de células	B grandes
Linfoma	intravascular	de	células	B	grandes
LBDCG	asociado	con	inflamación		crónica
Granulomatosis					linfomatoide
Linfoma	B	de	células	grandes	ALK positivo
Linfoma					plasmablástico
LBDCG			NOS		HHV8+
Linfoma de efusión primaria					
Casos					bordeline
Linfoma de células B de alto grado, con translocaciones MYC y BCL2 y/o BCL6					
Linfoma de células B de alto grado, NOS					
Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre LBDCG y linfoma de Hodgkin clásico					

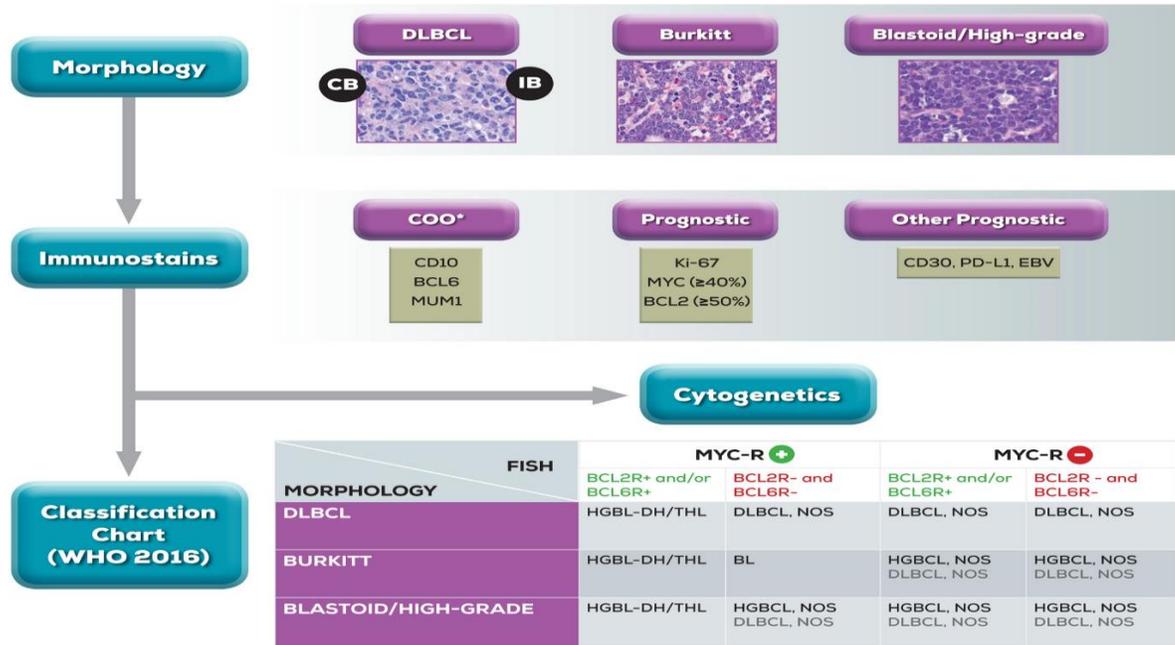
Fuente: Tomado de: Li, S., Young, K. H., & Medeiros, L. J. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, 50(1), 74–87. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.pathol.2017.09.006>

CBA: células B activadas; BCG: células B centro germinal; LBDCG: linfoma B difuso de células grandes; HHV8: virus herpes humano tipo 8, NOS: no especificado; OMS: organización mundial de la salud.

5.1.2 Linfoma de alto grado (linfoma doble/triple hit) Vs linfoma doble/triple expresor. Además de la clasificación fundamentada en la célula de origen, los estudios genéticos y proteómicos identificaron un papel pronóstico para las translocaciones genéticas MYC y BCL2 y/o la coexpresión de proteínas ⁽⁵⁾.

En la clasificación revisada de la OMS, el punto de partida para la categorización de los linfomas de células B agresivos es la apariencia patológica con una de las siguientes descripciones morfológicas: blastoide, Burkitt, LBDCG/LB (linfoma B difuso de células grandes/linfoma de Burkitt) o LBDCG (como se indica en la figura 1).

Figura 1. Enfoque de clasificación actual con terminología clínica basada en la clasificación de la OMS de 2016.



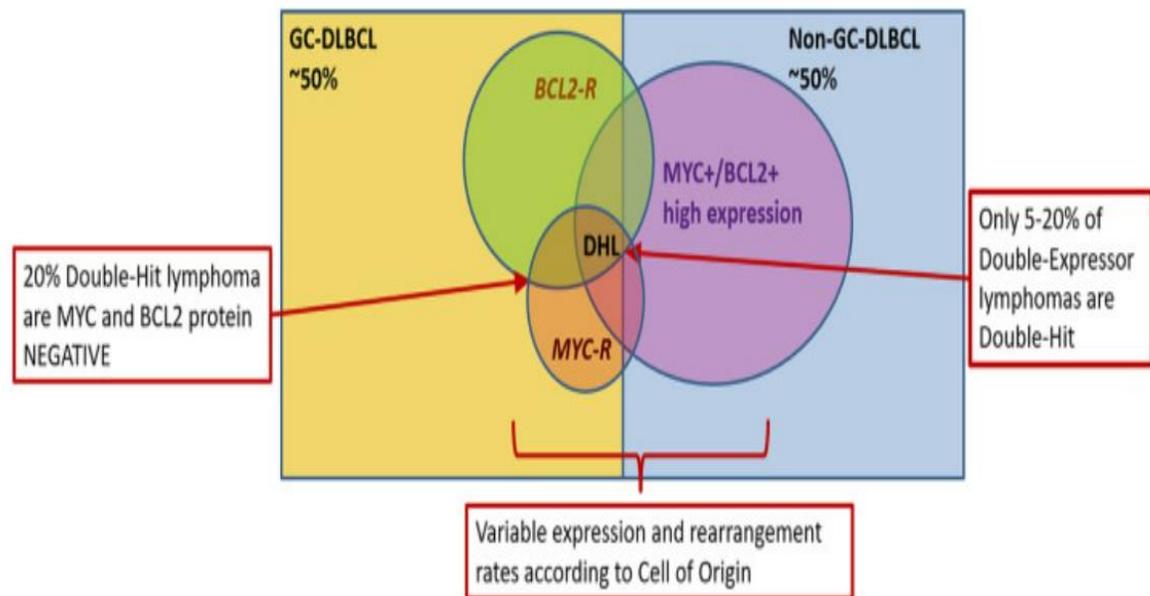
Fuente: Tomado de: Riedell, P. A., & Smith, S. M. (2018). Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*, 124(24), 4622–4632. <https://doi.org.ez.urosario.edu.co/10.1002/cncr.31646>

El segundo paso es la prueba citogenética o de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) para reordenamientos de *MYC*, *BCL2* y *BCL6*. Si *MYC* se reorganiza con *BCL2* o *BCL6* (o ambos), el diagnóstico es LBAG (linfoma B de alto grado) con reordenamientos *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*; esto también se denomina linfoma doble hit o triple hit (LDH o LTH), respectivamente. Si estos reordenamientos no están presentes, entonces el diagnóstico vuelve a la morfología y puede denominarse LBAG, no especificado (NOS), LBDCG, NOS o LB según corresponda. Aunque la mayoría de todos los casos de LDH y LTH tendrán coexpresión de las respectivas proteínas, lo contrario no es necesariamente cierto. Como se señaló anteriormente, ahora se considera que los pacientes con expresión conjunta de las proteínas *MYC* y *BCL2* (sin reordenamientos genómicos subyacentes) tienen linfoma doble expresor (LDE) y seguirá perteneciendo al grupo de LBDCG, NOS ^(1, 5).

Si bien el linfoma doble hit se observa predominantemente en el subconjunto BCG de los LBDCG, los casos con doble expresión de proteínas *MYC* y *BCL2*, se observan en los subconjuntos BCA y BCG. Así, el linfoma doble hit representa un

pequeño subconjunto de los casos con doble expresión de proteína (Ver figura 2). Se estima que la incidencia de LBDCG que con doble expresión proteica es del 19% al 34%, y se asocia con un peor pronóstico que los pacientes que expresan MYC solo o sin proteínas.

Figura 2. Relación entre las células de origen en el LBDCG en términos de expresión de proteínas MYC/BCL2 y traslocaciones genéticas.



Fuente: Tomado de: Wight, J. C., Chong, G., Grigg, A. P., & Hawkes, E. A. (2018). Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood reviews*, 32(5), 400–415. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.03.005>

El término "doble expresión" también se refiere al linfoma que muestra expresión inmunohistoquímica de MYC/BCL6, mientras que el término "triple expresión" se refiere al linfoma que muestra expresión adicional de BCL6 junto con MYC/ BCL2 (4, 111). Es importante destacar que el LBDCG, NOS DE se considera un indicador de pronóstico adverso, pero no una entidad diagnóstica separada de linfoma. El umbral inmunohistoquímico de $\geq 40\%$ para MYC y $> 50\%$ para BCL2 se usa para definir LDE (7). La sobreexpresión de MYC y BCL2 es probablemente atribuible a la amplificación de genes y procesos postraduccionales en ausencia de translocaciones cromosómicas (1,10,112,113).

La mayoría de los reordenamientos de MYC y BCL2 ocurren en la enfermedad del subtipo BCG, por lo tanto, el LDH se encuentra principalmente en la enfermedad del

subtipo BCG. Cuando el LDH se encuentra en la enfermedad del subtipo BCA, generalmente se reorganiza MYC/BCL6. Otros mecanismos son responsables de la sobreexpresión de MYC y BCL2 en el LBDCG no GC. GC: centro germinal, DLBCL: linfoma difuso de células B grandes, DHL: linfoma doble hit.

La fila superior es la secuencia típica de evaluación, que comienza con el diagnóstico morfológico y luego agrega información citogenética para proporcionar un diagnóstico clínico. En el caso de LBDCG NOS o LBAG NOS, la información pronóstica adicional debe incluir pruebas para la célula de origen y el estado de sobreexpresión de la proteína MYC y BCL2. BCL2 indica linfoma de células B 2; BCL2R, linfoma de células B 2 reordenado; BCL6, linfoma de células B 6; BCL6R, linfoma de células B 6 reordenado; BL, linfoma de Burkitt; CB, centroblástico; COO, célula de origen; DH/THL, linfoma doble o triple hit; DLBCL, linfoma difuso de células B grandes; VEB, virus de Epstein-Barr; HGBL, linfoma de células B de alto grado; IB, inmunoblástica; MYC-R, MYC-reordenado; MUM1, antígeno asociado a melanoma (mutado) 1; NOS, no especificado; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; OMS, Organización Mundial de la Salud. *Existen varios algoritmos inmunohistoquímicos para aproximar COO.

5.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas comprenden un grupo heterogéneo de cánceres con diversas etiologías, vías de tratamiento y resultados ⁽¹¹⁴⁾. De importancia crítica para la investigación, la apreciación de las similitudes y diferencias entre los diversos subtipos solo surgió en las últimas décadas a medida que aumentaba la comprensión biológica sobre la relación entre estas neoplasias malignas complejas, la médula ósea, el sistema inmunitario y la base celular y genética de la transformación maligna ^(114,115,116,117). Incluso ahora, esta área de la oncología sigue siendo uno de los campos en evolución más rápida; con desarrollos en genómica, tecnologías de diagnóstico y terapias dirigidas, lo que significa que las definiciones de linfoma existentes están continuamente sujetas a cambios ^(115, 118, 119, 120).

El ritmo y la actualidad de los avances científicos, junto con la amplitud de las investigaciones de laboratorio requeridas para hacer un diagnóstico preciso, significan que la información poblacional integral y confiable sobre los patrones subyacentes de incidencia y supervivencia de los subtipos de linfoma clínicamente significativos es limitada ^(121, 122, 123,124, 125, 126, 127)

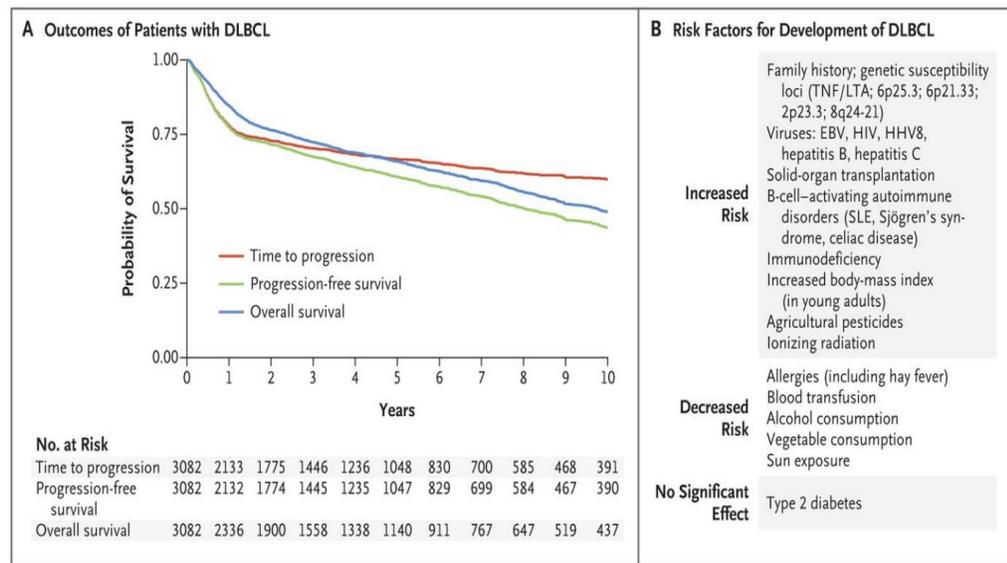
El linfome no Hodgkin (LNH) es la neoplasia hematológica maligna más común, con un número estimado de 77.240 casos nuevos en los Estados Unidos en 2020 ⁽⁵⁰⁾. A

su vez, el LBDCG, es el subtipo de LNH más frecuente, representando el 30%–40% de la carga global de linfoma ^(12, 13). En el Reino Unido, un estudio estimó la prevalencia de neoplasias malignas hematológicas utilizando datos del registro poblacional especializado, encontrando para el LBDCG una prevalencia observada y total de 9.847 y 17.483 casos respectivamente, clasificándola como una entidad con sobrevida a 5 años entre 30-70% ⁽¹²⁸⁾

Como se ha mencionado, el LBDCG comprende un grupo heterogéneo de entidades ^(14, 15), de los cuales el linfoma difuso de células B grandes, no especificado (LBDCG NOS), es el más común, comportamiento que es similar en Colombia ⁽³⁸⁾.

La mediana de edad al momento del diagnóstico de LBDCG NOS es 60 años; el 30% de los pacientes son mayores de 75 años. Aunque la mayoría de los pacientes se presentan sin antecedentes de linfoma, el LBDCG puede surgir como una transformación de un linfoma de células B de bajo grado conocido u oculto subyacente. Más del 60 % puede curarse con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ⁽³⁾ (Ver grafica 1).

Grafica 1. Resultados del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), factores de riesgo.



Fuente: Tomado de: Sehn, L. H., & Salles, G. (2021). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The New England journal of medicine, 384(9), 842–858. <https://doi.org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJMra2027612>

Los estudios epidemiológicos respaldan una causa compleja y multifactorial del LBDCG, con factores de riesgo que incluyen características genéticas, clínicas y desregulación inmunológica, así como exposiciones virales, ambientales u ocupacionales (3,129) (Ver figura 3).

Aunque el LBDCG no se considera una enfermedad hereditaria, los estudios de asociación del genoma han identificado múltiples loci de susceptibilidad genética, lo que implica vías involucradas con la función inmune ⁽¹³⁰⁾.

El panel A muestra las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para todos los pacientes con LBDCG recién diagnosticado, tratados con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en Canadá (2001-2019). El tiempo hasta la progresión se mide desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte por linfoma, y se censuran las muertes por causas no relacionadas. Esta curva destaca que el riesgo de progresión de LBDCG es más alto durante los primeros 2 años, seguido de un menor riesgo de progresión hasta por 10 años. La sobrevida libre de progresión se estima desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de progresión o muerte por cualquier causa. Dado que la mediana de edad de los pacientes con LBDCG es de 60 años, la diferencia entre las curvas tiempo hasta progresión y sobrevida libre de enfermedad refleja el riesgo competitivo de muerte por causas no relacionadas. La diferencia marginal entre las curvas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida general refleja el número limitado de pacientes curados con terapias secundarias, aunque las nuevas terapias pueden mejorar la sobrevida general. El panel B muestra los factores de riesgo informados para el desarrollo de LBDCG. EBV: virus Epstein Barr; HIV: virus de la inmunodeficiencia adquirida humana; HHV8: virus herpes humano tipo 8; SLE: lupus eritematoso sistémico.

Se estima que la incidencia de LBDCG NOS con doble expresión de proteínas (MYC/BCL2) es de 19% al 34% y se asocia con un peor pronóstico que los pacientes que expresan solo MYC o que no son expresores ^(9, 10, 11,12, 46, 59, 76, 79, 131) (Ver tabla 2), lo que respalda los datos preclínicos que muestran que la coexpresión de estas proteínas es patógena ⁽⁶³⁾. Sorprendentemente, esto ha sido reproducible a pesar de usar diferentes clones y umbrales de anticuerpos ^(132, 133, 134). Este impacto pronóstico se da tanto al momento del diagnóstico como en los pacientes con recaída ⁽¹³⁴⁾. Así, los LDE representan aproximadamente un tercio de los casos de novo y tienen un pronóstico intermedio con la terapia inicial con R-CHOP ⁽¹³⁴⁾, al tiempo que corresponden a más del 50% de los LBDCG recidivantes/refractarios ⁽²²⁾.

Tabla 2. Incidencia de la coexpresión de proteínas MYC/BCL2 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con R-CHOP.

ESTUDIO	PREDICTOR DE SG/SLP	% DE DOBLE EXPRESIÓN POR IHQ	PUNTO DE CORTE PARA MYC POSITIVO
Kluk et al. (131)	Si	No disponible	50%
Green et al. (59)	Si	29%	40%
Johnson et al. (46)	Si	21%	40%
Horn et al. (10)	Si	26%	40%
Hu et al. (9)	Si	33%	40%
Valera et al. (76)	Si	27%	10%
Perry et al. (11)	Si	44%	50%
Yan et al. (48)	Si	28%	40%
Scott et al. (79)	Si	31%	40%
Ye et al. (49)	Si	18%	40%

Fuente: Modificado de:

Rosenthal, A., & Younes, A. (2017). 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 reviews*, 31(2), 37–42. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.blre.2016.09.004>

Sesques, P., & Johnson, N. A. (2017). Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood*, 129(3), 280–288. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2016-02-636316>

Por otra parte, el LBDCG NOS DE es más común en la enfermedad de subtipo CBA (53-76%) (9, 46, 59, 79, 135-137), sin embargo, los subtipos BCG y CBA del LDE tienen un pronóstico igualmente pobre (9, 137, 138). En comparación con el linfoma de células B de alto grado con reordenamientos de MYC/BCL2 (5, 135, 139, 140), el LDE es más frecuente (21%-34% Vs 3-5% de los casos de LBDCG) (9, 135, 141-143), clínicamente más heterogénea y con mejor sobrevida general.

La SG a cinco años ha variado del 30 % (9) al 50 % (80) para todos los casos de LBDCG NOS DE, 30 % (9) al 36 % (46) en ausencia reordenamientos de MYC/BCL2 comparado con tasa de 15% (9) al 27% (29, 46) para linfoma doble hit – DE, y del 70% (9) al 80% (59) para LBDCG sin estado de doble expresor en estudios retrospectivos. En una investigación prospectiva de RICOVER-60, la SG a cinco años fue del 42 % para el LBDCG DE frente a 82 % para el LBDCG negativo para expresión de proteica (10- 137). Sin embargo, el LDE (MYC/BCL2) no se asoció con una sobrevida significativamente inferior en el ensayo clínico REMoDL-B (144), en pacientes jóvenes en el estudio R-MegaCHOEP (145) y en una investigación retrospectiva en pacientes con LBDCG estadio I/II DLBCL (46, 146). Dos estudios recientes indicaron que un límite

de $\geq 70\%$ para la expresión de MYC, que es el nivel medio de expresión de MYC en LBDCG con reordenamiento de MYC en un estudio anterior ⁽¹³⁸⁾, es más óptimo que el valor de corte $\geq 40\%$, con alta concordancia y reproducibilidad para el diagnóstico y el pronóstico en cohortes de estudios de ensayos clínicos y retrospectivos ^(147, 148).

En lo que respecta a la expresión de BCL6 existe menos información (Ver tabla 3 y 4). Horn y colaboradores evaluaron 442 pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP, mediante IHQ y FISH para detectar la expresión de proteínas y los reordenamientos de MYC, BCL2 y BCL6. De estos, 284/343 (82,8%) tenían BCL6 alto ($> 25\%$). Los patrones de expresión de BCL2 y BCL6 predijeron SG y SLP, de tal forma que el patrón MYC alto, BCL2 alto y BCL6 bajo presentaron relevancia pronóstica con riesgos relativos mayores o iguales a 1.5 en todos los modelos probados ⁽¹⁰⁾. Otro estudio realizado posteriormente, determinó sobreexpresión de BCL6 ($\geq 50\%$) en el 36% de los pacientes (121/336), sin observar diferencias con respecto a las características clínicas entre los grupos de BCL6 alto y bajo. En particular, los pacientes triples expresores tenían múltiples factores pronósticos adversos, incluidos LDH elevada, estado funcional deficiente, estadio avanzado y puntuación IPI alta ⁽⁴⁸⁾.

Tabla 3. Incidencia de la expresión de proteína BCL6 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

ESTUDIO	TERAPIA	% DE EXPRESIÓN DE BCL6 POR IHQ	% DE EXPRESIÓN DE MYC/BCL6	PUNTO DE CORTE PARA BCL6 POSITIVO	PREDICTOR DE SG/SLP
Horn et al. (10)	R-CHOP	82.8%	ND	$>25\%$	Negativo, con expresión $<25\%$
Yan et al. (48)	CHOP R-CHOP	36%	31,5%	$\geq 50\%$	Negativo, con expresión $<50\%$
Ye et al. (49)	R-CHOP	62.6%	21.7%	$> 50\%$	Favorable con perfil MYC/BCL6 positivo y BCL2 negativo
Pedersen et al. (84)	R-CHOP R-EPOCH	ND	86%	$>30\%$	No reportado

ND: no disponible

Fuente: Elaboración propia

Tabla 4. Incidencia de la coexpresión de proteínas MYC/BCL6 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

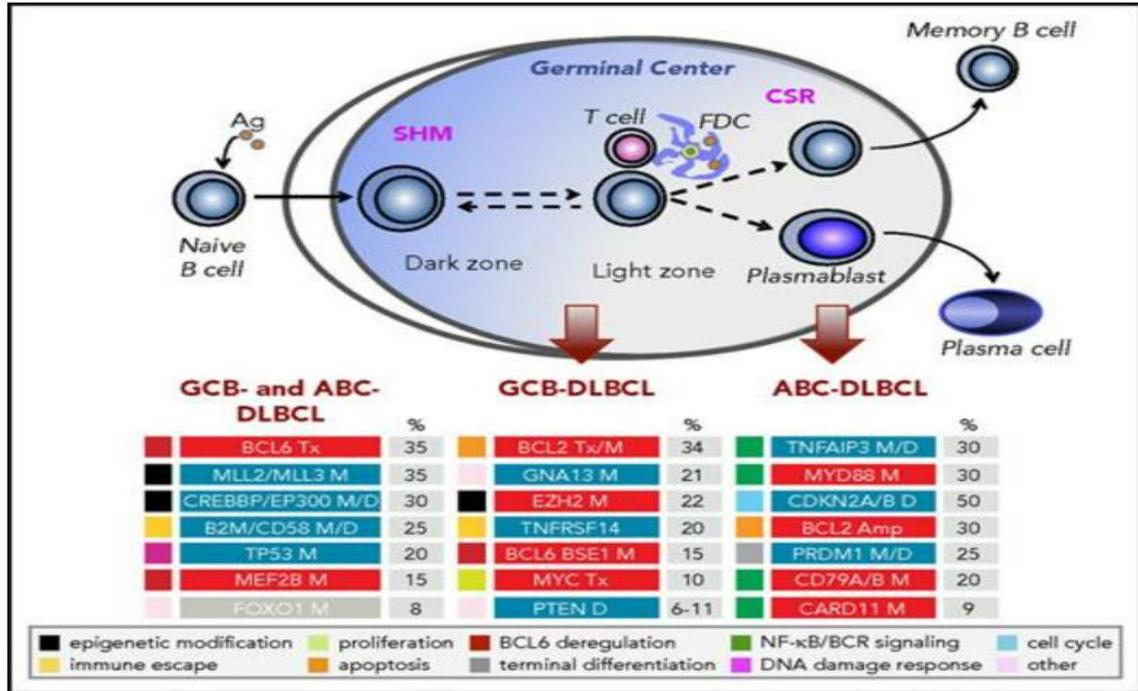
ESTUDIO	% DE TRIPLE EXPRESIÓN POR IHQ	PREDICTOR DE SG/SLP
Yan et al. (48)	20.53%	Si, negativo con patrón MYC/BCL2 positivo y BCL6 < 50%
Ye et al. (49)	12.2%	Si, pero sin impacto negativo adicional por la expresión de BCL6
Ting et al. (86)	40%	Si, negativo

Fuente: elaboración propia

5.3 FISIOPATOLOGÍA

5.3.1 Célula de origen y clasificación. El LBDCG resulta de la transformación maligna de células B maduras que han experimentado la reacción del centro germinal (CG). Los CG son compartimentos microanatómicos dinámicos que se forman cuando las células B son desafiadas por un antígeno extraño y representan el sitio principal para la expansión clonal y la maduración de la afinidad del anticuerpo^(149,150,151). Estas estructuras comprenden dos áreas anatómicamente distintas donde las células B constantemente se reciclan bidireccionalmente: la zona oscura (ZO), compuesta principalmente por células proliferantes que mutan la región variable de sus genes de inmunoglobulina (IG) a través del proceso de hipermutación somática (SHM); y la zona de luz (ZL), donde las células B se seleccionan para convertirse en una célula plasmática o una célula B de memoria en función de su alta afinidad por el antígeno, y también se someten a una recombinación de cambio de clase (RCC) (Ver figura 3) ^(150, 151). El papel central del CG como estructura diana de la transformación maligna en el linfoma se destaca en múltiples observaciones, incluida la evidencia de que los LBDCG portan genes IG somáticamente hipermutados ⁽¹⁵²⁾, la aparición de lesiones genéticas que se deben a errores en el ADN específico ⁽¹⁵³⁾ y la similitud entre el fenotipo de los dos principales subtipos moleculares de la enfermedad y los programas transcripcionales que están asociados con distintas fases funcionales del GC ^(16, 154).

Figura 3. Origen celular y lesiones genéticas asociadas a distintos subtipos de linfoma B difuso de células grandes.



Fuente: Tomado de: Pasqualucci, L., & Dalla-Favera, R. (2018). Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 131(21), 2307–2319. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2017-11-764332>

Representación esquemática de la reacción de CG y su relación con los 2 subtipos moleculares de LBDCG NOS, LBDCG-BCG (DLBCL-GCB) y LBDCG-BCA (ABC-DLBCL). Las alteraciones genéticas más comúnmente identificadas en esta enfermedad (incluidas las compartidas entre diferentes subtipos y las específicas de subtipos) se muestran en los paneles inferiores, donde el azul indica eventos de pérdida de función y el rojo indica eventos de ganancia de función; Los códigos de color de la izquierda denotan distintas categorías, de acuerdo con la ruta biológica subvertida. Ag, antígeno; Amp, amplificaciones; D, deleciones; FDC, células dendríticas foliculares; M, mutaciones; Tx, translocaciones cromosómicas. A frecuencias más bajas, las mutaciones que afectan a los residuos CARD11, TNFAIP3 y MYD88 distintos del punto de acceso L265, también se pueden observar en GCB-DLBCL. Las mutaciones CREBBP se pueden encontrar en todos los subtipos, aunque las frecuencias son significativamente más altas en BCG- (30%) que en BCA- (15%).

En 2001, el análisis de todo el genoma de los perfiles de expresión génica obtenidos de biopsias primarias de LBDCG condujo a la identificación de al menos 2 subgrupos fenotípicos de LBDCG NOS, con un subconjunto de casos que mostraban un fenotipo intermedio e inclasificable ⁽¹⁶⁾. Aunque ambos subtipos están más estrechamente relacionados con las células BCG (ZL) ⁽¹⁵⁴⁾, el LBDCG similar a las células B del centro germinal (BCG) carece de la expresión de los marcadores de diferenciación tempranos posteriores a la CG, mientras que el LBDCG similar a las células B activadas (BCA) muestra una firma transcripcional análoga a la observada en las células B activadas mitogénicamente o en un pequeño subconjunto de linfocitos que también se encuentran en la ZL del CG y están preparados para la diferenciación de células plasmáticas (blastos plasmáticos) ^(16, 149). Otros estudios de perfil de expresión génica basados en micromatrices capturaron una taxonomía alternativa de LBDCG en grupos que se correlacionan con diferentes aspectos de la biología de LBDCG, incluido el microambiente tumoral, y se definen por la expresión diferencial de genes implicados en la fosforilación oxidativa, el receptor de células B (RCB) y respuestas inflamatorias del huésped ^(149, 155)

5.3.2 Mecanismos de alteración genética. La patogenia del LBDCG representa un proceso de múltiples pasos que implica la acumulación de diversas lesiones genéticas que alteran la estructura y/o el patrón de expresión de protooncogenes y genes supresores de tumores, así como de otras moléculas de importancia patogénica. De manera análoga a la mayoría de los tumores humanos, varios mecanismos contribuyen a la desregulación oncogénica en el LBDCG, incluidas mutaciones puntuales no silenciosas adquiridas somáticamente y cambios en el número de copias de genes. Además, el genoma del LBDCG está alterado por dos mecanismos de daño genético que están íntimamente relacionados con los procesos fisiológicos de remodelación del ADN de IG que operan en los linfocitos B: (i) translocaciones cromosómicas, debido a errores que ocurren durante la recombinación, hipermutación somática y recombinación de cambio de clase ⁽¹⁵³⁾; (ii) hipermutación somática aberrante, un subproducto del proceso de hipermutación somática mediado por citidin desaminasa inducida por activación ⁽¹⁵⁶⁾. La importancia del CG y sus eventos de remodelación del ADN asociado en la patogenia del linfoma se ha demostrado experimentalmente en estudios que muestran que la eliminación de Aicda, la enzima requerida para recombinación de cambio de clase y de hipermutación somática ^(157, 158) en modelos murinos propensos a linfoma, es suficiente para prevenir la aparición de translocaciones MYC-IGH y el desarrollo de linfomas derivados de CG ^(149, 159, 160).

Traslocaciones cromosómicas. A diferencia de lo que se observa comúnmente en las leucemias agudas, las translocaciones cromosómicas asociadas con LBDCG no suelen generar proteínas de fusión. Más bien, yuxtaponen secuencias reguladoras heterólogas (promotores o potenciadores) derivadas de los cromosomas asociados,

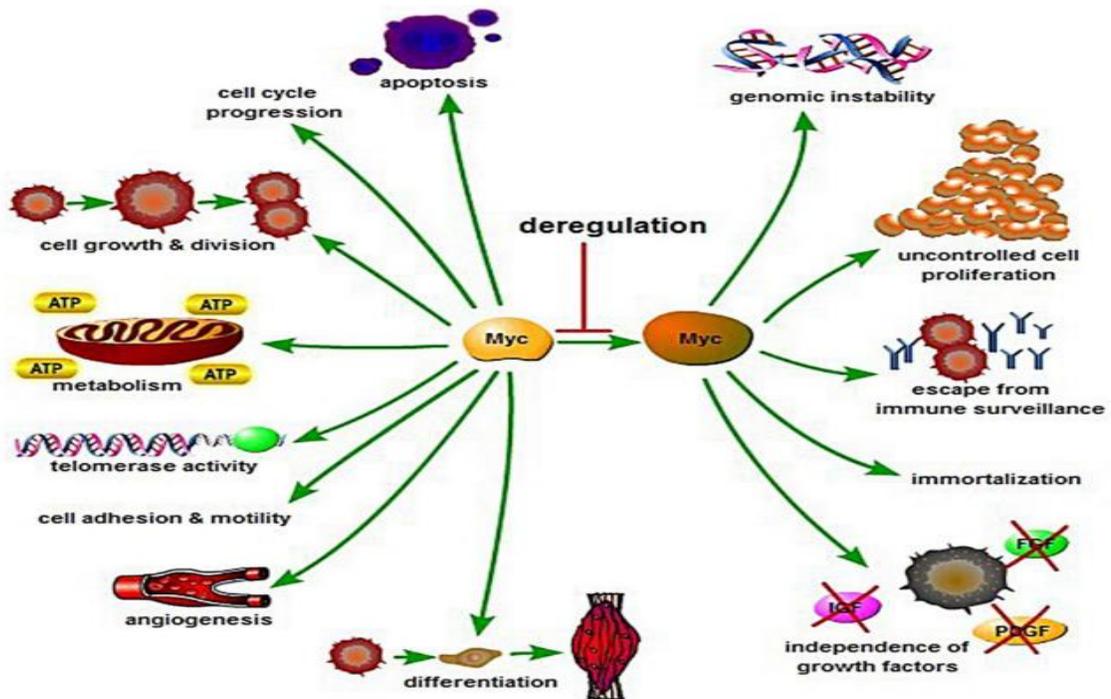
que a menudo involucran los loci IG, en la proximidad de los dominios codificantes intactos de los protooncogenes, lo que conduce a una expresión desregulada de sus proteínas normales ⁽¹⁴⁹⁾. Como consecuencia, los protooncogenes que están estrictamente regulados en la contraparte preneoplásica pueden expresarse constitutivamente en la célula de linfoma ("desregulación homotópica"; por ejemplo, translocaciones de BCL6), mientras que los protooncogenes que normalmente no se expresan en la célula precursora del tumor pueden activarse ectópicamente en la célula del linfoma ("desregulación heterotópica"; por ejemplo, translocaciones de MYC y BCL2, que codifican 2 proteínas normalmente ausentes en la mayoría de las células B CG ^(161, 162).

Hipermutación somática aberrante. Este término define un mecanismo de daño genético que conduce a la acumulación de múltiples mutaciones alrededor de las secuencias 5' de genes que, de otro modo, se encuentran sin mutar en las células BCG normales ⁽¹⁵⁶⁾. La actividad fisiológica de hipermutación somática se basa en mecanismos de reparación de alta precisión ⁽¹⁶³⁾ que contrarrestan la capacidad de la citidina deaminasa para unirse y mutar múltiples secuencias de ADN en todo el genoma ^(164, 165). Como resultado, solo los loci IG, así como algunos loci adicionales (p. ej., BCL6) exhiben evidencia de hipermutación somática en células BCG. Por el contrario, más de la mitad de las muestras de LBDCG recién diagnosticadas, independientemente de su subtipo molecular (y, con frecuencias más bajas, algunos otros linfomas no Hodgkin de células B), muestran evidencia de hipermutación somática aberrante en más de 40 genes transcritos fuera de los loci IG, incluidos los protooncogenes PIM1 y MYC ^(156, 166). Dependiendo de la configuración genómica del gen diana, pueden verse afectadas tanto las regiones codificantes como las no codificantes. Por lo tanto, la hipermutación somática aberrante se considera un poderoso mecanismo de transformación que puede causar perturbaciones en la expresión génica, así como cambios en las propiedades estructurales y funcionales de numerosos oncogenes o genes supresores de tumores. Debido a la complejidad de los cambios genéticos, aún falta una evaluación integral del impacto general de la hipermutación somática aberrante en la patogenia del DLBCL. Curiosamente, un trabajo reciente demostró que las secuencias a las que se dirigen la hipermutación somática aberrante y las translocaciones cromosómicas no se distribuyen aleatoriamente en el genoma, sino que se agrupan predominantemente dentro de superpotenciadores o grupos reguladores en los que convergen la transcripción sentido y antisentido, lo que indica que estos elementos son mediadores clave del reclutamiento de citidina deaminasa ^(167, 168).

5.3.3 Alteraciones de MYC en el linfoma difuso de células B grandes. El gen MYC, que codifica el importante factor de transcripción MYC, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 8 (8q24) y bajo el control de la transcripción del gen de la inmunoglobulina (IG) ⁽⁶³⁾. MYC desempeña un papel fundamental en la patogénesis

y el desarrollo de tumores, con una amplia gama de actividades biológicas, que incluyen apoptosis, crecimiento, proliferación, diferenciación, migración y metabolismo celular ^(64-67, 169) (ver figura 4). MYC puede unirse a genes específicos de secuencia e impulsar sus transcripciones para inducir los potenciales oncogénicos de muchos tipos de cáncer ⁽¹⁷⁰⁾. La activación aberrante de MYC puede conducir al progreso de varios tumores malignos, incluidos neuroblastoma, meduloblastoma, cáncer de mama, adenocarcinoma ductal pancreático y cáncer de ovario ^(16, 67, 171-175). Las alteraciones de MYC pueden deberse a la ganancia del número de copias, eventos transcripcionales/postranscripcionales, fenómenos epigenéticos o translocaciones cromosómicas ^(25,26,67). El control de la progresión y la proliferación del ciclo celular ejercido por MYC se debe en parte al afectar la transcripción de quinasas dependientes de ciclina ⁽¹⁷⁶⁾. Paradójicamente, la inducción de MYC puede inducir inestabilidad genómica y apoptosis al aumentar la expresión del supresor tumoral TP53 y la proteína proapoptótica BIM ⁽¹⁷⁷⁻¹⁷⁹⁾.

Figura 4. Biología y regulación de MYC en el control de procesos celulares.



Fuente: Tomado de: Cai, Q., Medeiros, L. J., Xu, X., & Young, K. H. (2015). MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: biology, entity, differential diagnosis and clinical management. *Oncotarget*, 6(36), 38591–38616. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.18632/oncotarget.5774>

Es importante destacar que MYC es un amplificador transcripcional y aumenta la transcripción de genes que ya están preparados para expresarse en lugar de iniciar la transcripción de nuevos genes diana ^(180, 181). En conjunto, la expresión de MYC en el contexto de linfomas agresivos promueve la proliferación celular, induce inestabilidad genómica y amplifica el programa transcripcional que ya está en marcha ⁽⁶³⁾.

La proteína MYC se puede detectar en aproximadamente el 40% de los pacientes con DLBCL recién diagnosticados o con recaídas ⁽⁶³⁾. Aunque muchos estudios han informado que los pacientes con LBDCG con sobreexpresión de MYC se asociaron con un pronóstico inferior, el mecanismo subyacente probablemente esté asociado con otras alteraciones genéticas en estos pacientes, y el efecto de la sobreexpresión de MYC solo probablemente no sea significativo como se esperaba ^(22, 26). La sobreexpresión de MYC puede inducir un daño significativo en el ADN y luego provocar la apoptosis de las células cancerosas al aumentar la expresión de P53. Con base en el linfoma impulsado por MYC con modelos de ratones transgénicos, los tumores inducidos por el transgén E μ -myc, con sobreexpresión de MYC, fueron generalmente clonales, y estudios posteriores demostraron que MYC desregulado promovió la apoptosis mediante la activación de vías de respuesta al estrés oncogénico. Por lo tanto, el desarrollo de LBDCG requiere alteración oncogénica adicional para superar la apoptosis ⁽¹⁷⁰⁾. Se ha demostrado que las alteraciones de BCL2 y BCL6 pueden inducir el efecto oncogénico de la activación de MYC ^(25, 26, 28).

MYC es un regulador clave de muchas actividades biológicas, incluido el crecimiento y la división celular, la progresión del ciclo celular, la apoptosis, la diferenciación celular, el metabolismo celular, la angiogénesis, la adhesión celular y la motilidad. La desregulación de MYC puede resultar en apoptosis, inestabilidad genómica, proliferación celular descontrolada, escape de la vigilancia inmunológica, independencia del factor de crecimiento e inmortalización.

5.3.4 Alteraciones de BCL2. La coexpresión de MYC y BCL2 es un biomarcador pobre para el pronóstico en LBDCG ⁽⁶³⁾. La proteína BCL2 se detecta en >50 % de los LBDCG y en 75 % de los linfomas B de alto grado, pero no se expresa en el linfoma de Burkitt ni en células BCG normales ^(46, 182). BCL2 se encuentra en el brazo del cromosoma 18q21 y se describió originalmente en el linfoma folicular ⁽¹⁸³⁾. La proteína BCL2 es antiapoptótica ⁽¹⁸⁴⁾, de esta forma, puede mantener la viabilidad celular al inhibir la respuesta de apoptosis. Esto es de importancia crítica en los linfomas inducidos por MYC, en los que la inestabilidad genética, el daño en el ADN y el estrés energético inducen la expresión de BIM que, en ausencia de BCL2, se uniría a las proteínas efectoras BAX o BAK y provocaría la despolarización mitocondrial y la muerte celular ⁽¹⁷⁹⁾, en otras palabras, en las células de linfoma

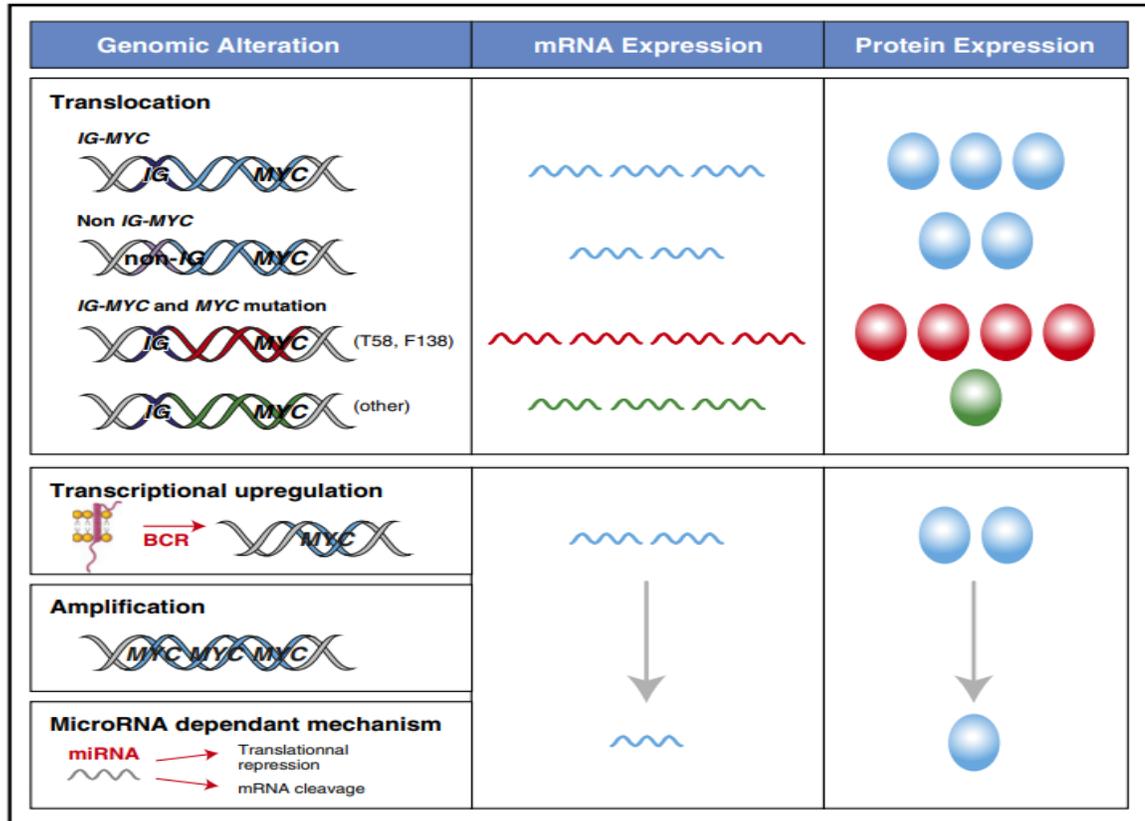
maligno, la sobreexpresión de BCL2 causada por las translocaciones cromosómicas y el aumento del número de copias de genes suprime la apoptosis y promueve la proliferación maligna de células de linfoma y, finalmente, acelera la linfomagénesis inducida por MYC ^(1, 86). BCL2 también potencia el efecto de otros oncogenes y promueve el desarrollo de linfomas en ratones que tienen alteraciones en EZH2, KMT2D y GNA13, genes comúnmente mutados en el LBDCG ⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾. BCL2 es una de las 6 proteínas antiapoptóticas (BCL-XL, BCL-W, MCL1, BFL1 y A1) que se unen a las proteínas BH3 en las mitocondrias ^(63, 71). Además, BCL2 tiene funciones celulares adicionales en la autofagia, la energía mitocondrial, la regulación del calcio, la reducción de especies reactivas de oxígeno y la regulación del ciclo celular, que también pueden contribuir a la biología del linfoma ^(188, 189). La expresión de BCL2 no solo acelera el inicio del crecimiento del linfoma, sino que también induce resistencia a la quimioterapia ^(63, 70).

Alrededor del 30% de los LBDCG albergan sobreexpresión de BCL2 y MYC ^(25, 59). Esta coexpresión proteica en el LBDCG es inducida principalmente por la activación de la señalización de BCR y NF- κ B en los pacientes CBA, mientras que es causada por la translocación de MYC y BCL2 en los pacientes BCG ⁽¹⁷⁶⁾, indicando estos hallazgos que la señalización de BCR y NF- κ B puede ser efectiva en LBDCG-DE-BCA ^(25, 190).

5.3.5 Alteraciones de BCL6. BCL6. Es un factor de transcripción que orquesta la reacción del centro germinal y suprime la expresión de MYC y BCL2 en células BCG normales, como se revisa en Basso y Dalla-Favera ⁽⁷⁴⁾. La desregulación de BCL6 altera la diferenciación post-BCG e induce linfomas en modelos murinos ⁽¹⁹¹⁾. La proteína BCL6 y las translocaciones de BCL6 contribuyen a la patogenia del LBDCG, pero no están asociadas con la resistencia a rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) ^(49, 63, 192).

5.3.6 Mecanismos de desregulación de MYC y BCL2. El mecanismo de desregulación de MYC es importante porque puede tener un impacto dramático en los niveles de expresión de proteínas (ver figura 5). Una translocación de MYC a un locus IG conduce a los niveles más altos de ARNm de MYC y proteína MYC debido a la transcripción constitutivamente activa impulsada por el promotor IG ⁽¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾.

Figura 5. Mecanismos de desregulación de MYC en linfomas agresivos.



Fuente: tomado de: Sesques, P., & Johnson, N. A. (2017). Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood*, 129(3), 280–288. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2016-02-636316>

Esto está presente en 100 % de los LB, 60 % de los LBAG y 5 % de los LBDCG (11, 46, 114, 196). En el LBDCG, las translocaciones MYC también pueden ocurrir con una pareja no IG, lo que representa un 5% adicional de pacientes con LBDCG (196). El mecanismo de la desregulación transcripcional en estos casos sin IG no está claro, pero la cantidad de ARNm y proteína de MYC es menor que con las translocaciones de IG-MYC (194 - 196). MYC puede adquirir mutaciones en el contexto de una hipermutación somática, que puede ocurrir en presencia o ausencia de translocaciones (197). La prevalencia y el patrón de mutaciones de MYC en el LB (50% a 70%) y el LBDCG (5% a 33%) son diferentes (197-199). Los mutantes de ganancia de función de MYC (p. ej., T58 o F138) que son comunes en el LB, ocurren en <1% de los pacientes con LBDCG (195). Las mutaciones T58 protegen el ARNm de MYC de la degradación, lo que conduce a niveles más altos de proteína MYC (200, 201). Además, los mutantes T58 aceleran la proliferación celular e inhiben la

apoptosis al disminuir la inducción de BIM ⁽¹⁷⁹⁾. Por el contrario, la mayoría de las variantes de MYC no T58 o F138, incluido el polimorfismo N11S, disminuyen la expresión de la proteína MYC en LBDCG ⁽¹⁹⁷⁾. El gen CMI también puede sufrir amplificación en el 8% al 20% de los LBDCG ^(202, 203). Sin embargo, no se ha demostrado de manera consistente que dicho fenómeno esté asociado con una mayor expresión de la proteína MYC o un resultado clínico inferior ^(203, 204-208). Otros factores pueden afectar los niveles de MYC sin alterar directamente la integridad o la ubicación del locus de MYC ⁽⁶³⁾.

Los mecanismos de desregulación de BCL2 son similares a los de MYC, aunque las translocaciones de BCL2 suelen ser eventos tempranos que ocurren como resultado de la recombinación de unión de diversidad variable aberrante del gen IG, mediada por RAG1/2 en la médula ósea ⁽²⁰⁹⁾. Las mutaciones BCL2 están asociadas con la presencia de una translocación BCL2 y la expresión de la proteína BCL2 ⁽¹¹²⁾. De manera consistente, respetan el dominio BH3, que es necesario para su función antiapoptótica y es el sitio de unión para los miméticos de BH3 como el venetoclax ^(63, 112, 210).

Los niveles de expresión y proteína del ARNm de MYC pueden variar según el mecanismo que impulsa la transcripción y la presencia de mutaciones de MYC, que se reflejan como diferentes colores para el ARNm y la proteína (azul para el tipo salvaje). El ARNm de MYC es el más alto en el contexto de una translocación de IG-MYC. La disminución de la degradación del ARNm en pacientes que tienen mutaciones MYC T58 (rojo) puede aumentar aún más los niveles de ARNm de MYC, mientras que otras mutaciones pueden disminuir los niveles de proteína MYC (verde). La transcripción de MYC puede aumentar a través de mecanismos distintos de las translocaciones, pero son más variables y generalmente dan como resultado una menor expresión de la proteína MYC.

5.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El LBDCG es más prevalente en pacientes de edad avanzada con una mediana de edad en la séptima década, aunque también ocurre en adultos jóvenes y rara vez en niños. Hay un ligero predominio masculino. Clínicamente, la mayoría de los pacientes presentan una masa tumoral de rápido crecimiento que afecta uno o más ganglios linfáticos y sitios extraganglionares ^(211, 212). Aproximadamente el 40% de los pacientes presentan enfermedad extraganglionar. Prácticamente cualquier órgano de tejido puede ser el sitio primario de LBDCG, pero el tracto gastrointestinal es el más común. Alrededor de un tercio de los pacientes con LBDCG presentan síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos) y algunos pacientes presentan síntomas relacionados con la afectación de órganos. La LDH y la beta-2-

microglobulina con frecuencia superan los valores normales. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan enfermedad en estadio I-II, mientras que la otra mitad presenta enfermedad en estadio III-IV. La frecuencia de compromiso de la médula ósea es de aproximadamente 10 a 20 %, según el estudio, y la afectación incluye dos formas: concordante (médula ósea afectada por LBDCG) y discordante (médula ósea afectada por linfoma de células B de bajo grado). Sólo la afectación concordante predice una sobrevida general inferior ^(211, 213, 214).

Por su parte, el curso clínico de los LBDCG NOS DE (MYC/BCL2), se asocia con resultados intermedios entre los presentados por los LBDCG NOS y los LBAG cuando se tratan con RCHOP ⁽¹³⁾. Green y colegas demostraron que los pacientes con LBDCG DE tenían una mediana de edad de 71 años, comparado con una mediana de 62 años para en los pacientes con LBDCG NOS. Además, los pacientes con linfoma doble expresor tenían más probabilidades de tener un estado funcional deficiente, enfermedad en estadio avanzado, un Ki-67 más alto, puntajes IPI de riesgo intermedio/alto a riesgo alto, compromiso extraganglionar múltiple y una tasa inferior de respuesta completa a la quimioterapia R-CHOP ⁽⁵⁹⁾.

En el estudio de Johnson 54/193 pacientes tenían linfoma DE por IHC (MYC > 40 %, BCL2 > 70 %), mientras que 11/193 se confirmaron linfoma doble hit por FISH. Las características de presentación no difirieron; sin embargo, el 91 % de los linfomas doble hit eran del subtipo BCG comparado con 37% de los linfomas DE. Los pacientes con estado de doble expresor mostraron una tasa de respuesta completa más baja con RCHOP ($p = 0,004$), una sobrevida general y libre de progresión más corta que los pacientes con LBDCG NOS, independientemente de la puntuación IPI y de la clasificación de célula de origen. La mediana de sobrevida general fue de 13 meses para los pacientes con linfoma doble hit frente a 95 meses para pacientes sin traslocaciones ⁽⁴⁶⁾.

En otro análisis de pacientes con LBDCG ($n = 893$) tratados con RCHOP, los linfomas DE correspondieron al 34% y se caracterizaron por tener más probabilidad de ser del subtipo BCA y tener un estadio avanzado, mayor Ki67 y una puntuación IPI más alta. Además, los pacientes con linfoma DE presentaron tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida general más bajas comparado con los pacientes con LBDCG con expresión negativa de proteínas ⁽⁹⁾. La identificación del estado de doble expresor también es importante porque los pacientes con esta condición, tienen un riesgo del 10 % de desarrollar una recaída en el SNC a los 2 años ⁽⁸⁰⁾.

En lo referente al LBDCG con expresión de BCL6, Yan y colaboradores mostraron que las características clínicas de los pacientes no presentaron diferencias cuando hubo o no expresión ($\geq 50\%$) de esta proteína ⁽⁴⁸⁾.

5.5 DIAGNÓSTICO

5.5.1 Evaluación del paciente. La evaluación clínica requiere una historia completa que incluya la edad, sexo, ausencia/presencia de fiebre de más de 101 °F (38,3 °C), escalofríos, sudores nocturnos intensos o pérdida de peso inexplicable de más del 10 % de la masa corporal durante 6 meses; y antecedentes de malignidad ⁽²¹⁵⁾.

El examen físico incluye la medición de los grupos ganglionares accesibles y el tamaño del bazo y el hígado en centímetros por debajo de sus respectivos márgenes costales en la línea medioclavicular. Sin embargo, la sensibilidad del examen físico es variable entre los observadores. Por lo tanto, la organomegalia se define formalmente mediante imágenes de tomografía (ver tabla 5) ⁽²¹⁵⁾.

Tabla 5. Criterios de compromiso de órgano por linfoma B difuso de células grandes.

TEJIDO	CLÍNICA	ESTUDIO	HALLAZGO POSITIVO
Ganglio linfático	Palpable	PET-CT CT	Aumento de la captación de FDG Incremento inexplicable del tamaño ganglionar
Bazo	Palpable	PET-CT CT	Captación difusa, masa solitaria, lesiones miliares, nódulos Longitud vertical > 13 cm, masa, nódulos
Hígado	Palpable	PET-CT CT	Captación difusa, masa Nódulos
SNC	Signos, síntomas	CT IRM LCR	Lesión(es) masiva(s) Infiltración leptomenígea, lesiones en masa

			Citología, citometría de flujo
Otro (Ej. Piel, pulmón, tracto GI, hueso, médula ósea)	Dependiente del sitio	PET- CT*, biopsia	Compromiso por linfoma

Fuente: Modificado de: Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., Lister, T. A., Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, ... United Kingdom National Cancer Research Institute (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(27), 3059–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>

GI: gastrointestinal; PET-CT: positronemission tomography; CT: tomografía computarizada; IMR: imagen de resonancia magnética; LCR: líquido cefalorraquídeo; FDG: fluorodesoxiglucosa

* PET-CT es adecuada para la determinación del compromiso de la médula ósea y puede considerarse altamente indicativa de la afectación de otros sitios extralinfáticos. Si es necesario, se puede considerar la confirmación por biopsia de esos sitios.

Se deben registrar las pruebas de laboratorio y otras investigaciones necesarias para la determinación de los índices pronósticos de los diferentes subtipos de linfoma y el manejo general del paciente, incluida la evaluación de las comorbilidades ⁽²¹⁵⁾ (ver tabla 6).

Tabla 6. Estudios en linfoma B difuso de células B grandes.

BÁSICO
<ul style="list-style-type: none"> • Examen físico: atención a las estructuras de tejido linfático, incluido el anillo de Waldeyer, y el tamaño del hígado y el bazo. • Estado funcional • Síntomas B • Hemograma • LDH • Panel metabólico completo • Ácido úrico • PET-CT (preferido) o TC con contraste • Cálculo del Índice Pronóstico Internacional (IPI) • Pruebas de hepatitis B* • Ecocardiograma si está indicado protocolo de tratamiento basado en antraciclinas o antracenedionas • Prueba de embarazo en pacientes en edad fértil (si se planea quimioterapia o RT)
Útil en casos seleccionados
<ul style="list-style-type: none"> • IRM/TC contratada de cabeza y cuello • Pruebas de VIH • Prueba de hepatitis C • Beta-2-microglobulina • Punción lumbar para pacientes con riesgo de afectación del SNC • Biopsia ± aspirado de médula ósea adecuada (>1,6 cm). La biopsia de médula ósea no es necesario si la exploración PET-CT demuestra enfermedad ósea. Biopsia de médula ósea con PET-CT negativo puede revelar linfoma discordante • Discutir la preservación de la fertilidad **

Fuente: Tomado de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

* La prueba de hepatitis B está indicada debido al riesgo de reactivación con inmunoterapia + quimioterapia. Las pruebas incluyen antígeno de superficie de Hepatitis B y anticuerpo anti core para un paciente sin factores de riesgo. Para pacientes con factores de riesgo o antecedentes de hepatitis B, además solicitar antígeno e. Si es positivo, se debe verificar la carga viral y considerar valoración por Gastroenterología.

** Las opciones de preservación de la fertilidad incluyen: banco de esperma, criopreservación de semen, criopreservación de ovocitos o tejido ovárico.

PET-CT: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; SNC: sistema nervioso central.

5.5.2 Biopsia. Un aspirado con aguja fina es inadecuado para el diagnóstico inicial ⁽²¹⁵⁾. Idealmente, el diagnóstico de LBDCG se realiza a partir de una biopsia por escisión de un ganglio linfático de apariencia sospechosa en el examen clínico y los estudios imaginológicos. Esto permite revisar la mayor cantidad de tejido por patología y evitar el error de muestreo y los falsos negativos, que pueden ocurrir con la aspiración con aguja fina o la biopsia central en un entorno de tejido de ganglio linfático altamente heterogéneo ⁽²²⁾. Se puede considerar una biopsia con aguja gruesa cuando no es posible realizar una biopsia por escisión ^(216, 217) y para documentar una recaída; sin embargo, una muestra no diagnóstica debe ser seguida por una biopsia por incisión o escisión. Con el consentimiento, se deben almacenar suspensiones de células o tejidos frescos congelados incluidos en parafina para futuras investigaciones ⁽²¹⁵⁾.

Con frecuencia, el LBDCG puede afectar sitios extraganglionares, incluidos los riñones, las glándulas suprarrenales, el cerebro, los huesos y otros tejidos blandos. Se deben hacer requisitos cuidadosos en cada paciente para obtener una biopsia que sea lo menos invasiva posible y, sin embargo, proporcione suficiente tejido. La tomografía computarizada por emisión de positrones se puede utilizar para determinar los sitios de la enfermedad con el valor de captación estandarizado más alto y posiblemente la enfermedad más agresiva y para notificar el sitio preferido para la biopsia ⁽²²⁾.

5.5.3 Estadificación anatómica. La estadificación define la ubicación y extensión de la enfermedad, sugiere información pronóstica, permite realizar comparaciones entre estudios y proporciona una línea de base contra la cual se puede comparar la respuesta o la progresión de la enfermedad ⁽²¹⁵⁾. Los criterios de estadificación iniciales se diseñaron principalmente para el linfoma de Hodgkin (LH) ^(215, 218, 219) y fueron reemplazados por la clasificación de Ann Arbor ⁽²²⁰⁾ que subdividió a los pacientes con LH en cuatro etapas y con una subclasificación A y B en función de la presencia de fiebre de más de 101 °F (38,3°C), pérdida de peso y sudores nocturnos, siendo la clasificación más utilizada desde su introducción (Ver tabla 7). La clasificación de Cotswold ⁽²²¹⁾ primero incorporó formalmente tomografías computarizadas (TC) e introdujo la "X" para enfermedad voluminosa y remisión completa no confirmada para describir a los pacientes con una masa residual después del tratamiento que probablemente era tejido fibroso ⁽²¹⁵⁾.

Tabla 7. Estadificación Ann Arbor.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Compromiso de una sola región de ganglios linfáticos (p. ej., cervical, axilar, inguinal, mediastínico) o estructura linfoide como el bazo, el timo y el anillo de Waldeyer
II	Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos o estructuras de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma
III	Compromiso de regiones de ganglios linfáticos o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma
IV	Compromiso adicional extraganglionar no contiguo
Nota adicional	
"E" designa una extensión directa limitada a un sitio extraganglionar para las etapas I a III	
"X" designa la presencia de enfermedad voluminosa (bulky)	

Fuente: Tomado de: Sehn, L. H., & Salles, G. (2021). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 384(9), 842–858. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJMra2027612>

Es de destacar que la definición de enfermedad voluminosa "X" ha sido variable a lo largo del tiempo y los estudios, con tamaños que van desde 6 cm hasta 10cm Una recomendación reciente (Cheson, B et al. J Clin Oncol 2014; 32:3059-68) sugiere omitir el uso de este término y registrar el tamaño más grande del tumor.

La presencia o ausencia de síntomas sistémicos (síntomas B) se ha utilizado para completar esta clasificación por etapas como "A" (ausencia) o "B" (presencia). Sin embargo, dada la falta de importancia pronóstica independiente, recientemente se ha sugerido que el registro de los síntomas B ya no es obligatorio para los pacientes con linfoma no Hodgkin (Cheson, Bet al. J Clin Oncol 2014; 32:3059-68) y puede reservarse para pacientes con linfoma de Hodgkin.

Los síntomas B incluyen la presencia de uno o más de los siguientes:

- Pérdida de peso inexplicable de más del 10 % del peso corporal durante los 6 meses anteriores a la estadificación inicial
- Fiebre persistente o recurrente inexplicada con temperaturas superiores a 38°C durante el mes anterior

- Sudores nocturnos recurrentes durante el mes anterior

Las series históricas y los ensayos clínicos prospectivos han utilizado el sistema de estadificación de Ann Arbor ⁽²²¹⁾ para seleccionar pacientes e informar los resultados. Ahora, el estadio es solo un componente de los factores en los índices de pronóstico que se utilizan cada vez más para la estratificación del riesgo previo al tratamiento y la selección de la terapia ^(17, 215, 222- 225)

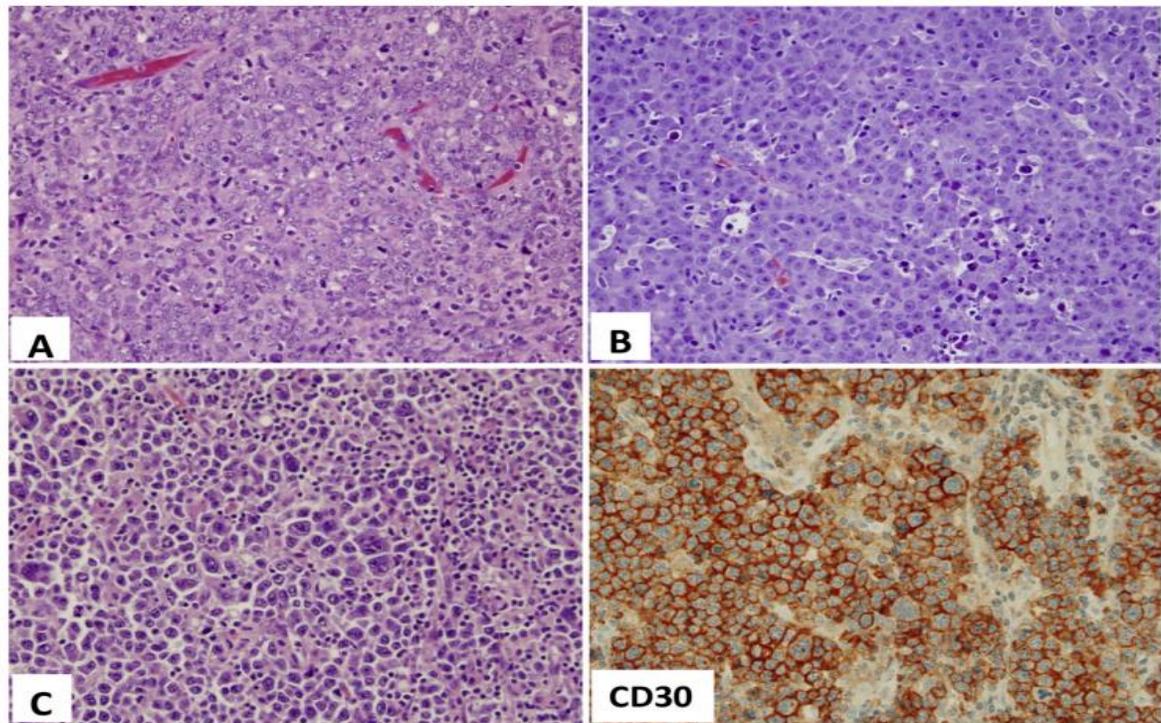
En los últimos años, debido a su mayor sensibilidad, la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-CT) con 18 F-fluorodesoxiglucosa ha reemplazado a la TC ^(3, 226). Para los subtipos de LNH ávidos de HL y fluorodesoxiglucosa (FDG), el PET y el PET-CT mejoran la precisión de la estadificación en comparación con las tomografías computarizadas para sitios ganglionares y extraganglionares ^(215, 227). El volumen tumoral metabólico total en el momento del diagnóstico también puede tener un valor pronóstico ⁽²²⁸⁾. El PET-CT conduce a un cambio en el estadio en 10% a 30% de los casos, aunque la alteración en el manejo ocurre en menos pacientes, sin un impacto demostrado en el resultado general. Sin embargo, mejorar la precisión de la estadificación garantiza que menos pacientes reciban un tratamiento insuficiente o excesivo ^(215, 229). El PET-CT es particularmente importante para la estadificación antes de considerar la radioterapia ^(215, 230).

La biopsia de médula ósea para la estadificación es positiva en 15 a 20% de los casos y, cuando hay células B grandes concordantes, se asocia con un mal pronóstico ⁽²³¹⁾. Este estudio no es obligatorio en pacientes que se han sometido a una estadificación por PET-CT, aunque en ocasiones se puede pasar por alto la enfermedad de bajo volumen o el linfoma indolente discordante (que no altera el resultado) ^(215, 233).

5.5.4 Morfología. El nombre de linfoma difuso de células B grandes se explica por sí mismo. Las células del linfoma son grandes y están dispuestas en un patrón difuso que borra total o parcialmente la arquitectura ganglionar o extraganglionar normal ^(211, 233). La fibrosis fina puede compartimentar grupos de células de linfoma o la neoplasia puede estar asociada con esclerosis. Pueden estar presentes áreas de necrosis geográfica. La apoptosis de una sola célula puede ser prominente y la tasa mitótica puede ser alta. Alrededor del 10% de los casos de LBDCG están asociados con un patrón de cielo estrellado. Este patrón casi siempre se asocia con una alta tasa de proliferación. Números variables de histiocitos y células T pequeñas reactivas de fondo están presentes en todos los casos de LBDCG ⁽²¹¹⁾.

Los hallazgos citológicos en el LBDCG son diversos. Se han descrito múltiples variantes de LBDCG, pero las de tipo centroblastica, inmunoblastica y anaplásica son las más comunes (Figura 6) ⁽²¹¹⁾.

Figura 6. Variantes morfológicas comunes de linfoma B difuso de células grandes.



Fuente: Tomado de Li, S., Young, K. H., & Medeiros, L. J. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, 50(1), 74–87. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.pathol.2017.09.006>

La variante centroblastica es la más común que representa aproximadamente el 80% de todos los casos de LBDCG. Los centroblastos son células grandes con una cantidad moderada de citoplasma, núcleos vesiculares redondos a ovalados, cromatina vesicular y 2 o 3 nucléolos pequeños, a menudo ubicados en la periferia, adyacentes a la membrana nuclear. Esta variante también puede mostrar un espectro, desde tumores monomórficos compuestos predominantemente por centroblastos (>90%), hasta tumores polimórficos que consisten en una mezcla de centroblastos (<90%), centrocitos e inmunoblastos ⁽²¹¹⁾.

La variante inmunoblástica representa el 8-10% de los casos de LBDCG. Tradicionalmente, se ha definido por la presencia de al menos un 90% de inmunoblastos en la neoplasia ⁽¹¹⁴⁾. Los inmunoblastos son células linfoides grandes, cada una con un citoplasma basófilo de moderado a abundante y un nucléolo prominente de forma trapezoidal, ubicado en el centro, a menudo con finas hebras de cromatina adheridas a la membrana nuclear ("patas de araña"). En algunos casos, los inmunoblastos pueden mostrar una marcada diferenciación plasmacítica (y es necesario distinguirlos del linfoma plasmablastico y el mieloma de células plasmáticas según los hallazgos inmunofenotípicos y genéticos) ⁽²¹¹⁾.

(A) variante centroblástica; (B) variante inmunoblástica; (C, D) variante anaplásica con (C) tinción de hematoxilina y eosina (D) inmunohistoquímica CD30.

La variante es mucho menos común y representa alrededor del 3% de todos los LBDCG. Se caracteriza por células de linfoma grandes o muy grandes con núcleos pleomórficos o extraños. Las células del linfoma pueden imitar las células de Hodgkin y Reed-Sternberg o las células del linfoma anaplásico de células grandes. La variante anaplásica a menudo tiene un patrón sinusoidal parcial o extenso ⁽²¹¹⁾.

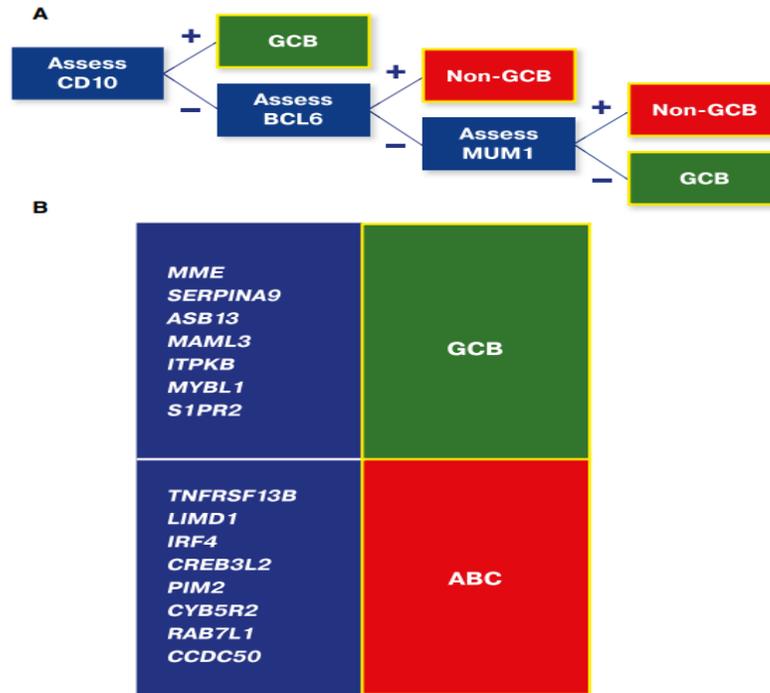
Existe una serie de otras variantes morfológicas de LBDCG. Las células del linfoma pueden tener núcleos multilobulados o en forma de hoja de trébol. Estos casos suelen ser extraganglionares (p. ej., linfoma primario de células B del mediastino). En otros casos, las células del linfoma son más pequeñas que las células linfoides grandes típicas (las llamadas células centroblásticas pequeñas). En casos raros (<1 %), las células de linfoma tienen un aspecto de anillo de sello (que simula un carcinoma gástrico) o de células fusiformes (que simulan un sarcoma). Otros casos pueden tener gránulos citoplasmáticos, proyecciones de microvellosidades ("tumor de anémona de mar") o uniones intercelulares observadas por microscopía electrónica ⁽²¹¹⁾.

5.5.5 Inmunofenotipo. En 2000, Alizadeh y colegas utilizaron el perfil de expresión génica (PEG) de 96 linfocitos normales y con LBDCG para identificar tres firmas genéticas únicas que presagiaban tres subtipos diferentes de enfermedad según la clasificación de célula de origen (CCO). Estos incluyen el subtipo similar a las células B del centro germinal (BCG), que se asemeja al PEG de las BCG normales, el subtipo similar a las células B activadas (BCA) que son similares a las BCA normales, y la enfermedad inclasificable en el 10%-15 restante ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, hasta el momento, esta herramienta ha tenido una adopción clínica limitada debido al alto costo y la necesidad de tejido fresco congelado ⁽²²⁾. En la práctica clínica, la evaluación inmunofenotípica para establecer el diagnóstico de DLBCL se puede realizar mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo ⁽²¹¹⁾.

Los algoritmos de inmunohistoquímica (IHQ) como los métodos de Hans y Tally para identificar la CCO, tienen una concordancia variable con los estudios de PEG ^(234, 235), así, se reconoce que estos algoritmos no reconocen el 10% al 15% de los tumores no clasificados por PEG, tienen problemas de reproducibilidad ⁽⁵⁾ y aunque tienen un gran éxito en la definición de LBDCG de origen del centro germinal, no son específicos para las células B activadas. Esta última característica de los algoritmos, lleva a una distinción importante en la nomenclatura, de tal manera que la CCO definida por el perfil de expresión génica, se clasifica como BCG o BCA, mientras que el CCO definido por IHQ se clasifica como BCG o no BCG. Esta diferencia destaca que los algoritmos de IHQ no pueden replicar perfectamente las firmas transcripcionales, sin embargo, se han utilizado ampliamente dada la facilidad de aplicación de IHQ en la clínica. El algoritmo más utilizado, conocido como algoritmo de Hans, requiere la interpretación de solo 3 tinciones: CD10, BCL6 y MUM1.1 En comparación con una micromatriz de ADN complementaria, este algoritmo de IHQ predice los subtipos GCB y no GCB con una precisión del 77 % y el 88 %, respectivamente ⁽²³⁶⁾. Aunque es un nombre inapropiado, el LBDCG no BCG contiene LBDCG BCA y la enfermedad previamente inclasificable por PEG. Cuando la enfermedad es evaluada por PEG, estas tres subcategorías distintas permanecen ⁽²²⁾.

Recientemente, más plataformas novedosas, como Lymph2Cx, permiten realizar PEG digital en tejido fijado e incluido en parafina y han mostrado una mayor concordancia con PEG que con IHQ ^(22, 79, 83). La Figura 8 resume los criterios de Hans para determinar la CCO por IHQ y los genes utilizados para asignar la CCO mediante el ensayo de expresión génica Lymph2CX.

Figura 7. Los criterios de Hans para determinar la CCO por IHQ y los genes utilizados para asignar la CCO mediante el ensayo de expresión génica Lymph2CX.

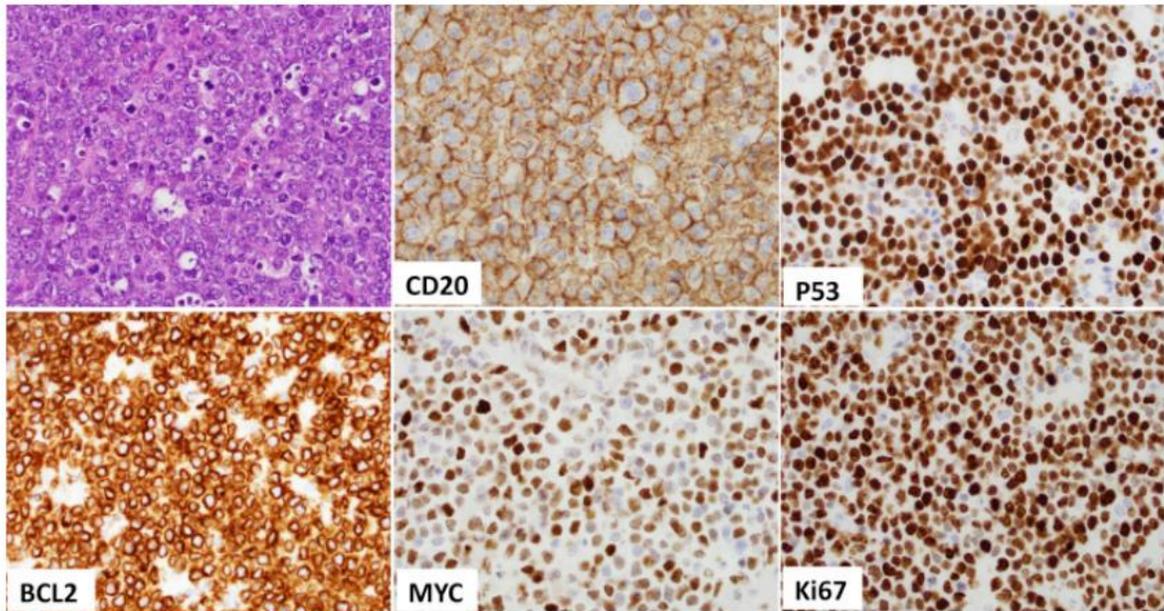


Fuente: Tomado de: Abramson J. S. (2019). Hitting back at lymphoma: How do modern diagnostics identify high-risk diffuse large B-cell lymphoma subsets and alter treatment? *Cancer*, 125(18), 3111–3120. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1002/cncr.32145>

(A) Se ilustra el algoritmo para estimar la célula de origen (CCO) utilizando 3 tinciones inmunohistoquímicas disponibles de forma rutinaria y (B) 15 genes expresados diferencialmente utilizados para asignar CCO con la plataforma de expresión génica digital NanoString Lymph2CX. ABC: subtipo de células B activadas; GCB: subtipo similar a las células B del centro germinal.

Las células neoplásicas de LBDCG expresan antígenos de células pan B como CD19, CD20 y CD22, así como factores de transcripción de células B que incluyen PAX5, BOB.1 y OCT2 (ver figura 8).^(211, 214, 215). 14% de los casos expresan CD30, lo que puede presagiar un pronóstico favorable^(22, 237).

Figura 8. Expresión de antígenos de células pan B.



Fuente: Tomado de: Li, S., Young, K. H., & Medeiros, L. J. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, 50(1), 74–87. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.pathol.2017.09.006>

Un caso de LBDCG variante centroblastica, con patrón de cielo estrellado y reordenamiento MYC. Las células de linfoma expresan de forma difusa CD20, P53, BCL2 y MYC (~80%). Ki-67 demostró una tasa de proliferación alta (~95%).

Aproximadamente entre el 50 y el 70% de los casos de LBDCG expresan inmunoglobulina de superficie o citoplasmática, con mayor frecuencia IgM seguida de IgG e IgA ⁽²³⁸⁾. Sin embargo, al menos un tercio de los LBDCG son negativos para Ig y, con poca frecuencia, los casos carecen de uno o más antígenos de células pan B. Los casos de LBDCG son negativos para los antígenos de células T (Ver tabla 8).

Tabla 8. Marcadores comúnmente expresados en linfoma B difuso de células grandes

MARCADOR	FRECUENCIA	SIGNIFICADO
CD19	Usual	Diagnóstico, BT
CD20	Usual	Diagnóstico, BT
CD22	Usual	Diagnóstico, BT
CD79a/CD79b	Usual	Diagnóstico
PAX5	Usual	Diagnóstico
sIg o cytoIg	50-75%, IgM más común	Diagnóstico
CD5	5-10%	Pronóstico
CD30	Expresión variable, más en anaplásico	Pronóstico, OT
CD10	30-60%	Los 3 marcadores (CD10, BCL6, MUM1) combinados para definir GCB frente a no GCB
BCL6	60-90%	
MUM1	35-65%	
Ki67		
MYC	Expresión variable en todos los casos, habitualmente >40%	Marcador proliferativo
BCL2		
P53	20-40% Frecuente Variable según corte	Definición de coexpresión Pronóstico, OT Pronóstico

BT: blanco terapéutico

Fuente: Tomado de: Li, S., Young, K. H., & Medeiros, L. J. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, 50(1), 74–87. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.pathol.2017.09.006>

Además de establecer el linaje de células B en apoyo del diagnóstico, la inmunofenotipificación juega un papel importante en la evaluación de la presencia de objetivos potenciales para la terapia. La expresión de CD20 por las células de linfoma es una indicación para usar rituximab (anti-CD20) además de la quimioterapia. También están disponibles terapias con anticuerpos monoclonales dirigidas contra CD19 y CD22. Alrededor del 10 al 15 % de los casos de DLBCL son positivos para CD30 y los agentes terapéuticos anti-CD30 pueden desempeñar un papel, particularmente en pacientes que fracasan con la quimioinmunoterapia estándar ⁽²¹¹⁾.

El análisis inmunofenotípico también tiene un papel en la predicción del pronóstico en pacientes con LBDCG y estos datos pueden sugerir qué pacientes pueden no responder a la terapia estándar con R-CHOP ⁽²¹¹⁾.

5.5.6 Características moleculares. Paralelamente a los estudios de CCO, también se ha encontrado que los subtipos de LBDCG basados en características moleculares tienen impacto en el pronóstico. Los pacientes con LBDCG y sobreexpresión del oncogén c-MYC BCL2 y/o BCL6 ($\geq 40\%$, $>50\%$ y 50% por IHC, respectivamente) tienen linfoma de expresión doble (LDE), que se asocia con un pronóstico intermedio para R-CHOP inicial ⁽²²⁾. Los LDE representan aproximadamente un tercio de los casos de novo y tienen un pronóstico intermedio con la terapia inicial con R-CHOP. Los LDE también se pueden detectar en hasta el 50% de los DLBCL refractarios recidivantes, donde también se asocian con peores resultados con el tratamiento de quimioterapia de rescate ⁽⁵⁸⁾. Los pacientes con reordenamientos genéticos en c-MYC además de BCL2 y/o BCL6 tienen linfoma de células B de alto grado con MYC y BCL2 y/o BCL6 según la clasificación de neoplasias hematológicas malignas de la OMS de 2016, y también se denominan doble/triple hit (DH/TH) representan del 6% al 14% de los pacientes con LBDCG ^(139, 239). Estos reordenamientos genéticos se identifican mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) ⁽²⁴⁰⁾. Los estudios IHQ y FISH deben realizarse en el momento del diagnóstico e, idealmente, nuevamente en el momento de la recurrencia por implicaciones de pronóstico y tratamiento. ⁽²²⁾

Cuando los estudios CCO y moleculares se realizan al tiempo en el LBDCG de novo, los LDE se ubican de forma más frecuente en el subtipo BCA, mientras que los LDH/TH tienden a ocurrir más dentro del subtipo BCG. Un estudio que analizó 893 pacientes con LBDCG de novo, encontró que el 66% de los LDE eran subtipo BCA, mientras que solo el 39% de los LBDCG no expresores eran BCA. El mismo grupo encontró que 7 de 8 pacientes en una cohorte de 327 con linfoma doble/triple hit de novo tenían el subtipo BCG ^(9, 215).

5.5.7 Indicaciones de FISH. Diagnóstico de linfoma B de alto grado. Si bien la clasificación revisada de la OMS reconoce formalmente linfoma B de alto grado con reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6 como una nueva entidad de diagnóstico, no brinda orientación sobre qué linfomas de células B grandes requieren pruebas FISH si hay tejido limitado o recursos escasos ^(1, 5). Además, aunque los pacientes con linfoma de alto grado muestran con frecuencia un curso de la enfermedad más agresivo, las características de alto riesgo, como un índice proliferativo Ki-67 elevado, enfermedad en etapa avanzada y niveles elevados de LDH, lamentablemente no son indicadores universalmente confiables para linfoma de alto grado ⁽²⁴¹⁾. Para descartar definitivamente linfoma de alto grado, sería necesario analizar con FISH todas las muestras de linfoma con características morfológicas

agresivas. Aunque se debe enfatizar que se prefiere una estrategia de detección integral, se debe considerar el costo, los recursos disponibles y otras preocupaciones logísticas antes de la adopción uniforme de este enfoque. Esto es especialmente pertinente en áreas de escasos recursos, donde analizar todas las muestras no es económica ni logísticamente factible. A la luz de tales consideraciones y debido a que el linfoma de alto grado se observa solo en el 5% al 12% de los casos de LBDCG, muchos centros han adoptado un enfoque más personalizado con respecto al análisis FISH, aunque dichos algoritmos no están exentos de limitaciones ^(1, 225, 242).

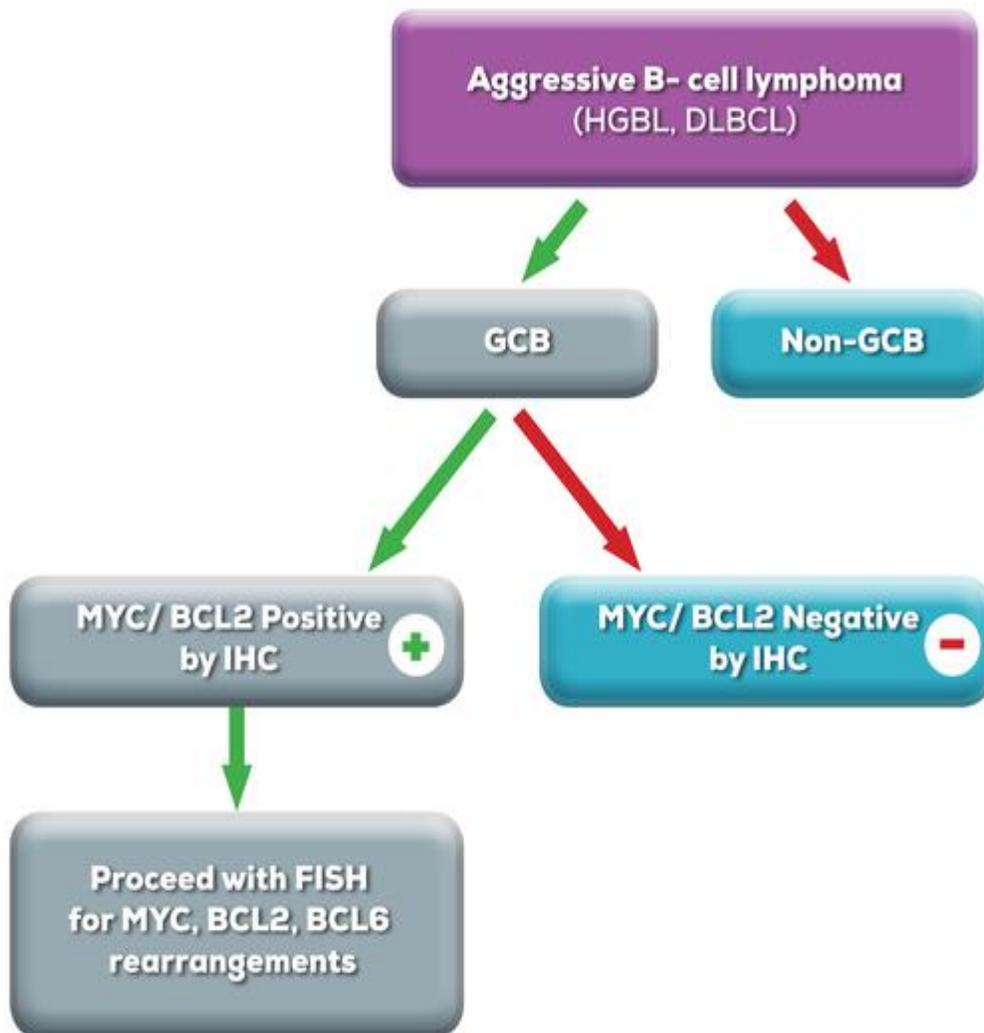
Un enfoque propuesto consiste en limitar el análisis FISH a solo ciertos casos sobre la base de un análisis inmunohistoquímico inicial, con la justificación subyacente de que la gran mayoría de los casos de LBAG (> 90 %) son del subtipo BCG ⁽⁵⁹⁾. Por lo tanto, las muestras patológicas podrían primero examinarse para la derivación de BCG; si asumimos que hasta la mitad de los casos no serán GCB, esto reduce significativamente el número de especímenes. En segundo lugar, debido a que el 80% de los casos de LBAG tendrán sobreexpresión de proteínas MYC y BCL2, la falta de estos marcadores eliminará otra parte de las muestras. Los casos restantes (derivados de BCG y positivos para MYC y BCL2 mediante inmunohistoquímica) deben proceder con la evaluación FISH para DHL. Además, es razonable aplicar la prueba FISH a otros subconjuntos de enfermedades que están enriquecidos en translocaciones MYC, como pacientes con linfoma folicular transformado (21 % de los casos) y pacientes con LB (aproximadamente el 100 % de los casos). ^(1, 5, 31)

Otro enfoque propuesto para limitar las pruebas FISH solo a aquellos con la mayor probabilidad de linfoma B de alto grado es usar la sobreexpresión de la proteína MYC como prueba de detección ⁽¹⁾. En un subgrupo de pacientes del estudio RICOVER-60, el 47 % y el 30 % de los pacientes tenían datos de MYC disponibles a través de FISH e inmunohistoquímica, respectivamente ⁽²⁴³⁾. Entre los 26 casos totales de reordenamiento de MYC, 18 (69 %) habían aumentado la expresión de MYC con ≥ 40 % como punto de corte, y esto sugiere que se habría pasado por alto un tercio de los casos (8 pacientes) con reordenamientos de MYC. Green y colegas ⁽⁵⁹⁾ utilizaron un punto de corte más alto de ≥ 70 % de sobreexpresión de MYC como herramienta de detección de reordenamientos de MYC subyacentes, y encontraron valores muy altos de sensibilidad y especificidad del 100% y 93%, respectivamente. Sin embargo, aproximadamente del 15% al 20% de los pacientes con reordenamientos de MYC no tienen la correspondiente sobreexpresión de proteínas. En general, no se recomienda la detección de linfoma de alto grado basada en la expresión de la proteína MYC ⁽¹⁾.

En resumen, el procedimiento ideal sería realizar pruebas de detección de LBAG en todos los pacientes con linfomas de células B agresivos en el momento del

diagnóstico, en particular debido al profundo impacto negativo en los resultados y la sobrevida general deficiente. Los casos con reordenamientos confirmados de MYC deben someterse posteriormente a más pruebas, incluido FISH para BCL2 y BCL6. Aunque esta estrategia claramente aumenta los costos, la magnitud de este gasto con respecto a la quimioterapia y otros cargos relacionados con el tratamiento es mínima. En áreas de escasos recursos, puede ser necesario un enfoque gradual en el que los pacientes primero sean evaluados con la expresión de CCO y MYC/BCL2 y, si son positivos, luego sean derivados para el análisis FISH (ver figura 9) ⁽¹⁾.

Figura 9. Algoritmo sugerido para el diagnóstico de linfoma doble hit en entornos de escasos recursos.



Fuente: Tomado de: Riedell, P. A., & Smith, S. M. (2018). Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*, 124(24), 4622–4632. <https://doi.org.ez.urosario.edu.co/10.1002/cncr.31646>

BCL2 indica CLL de células B/linfoma 2; BCL6, CLL de células B/linfoma 6; DLBCL, linfoma difuso de células B grandes; FISH, hibridación fluorescente in situ; GCB, célula B del centro germinal; HGBL, linfoma de células B de alto grado; IHC, inmunohistoquímica.

5.6 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Se utiliza una combinación de factores clínicos, la clasificación según la célula de origen y estudios moleculares para predecir el pronóstico en el LBDCG ⁽²²⁾.

A. Factores clínicos:

Índices pronósticos internacionales

En las herramientas de pronóstico temprano del linfoma, solo se incluyeron los factores relacionados con el paciente y la extensión de la enfermedad (es decir, la estadificación de Ann-Arbor) ⁽²⁶⁾. El IPI se ha utilizado desde 1993 para predecir el pronóstico del LNH agresivo tratado con regímenes que contienen doxorrubicina ⁽¹⁷⁾. Esto ha sido validado en la era del rituximab (R-IPI) y en pacientes < 60 años (IPI ajustado por edad) ⁽²⁴⁴⁾. También se ha ampliado para incluir más información en el NCCN-IPI ⁽²¹⁾. En el IPI más utilizado, los pacientes con una puntuación de 0-1, 2, 3 y 4-5 tuvieron una supervivencia global (SG) a los 3 años del 91 %, 81 %, 65 % y 59 %, respectivamente ^(22, 245).

Todas las revisiones del IPI aplican características clínicas y bioquímicas similares en diferentes iteraciones en un intento de mejorar su poder de discriminación ^(17, 20, 21) (Ver tabla 9). El NCCN-IPI difiere de sus predecesores en que evalúa sitios extraganglionares específicos de alto riesgo, mientras que las iteraciones anteriores aplican solo el número de sitios extraganglionares. La edad y la LDH también están estratificadas ⁽²⁶⁾

Tabla 9. Variaciones del Índice Pronóstico Internacional (IPI)

VARIACIONES DEL IPI	ASIGNACIÓN DE PUNTOS PARA FACTORES PRONÓSTICOS	GRUPOS	RESULTADO	MEDIDA DE RESULTADO
IPI (1993) 2031 pacientes Pre-rituximab	Edad > 60 años = 1 ECOG > 1 = 1 Estadio 3 o 4 = 1 LDH > LSN = 1 Sitios extraganglionares >1 = 1	Bajo (0-1) (35%) Intermedio-bajo (2) (27%) Intermedio-alto (3) (22%) Alto (4-5) (16%)	73% 51% 43% 26%	SG a 5 años
IPI ajustado a la edad (>60 años) (1993) 761 pacientes Pre-rituximab	Estadio 3 o 4 = 1 LDH > LSN = 1 Sitios extraganglionares >1 = 1	Bajo (0) (18%) Intermedio-bajo (1) (31%) Intermedio-alto (2) (35%) Alto (3) (16%)	56% 44% 37% 21%	SG a 5 años
IPI ajustado a la edad ≤ 60) (1993) 1274 pacientes Pre-rituximab	Estadio 3 o 4 = 1 LDH > LSN = 1 Sitios extraganglionares >1 = 1	Bajo (0-1) (22%) Intermedio-bajo (2) (32%) Intermedio-alto (3) (32%) Alto (4-5) (14%)	83% 69% 46% 32%	SG a 5 años
R-IPI (2007) 365 pacientes Pos-rituximab	Edad > 60 años = 1 ECOG > 1 = 1 Estadio 3 o 4 = 1 LDH > LSN = 1 Sitios extraganglionares >1 = 1	Muy bueno (0) (10%) Bueno (1-2) (45%) Malo (3-5) (45%)	94% 79% 55%	SG a 4 años
NCCN-IPI (2014) 1650 pacientes (+1138 pacientes en validación pos-rituximab)	40-60 años = 1 60-75 años = 2 > 75 años = 3 LDH 1-3x LSN= 1 LDH > 3x LSN= 2 ECOG ≥ 2=1 Estadio 3 o 4= 1 Sitios extraganglionares ≥1= 1	Bajo (0-1) (16%) Intermedio-bajo (2-3) (40%) Intermedio-alto (4-5) (33%) Alto (≥6) (11%)	96% 82% 64% 33%	SG a 5 años

Fuente: Wight, J. C., Chong, G., Grigg, A. P., & Hawkes, E. A. (2018). Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood reviews*, 32(5), 400–415. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.03.005>

Este hallazgo es independiente del IPI y sigue siendo significativo en la era del rituximab ^(231, 260-262). Es de destacar que la tomografía por emisión de positrones (PET) puede obviar la necesidad de un examen de la médula ósea en aquellos con una afectación obvia ^(26, 263).

Índice de masa corporal: Dos estudios retrospectivos han confirmado el beneficio de sobredosis independiente que tienen los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) alto sobre aquellos con un IMC normal o bajo (264, 265). Una hipótesis plausible, aunque no comprobada, es que el efecto refleja diferencias farmacocinéticas (PK) entre pacientes obesos y no obesos; por ejemplo, las antraciclinas son fármacos lipofílicos que conducen a una mayor exposición acumulada al fármaco en pacientes obesos. Rituximab también tiene una farmacocinética variable en diferentes poblaciones de pacientes, particularmente entre sexos, lo que parece afectar los resultados en estudios no aleatorizados. Los hombres mayores tienen niveles más bajos de rituximab en comparación con pacientes más jóvenes y mujeres, y resultados inferiores, lo que puede tener alguna relevancia dada la variabilidad en los porcentajes de grasa corporal en estos grupos ^(26, 266, 267).

Otros datos sugieren que la sarcopenia medida por TC, en lugar del IMC per se, es más capaz de identificar a las personas con alto riesgo de fracaso del tratamiento. La intolerancia al tratamiento y una asociación con una biología tumoral agresiva pueden contribuir al mal pronóstico en pacientes con sarcopenia ^(26, 268).

Estudios de laboratorio:

Recuento de linfocitos y monocitos: Al igual que con el linfoma de Hodgkin clásico avanzado, el recuento basal bajo de linfocitos absolutos en sangre periférica (LAS) se asocia con una supervivencia inferior en LBDCG ⁽²⁶⁹⁻²⁷³⁾. Una hipótesis es que el recuento de linfocitos circulantes refleja el grado de infiltración de células T en el microambiente tumoral, que también tiene importancia pronóstica (272). La mayoría de los datos han demostrado la independencia de LAS del IPI, lo que lleva a la incorporación en un sistema de puntuación con el R-IPI. Un EL bajo parece tener más relevancia pronóstica en la era de rituximab, lo que sugiere que los linfocitos pueden ser importantes para el mecanismo de acción de rituximab ⁽²⁷¹⁾. LAS-R-IPI no se ha adoptado universalmente, quizás en parte debido a la variación en el corte para el límite inferior de la normalidad ⁽²⁶⁾.

Por el contrario, un recuento absoluto elevado de monocitos (RAM) en el momento del diagnóstico confiere una sobrevida inferior en los informes publicados ⁽²⁷⁴⁾. Al combinar el mal pronóstico de un LAS bajo y un RAM alto, un metanálisis de 9 estudios retrospectivos con >4000 pacientes demostraron la importancia del número de linfocitos circulantes y la relación linfocitos: monocitos (LAS: RAM), de manera más sorprendente en los pacientes tratados con rituximab ⁽²⁷⁵⁾. Específicamente, peor sobrevida libre de progresión (HR 2,31) y SG (HR 2,42) ocurrieron con una relación LAS:RAM de <3:1. En la mayoría de los estudios este hallazgo fue independiente del IPI ⁽²⁶⁾.

Beta-2 microglobulina: La beta-2 microglobulina (β 2M) forma la subunidad de la cadena ligera de los antígenos MCH de clase I y abunda en la superficie de los leucocitos. La β 2M está elevada en aproximadamente el 40 % de los pacientes con LBDCG. En varios estudios japoneses retrospectivos, la β 2M elevada predijo peores resultados en pacientes tratados con quimioterapia similar a R-CHOP ^(276, 277). Cohortes más grandes de otros grupos étnicos lo han confirmado. Dos estudios de EE. UU. y Corea del Sur en la era del rituximab mostraron que una β 2M elevada era el predictor más fuerte de SLP y SG deficientes en el análisis multivariado; cuanto mayor sea el β 2M, mayor será la correlación ^(278, 279). El estudio más grande de casi 2000 pacientes desarrolló un nuevo sistema de puntuación, el 'GELTAMO-IPI', basado en la adición de β 2M al NCCN-IPI con la exclusión de sitios extraganglionares como factor pronóstico ⁽²⁴⁷⁾. Además de volver a confirmar la importancia de la β 2M como factor pronóstico, este sistema de puntuación pudo distinguir mejor un grupo de riesgo bajo en comparación con el IPI ⁽²⁶⁾. El mecanismo subyacente al efecto pronóstico de β 2M en LBDCG es incierto, aunque la carga tumoral total y el recambio celular probablemente contribuyan. Los datos predominantemente retrospectivos parecen sólidos y reproducibles, aunque aún no se han validado prospectivamente ni se ha demostrado que sean independientes de otros factores pronósticos probados, como la CCO y las características moleculares. La inclusión de la β 2M no se ha implementado en los sistemas de puntuación utilizados en la práctica clínica ⁽²⁶⁾.

Niveles de vitamina D: La deficiencia de vitamina D en pacientes con LBDCG tratados con rituximab se asocia con resultados inferiores ⁽²⁸⁰⁾. La vitamina D es necesaria para una toxicidad celular in vitro mediada por anticuerpos satisfactoria, esta última correlacionada con los resultados clínicos ⁽²⁸¹⁾.

Un estudio sueco retrospectivo mostró una mejora modesta en la SG en pacientes masculinos diagnosticados y tratados con LBDCG durante los meses de verano en comparación con los meses de invierno, y los autores propusieron que existe un vínculo con los niveles relativos de vitamina D, aunque estos no se informaron ⁽²⁸²⁾. Un estudio prospectivo en pacientes con linfoma midió la 25-hidroxivitamina D y

definió la deficiencia como $<62,5$ nmol/L (<25 ng/mL). Los pacientes con deficiencia tuvieron una supervivencia libre de eventos y una SG estadísticamente inferiores en comparación con los pacientes sin deficiencia (HR para la SG 1,99; IC del 95 %, 1,27-3,13). Este efecto fue independiente del IPI, aunque no se analizaron otros factores relacionados con la enfermedad ^(26, 280).

ADN libre circulante: Los niveles de ADN libre circulante no específico (ADNcne) son más altos en pacientes con LBDCG que en pacientes normales ⁽²⁸³⁾. Esto se asocia con una supervivencia libre de progresión inferior, tal vez reflejando el grado de recambio y necrosis del tumor. Este hallazgo fue significativo en el análisis univariado, pero no en el multivariado, contra los factores del IPI y aún no se ha validado de forma independiente ⁽²⁸³⁾.

La hipometilación global es una aberración epigenética común en los cánceres, lo que lleva a la pérdida de la represión transcripcional de varios oncogenes ⁽²⁸⁴⁾. En LBDCG, la hipometilación global demostrada en ADNcne de la sangre periférica tuvo un impacto pronóstico negativo independiente de los factores IPI en una pequeña serie de pacientes ⁽²⁸⁵⁾. La cantidad de ADN circulante específico del tumor ADNcne está fuertemente correlacionada con los factores de riesgo de IPI, pero necesita validación en cohortes más grandes para determinar la independencia de otros factores ⁽²⁸⁶⁾. Lo más probable es que la utilidad de esta tecnología esté en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y en la confirmación de la remisión (es decir, seguimiento mínimo de la enfermedad residual) ^(26, 286)

Niveles de interleucina-2 soluble: El receptor de interleucina-2 soluble (sIL-2R; CD25) es producido por las células T del huésped. Es probable que los niveles séricos reflejen el nivel de expresión de CD25 en los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) ⁽²⁸⁷⁾. Los niveles séricos de sIL-2R han sido objeto de varios estudios japoneses, antes y después del rituximab. Los datos muestran consistentemente una supervivencia inferior para pacientes con niveles altos, aunque no está claro cuál es el mejor nivel de corte y si hay independencia de los factores IPI ⁽²⁸⁸⁻²⁹³⁾.

El índice SIL, que comprende el estadio avanzado, el nivel de sIL-2R y la LDH, se ha validado como un índice de pronóstico alternativo, aunque no está bien definido un verdadero subgrupo de alto riesgo y aún debe evaluarse en una población no japonesa ⁽²⁶⁾.

CD27 soluble: CD27 tiene un papel en la diferenciación de células B y la activación crónica. Se supone que juega un papel en la linfomagénesis y los niveles séricos elevados de CD27 soluble, presentes en aproximadamente el 40 % de los LBDCG,

se asocian con un pronóstico inferior independientemente del IPI. La utilidad parece estar en la definición de un grupo de riesgo muy bajo con niveles altos de CD27 y una puntuación IPI de alto riesgo ⁽²⁹⁵⁾.

Ligando de muerte programada-1: se une a los receptores de muerte programada 1 (PD-1) para producir anergia de células T. Los niveles plasmáticos elevados de PD-L1 se encuentran en aproximadamente el 30% de los pacientes con LBDCG y se normalizan con un tratamiento exitoso ⁽²⁹⁶⁾. La PD-L1 plasmática elevada se asocia con una SLP y una SG significativamente más cortas, independientemente de los factores IPI, la afectación de la médula ósea y, en particular, la proporción de linfocitos: monocitos ^(26, 296).

Otros marcadores: Varios otros marcadores bioquímicos de sangre periférica se han probado de forma menos extensa y requieren validación en estudios más amplios para que tengan un valor pronóstico confirmado. Los niveles elevados de ácido úrico, que presumiblemente representan una lisis tumoral espontánea y una biología tumoral agresiva, parecen tener un impacto pronóstico negativo independiente del NCCN-IPI y la disfunción renal ⁽²⁴⁶⁾. Se ha informado que el síndrome de T3 baja (triyodotironina) (también conocido como síndrome del eutiroides enfermo) se correlaciona con una SLP y una SG significativamente peores, independientemente del IPI y el COO ^(26, 297).

La timidina quinasa (TK) es una enzima involucrada en una vía de recuperación de la síntesis de ADN. Un estudio retrospectivo en LBDCG de novo demostró una asociación con mejor SLP y SG con niveles bajos de TK (298). Otros marcadores de inflamación, como la PCR y la ferritina, también parecen ser sustitutos de la biología tumoral agresiva u otras comorbilidades ^(26, 277, 299, 300)

B. Características radiológicas y de imagen molecular. El volumen de la enfermedad mediante tomografía computarizada (TC) ha demostrado mediante un análisis multivariado que predice un mal pronóstico en los pacientes tratados con CHOP y R-CHOP, siendo más significativo un diámetro tumoral máximo de 10 cm en el ensayo MINT, que en particular solo incluyó a pacientes más jóvenes ⁽³⁰¹⁾. La tomografía por emisión de positrones con FDG combinada con la tomografía computarizada (FDG-PET-CT) es superior a la tomografía computarizada sola, eclipsando el 10-20% de los pacientes en comparación con la tomografía computarizada ⁽³⁰²⁾. Esto es más significativo en pacientes con enfermedad en etapa temprana donde la terapia podría haberse abreviado de otro modo ⁽²⁶⁾.

Parece lógico que una evaluación del volumen tumoral y la actividad metabólica tenga un efecto pronóstico adicional a la estadificación. El volumen tumoral metabólico total (TMTV) y el valor de captación máxima estándar (SUVmax) evaluados por PET actúan como indicadores del volumen y la agresividad del tumor. Un estudio encontró que TMTV era más significativo desde el punto de vista pronóstico que el estadio II de Ann Arbor frente al III, y otro encontró que era un factor pronóstico independiente más allá del IPI ^(303, 304). Los niveles de rituximab se correlacionan inversamente con un TMTV elevado, probablemente debido a una mayor depuración de rituximab relacionada con su eliminación por la antígeno diana. Tanto los niveles altos de TMTV como los bajos de Rituximab se correlacionan con una supervivencia libre de progresión y una SG deficientes, lo que sugiere que las dosis más altas de rituximab pueden ayudar a superar los malos resultados en este grupo ^(26, 305). Esto requiere validación en un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado ⁽²⁶⁾.

En una serie el SUVmáx alto se correlacionó con un peor estado funcional y un Ki67 alto, prediciendo quimiorrefractoriedad independientemente del IPI ⁽³⁰⁶⁾. En un análisis posterior del estudio GOYA (n = 1346) ⁽³⁰⁷⁾, un TMTV más alto, pero no un SUVmáx, se correlacionó con un mal resultado y fue independiente de la CCO y el IPI ⁽²⁶⁾.

C. Marcadores asociados al tumor. La mayoría de los marcadores descritos anteriormente son marcadores sustitutos de una alta carga tumoral o reflejan las características del paciente relacionadas con la aptitud para la terapia. Por lo tanto, no abordan la biología tumoral subyacente per se. Los avances en la comprensión de la biología del LBDCG revelaron la heterogeneidad de esta enfermedad. Comprender los mecanismos moleculares involucrados en el tumor de un paciente tiene el potencial de identificar objetivos farmacológicos para la intensificación personalizada inicial, así como una mejor selección de terapia en caso de recaída ⁽²⁶⁾.

El desarrollo de iniciativas de bancos de tejidos y el rápido progreso en nuevas técnicas de laboratorio ha permitido la proliferación de informes que identifican características moleculares pronósticas en LBDCG. Sin embargo, los obstáculos para la traducción a la práctica clínica incluyen altos costos, disponibilidad generalizada y problemas de laboratorio, incluido el uso de diferentes reactivos y equipos y la variabilidad entre patólogos; estos han impactado en la capacidad de validar de forma independiente muchas de estas observaciones. Sin embargo, es probable que una evaluación integral de LBDCG requiera en última instancia la adición de una evaluación genética a la morfología y la inmunofenotipificación, en particular a medida que se disponga de nuevas opciones terapéuticas basadas en estos hallazgos ⁽²⁶⁾.

Subtipo morfológico: EL LBDCG tiene varios subtipos morfológicos distintos. Dentro del LBDCG, no especificado de otra manera, se reconocen tres subtipos morfológicos principales: centroblastico, inmunoblastico y anaplásico ⁽⁵⁾. Los datos alemanes sugieren que la morfología inmunoblastica tiene un pronóstico adverso ⁽²³⁵⁾, pero como la concordancia entre los patólogos con respecto a la notificación del subtipo histológico fuera de los ensayos clínicos es escasa, la utilidad práctica de esta evaluación es cuestionable ⁽¹¹⁴⁾. La morfología anaplásica se asocia con la expresión de CD30 y parece tener un curso agresivo, lo que puede reflejar su asociación con otros factores de mal pronóstico, como IPI alto y coexpresión de MYC/BCL2 ^(26, 308)

Célula de origen: Los estudios iniciales de fenotipo basados en células de origen utilizando perfiles de expresión génica (PEG) de tejido fresco congelado describieron dos patrones de expresión génica distintos para el LBDCG (células B del centro germinal [BCG] y células B activadas [CBA]) ⁽²⁶⁾. El LBDCG-BCA tiene mutaciones activadoras frecuentes en las vías del receptor de células B y NFkB, mientras que el LBDCG-BCG está relacionado biológicamente con el linfoma folicular y es impulsado por la desregulación de las vías apoptóticas ⁽²⁶⁾. La asignación de CCO se ha validado en tejido embebido en parafina fijado con formalina (FFPE), lo que hace que las pruebas sean más accesibles y reproducibles ⁽⁷⁹⁾. Estos primeros estudios retrospectivos mostraron una ventaja en supervivencia para la enfermedad de tipo BCG e incluyeron regímenes CHOP y R-CHOP.

Los datos de ensayos clínicos que evalúan el impacto del CCO determinado por PEG en el pronóstico en la era del rituximab han mostrado resultados inconsistentes ⁽²⁶⁾. La coexpresión de MYC y BCL2 es sustancialmente más común en la enfermedad del subtipo ABC y puede explicar la menor supervivencia en este grupo ⁽⁹⁾. Los estudios RICOVER-60 y R-MegaCHOEP no lograron mostrar ninguna diferencia significativa en la SLP o la SG entre los subtipos BCG y BCA ⁽⁸³⁾. Por su parte, el estudio GOYA, que aleatorizó a los pacientes para recibir CHOP más rituximab u obinutuzumab, aunque encontró un rendimiento similar en los tratamientos, realizó un análisis de subgrupos planificado previamente de pacientes con subtipo BCG, BCA y no clasificado, encontrando que la supervivencia libre de progresión para cada grupo fue del 75 %, 59 % y 63 % para BCG, BCA y para el grupo sin clasificar, respectivamente ⁽³⁰⁷⁾. Estos datos de un análisis prospectivo deben considerarse evidencia definitiva del pronóstico superior de la enfermedad del subtipo GCB ⁽²⁶⁾.

La interpretación de los resultados de PEG es dispendiosa. Se han desarrollado varios algoritmos inmunohistoquímicos sustitutos que clasifican LBDCG en CG y 'no GC', cuyo problema más importante es su reproducibilidad, con una proporción de casos clasificados erróneamente de hasta el 60% para algunos algoritmos en

comparación con PEG ^(26, 234, 235, 309, 310, 311, 312). A pesar de estos problemas, la revisión de 2016 de la clasificación de la OMS de tumores hematopoyéticos y linfoides recomienda la CCO por IHC (algoritmo de Hans) dado que el PEG todavía no es una prueba de rutina ⁽⁵⁾.

El impacto pronóstico del CCO determinado por IHQ en la era del rituximab es inconsistente. La importancia pronóstica del CCO independiente del IPI se ha demostrado en varias poblaciones retrospectivas ^(313, 314), en contraste con otros grandes ensayos clínicos prospectivos que no han demostrado esta relación ⁽³⁰⁹⁾. Un metanálisis anterior de 2014 de pacientes tratados con rituximab evaluó el efecto pronóstico de tres algoritmos IHC diferentes. Por análisis univariado, el subtipo BCG evaluado mediante el algoritmo de Hans conservó significación en la SLP (HR 1,49, IC del 95 %: 1,09 a 20,3), pero no fue estadísticamente significativa con respecto a la SG (HR 1,27, IC del 95 %: 0,98 a 1,64). Dentro del mismo estudio, la CCO determinado por PEG fue altamente significativo con resultados inferiores para la enfermedad de tipo BCA (HR para PFS 1.8 [95% CI 1.36–2.38], HR para OS 1.85 [95% CI 1.46–2.35]) ⁽³¹⁵⁾. Es de destacar que solo una minoría de estos estudios tuvo en cuenta la expresión de MYC y/o BCL2 o las alteraciones genéticas. Además, la determinación IHQ de la CCO puede ser insuficiente para estratificar a los pacientes para una terapia específica de COO ⁽²⁶⁾.

Expresión de antígeno

Expresión de proteínas MYC, BCL2 y BCL6.

La expresión de estas proteínas puede ocurrir debido a la ganancia del número de copias, la amplificación, los eventos transcripcionales/postranscripcionales, los fenómenos epigenéticos o la translocación cromosómica ⁽²⁶⁾. La Tabla 10 presenta una descripción general de la importancia de la expresión de estas proteínas.

Tabla 10. Importancia de la regulación positiva de MYC, BCL2 y BCL6.

Expresión única de MYC (IHC)	Probablemente no significativo
Expresión única BCL2 (IHC)	Mal pronóstico por análisis univariado en algunos estudios, probablemente peor en la enfermedad del subtipo BCA
Expresión única de BCL6 (IHC)	Probablemente favorable, confundido por la correlación CCO
Coexpresión de MYC y BCL2 (IHC)	Mal pronóstico, independiente de IPI y CCO. Existe controversia sobre lo que constituye una tinción "positiva".

Fuente: Modificado de: Wight, J. C., Chong, G., Grigg, A. P., & Hawkes, E. A. (2018). Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood reviews*, 32(5), 400–415. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.blre.2018.03.005>

IHQ: inmunohistoquímica, BCA: células B activadas, BCG: células B centro germinal, IPI: índice pronóstico internacional, CCO: clasificación célula de origen.

El valor pronóstico de la expresión de BCL2 por IHQ es controvertido. En la era anterior al rituximab, la expresión alta de BCL2 era un factor de pronóstico adverso independiente del IPI (316, 317, 318, 319, 320, 321). Sin embargo, la adición de rituximab ha disminuido el papel pronóstico de la sobreexpresión aislada de BCL2 (9, 322), aunque sigue siendo significativa en algunos estudios y puede ser más significativa en la enfermedad del subtipo BCA (46, 323). Una explicación de los datos contradictorios puede ser la heterogeneidad en los puntos de corte para la "positividad" (26).

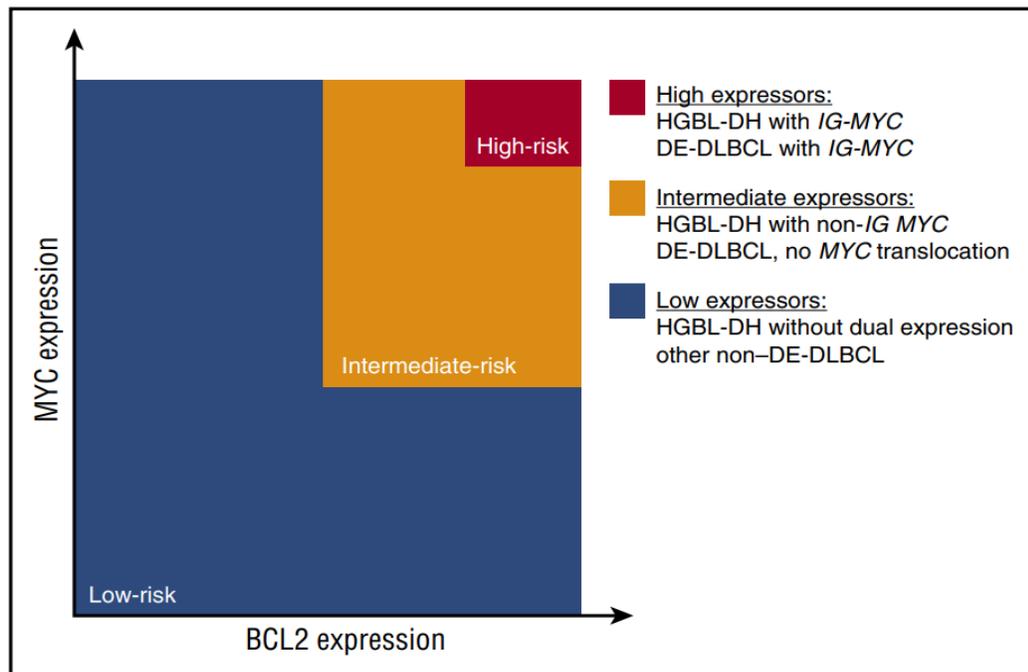
La sobreexpresión sola de MYC (aproximadamente el 30 % de los pacientes), aunque claramente oncogénica, probablemente no pronostica resultados inferiores en la era del rituximab (9, 46).

Aproximadamente el 20% de los LBDCG se caracterizan por la sobreexpresión de MYC Y BCL-2, que se ha demostrado en numerosas series retrospectivas y prospectivas pequeñas para predecir resultados inferiores en pacientes tratados con R-CHOP, independientemente de IPI y la CCO (9, 10, 11, 46, 47, 48, 49, 59, 81). La importancia pronóstica de cada estudio se resume en la Tabla 2. El LBDCG doble expresor es más común en la enfermedad de subtipo BCA (33–46 % frente a 17 % en la BCG), aunque en dos estudios la importancia pronóstica de del linfoma doble

expresor fue más marcada en el subtipo BCG ^(11, 83). Un gran estudio retrospectivo postuló que la diferencia de pronóstico entre la enfermedad de subtipo BCG y BCA se explica por el número relativamente mayor de linfoma doble expresor en la enfermedad de subtipo BCA ^(26, 9).

En general, el cuerpo de literatura que aborda la expresión de MYC y BCL2 en LBDCG es consistente con el modelo resaltado en la gráfica 2. EL LBDCG doble expresor representa muchas enfermedades que desregulan MYC y BCL2 a través de una variedad de mecanismos, pero su característica unificadora es que están asociadas con un mal resultado ⁽⁶³⁾.

Grafica 2. Modelo de evaluación del riesgo clínico según el estado de MYC y BCL2 en linfoma bdifuso de células grandes.



Fuente: Tomado de: Sesques, P., & Johnson, N. A. (2017). Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood*, 129(3), 280–288. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2016-02-636316>

El impacto pronóstico de la expresión de la proteína BCL6 sola (es decir, sin translocación y en combinación con translocación/regulación positiva de MYC) es incierto, aunque hay pruebas limitadas en la era anterior al rituximab del beneficio de la expresión de BCL6 ⁽³²⁴⁾. Un análisis reciente de los datos de RICOVER-60

corroboró estos hallazgos, con una ventaja de supervivencia significativa observada en aquellos con expresión de proteína > 25 %, independientemente de los factores IPI ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, esto puede confundirse con la asociación con el subtipo BCG ^(26, 110).

La literatura apoya un modelo en el que el riesgo de fracaso del tratamiento es proporcional al grado de expresión de la proteína MYC y BCL2, que a su vez está determinada por el mecanismo de desregulación. La coexpresión de MYC y BCL2 (en naranja y rojo) ocurre en el 25% al 30% de los pacientes. El 5% de los pacientes con el peor resultado clínico (en rojo) tienen la expresión más alta de MYC generada a partir de una translocación al locus IG. Los pacientes de riesgo intermedio (en naranja) incluyen aquellos con linfomas B de alto grado - doble hit que expresan niveles más bajos de proteína MYC debido a una proteína MYC no IG y el LBDCG doble expresor en los que la desregulación de MYC y BCL2 ocurre por otros mecanismos. La categoría de bajo riesgo (en azul) está formada por todos los pacientes sin LBDCG doble expresor incluidos los linfomas doble hit que no expresan dualmente y los LBDCG con una translocación de MYC, pero sin expresión de la proteína BCL2. Tenga en cuenta que los linfomas de alto grado-doble hit, tiene translocaciones MYC y translocaciones BCL2 o BCL6, y los linfomas con estado de doble expresor se refiere a MYC y BCL2.

CD5: La expresión de CD5 está presente en el 5-10 % de todos los DLBCL recién diagnosticados, pero es más común en la población japonesa y se ha estudiado predominantemente en este contexto. Los tumores CD5+ tienen algunas características biológicas distintivas, que incluyen un fenotipo ABC, expresión tenue de CD20, anomalías citogenéticas recurrentes, sobreexpresión de BCL-2, comportamiento más agresivo como lo demuestra una LDH más alta, enfermedad en estadio más avanzado y presentaciones extraganglionares con afectación de la médula ósea y una mayor tasa de recaída incluso dentro del SNC ^(325, 326, 327, 328). El estudio más grande realizado en la población occidental (879 pacientes, 48 eran CD5+) demostró que la expresión de CD5 es un factor pronóstico independiente de IPI y dentro del subtipo BCA, lo que sugiere que no es simplemente un sustituto de LBDCG-BCA ⁽³²⁹⁾.

Expresión débil de CD20: La expresión débil de CD20 por citometría de flujo se asocia con la expresión de CD5 ⁽³³⁰⁾. En un estudio de 272 pacientes, la expresión débil de CD20 por citometría de flujo se asoció de forma independiente con una supervivencia deficiente (y fue más significativa que CD5+) en comparación con IPI el IPI ⁽¹³⁰⁾. Es racional que una menor unión de rituximab puede resultar en una menor eficacia y, por lo tanto, explicar el peor pronóstico en este grupo ⁽²⁶⁾.

CD30: El CD30 se expresa en el 14-25 % de los LBDCGG y se asocia con una morfología anaplásica, aunque su papel en la biología del linfoma es poco conocido ⁽¹¹⁴⁾. Dos estudios han confirmado que la expresión de CD30 tiene un pronóstico favorable independientemente de los síntomas B, la masa tumoral, el IPI, la CCO determinado por GEP y las mutaciones en TP53 ⁽²³⁷⁾. Incluso la expresión de CD30 de bajo nivel (1 % o más) es suficiente para conferir un beneficio pronóstico ⁽³³¹⁾. La expresión de CD30 puede predecir la respuesta al conjugado de anticuerpo anti-CD30- brentuximab-vedotin ⁽³³³⁾.

CD37: Es una tetraspanina involucrada en la interacción de células T-células B; la pérdida de CD37 conduce a la activación constitutiva de la vía oncogénica IL6-AKT-STAT3 ⁽³³³⁾. En un estudio retrospectivo de más de 1000 pacientes tratados con R-CHOP o regímenes similares, la ausencia de expresión de CD37 (presente en el 60 % de los pacientes usando el 5% de la expresión como punto de corte) por inmunohistoquímica, se asoció con peores respuestas y SG. El efecto pronóstico de la pérdida de CD37 fue independiente del IPI, la CCO, mutación de TP53, alta expresión de MYC y sitios primarios de la enfermedad (ganglionar frente a extraganglionar). El efecto fue más profundo en pacientes con fenotipo BCG. La pérdida de expresión conduce a una regulación positiva de la expresión de PD-1 y una regulación anormal de CD20, lo que puede explicar la disminución del efecto de rituximab en este grupo. Estas observaciones han dado lugar a dos nuevas puntuaciones de pronóstico utilizando una combinación de expresión de proteínas, IPI, CCO y CD37 (M-IPI-R) o IPI, CD37, MYC y BCL2 (IHC + IPI). El M-IPI-R fue superior para definir la enfermedad de riesgo favorable, mientras que el IHC + IPI fue mejor para definir el riesgo muy bajo ^(26, 334).

Expresión de la proteína p53: Las mutaciones en el gen TP53 dan como resultado altos niveles de expresión de la proteína p53 mutante debido a la escasa eliminación por parte de los mecanismos celulares normales. La mutación de TP53 a menudo se asocia con la delección hemiciogótica de TP53, por lo que la expresión de la proteína suele aparecer regulada incluso en tumores con delección de 17p ⁽³³⁵⁾. La expresión de p53 (>80 % de las células) por IHQ se evaluó como un factor de pronóstico adverso en el LBDCG en la era de rituximab, aunque con números pequeños y solo en análisis univariado ⁽³³⁵⁾. La situación es complicada ya que varias mutaciones, notificadas en hasta el 17 % de los casos de LBDCG con mutación en TP53, causan cambios de marco o mutaciones sin sentido que pueden afectar la unión de anticuerpos y, por lo tanto, resultados falsos negativos ^(336, 337).

Otros marcadores:

FOXP1 es una proteína expresada en células B activadas. La sobreexpresión de FOXP1 (>80 % de las células) se asocia con un mal resultado en varios estudios, aunque se correlaciona con la enfermedad del subtipo BCA, MYC y la sobreexpresión de BCL2, y es probable que sea un sustituto de la misma ^(77, 338, 339, 340, 341, 342).

Se demostró que la pérdida de HLA-DR en las células de linfoma empeora la SLP y la SG en la era anterior al rituximab, independientemente del IPI ⁽³⁴³⁾. Este hallazgo ha sido reproducido en la era del rituximab por dos grupos, aunque los tamaños de muestra eran pequeños ^(344, 345). La importancia de este hallazgo probablemente esté relacionada con la interacción linfocito-tumor en el TME, dado su papel en la presentación del antígeno a las células T ⁽²⁶⁾.

D. Otros factores relacionados con el riesgo.

Dentro de otros marcadores asociados a la neoplasia se encuentran las anomalías cromosómicas como los reordenamientos que involucran MYC, BCL-2 y BCL-6, las variaciones de la secuencia de ADN como las mutaciones de TP53, las mutaciones en la vía del receptor de células B y en las vías que activan el FNKB, los polimorfismos de un solo nucleótido, entre otros. También tiene un papel cada vez más relevante la composición del microambiente tumoral ⁽²⁶⁾.

E. Modelos de pronóstico disponibles para la estratificación del riesgo de pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

La herramienta más utilizada para el pronóstico en pacientes con LBDCG sigue siendo el Índice Pronóstico Internacional (IPI), a pesar de haber sido creado en la era anterior al rituximab (hace unos 25 años) ⁽¹⁷⁾. La importancia pronóstica del IPI se ha validado en varios estudios, incluidos los que analizaron pacientes tratados con rituximab ^(244, 346). Sin embargo, algunos de ellos señalaron una disminución en el valor pronóstico del IPI en la era del rituximab ^(20, 21). Además, una mejor comprensión de la biología del linfoma y la identificación de nuevos marcadores moleculares con potencial importancia pronóstica ha llevado a múltiples intentos de perfeccionar el IPI desde el comienzo de la era del rituximab ⁽³⁴⁷⁾.

Por otro lado, las nuevas puntuaciones de pronóstico tienen una adopción relativamente baja tanto en los ensayos clínicos como en la atención habitual, posiblemente debido a la ausencia de validación en poblaciones de pacientes más

allá de la cohorte analizada inicial. Los modelos de pronóstico basados en nuevos conocimientos moleculares en patobiología actualmente están lejos del uso clínico de rutina ⁽³⁴⁸⁾.

Aunque los predictores basados en genes tienen una buena capacidad de discriminación, cuando se usan solos, el IPI sigue siendo el predictor más poderoso del resultado clínico de los pacientes con LBDCG ⁽³⁴⁹⁾. De hecho, algunos de los estudios clínicos señalaron parámetros clínicos robustos fácilmente disponibles que tienen un valor pronóstico superior en comparación con los marcadores moleculares ⁽³⁵⁰⁾. Debido a todas las limitaciones presentadas en la literatura reciente, no existe un consenso general claro sobre lo que constituye una puntuación pronóstica factible y de amplia aplicación que capture la biología del linfoma, los parámetros clínicos y los factores del huésped, como la edad y la comorbilidad, que eventualmente podrían guiar la elección del tratamiento en pacientes con LBDCG recién diagnosticados ⁽³⁴⁸⁾.

Una revisión sistemática evaluó los modelos de pronóstico informados en LBDCG centrado en aquellos que incluyen la combinación de al menos un parámetro clínico y/o de laboratorio con/sin parámetros moleculares y de imagen. Un total de 38 estudios cumplieron los criterios de inclusión. El IPI, el IPI revisado (R-IPI) y la NCCN-IPI fueron los índices de pronóstico más estudiados, validados externamente y comúnmente utilizados para comparar con otros modelos ⁽³⁴⁸⁾.

5.7 TRATAMIENTO

Estadio I-II ⁽³⁵¹⁾. En el estudio SWOG 0014 que evaluó 3 ciclos de R-CHOP seguidos de RT del campo afectado (RTCA) en pacientes con al menos un factor adverso (enfermedad en estadio II no voluminosa, edad >60 años, ECOG PS 2 o LDH elevada) según lo definido por el IPI modificado por etapas (n=60), la tasa de SLP a 4 años fue del 88 %, después de una mediana de seguimiento de 5 años; y la tasa de SG a los 4 años fue del 92 % ⁽³⁵²⁾. En comparación histórica, estos resultados fueron favorables en relación con las tasas de supervivencia de los pacientes tratados sin rituximab (las tasas de SLP y SG a los 4 años fueron del 78 % y el 88 %, respectivamente). Un ensayo de fase III (MabThera International Trial) comparó 6 ciclos de quimioterapia similar a CHOP con 6 ciclos de quimioterapia similar a CHOP más rituximab ⁽³⁵³⁾. Todos los pacientes tenían menos de 60 años y 0-1 factores de riesgo de IPI. Tres cuartas partes de los pacientes tenían enfermedad en estadio limitado y se incluyó RT para todos los sitios extraganglionares de la enfermedad o cualquier sitio >7,5 cm. Este estudio encontró un beneficio de la quimioterapia basada en rituximab con una tasa de SG a 6 años de 90% versus 80% (p = 0,0004). La tasa de supervivencia sin complicaciones (SSC) a los 6 años (74 % frente a 56 %; P

< 0,0001) y la tasa de SLP (80 % frente a 64 %; $P < 0,0001$) también fueron significativamente más altas para los pacientes asignados a quimioterapia más rituximab en comparación con la quimioterapia sola (353). Los resultados del ensayo RICOVER-noRTh también mostraron una ventaja significativa al agregar RT a los sitios voluminosos iniciales $\geq 7,5$ cm (354).

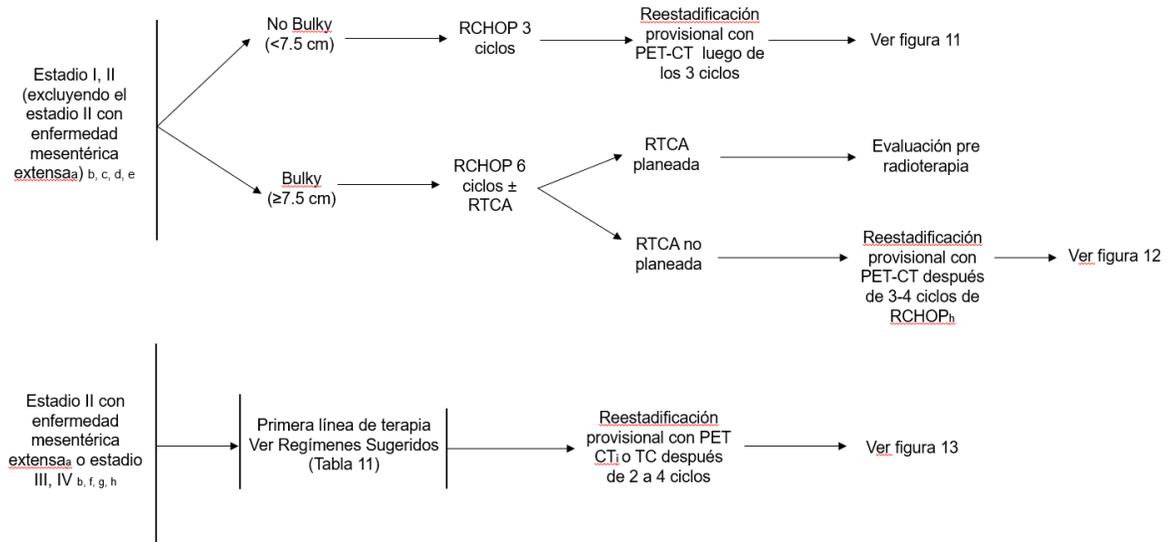
R-CHOP (3 ciclos) con RT también se asocia con una menor toxicidad a corto plazo en comparación con 6-8 ciclos de R-CHOP solo. En un análisis de la base de datos de SEER-Medicare de una gran cohorte de pacientes mayores con LBDCG en estadio I-II, aunque las dos opciones de tratamiento tenían una SG similar, 3 ciclos de R-CHOP con RT se asoció con un riesgo significativamente menor de terapia de segunda línea y menor incidencia de neutropenia, incluidas aquellas que requieren hospitalización (355).

Los resultados de un ensayo aleatorizado prospectivo mostraron que R-CHOP-14 no fue inferior a R-CHOP-14 más RT en pacientes con LBDCG en etapa limitada (356). En este ensayo, 334 pacientes fueron asignados al azar a recibir R-CHOP-14 solo ($n = 165$) o R-CHOP-14 más RT ($n = 169$). Los pacientes con 0 factores de riesgo de IPI recibieron 4 ciclos, mientras que los pacientes con ≥ 1 factor de riesgo recibió 6 ciclos. Después de una mediana de seguimiento de 64 meses, la supervivida libre de eventos a 5 años (89 % y 92 %, respectivamente; $P = 0,18$) y la SG (92 % y 96 % respectivamente) no fueron significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico entre los brazos R-CHOP-14 solo y R-CHOP-14 más RT (351).

En los dos estudios GELA, se encontró que la quimioterapia intensificada [ACVBP (doxorrubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona) seguida de consolidación con metotrexato, etopósido, ifosfamida y citarabina] con o sin rituximab fue superior a CHOP con o sin rituximab (3 ciclos) más RT en pacientes con enfermedad en etapa temprana de bajo riesgo (357, 358). Sin embargo, este régimen también se asoció con una toxicidad significativa e incluye vindesina, que no está disponible en los Estados Unidos (351).

R-CHOP (3 ciclos) seguido de RT del sitio afectado (RTSA) (categoría 1) o R-CHOP (6 ciclos) o R-CHOP-14 (4–6 ciclos) con o sin (RTSA) se incluyen como opciones de tratamiento de primera línea para pacientes con enfermedad no voluminosa ($< 7,5$ cm) (352, 353, 356). R-CHOP (6 ciclos) con o sin RTSA se recomienda para pacientes con enfermedad voluminosa ($\geq 7,5$ cm) (353, 354). R-mini-CHOP (dosis reducida de CHOP con una dosis convencional de rituximab) puede sustituirse para pacientes muy frágiles y pacientes > 80 años de edad con comorbilidades para mejorar la tolerabilidad (359) (ver figura 10).

Figura 10. Primera línea de terapia de linfoma B difuso de células grandes en estadio I-II *



Fuente: Tomado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Los pacientes con LBDCG testicular primario tienen un mayor riesgo de recurrencia en el sistema nervioso central y en el escroto contralateral, incluso cuando se presentan con enfermedad en estadio I. Por lo tanto, se recomienda la inclusión de metotrexato para la profilaxis del SNC, así como la RT escrotal (25-30 Gy) después de completar la quimioinmunoterapia ⁽³⁶⁰⁾. La RTSA sola para LBDCG se asocia con una alta tasa de recaída y solo se recomienda para pacientes que no son candidatos para ningún tratamiento de quimioterapia ⁽³⁵¹⁾.

* Estas recomendaciones son solo para el linfoma VIH negativo.

RT: radioterapia, RTCA: radioterapia de campo afectado

a. Incluye enfermedad multifocal y enfermedad voluminosa que no es susceptible de RT.

b. En el linfoma testicular, después de completar la quimioinmunoterapia, se debe administrar RT escrotal.

c. En pacientes que no son candidatos a quimioinmunoterapia, se recomienda RTCA.

d. Ver tabla 11 para los regímenes utilizados en pacientes con función ventricular izquierda deficiente, pacientes muy frágiles y pacientes >80 años de edad con comorbilidades. Hay datos limitados para el tratamiento de la enfermedad en etapa temprana con estos regímenes; sin embargo, en las instituciones miembros de la NCCN, se practica quimioinmunoterapia de ciclo corto + RT para la enfermedad en estadio I–II.

e. Algunos estudios han utilizado 10 cm como punto de corte para la enfermedad voluminosa.

f. Ver Modelo de pronóstico para evaluar el riesgo de enfermedad del SNC

g. Pacientes con enfermedad sistémica con enfermedad del SNC concurrente, ver tabla 11.

h. En casos seleccionados, la RT en sitios inicialmente voluminosos de la enfermedad puede ser beneficiosa (categoría 2B).

i. La tomografía por emisión de positrones por tomografía computarizada (PET-CT) en la nueva estadificación intermedia puede conducir a un aumento de falsos positivos y debe considerarse cuidadosamente en casos seleccionados. Si la exploración PET-CT se realizó y es positiva, vuelva a realizar una biopsia antes de cambiar el curso del tratamiento. En casos seleccionados, el PET es necesaria cuando la enfermedad está oculta en la tomografía computarizada (p. ej., enfermedad sólo ósea).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2^a, a menos que se indique lo contrario. Ensayos clínicos: NCCN cree que el mejor control de cualquier paciente con cáncer es un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos es especialmente fomentada.

Tabla 11. Regímenes de tratamiento sugeridos.

Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado para rituximab.

PRIMERA LÍNEA DE TERAPIA				
Etapa I-II (excluyendo la etapa II con enfermedad mesentérica extensa)	Etapa II (con enfermedad mesentérica extensa) o Etapa III-IV	Pacientes con función ventricular izquierda deficiente d, e, f (Todos los Estadios)	Pacientes muy frágiles y pacientes >80 años con comorbilidad e, f (Todos los estadios)	
<ul style="list-style-type: none"> R CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) 	<p>Regímenes preferidos</p> <ul style="list-style-type: none"> RCHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) (categoría 1) Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin-piiq, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona) (IPI ≥ 2) (categoría 1) <p>Otros regímenes recomendados</p> <ul style="list-style-type: none"> EPOCH dosis ajustada (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) + rituximab 	<p>Otros regímenes recomendados (en orden alfabético por categoría)</p> <ul style="list-style-type: none"> EPOCH dosis ajustada g (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) + rituximab RCDOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina liposomal, vincristina, prednisona) RCEOP (rituximab, ciclofosfamida, etopósido, vincristina, prednisona) RGCVP (rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona) 	<p>Otros regímenes recomendados (en orden alfabético por categoría)</p> <ul style="list-style-type: none"> RCDOP mini-RCHOP RGCVP RCEPP (categoría 2B) 	

		<ul style="list-style-type: none"> • RCEPP (rituximab, ciclofosfamida, etopósido, prednisona, procarbazina) (categoría 2B) 	
--	--	---	--

Consolidación de primera línea (opcional)
<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento con lenalidomida (categoría 2B) para pacientes de 60 a 80 años de edad

Presentación concurrente con enfermedad del SNCh
<ul style="list-style-type: none"> • Parenquimatoso: dosis altas de metotrexato sistémico (≥ 3 g/m² o más dado con el ciclo RCHOP). Se han utilizado diferentes programas para la integración de dosis altas de metotrexato con RCHOP (ciclo temprano o medio, o día 15 de un ciclo de 21 días) • Leptomeníngea: metotrexato/citarabina IT, considerar colocación de reservorio Ommaya. El metotrexato sistémico en dosis altas (3–3,5 g/m²) puede administrarse en combinación con RCHOP o como consolidación después de RCHOP + metotrexato/citarabina IT

Fuente: Tomado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

a. Ver referencias para regímenes en la figura 11

b. La inyección de rituximab - hialuronidasa para uso subcutáneo se puede sustituir por rituximab después de que los pacientes hayan recibido la primera dosis completa de rituximab por infusión intravenosa.

c. En RCHOP-21, se puede considerar aumentar la dosis de rituximab a 500 mg/m² en pacientes varones > 60 años.

d. La inclusión de cualquier antraciclina o antracenediona en pacientes con deterioro de la función ventricular, debe tener un control cardíaco más frecuente.

e. Hay datos publicados limitados sobre el uso de estos regímenes; sin embargo, se usan en las instituciones miembros de la NCCN para el tratamiento de primera

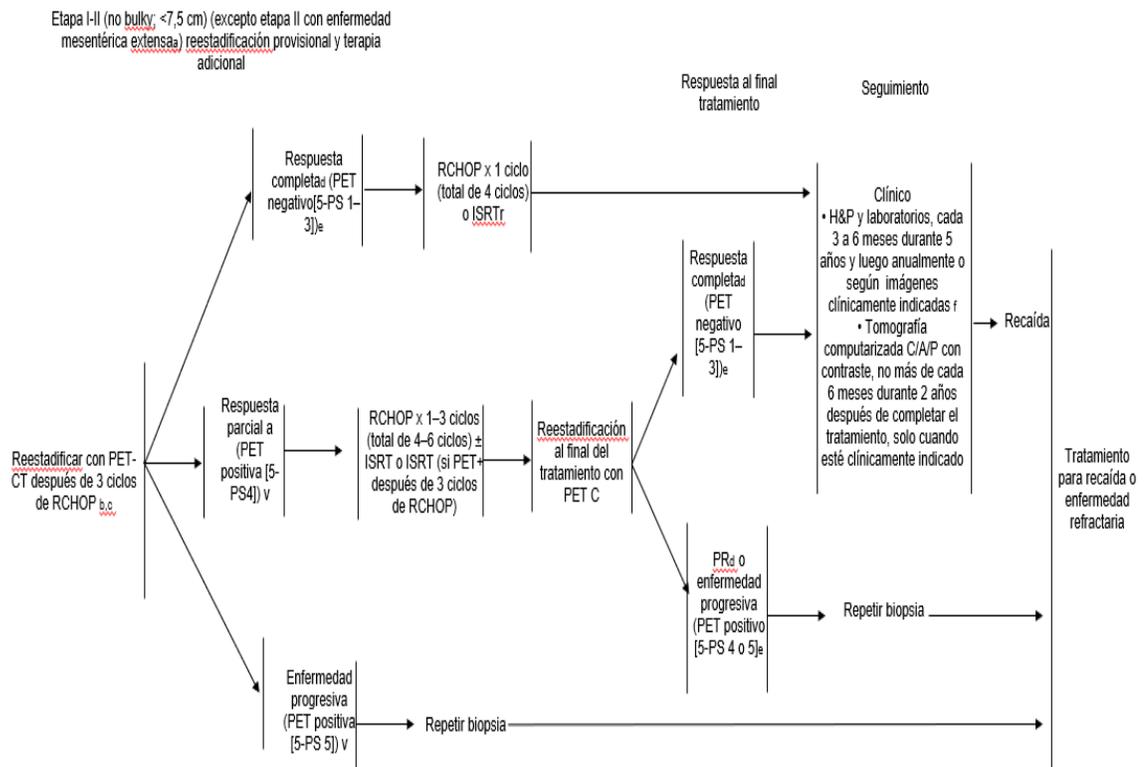
línea de LBDCG para pacientes con función ventricular izquierda deficiente, pacientes muy frágiles y pacientes >80 años con comorbilidades.

f. Hay datos limitados para el tratamiento de la enfermedad en etapa temprana con estos regímenes; sin embargo, la quimioinmunoterapia de ciclo corto + RT para la enfermedad en estadio I–II se practica en las instituciones miembros de NCCN.

g. Si es necesario aumentar la dosis, la doxorubicina debe mantenerse en la dosis base y no aumentarse.

h. Metotrexato en dosis altas concurrente con EPOCH de dosis ajustada puede resultar en toxicidades inaceptables.

Figura 11. Tratamiento linfoma B difuso de células grandes según respuesta.



Fuente: Tomado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

- a. Incluye enfermedad multifocal y enfermedad voluminosa que no es susceptible de radioterapia.

- b. Ver tabla 11 para los regímenes utilizados en pacientes con función ventricular izquierda deficiente, pacientes muy frágiles y pacientes >80 años de edad con comorbilidades. Hay datos limitados para el tratamiento de la enfermedad en etapa temprana con estos regímenes; sin embargo, la quimioinmunoterapia de ciclo corto + RT para la enfermedad en estadio I–II se practica en las instituciones miembros de NCCN.

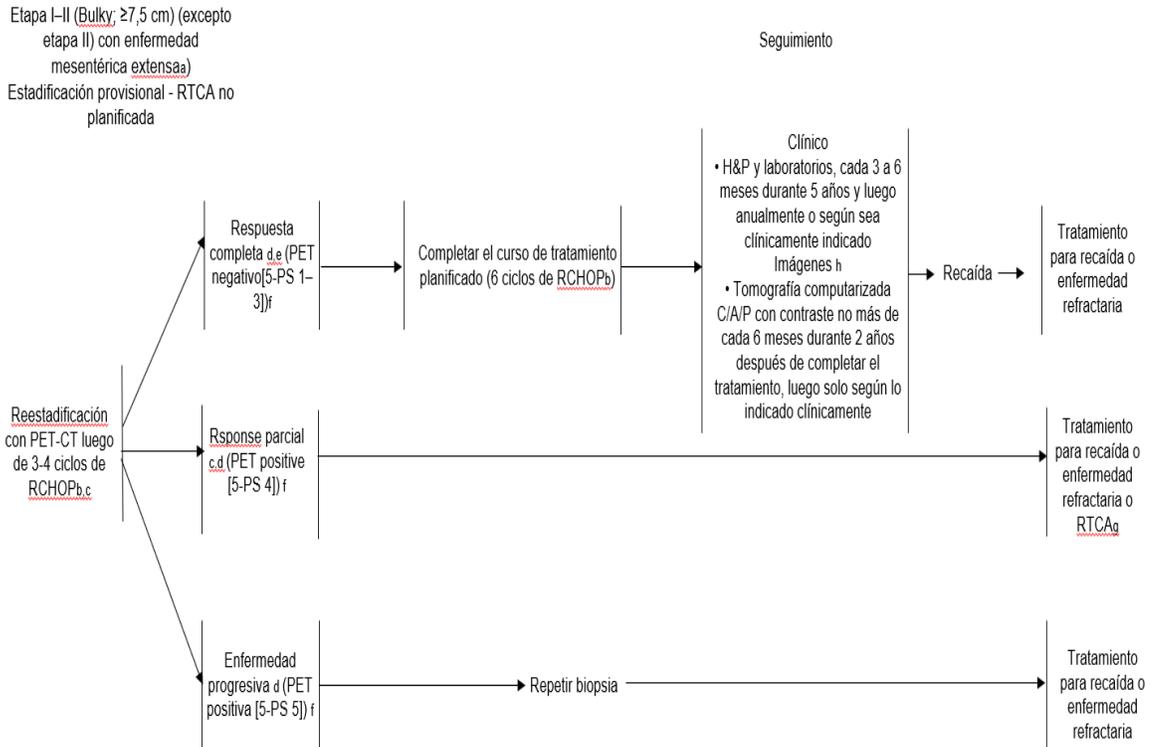
- c. Se debe considerar seriamente repetir la biopsia si el PET es positivo antes de la terapia adicional. Si la biopsia es negativa, siga la vía PET negativo.

- d. Consulte los Criterios de respuesta de Lugano para el linfoma no Hodgkin (tabla 12)

- e. La exploración PET-CT debe interpretarse a través de PET 5-PS

- f. Las imágenes de vigilancia se utilizan para monitorear pacientes asintomáticos. Cuando un sitio de la enfermedad solo se puede visualizar en la exploración PET-CT (p. ej., hueso), es apropiado proceder con exploraciones PET-CT para vigilancia.

Figura 12. Tratamiento según reestadificación provisional con PET-CT después de 3-4 ciclos de RCHOPh



Fuente: Tomado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

a. Incluye enfermedad multifocal y enfermedad voluminosa que no es susceptible de RT.

b. Ver tabla 11 para los regímenes utilizados en pacientes con función ventricular izquierda deficiente, pacientes muy frágiles y pacientes >80 años de edad con comorbilidades. Hay datos limitados para el tratamiento de la enfermedad en etapa temprana con estos regímenes; sin embargo, la quimioinmunoterapia de ciclo corto + RT para la enfermedad en estadio I-II se practica en las instituciones miembros de NCCN.

c. Se debe considerar seriamente repetir la biopsia si el PET es positivo, antes de la terapia adicional. Si la biopsia es negativa, siga la vía PET negativo.

d. Consulte los Criterios de respuesta de Lugano para el linfoma no Hodgkin (tabla 12)

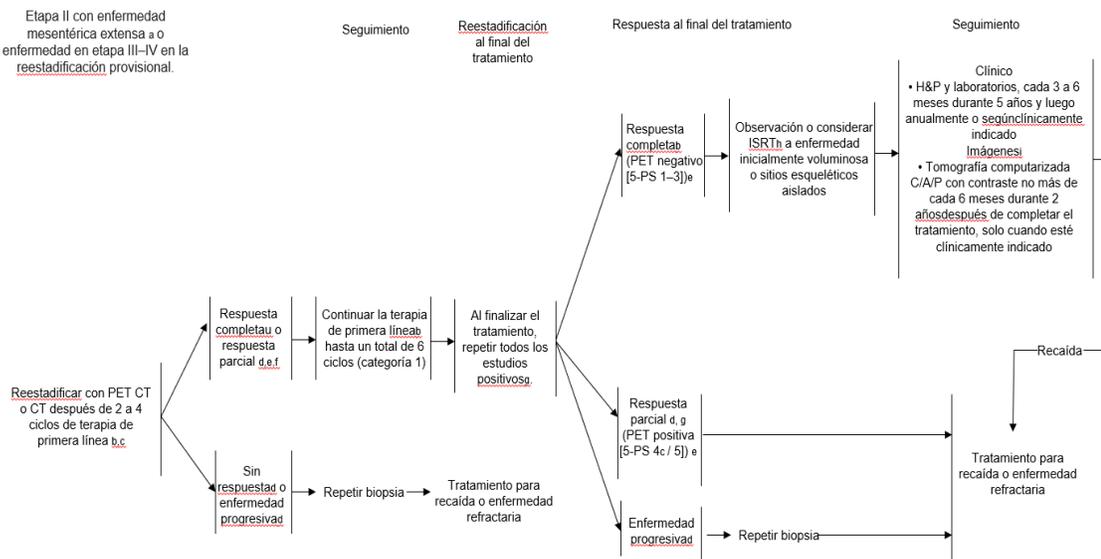
e. Los pacientes en primera remisión pueden ser candidatos para ensayos de consolidación que incluyan HDT con rescate de células madre.

f. La exploración PET-CT debe interpretarse a través de PET 5-PS

g. Consulte Principios de radioterapia

h. Las imágenes de vigilancia se utilizan para monitorear pacientes asintomáticos. Cuando un sitio de la enfermedad solo se puede visualizar en la exploración PET-CT (p. ej., hueso), es apropiado proceder con las exploraciones PET-CT para la vigilancia.

Figura 13. Tratamiento del linfoma B difuso de células grandes Etapa II con enfermedad mesentérica extensa o enfermedad en etapa III–IV en la reestadificación provisional.



Fuente: Tomado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

a. Incluye enfermedad multifocal y enfermedad voluminosa que no es susceptible de RT.

b. Ver tabla 11 para los regímenes utilizados en pacientes con función ventricular izquierda deficiente, pacientes muy frágiles y pacientes >80 años de edad con comorbilidades.

c. En casos seleccionados, el PET es necesario cuando la enfermedad está oculta en la tomografía computarizada (p. ej., enfermedad sólo ósea). La exploración PET-CT en la nueva estadificación provisional puede conducir a un aumento de falsos positivos y debe considerarse cuidadosamente en casos seleccionados. Si la exploración PET-CT se realizó y es positiva, vuelva a realizar una biopsia antes de cambiar el curso del tratamiento.

d. Consulte los Criterios de respuesta de Lugano para el linfoma no Hodgkin (tabla 12)

e. La exploración PET-CT debe interpretarse a través de PET 5-PS

f. En los casos en que sea necesario utilizar PET-CT, una respuesta de 5-PS = 4 puede reflejar inflamación posterior al tratamiento, así como enfermedad activa. Si hay dudas con respecto a la interpretación de la respuesta, considere una nueva estadificación de intervalo breve para aclarar la respuesta de inflamación posterior al tratamiento.

g. Se debe considerar seriamente repetir la biopsia en PET positivo antes de terapia adicional. Si la biopsia es negativa, siga la ruta CR o PR.

h. Consulte Principios de radioterapia

i. Las imágenes de vigilancia se utilizan para monitorear pacientes asintomáticos. Cuando un sitio de la enfermedad solo se puede visualizar en la exploración PET-CT (p. ej., hueso), es apropiado proceder con las exploraciones PET-CT para la vigilancia.

Stage III-IV (351): La eficacia de R-CHOP-21 en pacientes con LBDCG en estadio avanzado se ha demostrado en múltiples ensayos aleatorizados ^(353, 361, 362). El estudio GELA (LNH98-5), evaluó 8 ciclos de R-CHOP versus CHOP en pacientes mayores (edad 60 a 80 años, n = 399) ⁽³⁶³⁾. En una mediana de seguimiento de 10 años, la SLP a 10 años (37 % frente a 20 %), supervivencia libre de enfermedad (64 % frente a 43 %), y las tasas de SG (44 % frente a 28 %) fueron significativamente

más altas para R-CHOP ⁽³⁶¹⁾. El estudio MInT (6 ciclos de R-CHOP o CHOP) amplió estos hallazgos a pacientes más jóvenes con 0 o 1 factores de riesgo según el IPI ⁽³⁵³⁾. El estudio Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Group (8 ciclos de R-CHOP-14 o CHOP-14) y el estudio ECOG/CALGB confirmaron los hallazgos en pacientes mayores de 60 años ⁽³⁶²⁾. El estudio ECOG/CALGB 9703 también mostró que el rituximab de mantenimiento en la primera RC no ofreció ningún beneficio clínico a los pacientes que recibieron R-CHOP como terapia de inducción ⁽³⁶²⁾.

El ensayo RICOVER 60 mostró que la adición de rituximab a 6 u 8 ciclos de CHOP-14 (R-CHOP-14) también mejoraron significativamente los resultados clínicos en comparación con CHOP-14 solo ⁽³⁶⁴⁾. En este ensayo, los pacientes mayores (de 61 a 80 años de edad) fueron aleatorizados para recibir CHOP-14 (6 u 8 ciclos) con o sin 8 ciclos de rituximab. La RT se administró en los sitios de enfermedad voluminosa inicial con o sin afectación extraganglionar. Con una mediana de seguimiento de 82 meses, R-CHOP-14 se relacionó con una sobrevida libre de eventos y una SG significativamente mejoradas en comparación con CHOP-14 ($p < 0,001$). Si bien no hubo diferencia en el beneficio clínico, se observó una mayor toxicidad en pacientes tratados con 8 ciclos en comparación con 6 ciclos de terapia. Los investigadores concluyeron que 6 ciclos de R-CHOP-14 en combinación con 8 dosis de rituximab deberían ser el protocolo preferido en esta población de pacientes ⁽³⁵¹⁾.

Dos ensayos aleatorizados que compararon R-CHOP-21 con R-CHOP-14 mostraron que, si bien ambas opciones de tratamiento están asociadas con SG y SLP similares, R-CHOP-14 se asoció con tasas significativamente más altas de neutropenia de grado 3 o 4 ^(309, 365). En el ensayo aleatorizado de fase III de 1080 pacientes con LBDCG recién diagnosticado, con una mediana de seguimiento de 46 meses, las tasas de SG a 2 años fueron del 83% y 81% respectivamente para R-CHOP-14 y R-CHOP-21 ($P = 0,38$) ⁽³⁰⁹⁾. Las tasas de sobrevida libre de progresión a dos años fueron del 75 % para ambos brazos de tratamiento ($P = 0,59$).

En particular, no hubo diferencia en el resultado entre LBDCG similar a BCG y no BCG por IHQ en este gran estudio prospectivo. La toxicidad fue similar, excepto por una tasa más baja de neutropenia de grado 3 o 4 en el brazo de R-CHOP-14 (31 % frente a 60 %), lo que refleja el hecho de que todos los pacientes del brazo de R-CHOP-14 recibieron profilaxis con factor de crecimiento, mientras que no se administró profilaxis primaria con R-CHOP-21 ⁽³⁰⁹⁾. En el estudio de fase III LNH03-6B GELA que comparó R-CHOP-14 (8 ciclos) con R-CHOP-21 en 602 pacientes mayores (edad 60 – 80 años) con LBDCG no tratado, después de una mediana de seguimiento de 56 meses, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la sobrevida libre de eventos a 3 años (56 % frente a 60 %; $P = 0,76$), SLP (60 % frente a 62 %) o tasas de SG (69 % frente a 72 %) entre R-CHOP-14 y R-CHOP-21

⁽³⁶⁵⁾. La neutropenia de grado 3 o 4 fue más frecuente en el brazo de R-CHOP-14 (74 % en comparación con 64 % en el grupo R-CHOP-21) a pesar de una mayor proporción de pacientes que recibieron factor de crecimiento (90 %) en comparación con los pacientes en el brazo R-CHOP-21 (66 %).

El estudio R-MegaCHOEP informó que las tasas de SLP a 3 años y la SG fueron del 74 % y 85 % respectivamente, en pacientes jóvenes de alto riesgo con LBDCG tratados con 8 x CHOEP-14 con 6 infusiones de rituximab ⁽³⁶⁶⁾. Los resultados del ensayo dense-R-MegaCHOEP mostraron que duplicar el número de Las infusiones de rituximab (375 mg/m²) (de 6 a 12) administradas con 8 x CHOEP-14 no dieron como resultado una mejora significativa de la sobrevida libre de eventos y la SG en pacientes con IPI ajustado por edad de 2 ⁽³⁶⁷⁾. Después de una mediana de seguimiento de 24 meses, las tasas de sobrevida libre de eventos y SG a 2 años fueron 69 % y 82 % respectivamente. Los resultados del ensayo PETAL también confirmaron que la adición de 2 dosis más de rituximab a 6 x R-CHOP (6 frente a 8 dosis de rituximab) no mejoró el resultado ⁽³⁶⁸⁾.

El esquema con dosis ajustada de EPOCH-R (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab; DA-EPOCH-R) ha mostrado una actividad significativa en pacientes con LBDCG no tratados con tasas de SG a 5 y 1 año de 84 % y 64 %, respectivamente en un ensayo de fase II ^(90, 369). Un ensayo aleatorizado de fase III (CALGB 50303) evaluó DA-EPOCH-R versus R-CHOP en pacientes con LBDCG no tratados ⁽³⁷⁰⁾. En este estudio, 524 pacientes fueron asignados al azar a 6 ciclos de R-CHOP (n = 223) o DA-EPOCH-R (n = 232). La tasa de respuesta general fue del 89 % en ambos brazos y, después de una mediana de seguimiento de 5 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida libre de eventos (69 % vs. 66 %; P = 0,44) o la SG (80 % y 76 %; P = .42) entre R-CHOP y DA-EPOCH-R. Además, R-CHOP también tuvo un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable. DA-EPOCH-R se asoció con un riesgo significativamente mayor de citopenias y neuropatía ^(370, 351).

En conjunto, los datos disponibles de los ensayos clínicos discutidos anteriormente sugieren que R-CHOP administrado en un programa de 21 días sigue siendo el régimen de tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes con LBDCG recién diagnosticado.

R-CHOP para un total de 6 ciclos (categoría 1) es el régimen preferido para pacientes con enfermedad en estadio III-IV debido a la reducción de toxicidades en comparación con otros regímenes ^(353, 361, 362, 363). En pacientes seleccionados, la RT en sitios voluminosos puede ser beneficiosa (categoría 2B). DA-EPOCH-R

(categoría 2B) ^(91, 369) o dosis densa de R-CHOP-14 (categoría 3) ^(309, 365) se incluyen como regímenes alternativos en pacientes seleccionados.

El protocolo mini-R-CHOP puede sustituirse en pacientes muy frágiles y en pacientes mayores de 80 años con comorbilidades para mejorar la tolerabilidad ⁽³⁵⁹⁾. En pacientes con enfermedad voluminosa o deterioro de la función renal, el tratamiento inicial debe incluir vigilancia y profilaxis del síndrome de lisis tumoral.

Múltiples ensayos aleatorizados (RICOVER 60, NHL-B2, MINT y el estudio MegaCHOEP) han demostrado resultados superiores en mujeres en comparación con los hombres, particularmente en adultos mayores, y las mujeres mayores se benefician más de la adición de rituximab que los hombres ⁽³⁷¹⁾. Esto podría explicarse por una tasa de eliminación más lenta de rituximab en mujeres mayores ⁽³⁵¹⁾. Un ensayo prospectivo no aleatorizado evaluó R-CHOP con una dosis de 500 mg/m² de rituximab en hombres mayores de 60 años con LBDCG ⁽³⁷²⁾. Rituximab 500 mg/m² se asoció con mejores niveles séricos y mejores tasas de SG en pacientes masculinos en comparación con varones mayores tratados con rituximab 375mg/m². En un análisis de subgrupos, 500 mg/m² de rituximab se asoció con una sobrevida libre de progresión mejor ($p = 0,039$) y una tendencia hacia una SG más larga ($p = 0,076$), pero tampoco fue más tóxico que 375 mg/m² de rituximab en pacientes varones mayores. En base a estos datos, se puede considerar una dosis de rituximab de 500 mg/m² en pacientes varones > 60 años tratados con R-CHOP ⁽³⁵¹⁾.

Justificación y desarrollo del esquema infusional DA-R-EPOCH ⁽³⁷³⁾.

El desarrollo del régimen EPOCH por parte del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) comenzó después de que los estudios in vitro de los componentes individuales de la quimioterapia CHOP, descubrieran que se desarrollaba menos resistencia a la quimioterapia en las células tumorales con exposición prolongada a baja concentración de vincristina y doxorubicina que con administración en bolo de estos medicamentos, y se encontró que el etopósido era sinérgico con CHOP ⁽⁸⁹⁾. Con estos datos, se diseñó un régimen de infusión continua de 96 horas de EPOCH que incorporó una estrategia de ajuste de dosis basada en el nadir hematopoyético para tener en cuenta las variaciones entre pacientes en las concentraciones plasmáticas en estado estacionario, de ahí la nomenclatura de "dosis ajustada" ^(89, 373).

EPOCH se estudió por primera vez en 74 pacientes con LNH de grado bajo, intermedio o alto en recaída o refractario ⁽⁸⁸⁾. En el informe preliminar de fase 2 de Wilson y colegas, publicado en 1993, los pacientes con linfoma de grado intermedio

o alto tenían una tasa de respuesta general del 77% al 90%, con respuesta completa del 20% al 42%. En un informe publicado en 2000, los datos de seguimiento de 8 años para la cohorte demostraron una tasa de respuesta general de 70 % a 78% y una tasa de respuesta completa de 13 % a 36 % para pacientes con linfomas agresivos ⁽³⁷⁴⁾. Con una mediana de seguimiento de 76 meses, la SG fue de 12,6 meses para pacientes con linfomas de novo agresivos y de 23,4 meses para aquellos con linfomas transformados agresivos en el contexto de recaída y refractario, con mejores resultados para EPOCH en comparación con otros regímenes de rescate utilizados en ese momento en comparaciones entre ensayos ⁽³⁷³⁾.

EPOCH se puso rápidamente en el escenario de primera línea en 2002 en un estudio de fase 2 de 50 pacientes con LBDCG recién diagnosticado, que demostró una tasa de respuesta general del 100 % y una tasa de respuesta del 92 %, así como una tasa de SG del 73 % en una mediana de seguimiento de 62 meses ⁽⁸⁹⁾. Los análisis de subconjuntos no revelaron diferencias en las tasas de respuesta o sobrevida según la puntuación IPI, con una tasa de respuesta general del 100 % en pacientes de alto riesgo que tenían una puntuación IPI de 3 a 5, pero revelaron que la sobreexpresión de la proteína BCL2 se asoció con una sobrevida inferior. La adición de rituximab a EPOCH también se examinó en un estudio de fase 2 del NCI que se publicó en 2002, en el que 38 pacientes con linfomas agresivos no tratados o en recaída/refractarios recibieron al menos 6 ciclos de DA-R-EPOCH ⁽³⁷⁵⁾. La cohorte del estudio incluyó un número significativo de pacientes de alto riesgo, con un 61 % de los pacientes no tratados que tenían al menos puntajes IPI intermedios altos y un 30 % con un estado funcional de 2 o más. Los pacientes no tratados tuvieron una tasa de respuesta completa del 85 % y una tasa de SG a 1 año del 79 %, lo cual fue alentador dada la preponderancia de pacientes con puntajes IPI de alto riesgo en el estudio. Estos primeros estudios generaron un entusiasmo considerable por DA-R-EPOCH como posible reemplazo de R-CHOP en LBDCG con una puntuación IPI de alto riesgo ^(373, 374)

Dado el éxito limitado de la intensificación de R-CHOP y XR-CHOP en la mejora de los resultados de los pacientes que tienen LBDCG con características clínicas y moleculares de alto riesgo, DA-R-EPOCH ha surgido como una posible nueva columna de tratamiento, con numerosos estudios realizados durante la década pasada ^(90, 91, 369, 375- 380). Estos estudios son principalmente fase 2 y se han centrado en el uso de DA-R-EPOCH en cohortes específicas de LBDCG de alto riesgo ⁽³⁷³⁾.

Específicamente en el LBDCG DE, el estudio de fase 3 de Bartlett patrocinado por el NCI para la evaluación de R-CHOP versus DA-R-EPOCH, no demostró una diferencia en la sobrevida de los pacientes con linfoma doble expresor, aunque esta conclusión se hizo en un análisis de subgrupos post hoc en un estudio que incluyó

muy pocos pacientes con doble expresión de proteínas ⁽³⁸⁰⁾. Los análisis retrospectivos han confirmado este hallazgo ^(381, 382) y, como tal, R-CHOP se ha mantenido como el estándar de atención para DEL ^(351, 373).

Tabla 12. Criterios de respuesta de lugano para el linfoma no hodgkin*

RESPUESTA	SITIO	PET-CT (RESPUESTA METABÓLICA)	TC (RESPUESTA RADIOLÓGICA) D
Respuesta completa	Ganglios linfáticos y sitios extralinfáticos	Puntuación 1, 2, 3 a con o sin masa residual en una escala de 5 puntos (5-PS) b, c	Todo lo siguiente: Los ganglios / masas ganglionares deben retroceder a $\leq 1,5$ cm en el diámetro transversal más largo de una lesión (LDi) Sin sitios extralinfáticos de enfermedad.
	Lesión no medida	No aplica	Ausente
	Agrandamiento de órganos	No aplica	Regresión a la normalidad
	Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
	Médula ósea	Sin evidencia de enfermedad ávida de FDG en la médula	Normal por morfología; si indeterminado y flujo citometría IHC negativa
Respuesta parcial	Ganglios linfáticos y sitios extralinfáticos	Puntuación 4 o 5b con captación reducida en comparación con el valor inicial. Sin nuevas lesiones progresivas. En la estadificación provisional, estos hallazgos sugieren una enfermedad que responde. Al final del tratamiento, estos hallazgos pueden indicar enfermedad residual.	Todo lo siguiente: Disminución $\geq 50\%$ en SPD de hasta 6 ganglios medibles y sitios extraganglionares Cuando una lesión es demasiado pequeña para medirla en la TC, asigne 5 mm x 5 mm como valor predeterminado. Cuando ya no es visible, 0x0 mm Para un nodo >5 mm x 5 mm, pero más pequeño de lo normal, use la medida real para el cálculo
	Lesión no medida	No aplica	Ausente / normal, pero sin aumento
	Agrandamiento de órganos	No aplica	El bazo debe haber retrocedido en $>50\%$ de su longitud más allá de lo normal

	Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
	Médula ósea	Captación residual superior a la actualización en la médula normal pero reducida en comparación con el valor inicial (se permite la captación difusa compatible con los cambios reactivos de la quimioterapia). Si hay cambios focales persistentes en la médula en el contenido de una respuesta ganglionar, considere una evaluación adicional con biopsia o una exploración de intervalo.	No aplica
Sin respuesta o enfermedad estable	Ganglios diana/masas ganglionares, lesiones extraganglionares	Puntuación 4 o 5b sin cambios significativos en la captación de FDG con respecto al valor inicial en el período intermedio o al final del tratamiento. Sin lesiones nuevas o progresivas	<50% de disminución desde el inicio en SPD de hasta 6 ganglios medibles dominantes y sitios extraganglionares; no se cumplen los criterios de progresión de la enfermedad
	Lesión no medida	No aplica	Sin aumento consistente con la progresión
	Agrandamiento de órganos	No aplica	Sin aumento consistente con la progresión
	Nuevas lesiones	Ninguna	Ninguna
	Médula ósea	Sin cambios desde la línea de base	No aplica
Enfermedad progresiva	Ganglios diana individuales/masas ganglionares, lesiones extraganglionares	Puntuación 4 o 5b con un aumento en la intensidad de la captación desde el inicio y/o Nuevos focos ávidos de FDG consistentes con linfoma en la evaluación intermedia o al final del tratamiento	Requiere al menos uno de los siguientes Progresión de la DPP: Un nódulo/lesión individual debe ser anormal con: LDi >1,5 cm y Aumento en ≥50 % desde el nadir de PPD y Un aumento en LDi o SDi desde nadir 0,5 cm para lesiones ≤2 cm 1,0 cm para lesiones >2 cm En el marco de la esplenomegalia, la

			longitud del bazo debe aumentar en >50% de la extensión de su aumento anterior más allá de la línea de base. Si no hay esplenomegalia previa, debe aumentar al menos 2 cm desde el inicio Esplenomegalia nueva o recurrente
	Lesión no medida	Ninguna	Progresión nueva o clara de lesiones preexistentes no medidas
	Nuevas lesiones	Nuevos focos ávidos de FDG compatibles con linfoma en lugar de otra etiología (p. ej., infección, inflamación). Si no se está seguro de la etiología de las nuevas lesiones, se puede considerar una biopsia o una gammagrafía a intervalos.	Reaparición de lesiones previamente resueltas Un nuevo nódulo >1,5 cm en cualquier eje Un nuevo sitio extraganglionar >1,0 cm en cualquier eje; si <1 cm en cualquier eje, su presencia debe ser inequívoca y debe ser atribuible a linfoma Enfermedad evaluable de cualquier tamaño inequívocamente atribuible a linfoma
	Médula ósea	Focos ávidos de FDG nuevos o recurrentes	Participación nueva o recurrente

Fuente: Tomado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

*El PET debe realizarse con una TC diagnóstica con contraste y puede realizarse simultáneamente o en procedimientos separados.

SPD: suma del producto de los diámetros perpendiculares para lesiones múltiples;
LDi: diámetro transversal más largo de una lesión;
SDi: Eje más corto perpendicular al LDi; PPD: Producto cruzado de LDi y diámetro perpendicular.

a. Una puntuación de 3, en muchos pacientes indica un buen pronóstico con el tratamiento estándar, especialmente si es en el momento de una exploración intermedia. Sin embargo, en PET en los que se investiga la desescalada, puede ser

preferible considerar una puntuación de 3 como una respuesta inadecuada (para evitar un tratamiento insuficiente).

b. Ver escala de cinco puntos PET (5-PS).

c. Se reconoce que en el anillo de Waldeyer o sitios extraganglionares con captación fisiológica alta o con activación dentro del bazo o la médula, por ejemplo, con quimioterapia o factores estimulantes de colonias mieloides, la captación puede ser mayor que el mediastino y/o el hígado normal. En esta circunstancia, se puede inferir CMR si la captación en los sitios de inicio, la afectación no es mayor que la del tejido normal circundante, incluso si el tejido tiene una captación fisiológica elevada.

c. Los linfomas ávidos de FDG deben tener una respuesta evaluada por PET-CT.

e. Es posible que se observen estudios de PET falsos positivos relacionados con afecciones infecciosas o inflamatorias. La biopsia de los sitios afectados sigue siendo el estándar de oro para confirmar la enfermedad nueva o persistente al final de la terapia.

Tabla 13. Puntuación 5-PS

ESCALA PET DE CINCO PUNTOS (5-PS)
1. Sin captación por encima del fondo
2. Captación \leq mediastino
3. Captación $>$ mediastino, pero \leq hígado
4. Captación moderada $>$ hígado
5. Captación marcadamente mayor que el hígado y/o nuevas lesiones
X. Nuevas áreas de captación que probablemente no estén relacionadas con el linfoma

Fuente: Tomado de: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

5.8 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

La reestadificación provisional se realiza para identificar a los pacientes cuya enfermedad no ha respondido o ha progresado con la terapia de inducción. Un PET negativo después de 2 a 4 ciclos de terapia de inducción se ha asociado con tasas de sobrevida libre de eventos y SG significativamente más altas en varios estudios (383, 384, 385). Sin embargo, los PET provisionales pueden producir resultados falsos

positivos y muchos pacientes tratados con inmunoterapia tienen una evolución favorable a largo plazo a pesar de tener un PET intermedia positiva ^(386, 387). En un estudio prospectivo, la SLP en pacientes con PET provisional positiva, biopsia negativa (después de 4 ciclos de R-CHOP) fue idéntica a la de los pacientes con un PET provisional negativo ⁽³⁸⁶⁾. Un análisis retrospectivo también informó solo una diferencia menor en las tasas de SLP a los 2 años entre los pacientes con un PET provisional positivo y un PET provisional negativo después del tratamiento con 6 a 8 ciclos de R-CHOP (72 % y 85 % respectivamente, $P = 0,0475$) ⁽³⁸⁷⁾. Por el contrario, el PET al final del tratamiento fue altamente predictiva de SLP; la tasa de SLP a 2 años fue del 64 % para los pacientes con un PET final positivo en comparación con el 83 % de aquellos con una PET final negativo ($p < 0,001$) ⁽³⁵¹⁾

Informes más recientes también han confirmado el valor pronóstico limitado del PET intermedio en pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP ⁽³⁸⁸⁻³⁹¹⁾. En un estudio prospectivo que evaluó el valor predictivo de las exploraciones PET intermedias después de 2 ciclos de R-CHOP en 138 pacientes evaluables, la tasa de sobrevida libre de enfermedad a 2 años fue significativamente más corta para los pacientes con un PET intermedio positivo en comparación con aquellos con una PET intermedio negativo (48 vs. 74 %; $P = 0,004$); sin embargo, la SG a los 2 años no fue significativamente diferente entre los dos grupos (88 % frente a 91 %; $P = 0,46$) ⁽³⁸⁹⁾. Los resultados del ensayo PETAL mostraron que un PET provisional positivo se asoció con una sobrevida libre de eventos y una SG significativamente inferiores, aunque la intensificación del tratamiento basada en PET no mejoró el resultado en pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP ⁽³⁹²⁾.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de imágenes PET provisionales para guiar los cambios en la terapia. Si se consideran modificaciones del tratamiento en función de los resultados provisionales de la exploración por PET, se debe considerar seriamente repetir la biopsia de las masas residuales para confirmar la positividad de la PET antes de la terapia adicional. Si la biopsia es negativa, se debe completar el curso de tratamiento planificado según lo recomendado para las pautas PET negativas. Los pacientes deben someterse a una evaluación antes de recibir RT, incluidos todos los estudios positivos. Si no se planifica la RT, es adecuada una nueva estadificación provisional después de 2 a 4 ciclos de R-CHOP para confirmar la respuesta. La reestadificación al final del tratamiento se realiza al finalizar el tratamiento. Se desconoce el momento óptimo hasta el final de la reestadificación del tratamiento. Sin embargo, el panel recomienda esperar de 6 a 8 semanas después de completar la terapia antes de repetir las exploraciones PET ⁽³⁵¹⁾.

La evaluación de la respuesta mediante PET/CT debe realizarse de acuerdo con la Escala de 5 puntos (5-PS). ^(215, 226). El 5-PS se basa en la evaluación visual de la captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en los sitios afectados en relación con la

del mediastino y el hígado ⁽³⁹³⁻³⁹⁵⁾. Una puntuación de 1 indica que no hay avidéz anormal por FDG, mientras que una puntuación de 2 representa una captación menor que el mediastino. Una puntuación de 3 denota una captación mayor que el mediastino, pero menor que el hígado, mientras que las puntuaciones de 4 y 5 denotan una captación mayor que el hígado y mayor que el hígado con nuevos sitios de enfermedad, respectivamente. Diferentes ensayos clínicos han considerado que las puntuaciones de 1 a 2 o de 1 a 3 son negativas, pero ahora se considera ampliamente que una puntuación de 1 a 3 es PET negativa. Las puntuaciones de 4 a 5 se consideran universalmente PET-positivas. Una puntuación de 4 en una exploración de reestadificación intermedia o al final del tratamiento puede ser consistente con una respuesta parcial si la avidéz de FDG ha disminuido desde la estadificación inicial, mientras que una puntuación de 5 denota enfermedad progresiva ⁽³⁵¹⁾

A. Evaluación de la respuesta intermedia y al final del tratamiento para la etapa I–II

Cuando el plan de tratamiento incluye RTCA, la nueva estadificación debe realizarse después de completar la quimioinmunoterapia de primera línea antes de iniciar la RTCA, ya que la dosis de RT se verá afectada por el resultado ⁽³⁵¹⁾.

Si la reestadificación provisional demuestra respuesta completa (PET negativo), se finaliza el ciclo de tratamiento planificado con la misma dosis de RT. Si la nueva estadificación intermedia demuestra una respuesta parcial (PET positiva), es apropiado el tratamiento con una dosis más alta de RT. Es adecuado inscribir a los pacientes con una respuesta parcial provisional en un ensayo clínico. En este momento, no hay datos que sugieran que una respuesta parcial con positividad persistente de PET después de 3 ciclos deba impulsar un cambio de tratamiento. Si la exploración PET es positiva después de 6 ciclos de R-CHOP o R-CHOP-14, el paciente puede proceder a TDA/TACH (terapia de dosis alta y el rescate autólogo de células madre) con o sin RT ⁽³⁵¹⁾.

Los pacientes con enfermedad refractaria o progresiva primaria se tratan como enfermedad refractaria o recidivante ⁽³⁵¹⁾.

Después del final del tratamiento, se recomienda el seguimiento a intervalos regulares (cada 3 a 6 meses durante 5 años y luego anualmente o según lo indicado clínicamente) para los pacientes con respuesta completa. En estos pacientes, las tomografías computarizadas de seguimiento se recomiendan solo si están clínicamente indicadas. Los pacientes con respuesta parcial y los que no responden al tratamiento o enfermedad progresiva se tratan como se describe para la

enfermedad recidivante o refractaria. Se recomienda RT paliativa para pacientes seleccionados que no son candidatos para quimioinmunoterapia ⁽³⁵¹⁾.

B. Evaluación de la respuesta intermedia y al final del tratamiento para la etapa III–IV

Si la estadificación intermedia (después de 2 a 4 ciclos) demuestra una respuesta completa o respuesta parcial, se completa el curso planificado de R-CHOP hasta un total de 6 ciclos. La reestadificación al final del tratamiento se realiza al finalizar el tratamiento ⁽³⁵¹⁾.

El papel de la RTCA después de la respuesta completa (evaluado por criterios de TC) a sitios voluminosos iniciales ≥ 7.5 cm o compromiso extraganglionar, fue evaluado en el estudio RICOVER-NoRTh (una modificación del ensayo RICOVER-60) ⁽³⁵⁴⁾. En este estudio, 164 pacientes con enfermedad en estadio III-IV fueron tratados con 6 ciclos de R-CHOP-14 y RT en sitios voluminosos. Las tasas de SLP y SG a 3 años fueron significativamente inferiores en comparación con las tasas de sobrevida correspondientes en pacientes del ensayo RICOVER-60 tratados con la misma quimioinmunoterapia con RT en sitios voluminosos ⁽³⁵⁴⁾. Por lo tanto, se suspendió el estudio. De manera similar, los análisis de subgrupos del ensayo MInT y RICOVER-60 mostraron que los pacientes con afectación esquelética se beneficiaron significativamente de la RT en los sitios de afectación esquelética ⁽³⁹⁶⁾. Aunque los análisis de subgrupos retrospectivos pueden estar sujetos a sesgos de selección, el beneficio de la RT se mantuvo en el análisis multivariado en ambos estudios ⁽³⁵¹⁾.

Después del final del tratamiento, se prefiere la observación para los pacientes con respuesta completa. Se puede considerar RTCA para enfermedad inicialmente voluminosa o sitios esqueléticos aislados para pacientes con respuesta completa ^(354, 396). El mantenimiento con lenalidomida como terapia de consolidación de primera línea para pacientes de 60 a 80 años de edad se incluye con una recomendación de categoría 2B basada en los resultados del estudio ReMARC, aleatorizado, de fase III, que mostró que el mantenimiento con lenalidomida durante 24 meses prolongó significativamente la SLP en pacientes con LBDCG de edad avanzada, logrando respuesta completa o parcial a la terapia de inducción de R-CHOP, pero sin impacto en la sobrevida general ⁽³⁹⁷⁾.

Los pacientes en RC son objeto de seguimiento a intervalos regulares (cada 3 a 6 meses durante 5 años y luego anualmente o según indicación clínica a partir de entonces). En estos pacientes, las tomografías computarizadas de seguimiento por

imágenes deben realizarse no más de cada 6 meses durante 2 años después de completar la terapia, y luego solo según lo indicado clínicamente a partir de entonces ⁽³⁵¹⁾.

Los pacientes con respuesta parcial (después de completar la terapia inicial) y los que no responden al tratamiento o con enfermedad progresiva se tratan como enfermedad recidivante o refractaria. Se recomienda RT paliativa para pacientes seleccionados que no son candidatos para quimioinmunoterapia ⁽³⁵¹⁾.

5.9 SEGUIMIENTO

Sigue existiendo un debate considerable con respecto al uso rutinario de imágenes para la vigilancia en pacientes que logran una respuesta completa después de la terapia de inducción. Aunque las exploraciones positivas pueden ayudar a identificar a los pacientes con una recaída asintomática temprana de la enfermedad, los casos de falsos positivos siguen siendo comunes y problemáticos, y pueden dar lugar a una exposición innecesaria a la radiación y a procedimientos invasivos para los pacientes, así como a un aumento de los costos sanitarios ⁽³⁵¹⁾. En un estudio que evaluó el uso de tomografías computarizadas de vigilancia (a los 3 y 12 meses después de completar la quimioterapia) en 117 pacientes con LBDCG que lograron una RC con quimioterapia de inducción, 35 pacientes recayeron, y solo el 6 % de estas recaídas se detectaron mediante seguimiento tomográfico en pacientes asintomáticos; el 86 % de los casos de recaída desarrollaron nuevos síntomas o signos de la misma ⁽³⁹⁸⁾. Por lo tanto, los investigadores concluyeron que la vigilancia de rutina con tomografías computarizadas tenía un valor limitado en la detección de recaídas tempranas en pacientes con respuesta completa después de la terapia de inducción. En un estudio retrospectivo que evaluó el uso de imágenes de vigilancia en 108 pacientes con linfoma agresivo recidivante que tuvieron una RC a la quimioterapia inicial, el 20 % de las recaídas se detectaron mediante imágenes en pacientes asintomáticos ⁽³⁹⁹⁾. En el 80% restante de los casos, la recaída se identificó mediante signos y/o síntomas clínicos. Además, era más probable que los casos de recaída detectados por imágenes representaran una población de pacientes con enfermedad de bajo riesgo según el IPI ajustado por edad en el momento de la recaída ⁽³⁹⁹⁾. Por lo expuesto, las imágenes de rutina durante la remisión pueden ayudar a identificar a los pacientes con una enfermedad más limitada en el momento de la recaída, pero no se ha demostrado que mejoren el resultado final ⁽³⁵¹⁾.

En un estudio prospectivo que evaluó el papel de las exploraciones PET (a los 6, 12, 18 y 24 meses después de completar la terapia de inducción) en pacientes con respuesta completa después de la terapia de inducción para linfomas, se encontró

que la vigilancia mediante exploraciones PET es útil para detectar recaída temprana ⁽⁴⁰⁰⁾. Entre la cohorte de pacientes con linfomas agresivos en este estudio (n=183), las exploraciones PET de seguimiento detectaron recaídas verdaderas en el 10 % de los pacientes a los 6 meses, el 5 % a los 12 meses y el 11 % a los 18 meses; la tasa de resultados falsos positivos fue baja, del 1 % (incluidas las cohortes de pacientes con LNH indolente y agresivo) ⁽⁴⁰⁰⁾. Se obtuvieron exploraciones PET no concluyentes en el 4 % de los pacientes (8 de 183), 6 de ellos habían confirmado una recaída según la evaluación de la biopsia. En un estudio retrospectivo que evaluó el uso de PET/CT de seguimiento en 75 pacientes con LBDCG que lograron una respuesta completa después de la terapia de inducción, el PET/CT de seguimiento detectó recaída en 27 pacientes, de los cuales 23 pacientes tenían una recaída confirmada basada en la evaluación de la biopsia; por lo tanto, el valor predictivo positivo de la PET/TC para detectar recaídas fue de 0,85 ⁽⁴⁰¹⁾. En este estudio, la edad del paciente (>60 años) y la presencia de signos clínicos de recaída fueron predictores significativos de recaída de la enfermedad.

Los datos de estudios retrospectivos más recientes también sugieren que la vigilancia de rutina con PET o TC tiene una utilidad limitada en la detección de recaídas en la mayoría de los pacientes con LBDCG (402-404). Un estudio que comparó el rendimiento del PET de vigilancia en pacientes con LBDCG tratados con CHOP solo frente a R-CHOP, encontró resultados falsos positivos más altos en pacientes tratados con R-CHOP (77 % frente a 26 %; $P < 0,001$) ⁽⁴⁰²⁾. Otro estudio informó un valor predictivo positivo del 56 % para vigilancia PET/CT en pacientes con una puntuación IPI <3 en comparación con el 80 % de los pacientes con una puntuación IPI ≥ 3 , lo que sugiere que el PET/TC de vigilancia tiene un papel muy limitado en la mayoría de los pacientes con respuesta completa después de la terapia primaria ⁽⁴⁰³⁾. Otro estudio multicéntrico evaluó la utilidad de las exploraciones de vigilancia en dos cohortes independientes prospectivamente reclutadas de pacientes con LBDCG tratados con quimioinmunoterapia basada en antraciclinas ⁽⁴⁰⁴⁾. En una cohorte (n = 680; 552 pacientes ingresaron en observación posterior al tratamiento), las exploraciones de vigilancia posteriores al tratamiento detectaron recaídas de LBDCG antes de las manifestaciones clínicas solo en el 2 % de los pacientes durante una visita de seguimiento planificada. En otra cohorte (n = 261; 222 pacientes entraron en observación posterior al tratamiento), las imágenes de vigilancia detectaron una recaída asintomática solo en el 2 % de los pacientes. Un estudio poblacional de pacientes de los registros de linfoma de Dinamarca y Suecia también mostró que la estrategia de vigilancia basada en imágenes no tuvo impacto en la sobrevida de los pacientes con LBDCG en la primera remisión completa ⁽⁴⁰⁵⁾.

Una investigación retrospectiva y multicéntrica evaluó la sobrevida libre de eventos a los 24 meses en dos cohortes independientes reclutadas prospectivamente de 767 pacientes con LBDCG tratados con quimioinmunoterapia basada en

antraciclinas ⁽⁴⁰⁶⁾. Los pacientes que alcanzaron sobrevida de eventos a los 24 meses tuvieron una SG equivalente a la de la población general de la misma edad y sexo ($P = 0,25$). Esto también se confirmó en otro conjunto de datos que incluía 820 pacientes de un programa GELA LNH2003B y el registro hospitalario en Francia ($p = 0,71$). Estos datos indican que la sobrevida libre de eventos a los 24 meses debería ser útil para desarrollar estrategias para la vigilancia posterior a la terapia, el asesoramiento del paciente y como punto final en estudios clínicos para pacientes con LBDCG ⁽³⁵¹⁾.

En ausencia de evidencia que demuestre un mejor resultado que favorezca la vigilancia por imágenes de rutina para la detección de recaídas, las pautas de NCCN no recomiendan el uso de PET o TC para la vigilancia de rutina para pacientes con enfermedad en estadio I-II que han logrado una RC para la terapia inicial. Para los pacientes con enfermedad en estadio III-IV que logran la remisión a la terapia inicial, las pautas de NCCN recomiendan tomografías computarizadas no más de una vez cada 6 meses hasta 2 años después de completar el tratamiento, sin imágenes de vigilancia de rutina en curso después de ese tiempo, a menos que sea necesario. Cuando se realizan imágenes de vigilancia, se prefiere la tomografía computarizada Vs PET/CT para la mayoría de los pacientes. El PET/CT puede ser preferible para pacientes con presentaciones principalmente óseas, con la advertencia de que la remodelación ósea también puede ser ávida de FDG, por lo que se recomienda una biopsia para los sitios positivos de PET antes de instituir una segunda línea terapia ⁽³⁵¹⁾.

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, con fase analítica y de temporalidad retrospectivo, con el objetivo de determinar la sobrevida de los pacientes con linfoma B difuso de célula grande con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6 en una institución de tercer nivel de la ciudad de Neiva, realizado de la siguiente forma:

Se solicitó a la coordinación de sistemas de información del Hospital Universitario de Neiva, el acceso a las historias clínicas de los pacientes con los códigos CIE-10, correspondientes a linfoma (C820 -C821 - C822 – C827 – C829 – C830 – C831 – C832 – C833 – C834 – C835 –C836 -C838 -C851 - C859), atendidos entre el 01/01/2014 al 01/09/2022

Se revisaron todos los registros entregados por el departamento de sistemas y seleccionaron aquellas historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6.

Se extrajo la información correspondiente a las variables sociodemográficas, características clínicas, paraclínicas y de pronóstico, las cuales fueron incluidas en una base de datos en Excel (Microsoft office 2019), desde donde fueron exportados los datos para su respectivo análisis.

Para establecer la sobrevida de los pacientes, se solicitó al departamento de estadísticas vitales de la secretaría de salud la fecha de defunción de los pacientes que para el momento en que se realizó el análisis, habían fallecido. Para los pacientes que permanecían vivos o sin progresión al final del estudio se tomó la fecha de último seguimiento.

6.2 PERIODO DE ESTUDIO

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de linfoma B difuso de célula grande con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo comprendido

entre el 01/07/2014 al 31/07/2022. Este proyecto inició en el mes de junio del año 2022 y finalizó el mes de septiembre del año 2023.

6.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6 diagnosticados en el periodo de tiempo establecido.

6.3.1 Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años.

Diagnóstico confirmado de linfoma B difuso con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6

Tratamiento de primera línea con protocolo de quimioterapia R- CHOP o R-EPOCH.

6.3.2 Criterios de exclusión:

Pacientes con segunda neoplasia

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50%

Enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal

Elevación de transaminasas dos veces por encima del valor normal

6.3.3 Control de sesgos

Medición: Todos los investigadores que aplicaron la encuesta manejaron los mismos conceptos de las variables a recolectar.

Selección: Para la elección de los sujetos de estudio se emplearon adecuadamente los criterios de inclusión y exclusión a cada historia clínica.

6.3.4 Técnicas y procedimientos para la recolección de la información. La recolección de los datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas y con una encuesta elaborada por los investigadores para ser aplicada a la muestra (Ver Anexo A). La información se recopiló y la almacenó en una matriz creada en Microsoft Excel 2019 para su posterior análisis.

6.3.5 Instrumento de recolección. Teniendo en cuenta las variables definidas y su correspondiente operacionalización, se elaboró un instrumento de recolección de datos.

6.3.6 Codificación y tabulación. Para el adecuado análisis, se operacionalizaron las variables para el análisis respectivo; La información se recopiló en el programa Excel (Microsoft office 2019).

6.3.7 Fuentes de información. La información se obtuvo a partir de fuentes secundarias, con revisión de las historias clínicas. Para establecer la sobrevivencia de los pacientes, se solicitó al departamento de estadísticas vitales de la secretaría de salud la fecha de defunción de los pacientes que para el momento en que se realizó el análisis, habían fallecido (Ver Anexo B).

6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Luego de la recolección de datos, organización, tabulación y codificación de las variables), se realizó el análisis en el programa estadístico RStudio y SPSS V.25.

El análisis en primera instancia fue univariado, en este, para las variables cuantitativas se establecieron medidas de tendencia central y de dispersión; para las variables cualitativas de escala nominal medidas de frecuencia.

Posterior al análisis descriptivo se realizó un análisis inferencial, definiendo en primer lugar la normalidad de las variables cuantitativas, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, de esta forma se determinaron los métodos paramétricos y no paramétricos, para proceder a la realización de métodos de comparación, asociación y correlación entre las variables.

La sobrevida libre de progresión y la sobrevida general se calcularon en meses utilizando la función de supervivencia de Kaplan-Meier. La significancia entre subgrupos se calculó mediante la prueba de rangos logarítmicos.

6.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR O CATEGORÍA	TIPO	NIVEL DE MEDICIÓN	ÍNDICE
Edad	Edad en años cumplidos del paciente	Años	Cuantitativa discreta	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Sexo	sexo	Masculino Femenino	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Porcentaje
Procedencia	Municipio de donde viene el paciente	Municipio de origen del paciente.	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Estadio	Etapas en la que se encuentra la enfermedad	I – IV	Cualitativa	ordinal	Porcentaje
Comorbilidad	Diagnóstico previo de enfermedades crónicas.	Enfermedad renal crónica, VIH, Hepatitis B y C	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Síntomas al ingreso	Manifestación clínica de la enfermedad.	Fiebre, pérdida de peso, diaforesis, otro	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

Tiempo de evolución de los síntomas.	Número de días de evolución de los síntomas	Días	Cuantitativa discreta	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Tiempo al diagnóstico	Número de días desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación histológica del diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de c-MYC y BCL-2 y/o BCL-6	Días	Cuantitativa discreta	Razón	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar
Tiempo al tratamiento	Número de días desde la confirmación histológica del diagnóstico de linfoma B difuso de alto grado hasta el inicio de quimioterapia	Días	Cuantitativa discreta	Razón	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar
Hemograma (Leucocitos, neutrófilos, linfocitos, Hemoglobina plaquetas)	Recuento de células sanguíneas	cantidad de células x 10.3 por mmol/l	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Creatinina sérica	Valor absoluto de creatinina en sangre	cantidad en mg/dl	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar

Deshidro- genasa láctica (LDH)	Deshidro- genasa láctica en sangre	Normal Elevada	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Porcentaje
Bilirrubina	Bilirrubina en sangre	cantidad en gr/dl	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Transami- nasas	Transami- nasas en sangre	Cantidad en U/L	Cuantitativa continua	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Estado funcional (Eastern Cooperative Oncology Group o ECOG	Grado de afectación de las capacidades de la vida diaria del paciente	Puntaje	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje
Compromiso extra- ganglionar (dos o más sitios)	Afectación tumoral de dos o más órganos	Si No	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Porcentaje
Médula ósea positiva	Afectación tumoral de la médula ósea	Si No	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Porcentaje
Índice de pronóstico internacional revisado (R- IPI)	Grupos según la puntuación de pronóstico obtenida a partir de cinco factores (edad, etapa de la enfermedad, compromiso extranodal, estado funcional, nivel	Muy bueno (R-IPI = 0) Bueno (R- IPI = 1-2) Malo (R-IPI = 3-5)	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

	de LDH)				
Sobre-expresión de MYC	Presencia de expresión de proteína MYC por inmunohistoquímica	Expresión de MYC mayor a 40%	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Expresión de BCL-2	Presencia de expresión de BCL-2 inmunohistoquímica	Expresión de BCL2 mayor a 50%	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Expresión de BCL-6	Presencia de expresión de BCL-2 inmunohistoquímica	Expresión de BCL2 mayor a 50%	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Respuesta al tratamiento	Respuesta a los protocolos de quimioterapia	<p>Completa: ausencia de tumor visible por TAC</p> <p>Parcial: disminución de más del 25% del tamaño tumoral por TAC</p> <p>Estable: disminución menor del 25% del tamaño tumoral o aumento de hasta el 20% por TAC</p> <p>Progresión: aumento de</p>	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

		más del 20% del tamaño tumoral por TAC			
Complicaciones asociadas a la quimioterapia	Lesión de órgano secundaria a la quimioterapia	Fiebre Neutropenia Anemia Trombocitopenia Infección Falla cardíaca	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Sobrevida general	Tiempo de vida de los pacientes desde el diagnóstico	meses	Cuantitativa	Tasa	Media, mediana, varianza y desviación estándar
Sobrevida libre de enfermedad	Tiempo de vida de los pacientes desde finalización de la quimioterapia hasta presentar recaída confirmada por histología	meses	Cuantitativa	Tasa	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
Desenlace	Estado del paciente al 25/12/2022	Vivo Muerto	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje

6.6 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO 2022																												
MES/ ACTIVIDAD	JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE			
Semana	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión bibliográfica	x	x	x	x	x	x																						
Elaboración anteproyecto											x	x	x	x	x													
Presentación anteproyecto													x	x	x	x	x											
Recolección de datos																			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AÑO 2023																												
MES/ACTIVIDAD	ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL-MAYO				JUNIO-JULIO				AGOSTO-SEPTIEMBRE				OCTUBRE-NOVIEMBRE			
Semana	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Análisis de datos	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																
Elaboración de informe final																	x	x	x	x	x	x	x	x				
Entrega y presentación																												
																									x	x	x	x

6.7 ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN

6.7.1 Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Institución donde se obtuvo la muestra de los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, tendrán el respectivo reconocimiento dentro de la publicación del artículo de investigación que arroje el presente proyecto.

6.7.2 La Universidad Surcolombiana. Centro de estudios al cual pertenece el investigador principal, y co-investigadores, quienes llevaron a cabo la elaboración del proyecto y su respectivo análisis.

Las instituciones participantes, NO tienen ningún conflicto de interés con la industria farmacéutica o con organizaciones privadas, el propósito de este proyecto es generar conocimiento científico que beneficie a los pacientes y a las diferentes sociedades científicas de la ciudad de Neiva y del Departamento del Huila, como a nivel Nacional.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación es catalogada sin riesgo de acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, considerando que empleará técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos tipo revisión de historias clínicas; tampoco se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. De igual forma, la información extraída de las historias clínicas será manejada de modo que se proteja la confidencialidad de la información, respetando el derecho de los pacientes a que sus nombres y demás datos personales no sean publicados, para ello los investigadores firmaron un acuerdo de confidencialidad que se anexa a este documento.

Los investigadores se acogen a los principios bioéticos de autonomía, confidencialidad, beneficencia y no maleficencia. Se realizará una retroalimentación con los datos encontrados en el estudio a la institución encargada de prestar los servicios de salud y la comunidad científica del área de la salud. El protocolo de investigación fue sometido a evaluación por parte del comité de Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y fue aprobado mediante el acta número 08-008 del 09/08//2022 (Ver anexo C).

8. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 2387 historias de pacientes con los códigos CIE-10 solicitados, atendidos en una institución de tercer nivel del sur de Colombia, entre el 01 de julio del año 2014 y el 31 de julio de 2022. Una vez suprimidos los registros duplicados quedaron 629 historias para revisión; de las cuales, 247 correspondieron a pacientes con linfoma B difuso de células grandes no especificado. Finalmente, en este grupo de 247 historias, se encontraron 37 registros con diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6, de los cuales se excluyeron 3 casos por no cumplir con los criterios de inclusión, para un total de 34 casos analizados.

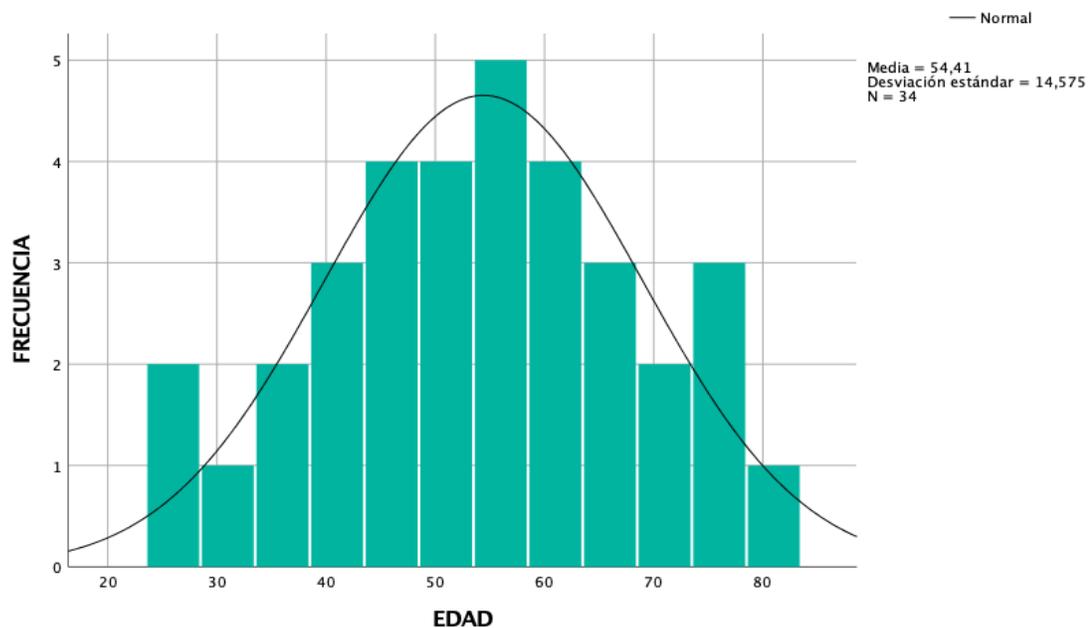
La mayoría fue del sexo masculino (Ver tabla 14) y la media de edad fue de 54,41 años con una desviación estándar de 14,5 (Ver gráfica 3), valor mínimo de 26 años y valor máximo de 81; procedentes de distintos municipios, principalmente de la ciudad de Neiva en el 29,4% de los casos (Ver gráfica 4).

Tabla 14. Características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de linfoma B difuso con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6 atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila).

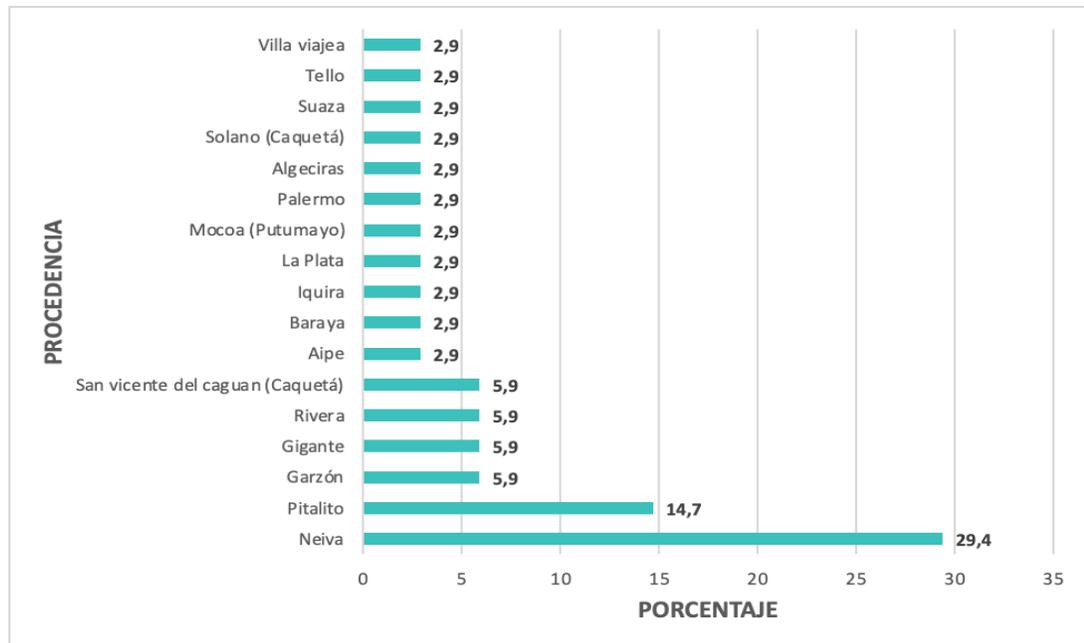
Datos	Total (N= 34)
Edad (años)	
Media, (Desviación estándar)	54,41 (14,5)
Sexo	
Masculino	21 (61,8)
Femenino	13 (38,2)
Seguridad social	
Subsidiado	24 (70,6)
Contributivo	10 (29,4)
Procedencia	
Neiva	10 (29,4)
Pitalito	5 (14,7)
Garzón	2 (5,9)

Gigante	2 (5,9)
Rivera	2 (5,9)
San Vicente del Caguán (Caquetá)	2 (5,9)
Aipe	1 (2,9)
Baraya	1 (2,9)
Iquira	1 (2,9)
La Plata	1 (2,9)
Mocoa (Putumayo)	1 (2,9)
Palermo	1 (2,9)
Algeciras	1 (2,9)
Solano (Caquetá)	1 (2,9)
Suaza	1 (2,9)
Tello	1 (2,9)
Villa viajea	1 (2,9)
Total	34 (100)

Grafica 3. Histograma de la variable edad de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.



Gráfica 4. Distribución según la procedencia de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6



Con respecto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad al momento de la consulta, el 50% de los pacientes cursó con síntomas B, de estos, el más común fue la pérdida de peso en el 44% de los pacientes, seguido de fiebre y diaforesis (Ver tabla 15). La cuantía de la pérdida de peso no se especificó en más de la mitad de los casos, en los demás, esta fue mayor a 10 Kg (Ver tabla 16).

Tabla 15. Distribución de síntomas B de los pacientes con diagnóstico linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

SINTOMAS B AL INGRESO	FRECUENCIA (%)
SI	17 (50)
NO	17 (50)
Pérdida de peso	15 (44,1)
Fiebre	7 (20,6)
Diaforesis	4 (11,8)

Tabla 16. Cuantificación de pérdida de peso de los pacientes con diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

PERDIDA DE PESO	FRECUENCIA (%)
Si	15 (44,1)
No	19 (55,9)
No especificado	9 (26,5)
(10 kg)	3 (8,8)
(14 kg)	1 (2,9)
(20 kg)	1 (2,9)
(26 kg)	1 (2,9)
Total	34 (100)

Además, 94% de los sujetos relacionó otro tipo de síntomas, los más reiterados fueron la presencia de masa y/o dolor en el 73,5%, documentándose compromiso bultoso en el 50% de los casos (Ver tabla 17). La mediana de duración de las manifestaciones fue de 75 días (Ver gráfica 5), RIQ 30-120 (Ver tabla 18), mientras que la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación inmunohistoquímica del diagnóstico de linfoma B difuso linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6 fue de 68 días (RIQ 27-111) (Ver gráfica 6). La estratificación conforme la escala ECOG, ubicó al 70.5% de los pacientes en puntuaciones entre 0-1 y a 23.5% en puntuaciones ≥ 2 . En dos casos no estaba descrito el estado funcional (Ver tabla 19).

Tabla 17. Frecuencia de presentación de otros síntomas en pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

OTROS SINTOMAS	FRECUENCIA (%)
SI	32 (94,1)
NO	2 (5,9)
OTROS SINTOMAS (CUAL)	
Masa y dolor	10 (29,4)
Dolor	9 (26,5)
Masa	6 (17,6)
Diarrea	1 (2,9)
Disnea	1 (2,9)
Dolor y paraparesia	1 (2,9)
Emesis	1 (2,9)
Epistaxis	1 (2,9)
Odinofagia	1 (2,9)
Poliartralgias	1 (2,9)
Total	32 (100)
COMPROMISO BULKY	
SI	17 (50)
NO	17 (50)
Total	34 (100)

Gráfica 5. Mediana de duración de las manifestaciones clínicas de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6 al momento de la consulta.

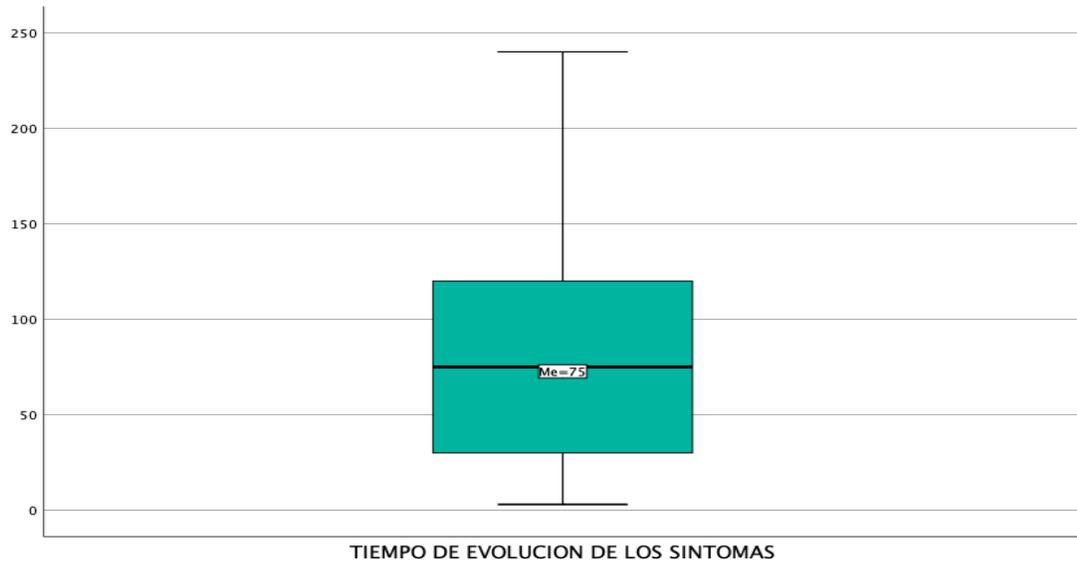


Tabla 18. Medidas de tendencia central y de distribución para las variables edad, tiempo de evolución de los síntomas (días), tiempo de evolución al diagnóstico (días) y tiempo de evolución al tratamiento (días).

Estadísticos	Edad (años)	Tiempo de evolución de los síntomas (días)	Tiempo de evolución al diagnóstico (días)	Tiempo de evolución al tratamiento (días)
Válido	34	34	34	34
Perdidos	0	0	0	0
Media	54,41	79,12	81,41	9,91
95% de intervalo de confianza para la media				
Límite inferior	49,33	60,55	59,63	7,01
Límite superior	59,50	97,68	103,20	12,82
Mediana	54,50	75,00	68,50	9,00
Desviación estándar	14,575	53,204	62,435	8,324
Varianza	212,431	2830,713	3898,068	69,295
Rango	55	237	246	35

Mínimo		26	3	8	0
Máximo		81	240	254	35
Rango intercuartil		20	90	84	12
Percentiles	25	45,25	30,00	27,50	2,00
	50	54,50	75,00	68,50	9,00
	75	64,75	120,00	111,00	14,00

Gráfica 6. Mediana de tiempo al diagnóstico linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.



Tabla 19. Clasificación de los pacientes según la escala ECOG.

ESCALA ECOG	FRECUENCIA (%)
0	1 (2,9)
1	23 (67,6)
2	6 (17,6)
3	2 (5,9)
4	0 (0)
Sin dato	2 (5,8)
Total	34 (100)

52,9% de los pacientes padecía alguna comorbilidad, la más prevalente entre estas fue la hipertensión arterial (32.4%), seguida de la enfermedad renal crónica, ninguno sin superar el estadio 3a (8,8%) y la diabetes mellitus tipo 2 (5,9%). No se identificó hepatitis viral y dos pacientes tenían diagnóstico previo de VIH (Tabla 20).

Tabla 20. Comorbilidades de los pacientes con linfoma B difuso de alto grado.

COMORBILIDADES	FRECUENCIA (%)
Si	16 (47,1)
No	18 (52,9)
ERC	3 (8,8)
VIH	2 (5,9)
Hepatitis B	0
Hepatitis C	0
Otras comorbilidades	
Ninguna	18 (52,9)
Hipertensión arterial	11 (32,4)
Diabetes mellitus	6 (17,6)
Hiperplasia prostática	4 (11,7)
Obesidad	2 (5,8)
Antecedente de cancer de recto y de piel	1 (2,9)
Dislipidemia	1 (2,9)
Hipotiroidismo	3 (8,8)
Cardiopatía isquémica	1 (2,9)

La distribución según el estadio clínico de la enfermedad evidenció pacientes en todas las etapas, desde la IA hasta la IVB, siendo la más frecuente la IIIB (26.5%). Agrupando por estadios, 41.1% de los casos se ubicaron en estadios I y II y el 58.8% restante en estadios III y IV (Ver tabla 21). La infiltración de la médula ósea por linfoma fue evidente en solo 5,9% de los sujetos (Ver tabla 22) y el compromiso extranodal fue validado en 29,4% de los casos, siendo el más reportado el esplénico (Tabla 23).

Tabla 21. Clasificación de los pacientes según el estadio de la enfermedad.

ESTADIO (I,II,III,IV)	FRECUENCIA (%)
IA	1 (2,9)
IB	1 (2,9)
II	3 (8,8)
IIA	3 (8,8)
IIB	6 (17,6)
III	11 (32,4)
IV	4 (11,8)
IVB	5 (14,7)
Total	34 (100)

Tabla 22. Frecuencia de infiltración de la médula ósea por linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

MÉDULA ÓSEA POSITIVA (SI/NO/SIN DATO)	FRECUENCIA (%)
No	25 (73,5)
Sin dato	7 (20,6)
Si	2 (5,9)
Total	34 (100)

Tabla 23. Distribución y tipo de compromiso extranodal por linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

COMPROMISO (IGUAL O MAYOR A 2 SITIOS)	EXTRANODAL	FRECUENCIA (%)
Si		10 (29,4)
No		24 (70,6)
		3 (8,8)
TIPO DE EXTRANODAL	COMPROMISO	
Esplénico, tracto gastrointestinal		3 (30)
Esplénico, médula ósea, tejidos blandos		1 (10)
Esplénico, pulmonar, tracto gastrointestinal		1 (10)
Esplénico, renal		1 (10)
Esplénico, suprarrenal		1 (10)
Pulmonar, genital		1 (10)
Sistema nervioso central, tracto gastrointestinal		1 (10)
Tracto gastrointestinal, médula ósea		1 (10)
Total		34 (100)

Según la calificación pronóstica basada en la escala R-IPI, la puntuación más frecuentemente notificada fue 2 (pronóstico bueno), en el 32.4% de los individuos (Ver tabla 24). La asignación porcentual de acuerdo a los grupos de riesgo fue: 5.9% en el grupo pronóstico muy bueno (R-IPI igual a 0), 55.8% en grupo pronóstico bueno (R-IPI: 1-2) y 32.4% en el grupo pronóstico muy malo (R-IPI: 3-5). En 5.9% de los casos no se determinó el IPI (Ver tabla 25).

Tabla 24. Estratificación de los pacientes según el índice de pronóstico internacional revisado (R-IPI).

R- IPI 0, 1, 2, 3, 4, 5	FRECUENCIA (%)
0	2 (5,9)
1	8 (23,5)
2	11 (32,4)
3	10 (29,4)
4	1 (2,9)
5	0 (0)
Desconocido	2 (5,9)
Total	34 (100)

Tabla 25. Estratificación de los pacientes según los grupos del índice de pronóstico internacional revisado (R-IPI).

GRUPOS R- IPI	FRECUENCIA (%)
Muy bueno (R-IPI 0)	2 (5,9)
Bueno (R-IPI 1-2)	19 (55,8)
Malo (R-IPI 3-5)	11 (32,4)
Desconocido	2 (5,9)
Total	34 (100)

El resultado de inmunohistoquímica mostró expresión de BCL2 en 79.4% de los casos (N=27) y de BCL6 en 82.4% (n=28) (Ver tabla 26). Así, el 38.2% (n=13) cumplió criterio de linfoma doble expresor y 61.7% (n=21) de linfoma triple expresor (Ver tabla 27). 88.4% de los pacientes presentó un Ki 67 por encima de 70% (Ver tabla 28).

Tabla 26. Frecuencia de expresión de proteínas BCL2 y BCL6 en pacientes con linfoma B difuso de células grades.

EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS	FRECUENCIA (%)
Expresión BCL2	
SI	27 (79,4)
NO	7 (20,6)
Expresión BCL6	
SI	28 (82,4)
NO	6 (17,6)
Total	34 (100)

Tabla 27. Clasificación de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes según estado de doble o triple expresión proteica.

CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA	FRECUENCIA (%)
Linfoma doble expresor: MYC/BCL2	6 (17,6)
Linfoma doble expresor MYC/ BCL6	7 (20,6)
Linfoma triple expresor	21 (61,8)
Total	34 (100)

Tabla 28. Disposición de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6, según el KI 67%.

KI 67 (%)	FRECUENCIA (%)
50	2 (5,9)
60	2 (5,9)
70	4 (11,8)
80	11 (32,4)
90	11 (32,4)
100	4 (11,8)
Total	34 (100)

Se analizaron las variables paraclínicas, clasificadas como cuantitativas y previa realización de pruebas de normalidad (ver tabla 29) para establecer la distribución de cada una de ellas (ver tabla 30). De esta forma, se determinó una mediana de leucocitos de 7.420 células por mm³ (ver gráfica 7), (RIQ: 6.320 – 9.172), para los neutrófilos de 5.270 células por mm³ (ver gráfica 8), (RIQ: 3.297– 6.587), linfocitos de 1.575 células por mm³ (ver gráfica 9), (RIQ 912 – 2.497), hemoglobina de 12 gr/dl (RIQ: 10,4-13,8) con media de 12.25 y un recuento plaquetario 289.500 (RIQ: 233.750 – 372.500) (ver tabla 31). En 44.1% de los pacientes se identificó anemia, en este grupo de pacientes la media de VCM fue de 84.25 con una desviación estándar de 6.13 (ver tabla 32)

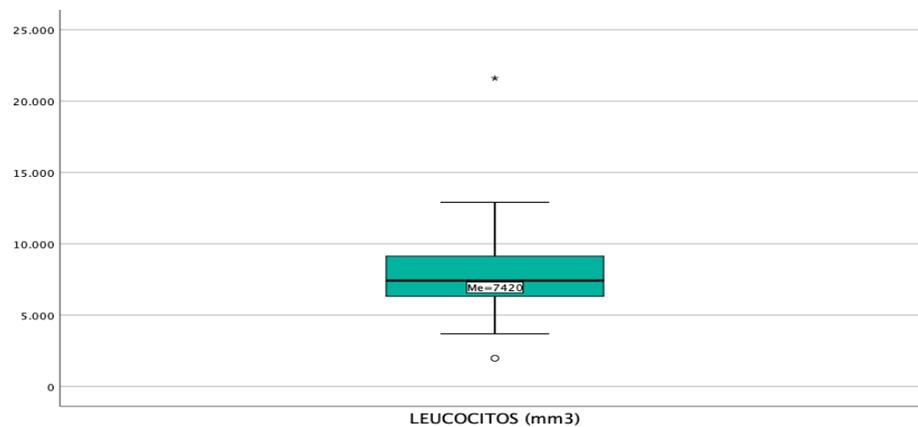
Tabla 29. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas.

PRUEBAS DE NORMALIDAD	DE	KOLMOGOROV-SMIRNOV			SHAPIRO-WILK		
		ESTADÍSTICO	GL	SIG.	ESTADÍSTICO	GL	SIG.
Edad (años)		0,01	34	0,200*	0,977	34	0,682
Tiempo de evolución de los síntomas (días).		0,154	34	0,039	0,934	34	0,042
Tiempo de evolución al diagnóstico(días).		0,120	34	0,200*	0,916	34	0,013
Tiempo de evolución al tratamiento (días).		0,117	34	0,200*	0,899	34	0,004
Leucocitos		0,180	34	0,007	0,849	34	0,000
Linfocitos		0,185	34	0,005	0,839	34	0,000
Neutrofilos		0,099	34	0,200*	0,936	34	0,048
Hb		0,075	34	0,200*	0,966	34	0,360
Vcm		0,127	15	0,200*	0,979	15	0,964
Plaquetas		0,417	15	0,000	0,419	15	0,000
BUN		0,126	28	0,200*	0,868	28	0,002
CREAT		0,093	28	0,200*	0,962	28	0,380
LDH		0,212	28	0,002	0,783	28	0,000
BT		0,238	26	0,001	0,816	26	0,000
BD		0,210	26	0,004	0,812	26	0,000
BI		0,259	26	0,000	0,555	26	0,000
ALT		0,212	26	0,004	0,864	26	0,003
AST		0,239	26	0,001	0,543	26	0,000
Sobrevida (meses)	general	0,180	28	0,021	0,908	28	0,018
Sobrevida libre de enfermedad (meses)	de	0,217	28	0,002	0,795	28	0,000

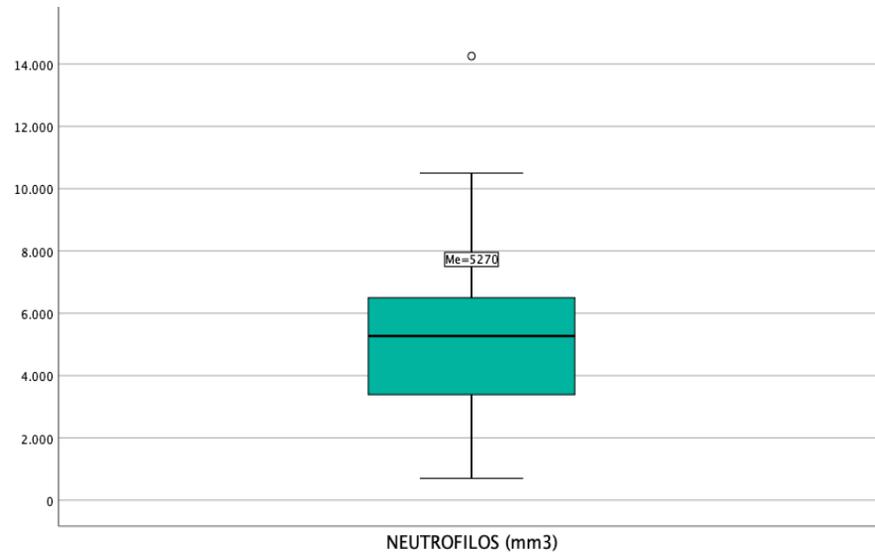
Tabla 30. Descriptivos de las variables leucocitos, neutrófilos y linfocitos.

ESTADÍSTICOS		LEUCOCITOS	LINFOCITOS	NEUTRÓFILOS
Válido		34	34	34
Perdidos		0	0	0
Media		8102,94	1992,00	5156,56
95% de intervalo de confianza	Límite inferior	6910,76	1467,93	4165,76
Para la media	Límite superior	9295,13	2516,07	6147,35
Mediana		7420,00	1575,00	5270,00
Desviación estándar		3416,823	1502,005	62,435
Varianza		11674681,996	2256017,697	8063532,193
Rango		19620	5442	13556
Mínimo		1980	390	700
Máximo		21600	5832	14256
Rango intercuartil		2853	1585	3290
Percentiles	25	6320,00	912,50	3297,50
	50	7420,00	1575,00	5270,00
	75	9172,50	2497,50	6587,50

Gráfica 7. Diagrama de cajas de leucocitos.



Gráfica 8. Diagrama de cajas de neutrófilos.



Gráfica 9. Diagrama de cajas de linfocitos.

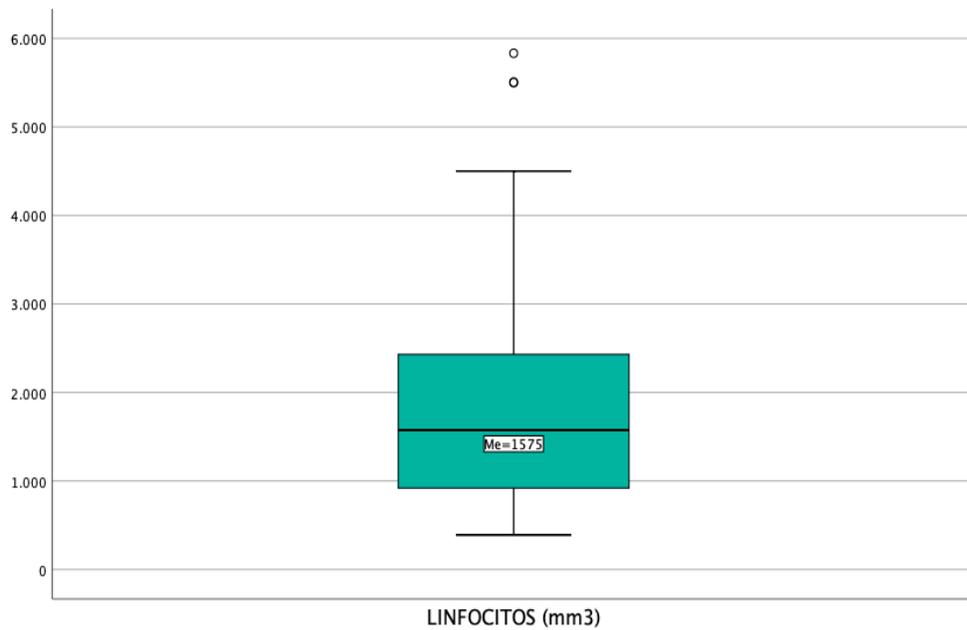


Tabla 31. Estadísticos de las variables hemoglobina, volumen corpuscular medio y plaquetas.

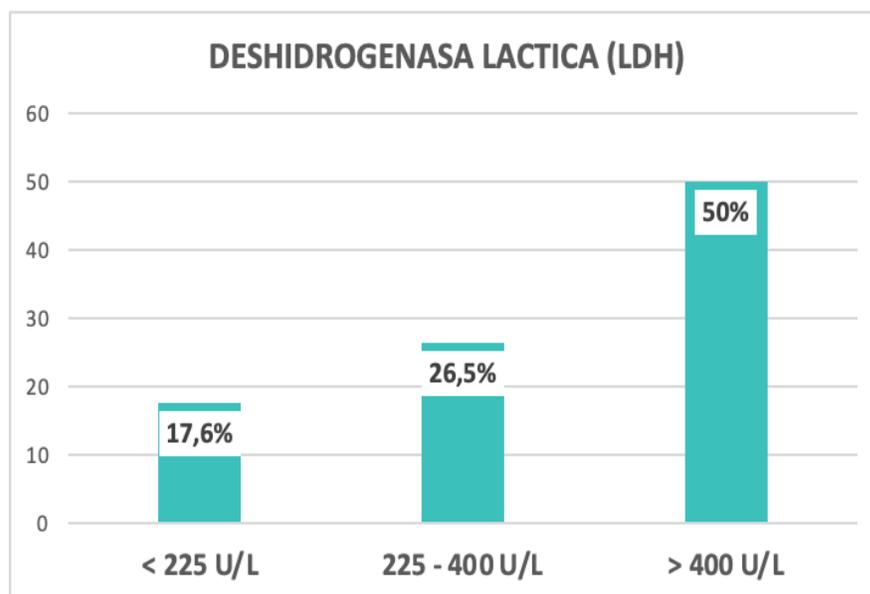
ESTADÍSTICOS	HB	VCM	PLT
Válido	34	15	34
Perdidos	0	19	0
Media	10,253	84,247	497266,67
95% de intervalo de confianza para la media	9,707	80,847	66366,39
Límite inferior	10,799	87,646	928166,94
Límite superior	10,400	85,000	289500
Mediana	2,1886	6,1383	522998,680
Desviación estándar	4,790	37,678	27352761942
Varianza	3,0	23,2	9,590
Rango	8,8	72,8	316400
Mínimo	11,8	96,0	11600
Máximo			328000
Rango intercuartil	1,8	7,0	208000
Percentiles 25	10,475	80,000	233.750,00
50	12,000	85,000	289.500,00
75	13,813	87,000	372.500,00

50% de los pacientes presentaron LDH elevada según el punto de corte institucional de 400 U/L (Ver tabla 32, gráfica 10).

Tabla 32. Distribución según el reporte de la deshidrogenasa láctica (LDH).

DESHIDROGENASA LACTICA (LDH)	FRECUENCIA (%)
No elevada	15 (44,1)
Elevada	17 (50)
Sin dato	2 (5,9%)
< 225 U/L	6 (17,6)
225 - 400 U/L	9 (26,5)
> 400 U/L	17 (50)
Sin dato	2 (5,9%)
Total	34 (100)

Gráfica 10. Distribución según los niveles de LDH de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6



En lo relacionado con la función renal, la mediana de nitrógeno ureico fue de 14 mg/dl (ver gráfica 11) (RIQ: 11,15-17,3) y para la creatinina sérica 0,8 mg / dl (RIQ: 0,645-0,975) (Ver tabla 33), con media de 0.8 (ver gráfica 12).

Gráfica 11. Diagrama de cajas de la variable BUN.

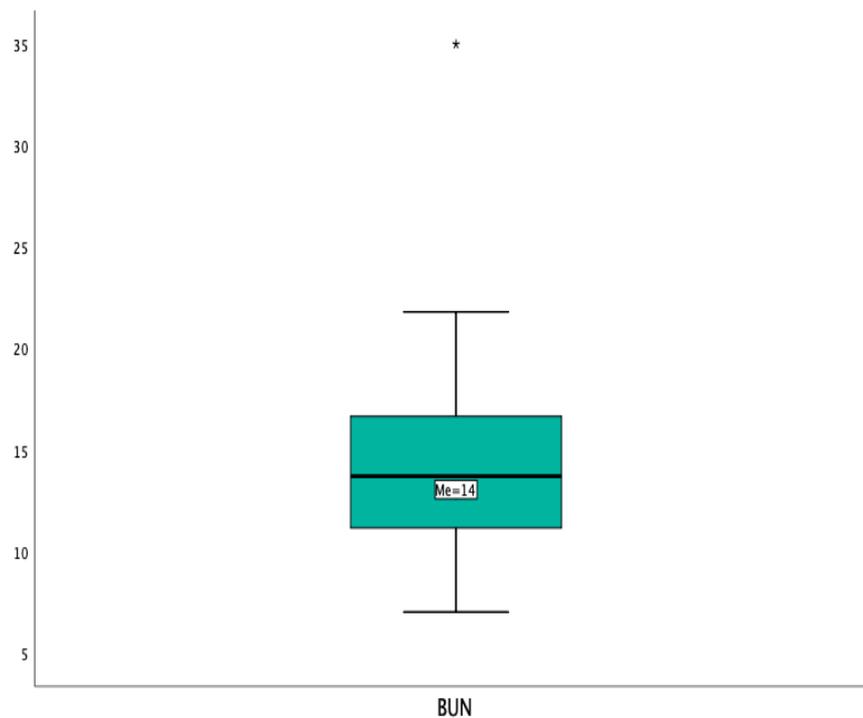
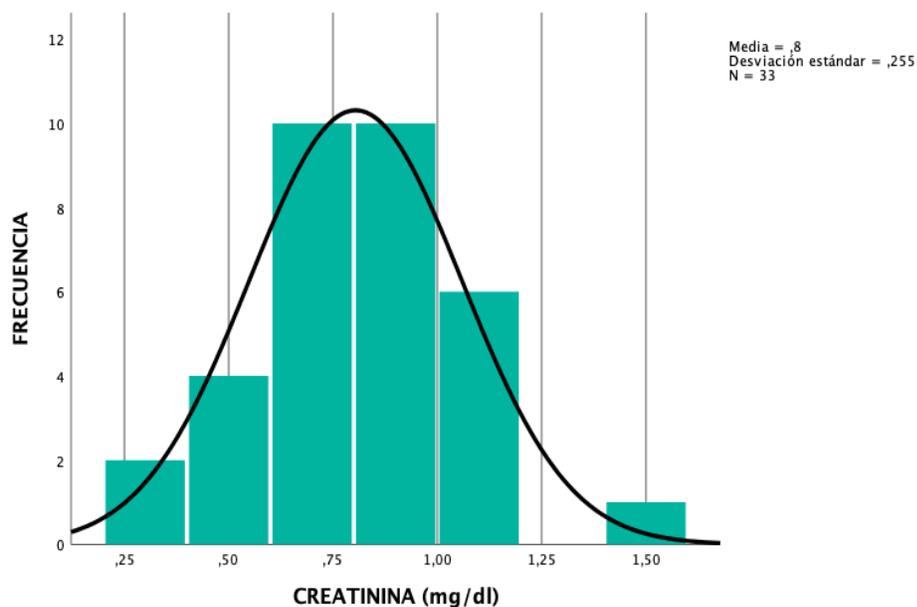


Tabla 33. Estadísticos de las variables BUN, creatinina y LDH.

ESTADÍSTICOS	BUN	CREAT	LDH
Válido	29	33	32
Perdidos	5	1	2
Media	14,794	,804	660,03
95% de intervalo de confianza	12,315	0,700	470,45
Para la media	16,707	0,901	974,55
Límite inferior	14,000	0,800	410,00
Límite superior	5,7673	,2553	630,163
Mediana	33,262	,065	397105,560
Desviación estándar			
Varianza			

Rango		28,0	1,2	2913
Mínimo		7,0	,3	128
Máximo		35,0	1,5	3041
Rango intercuartil		6,3	0,3	785
Percentiles	25	11,150	,645	227,83
	50	14,000	,800	410,00
	75	17,300	,975	878,00

Gráfica 12. Media de creatinina sérica.



En lo que respecta al perfil de bioquímica hepática, la mediana de bilirrubina total fue 0,42 (RIQ: 0,27-0,82), de bilirrubina indirecta 0,22 (RIQ: 0,13-0,38) e indirecta 0,2 (RIQ: 0,12-0,3). La mediana de ALT fue 26,1 (RIQ: 16,1-52,22) y de AST 24,1 (RIQ: 20,5-40,22) (ver tabla 34).

Tabla 34. Descriptivos de las variables bilirrubinas y transaminasas.

ESTADÍSTICOS	BT	BD	BI	ALT	AST
Válido	30	27	26	30	30
Perdidos	4	7	8	4	4
Media	0,5510	0,2844	0,2596	34,987	34,483
95% de intervalo de confianza	0,4072	0,1969	0,1537	26,513	22,476
Para la media	0,7221	0,3800	0,3655	46,941	49,932
Límite inferior	0,4150	0,2200	0,2000	26,100	24,100
Límite superior	0,38166	0,22327	0,26217	24,2050	32,1023
Mediana	0,146	0,050	0,069	585,880	1030,557
Desviación estándar	1,31	0,98	1,34	87,0	178,6
Varianza	0,18	0,07	0,09	10,0	11,1
Rango	1,49	1,05	1,43	97,0	189,7
Mínimo				43,2	20,2
Máximo	0,54	0,27	0,18		
Rango intercuartil	0,2700	0,1300	0,1275	16,175	20,450
Percentiles 25	0,4150	0,2200	0,2000	26,100	24,100
50	0,8225	0,3800	0,3050	52,225	40,225
75					

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue valorada en 79,4% de los pacientes (n=27), sin identificar reducción de la misma en ningún caso (ver tabla 35)

Tabla 35. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

FEVI	FRECUENCIA (%)
Sin dato	7 (20,6)
55	3 (8,8)
56	3 (8,8)
57	1 (2,9)
58	1 (2,9)
59	2 (5,9)
60	15 (44,1)
63	1 (2,9)
65	1 (2,9)
Total	34 (100)

Confirmado el diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6, la mediana de tiempo para el inicio de tratamiento fue de 9 días (RIQ: 2-14) (ver gráfica 13). 58,8% de los pacientes recibieron en primera línea esquema de quimioterapia EPOCH y 41,2% protocolo R-CHOP (ver tabla 36). 11,8% (n=4) de los pacientes a quienes se le inició tratamiento a base de R-CHOP, recibieron posteriormente R-EPOCH, el mismo porcentaje de pacientes con esquema R-EPOCH fue rotado a R-CHOP (ver tabla 36). Por otra parte, 23,5% de los pacientes requirió tratamiento de segunda o tercera línea y 17,6% recibió terapia de consolidación (ver tabla 37).

Gráfica 13. Diagrama de cajas del tiempo de evolución al tratamiento.

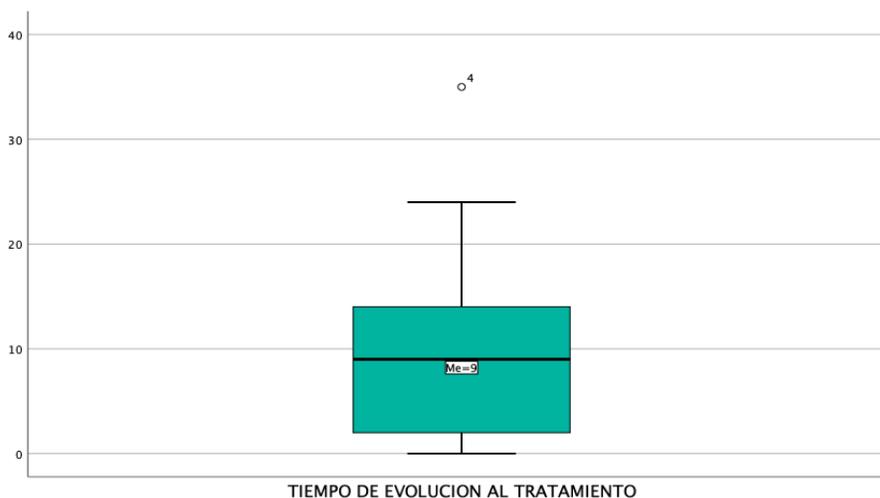


Tabla 36. Tipo de quimioterapia de primera línea recibida por los pacientes linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA	FRECUENCIA (%)
R-EPOCH	20 (58,8)
R-CHOP	14 (41,2)
Cambio esquema R-EPOCH	
Si	4 (11,8)
No	10 (29,4)
Cambio esquema R-CHOP	
Si	4 (11,8)
No	16 (47,1)
Total	34 (100)

Tabla 37. Frecuencia de requerimiento de terapia de segunda o tercera línea de tratamiento o de terapia de consolidación.

QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA O TERCERA LÍNEA	FRECUENCIA (%)
Si	8 (23,5)
No	26 (76,5)
Terapia de consolidación	
Si	6 (17,6)
No	27 (79,4)
Sin dato	1 (2,9)
Total	34 (100)

En lo concerniente a la respuesta a la quimioterapia de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6, se confirmó respuesta completa en el 52,9% de los casos, en 35,3% hubo progresión de la enfermedad, mientras que en el 11,8% restante el comportamiento fue desconocido (ver tabla 38). Las razones por las cuales no se disponía de la información requerida fueron el fallecimiento, pacientes que recibieron un primer ciclo intrahospitalario y continuaron los siguientes ciclos en otra institución.

Tabla 38. Respuesta a la quimioterapia de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO	FRECUENCIA (%)
Completa	18 (52,9)
Progresión	12 (35,3)
Desconocido	4 (11,8)
Total	34 (100)

Referente a la sobrevida general, la mediana fue de 23,4 meses (ver gráfica 14), (RIQ: 6,8-29,2) (ver tabla 39), en tanto que la mediana de sobrevida libre de enfermedad fue de 13 meses (ver gráfica 15), (RIQ: 0-18) (ver tabla 39).

Gráfica 14. Diagrama de cajas de la sobrevida general.

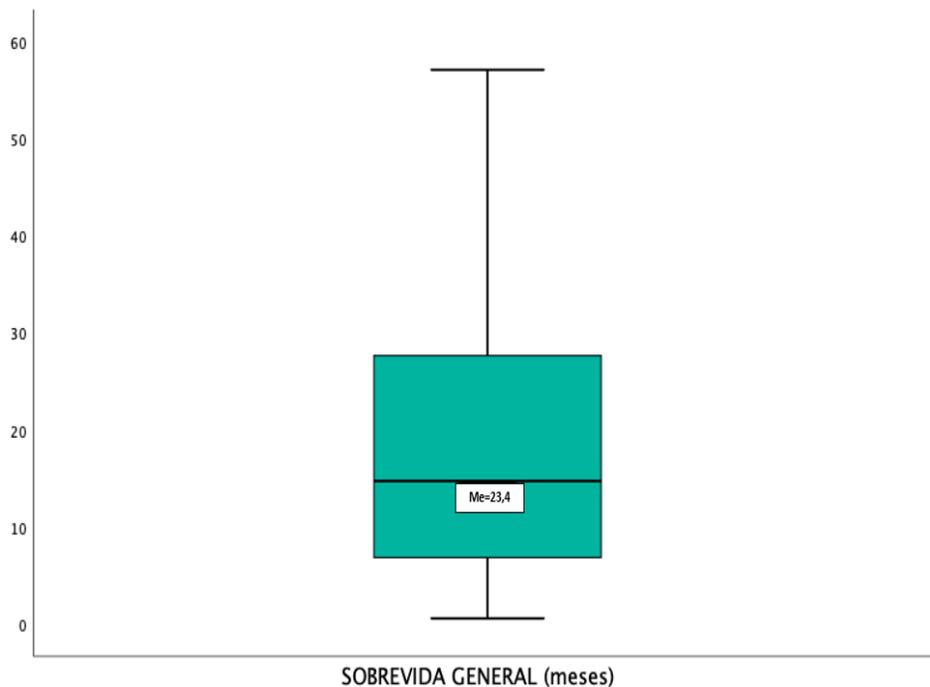
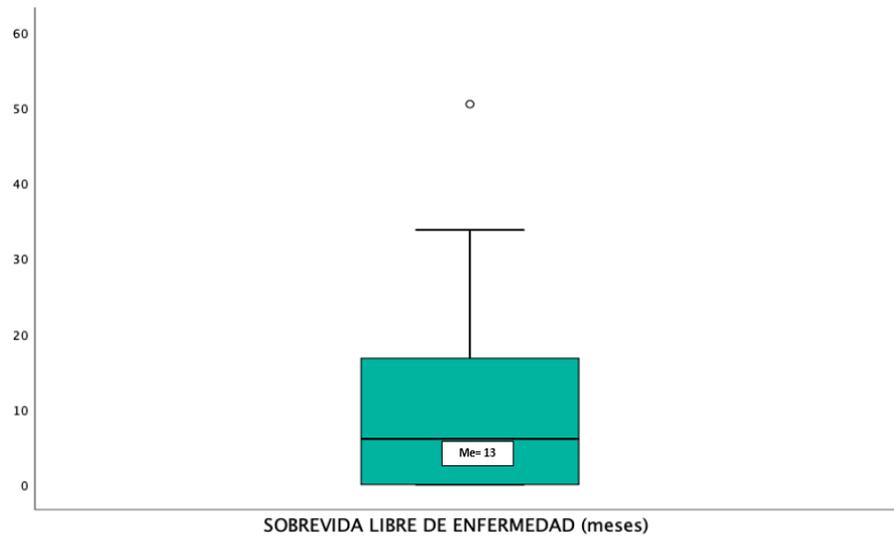


Tabla 39. Estadísticos de las variables sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad.

ESTADÍSTICOS		SOBREVIDA A GENERAL (MESES)	SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (MESES)
Válido		34	28
Perdidos		0	6
Media		18,5203	10,0879
95% de intervalo de confianza Para la media	Límite inferior	12,4778	5,0810
	Límite superior	24,2501	15,0947
Mediana		23,4	13
Desviación estándar		14,86580	12,91229
Varianza		220,992	166,727
Rango		56,56	50,50
Mínimo		0,57	0,00
Máximo		57,13	50,50
Rango intercuartil		21,47	18,03
Percentiles	25	6,8900	0,0000
	50	14,7350	6,0500
	75	29,2175	18,0250

Gráfica 15. Diagrama de cajas de la sobrevida libre de enfermedad.



De los 34 pacientes evaluados, el 73,5% presentó alguna complicación derivada del manejo quimioterapéutico, en un 17,6% no documentaron imprevistos y en 8,8% se desconoce si hubo alguna eventualidad. De las complicaciones evaluadas, la más frecuente fue la presentación de algún tipo de infección, seguida de neutropenia (2 pacientes tratados con R-EPOCH y 3 pacientes con R-CHOP) y trombocitopenia (1 paciente tratado con R-EPOCH-R y 1 con R-CHOP), en porcentajes menores (Ver tabla 40). En la tabla 40 se especifica la frecuencia de complicaciones infecciosas según el tipo de quimioterapia recibida. Otras complicaciones incluyeron: mucositis en un paciente tratado con R-CHOP, síndrome de lisis tumoral en un paciente tratado con R-EPOCH y accidente isquémico transitorio en un paciente tratado con R-EPOCH. No se documentaron eventos cardíacos. Ninguno de los pacientes falleció a consecuencia de la quimioterapia. Ningún paciente desarrollo neoplasia maligna secundaria.

Tabla 40. Complicaciones en los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobre expresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

COMPLICACIONES	FRECUENCIA (%)
Si	25 (73,5)
No	6 (17,6)
Desconocido	3 (8,8)
Total	34 (100)
Tipo de complicaciones	
Infección	20 (58,8)
Neutropenia	5 (14,7)
Trombocitopenia	2 (5,8)

Tabla 41. Presentación de complicaciones infecciosas según el tipo de quimioterapia recibida.

TIPO DE QUIMIOTERAPIA	TOTAL, CICLOS	NÚMERO DE CICLOS CON COMPLICACIÓN INFECCIOSA (%)
R-EPOCH	82	14 (17%)
R-CHOP	82	13 (15,8%)
Total	164	27 (32,8)

Para diciembre/2022, el 67.6% de los pacientes estaban vivos y el 32.4% restante había fallecido (Ver Tabla 42, gráfica 16).

De acuerdo al esquema quimioterapéutico, 47% y 20.5% de los pacientes tratados con R-EPOCH y R-CHOP estaban vivos respectivamente (Ver tabla 43)

Tabla 42. Desenlace de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

DESENLACE	FRECUENCIA (%)
Vivo	23 (67,6)
Fallecido	11 (32,4)
Total	34 (100)

Gráfica 16. Desenlace de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6.

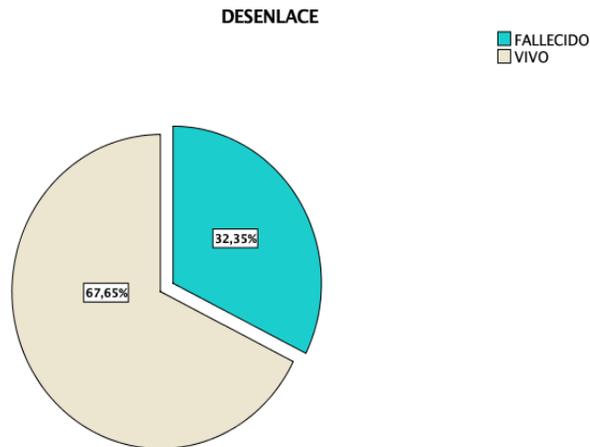


Tabla 43. Desenlace de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de MYC y BCL2 y/o BCL6 de acuerdo al tipo de quimioterapia recibida.

DESENLACE	R-EPOCH	R-CHOP	TOTAL
Vivo	16 (47%)	7 (20,5%)	23 (67,5%)
Fallecido	2 (5,8%)	9 (26,4%)	11 (32,2%)
Total	18 (52,9%)	16 (46,9%)	34 (100%)

Se analizó la respuesta al tratamiento quimioterapéutico se acuerdo al sexo, el estadio de la enfermedad, los grupos de riesgo del R-IPI, la clasificación inmunohistoquímica, el tipo de quimioterapia recibida y el desenlace (vivo/fallecido) de los pacientes. Así, la respuesta al tratamiento fue completa en el 52.9% de los pacientes (n=18), de estos el 23.5% fueron mujeres y 29.4% hombres. En 35.3%, se documentó progresión de la enfermedad, siendo más frecuente en el género masculino (20.6%). En 11.8% no estuvo disponible la información sobre la respuesta a la quimioterapia (ver tabla 44). No se estableció un valor de significancia estadística entre la respuesta al tratamiento y el sexo (ver tabla 45).

Tabla 44. Distribución según la respuesta al tratamiento de quimioterapia y el sexo (n=34).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
Completa	8 (23,5%)	10 (29,4%)	18 (52,9%)
Desconocido	0	4 (11,8%)	4 (11,8%)
Progresión	5 (14,7%)	7 (20,6%)	12 (35,3%)
Total	13 (38,2%)	21 (61,8%)	34 (100%)

Tabla 45. Prueba de chi-cuadrado entre la respuesta al tratamiento de quimioterapia y el sexo.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO	CHI-VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado Pearson	de 2,830	2	0,243
Razón verosimilitud	de 4,203	2	0,122
N de casos válidos	34		

La progresión de la enfermedad fue más frecuente en los estadios avanzados que en los estadios I – II (14.6% Vs 20.6%) (ver tabla 46), sin ser estadísticamente significativo (ver tabla 47).

Tabla 46. Distribución según el estadio y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34).

Respuesta al tratamiento de quimioterapia	ESTADIO								TOTAL
	IA	IB	II	IIA	IIB	III	IV	IVB	
Completa	0	1 (2,9%)	1 (2,9%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)	5 (14,7%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)	18 (52,9%)
Desconocido	0	0	1 (2,9%)	0	0	2 (5,9%)	0	1 (2,9%)	4 (11,8%)
Progresión	1 (2,9%)	0	1 (2,9%)	0	3 (8,8%)	4 (11,8%)	0	3 (8,8%)	12 (35,3%)
TOTAL	1 (2,9%)	1 (2,9%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)	6 (17,6%)	11 (32,4%)	4 (11,8%)	5 (14,7%)	34 (100%)

Tabla 47. Prueba de chi-cuadrado entre el estadio y la respuesta al tratamiento de quimioterapia.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO	CHI-VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado Pearson	de 14,118	14	0,441
Razón verosimilitud	de 17,802	14	0,216
N de casos válidos	34		

Hubo una mayor tasa de respuesta completa en los pacientes con grupos R-IPI muy bueno y bueno (32.3%) comparado con los pacientes con R-IPI de mal pronóstico (14.7%) (ver tabla 48), sin valor de p significativo (ver tabla 49).

Tabla 48. Distribución según el R IPI y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA	R-IPI				TOTAL
	DESCONOCIDO	MALO	BUENO	MUY BUENO	
Completa	2 (5,9 %)	5(14,7%)	10 (29,4%)	1 (2,9%)	18(52,9%)
Desconocido	0	2 (5,9 %)	2 (5,9 %)	0	4(11,8%)
Progresión	0	4(11,8%)	7(20,6%)	1(2,9%)	12(35,3%)
TOTAL	2 (5,9 %)	11(32,4%)	19(55,9%)	2 (5,9 %)	34 (100%)

Tabla 49. Prueba de chi-cuadrado entre el R - IPI y la respuesta al tratamiento de quimioterapia.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO	VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado de Pearson	2,682	6	0,848
Razón de verosimilitud	3,620	6	0,728
N de casos válidos	34		

Los pacientes con linfoma triple expresor presentaron con mayor frecuencia progresión de la enfermedad (35.2%) que los pacientes con linfoma doble expresor (11.7%) (ver tabla 50), sin embargo, no se estableció relación estadísticamente significativa entre la clasificación inmunohistoquímica y el tipo de respuesta al manejo quimioterapéutico (ver tabla 51).

Tabla 50. Distribución según Clasificación inmunohistoquímica y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34).

CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA				
RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA	DOBLE EXPRESOR (MYC/BCL2)	DOBLE EXPRESOR (MYC/BCL6)	TRIPLE EXPRESOR	TOTAL
Completa	3 (8,8%)	3 (8,8%)	12 (35,3%)	18 (52,9%)
Desconocido	2 (5,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	4 (11,7%)
Progresión	1 (2,9%)	3 (8,8%)	8 (23,5%)	12 (35,2%)
TOTAL	6 (17,6%)	7 (20,5%)	21 (61,7%)	34(100%)

Tabla 51. Prueba de chi-cuadrado entre el tipo histológico y la respuesta al tratamiento de quimioterapia.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO	CHI-VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado Pearson	de 12,073	12	0,440
Razón verosimilitud	de 11,608	12	0,478
N de casos válidos	34		

De acuerdo al tipo de tratamiento, los pacientes que recibieron R-EPOCH, presentaron mayores tasas de respuesta completa (38.2% Vs 14.7%), mientras que la progresión fue más frecuente en los tratados con R-CHOP (23.5% Vs 11.8%) (ver tabla 52), estableciendo un valor de significancia estadística entre la respuesta al tratamiento y el tipo de quimioterapia ($p = 0.033$) (ver tabla 53).

Tabla 52. Distribución según el tipo de quimioterapia y la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34).

TIPO DE QUIMIOTERAPIA			
RESPUESTA	R-EPOCH	RCHOP	TOTAL
Completa	13 (38,2%)	5 (14,7%)	18 (52,9%)
Desconocido	3 (8,8%)	1(2,9%)	4 (11,8%)
Progresión	4 (11,8%)	8 (23,5%)	12 (35,3%)
TOTAL	20 (58,8%)	14 (41,2%)	34 (100%)

Tabla 53. Prueba de chi-cuadrado entre el tipo de quimioterapia y la respuesta al tratamiento de quimioterapia.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO	CHI-VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado de Pearson	4,985	2	0,033
Razón de verosimilitud	5,024	2	0,081
N de casos válidos	34		

La sobrevida general de los pacientes también fue mayor en los que lograron una respuesta completa a la quimioterapia, así, del 52.9% de los pacientes que lograron respuesta completa, 50% seguía con vida para el momento del análisis, mientras que en el grupo de individuos que presentaron progresión, solo el 11.8% (n=4) continuaban con vida (ver tabla 54), siendo estadísticamente significativo (p. 0.002) (ver tabla 55).

Tabla 54. Distribución del desenlace de los pacientes según la respuesta al tratamiento de quimioterapia (n=34).

DESENLACE			
RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA	FALLECIDO	VIVO	TOTAL
Completa	1 (2,9%)	17 (50,0%)	18 (52,9%)
Desconocido	2 (5,9%)	2 (5,9%)	4 (11,8%)
Progresión	8 (23,5%)	4 (11,8%)	12 (35,3%)
Total	11 (32,4%)	23 (67,6%)	34 (100%)

Tabla 55. Prueba de chi-cuadrado entre el desenlace y la respuesta al tratamiento de quimioterapia.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO	CHI-VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
CHI-CUADRADO PEARSON	12,931	2	0,002
Razón de verosimilitud	14,260	2	0,001
N de casos válidos	34		

Además, se analizó el desenlace (vivo/fallecido) de los pacientes según el sexo, el estadio de la enfermedad, los grupos de riesgo del R-IPI, la clasificación inmunohistoquímica, y el tipo de quimioterapia recibida. Una proporción mayor de hombres fallecieron (20.6% Vs 11.8%) (ver tabla 56), sin tener un valor de p. significativo (ver tabla 57).

Tabla 56. Distribución según el sexo y el desenlace de los pacientes (n=34).

DESENLACE	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
Fallecido	4 (11,8%)	7 (20,6%)	11 (32,4%)
Vivo	9 (26,5%)	14 (41,2%)	23 (67,6%)
Total	13 (38,2%)	21 (61,8%)	34 (100%)

Tabla 57. Prueba de chi-cuadrado entre el sexo y el desenlace de los pacientes.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO		VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado Pearson	de	0,024	1	0,877
Corrección de continuidad	de	0,000	1	1,000
Razón de verosimilitud	de	0,024	1	0,876
Prueba exacta de Fisher	de			
N de casos válidos		34		

Se presentó una mayor proporción de fallecimientos en los pacientes con estadios III-IV de la enfermedad, comparado con estadios tempranos (23.6% Vs 8.8%) (ver tabla 58), estableciendo una relación de significancia estadística entre el estadio y el desenlace fallecimiento (p. 0.028) (ver tabla 59).

Tabla 58. Distribución según el estadio y el desenlace (n=34).

DESENLAC E	Estadio								Total
	IA	IB	II	IIA	IIB	III	IVA	IVB	
FALLECIDO	1 (2,9%)	0	0	0	2 (5,9%)	4 (11,8%)	0	4 (11,8%)	11 (32,4%)
VIVO	0	1 (2,9%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)	4 (11,8%)	7 (20,6%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)	23 (67,6%)
TOTAL	1 (2,9%)	1 (2,9%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)	6 (17,6%)	11 (32,4%)	4 (11,8%)	5 (14,7%)	34 (100%)

Tabla 59. Prueba de chi-cuadrado entre el estadio y el desenlace.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO	CHI-VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado de Pearson	12,622	7	0,028
Razón de verosimilitud	15,743	7	0,028
N de casos válidos	34		

Según el R-IPI, sobrevivieron más pacientes con puntuaciones de pronóstico muy bueno y bueno (41.2%), frente a los casos con R-IPI entre 3-5 (21.9%) (ver tabla 60), sin valor de significancia estadística (ver tabla 61).

Tabla 60. Distribución según el R-IPI y el desenlace (n=34).

DESENLACE	GRUPOS R - IPI				TOTAL
	DESCONOCIDO	MALO	BUENO	MUY BUENO	
Fallecido	0	4 (12,5%)	7(21,9%)	0	11 (34,4%)
Vivo	2 (5,9%)	7(21,9%)	12 (35,3%)	2 (5,9%)	23 (67,6%)
Total	2 (5,9%)	11 (34,4%)	19 (55,9%)	2 (5,9%)	34 (100%)

Tabla 61. Prueba de chi-cuadrado entre el R - IPI y el desenlace.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO	CHI-VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado de Pearson	2,169	3	0,538
Razón de verosimilitud	3,377	3	0,337
N de casos válidos	34		

El mayor porcentaje de pacientes tanto vivos, como fallecidos corresponde a los que presentaron linfoma triple expresor (ver tabla 62), sin diferencias desde el punto de vista estadístico (ver tabla 63).

Tabla 62. Distribución según Clasificación inmunohistoquímica y el desenlace (n=34).

CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA				
DESENLACE	DOBLE EXPRESOR: MYC/BCL2	DOBLE EXPRESO R: MYC/BCL6	TRIPLE EXPRES OR	TOTAL
Fallecido	3 (8,8%)	2 (5,8%)	6 (17,6%)	11 (32,4%)
Vivo	3 (8,8%)	5 (14,7%)	15 (44,1%)	23 (67,6%)
Total	6 (17,6%)	7 (20,5%)	21 (61.7%)	34 (100%)

Tabla 63. Prueba de chi-cuadrado entre la clasificación inmunohistoquímica y el desenlace.

PRUEBAS DE CHI- CUADRADO	CHI- VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado	de 5,290	6	0,507
Pearson			
Razón	de 6,235	6	0,397
verosimilitud			
N de casos válidos	34		

La comparación del desenlace según el tipo de quimioterapia reveló mayor mortalidad en el grupo de pacientes tratados con R-CHOP, frente a los que recibieron R-EPOCH (20.6% Vs 11.8%) (Ver tabla 64), lo cual fue estadísticamente significativo (p. 0.046) (ver tabla 65)

Tabla 64. Distribución según el tipo de tratamiento de quimioterapia y el desenlace de los pacientes (n=34).

DESENLACE	TIPO DE QUIMIOTERAPIA		
	R-EPOCH	RCHOP	TOTAL
Fallecido	4 (11,8%)	7 (20,6%)	11 (32,4%)
Vivo	16 (47,1%)	7 (20,6%)	23 (67,6%)
Total	20 (58,8%)	14 (41,2%)	34 (100%)

Tabla 65. Prueba de chi-cuadrado entre el tipo de tratamiento de quimioterapia y el desenlace de los pacientes.

PRUEBAS DE CHI-CUADRADO	VALOR	DF	SIGNIFICACIÓN ASINTÓTICA (BILATERAL)
Chi-cuadrado Pearson	de 3,387 ^a	1	0,046
Corrección continuidad ^b	de 2,155	1	0,142
Razón verosimilitud	de 3,382	1	0,066
Prueba exacta de Fisher	de		
N de casos válidos	34		

En el análisis de supervivencia, de forma global, los pacientes tuvieron una mediana de sobrevida general de 23.4 meses, con un intervalo de confianza entre 14.2 y 32.58. Al discriminar según el tipo de quimioterapia recibida, los pacientes tratados con esquema R-EPOCH, presentaron una mediana de sobrevida general de 23,4 meses, (IC 16,9 – 29.8 meses), y en los que fueron tratados con protocolo R-CHOP fue de 19,9 meses IC (0 – 54,9 meses) (ver tabla 66), con un valor de significancia estadística mayor a 0,05 ($p=0,069$) (ver tabla 67), lo que plantea que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia dependiente del tipo de quimioterapia (ver gráfica 17).

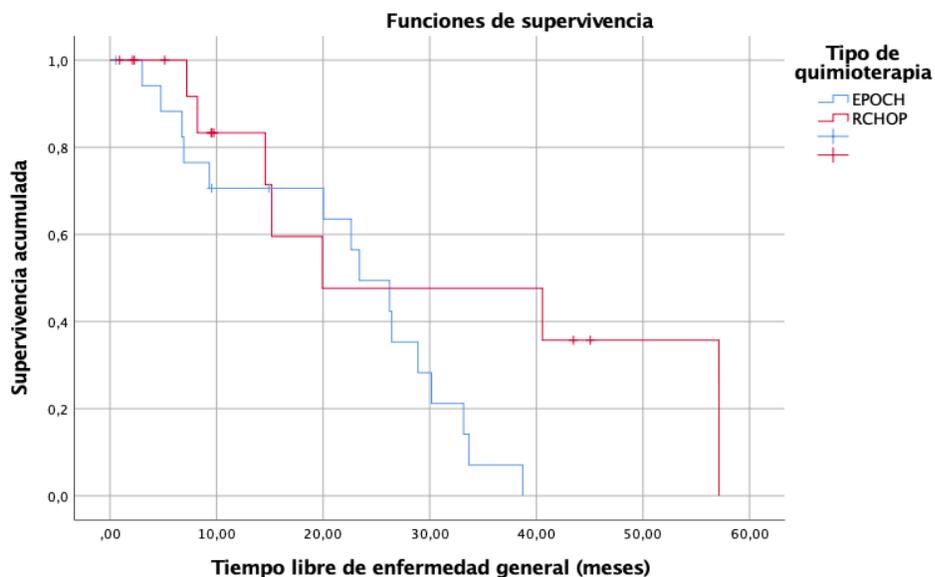
Tabla 66. Medias y medianas para el tiempo de sobrevida general.

MEDIAS Y MEDIANAS PARA EL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA								
Tipo de quimioterapia	MEDIA ^A				MEDIANA			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación n	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
EPOCH	21,815	2,847	16,236	27,395	23,400	3,270	16,990	29,810
RCHOP	32,430	7,294	18,133	46,726	19,930	17,875	0,000	54,965
Global	26,015	3,288	19,571	32,459	23,400	4,685	14,217	32,583

Tabla 67. Prueba de chi-cuadrado para sobrevida general

COMPARACIONES GLOBALES			
CHI-CUADRADO GL SIG.			
Log Rank (Mantel-Cox)	3,315	1	0,069

Gráfica 17. Sobrevida general de acuerdo al tipo de quimioterapia.



En lo que respecta a la sobrevida libre de enfermedad, de forma global, la mediana fue de 13 meses (IC 7.53 – 18.4), y al estratificar de acuerdo al tipo de quimioterapia recibida, los pacientes tratados con esquema R-EPOCH, tuvieron una mediana de sobrevida general de 14,2 meses, (IC 0.0 – 32.1 meses), y en los que fueron tratados con protocolo R-CHOP fue de 11,9 meses IC (8.4 – 15.3 meses) (ver tabla 68), con un valor de significancia estadística mayor a 0,05 ($p=0,675$) (ver tabla 69), lo que plantea que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la sobrevida libre de enfermedad dependiente del tipo de quimioterapia (ver gráfica 18).

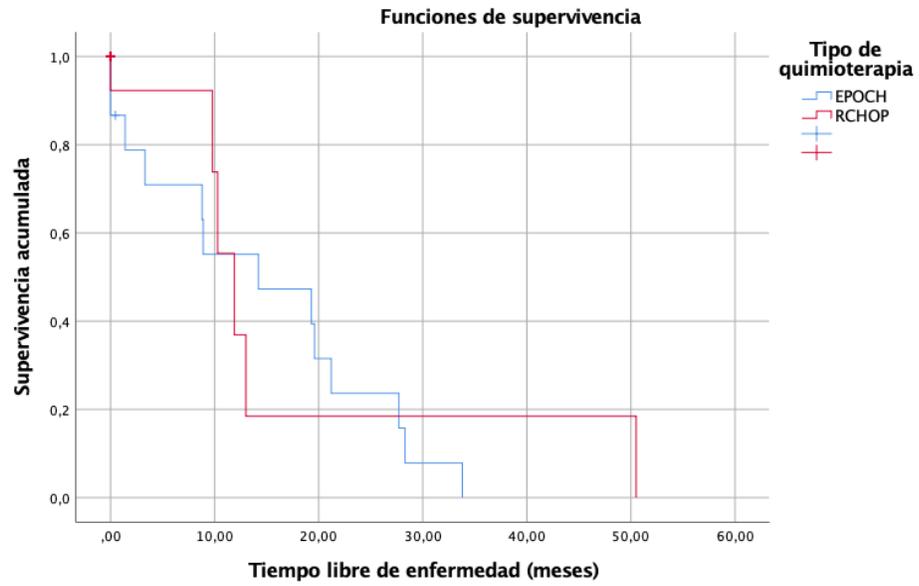
Tabla 68. Medias y medianas para el tiempo de sobrevida libre de enfermedad

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia								
Tipo de quimioterapia	Media ^a	Intervalo de confianza de 95 %			Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Mediana
	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior	n		Límite inferior	Límite superior
EPOCH	14,694	3,158	8,505	20,883	14,200	9,150	0,000	32,135
RCHOP	17,631	7,284	3,353	31,908	11,900	1,771	8,428	15,372
Global	15,737	2,991	9,874	21,599	13,000	2,791	7,530	18,470

Tabla 69. Prueba de chi-cuadrado para sobrevida libre de enfermedad.

COMPARACIONES GLOBALES			
	CHI-CUADRADO	GL	SIG.
Log Rank (Mantel-Cox)	0.176	1	0,675

Gráfica 18. Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo al tipo de quimioterapia.



9. DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) es la neoplasia hematológica maligna más común ⁽⁵⁰⁾. A su vez, el linfoma B difuso de células grandes es el subtipo de LNH más frecuente, de tal forma que representa el 30-40% de la carga global de linfoma ^(12,13) y comprende un grupo heterogéneo de entidades ^(14, 15), de los cuales el linfoma difuso de células B grandes, no especificado (LBDCG NOS), es el más común, comportamiento que es similar en Colombia ⁽³⁸⁾.

Como reflejo de estas distinciones clínicas y biológicas, desde las pautas 2016 de la OMS, se recomienda determinar subconjuntos moleculares de LBDCG ^(5, 6, 7). El mal pronóstico de los pacientes con LBDCG cuyos tumores sobreexpresan MYC o BCL2, o expresan poco BCL6 está bien establecido sobre la base de múltiples estudios que demuestran malos resultados con la quimioinmunoterapia estándar de atención que consiste en rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) ^(9, 10, 11, 26, 28, 45, 46, 47, 48, 49, 59, 76, 131, 136, 407), sin embargo, el uso inicial de R-CHOP versus quimioinmunoterapia de dosis intensificada sigue siendo controvertido debido a la falta de datos claros para guiar la toma de decisiones clínicas ⁽³⁵¹⁾.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, como uno de los principales centros de referencia del Sur del país presta sus servicios a pacientes con linfoma B difuso de células grandes, lo cual propicia la realización de estudios relacionados con esta enfermedad; es así como se recopilieron los datos de 34 pacientes con diagnóstico de LBDCG NOS doble y triple expresor atendidos durante los años 2014 a 2022.

- Características clínicas.

Como se ha señalado previamente en otros estudios ^(211, 212) tanto para el linfoma doble expresor ^(9, 10, 11, 48, 49, 59, 76, 77, 79, 80, 81, 84, 87, 93, 94, 96, 97, 102, 105, 108), como para el triple expresor ^(48, 49, 86), el porcentaje de hombres (61.8%) fue mayor que el de mujeres (38.2%).

La mediana de edad del LBDCG se encuentra entre la sexta y la séptima décadas ^(1, 3, 9, 10, 11, 46, 49, 59, 76, 77, 79, 80, 86, 87, 92, 94, 98, 99, 105, 106, 108, 212, 408). En nuestra muestra fue de 54.41 años con una desviación estándar de 14,5, mostrando que es una enfermedad que también puede ocurrir en adultos más jóvenes ^(47, 48, 81, 84, 85, 93, 96, 97, 100, 102, 211, 409, 411).

En relación a la procedencia, el mayor porcentaje de origen de Neiva, es explicado por tratarse de la ciudad con mayor densidad poblacional, con respecto a los demás municipios tributarios de atención en la institución evaluada.

La presentación con síntomas B es variable según lo registrado en la literatura. Esto puede ser explicado por la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios. En el nuestro, se observó en 50% de los pacientes evaluados, sin embargo, en otras investigaciones de linfoma B con expresión de MYC y BCL2, este porcentaje oscila entre 5.5% y 94.44% (9, 47, 49, 79, 85, 87, 93, 94, 96, 108, 409). Dos estudios registraron la presencia de síntomas B en pacientes con linfoma con expresión de MYC y BCL6, estando presentes en 39 y 81.25% de las muestras estudiadas (49, 96).

El compromiso bultoso se identificó en el 50% de los sujetos, lo cual es similar a lo consignado en el estudio de Qing Ye y colegas tanto para pacientes con linfoma expresor de MYC/BCL2 como de MYC/BCL6 (49). No obstante, existen diferencias con otros análisis de linfoma con expresión dual de MYC/BCL2, como el liderado por Bogyong Han, en el que el compromiso bultoso se reconoció en tan solo el 6.5% de los casos (94), y con otros estudios en que se registró en 22, 23 y 38.8%, empleando un tamaño del tumor de 10, 7.5 y 5 cm respectivamente (79, 9, 99). Estas diferencias pueden estar en relación con el punto límite, considerado para la definición de enfermedad bultosa.

En lo revisado, no encontramos datos en otras investigaciones acerca de la mediana de duración de las manifestaciones hasta el momento de la consulta, del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación inmunohistoquímica de linfoma doble/triple expresor ni del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el tratamiento.

La estratificación conforme a la escala ECOG, ubicó al 23.5% de los pacientes en puntuaciones ≥ 2 , valor muy semejante al reportado por Li-Xu Yan y por Qing Ye (48, 49). En otras publicaciones sobre linfoma con expresión dual de MYC/BCL2 esto se documentó en valores entre 13.6, y 50% de los pacientes (9, 46, 59, 79, 81, 87, 94, 96, 108). En tres estudios reportaron el estado funcional en pacientes con LBDCG con expresión de MYC/BCL6, con calificación ≥ 2 en 20, 23.2 y 43.75% respectivamente (48, 49, 96). En pacientes con LBDCG con patrón de expresión de MYC/BCL2 alto y BCL6 bajo, puntajes ≥ 2 fueron observados en el 20 de los sujetos (48).

En lo referente a las comorbilidades, en esta muestra de pacientes con linfoma doble y triple expresor, fue prevalente la hipertensión arterial (32.4%), seguida de la enfermedad renal crónica (8,8%) y la diabetes mellitus tipo 2 (5,9%), también

descritas en el análisis de Kanta Devi de pacientes con linfoma doble y triple expresor, para el caso de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en 63.8% de los casos ⁽¹⁰⁰⁾. En otro grupo de pacientes colombianos con linfoma doble expresor, las principales comorbilidades fueron las cardiovasculares, seguidas de la enfermedad renal crónica ⁽¹⁰⁸⁾. No identificamos pacientes con hepatitis viral en este estudio ni en los explorados.

La distribución según el estadio clínico mostró que el 41.1% de los casos tenían estadios I-II y 58.8% estadios III-IV, porcentajes iguales a los puntualizados por Sirapat Rungwittayatiwat en un estudio de pacientes con linfoma con estado de doble expresor: MYC/BCL2 ⁽⁹⁹⁾. El predominio de la presentación en estadios avanzados también se ha reseñado en otros estudios con porcentajes distintos ^(9, 46, 49, 81, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 96, 102, 105, 106, 108, 408, 409, 411). En los linfomas con expresión de MYC/BCL6 también se ha señalado preponderancia de los estadios III y IV ^(48, 49, 96), igual que en los triples expresores ^(86, 106).

Se documentó infiltración de la médula ósea por linfoma en menos del 6% de los pacientes. En otras muestras, este valor ha sido cercano al 20 y hasta al 40% ^(81, 87, 94, 96).

El compromiso de dos o más sitios extradonales fue determinado en 29.4% de los pacientes, comparable a lo notificado por Shimin Hu ⁽⁹⁾, aunque también se han reportado valores menores ^(46, 48, 59, 79, 99, 102) y mayores ^(49, 81, 87, 94, 411) a lo encontrado en nuestro estudio. El tipo de afectación extranodal más frecuente fue el esplénico, similar a lo mencionado en un grupo de pacientes del Hospital San José de Bogotá ⁽¹⁰⁸⁾.

En el caso de la LDH, la mitad de los pacientes se presentaron con valores por encima del límite superior normal, compatible a lo informado por Johnson, Yan y Green ^(46, 48, 59). Otros estudios han reportado porcentajes mayores de pacientes con LDH elevada en pacientes con linfoma doble y triple expresor ^(9, 49, 79, 81, 84, 85, 86, 87, 94, 96, 99, 108). Estas diferencias pueden estar en relación con los valores de corte empleados en cada laboratorio.

La gran mayoría de estudios revisados, emplearon IPI para la clasificación pronóstica. En nuestro análisis utilizamos el R-IPI, encontrando que 32.4% de los pacientes fueron calificados con puntuaciones entre 3-5, que son equivalentes a los grupos de riesgo intermedio-alto y alto del IPI. Una proporción similar de sujetos pertenecientes a grupos IPI de alto riesgo, fue reportado por Kelli y colegas y Xia y colegas en muestras de pacientes con linfoma expresor de MYC/BCL2 ^(47, 409) y por

Li-Xu Yan para linfoma doble expresor de MYC/BCL2, MYC BCL6 y linfoma triple expresor ⁽⁴⁸⁾. A pesar de esto, el grueso de los estudios ha notificado cifras mayores de pacientes con puntuaciones de riesgo alto ^(9, 46, 49, 59, 79, 81, 85, 86, 87, 93, 94, 96, 99, 102, 108, 408, 411).

El 44.1% de los pacientes evaluados presentaron anemia. En otra muestra de pacientes con linfoma B difuso de células grandes doble expresor (MYC/BL2) con primario gastrointestinal, este porcentaje fue de 55.5% ⁽⁴⁰⁹⁾.

- Características inmunohistoquímicas.

La proporción de pacientes con linfoma B difuso de células grandes no especificado con expresión de MYC/BCL2 se ha reportado entre 18 y hasta 49.3% ^(9, 10, 11, 46, 48, 49, 59, 76, 77, 79, 85, 87, 97, 107, 108, 131), siendo en nuestro estudio de 17.6%. Por su parte, el linfoma con expresión de MYC/BL6 se ha registrado en rangos aún más amplios (entre 21.7 y 86%) en los estudios revisados ^(48, 49, 84), siendo en el presente análisis de 20.6%. Finalmente, la triple expresión de proteínas en LBDCG oscila entre 12.2% y 40% ^(48, 49, 86), y en la muestra evaluada por nosotros fue de 61.8%. Del mismo modo que en este análisis, Ting y colegas también reportaron una mayor prevalencia de linfoma B difuso de células grandes no especificado triple expresor Vs el linfoma con estado de doble expresión proteica ⁽⁸⁶⁾. En una revisión sistemática y metanálisis de 41 estudios, los valores de corte utilizados de forma variable para la expresión de proteínas MYC y BCL2, la edad de los pacientes incluidos, la raza y la calidad general del estudio, no influyeron significativamente en la proporción de tumores que alcanzan el estado de expresión doble ⁽¹⁰¹⁾.

Concordante con descripciones previas, la mayoría de pacientes presentó un Ki 67 por encima de 70% ^(9, 46, 49, 96, 97, 99, 102, 108), lo cual sugiere una mayor agresividad, como es de esperarse por la biología tumoral ^(26, 211)

- Respuesta al tratamiento.

La respuesta completa en el grupo total, fue documentada en 52,9% de los pacientes. Esto es parcialmente semejante a lo descrito en los estudios de Huang et al., Xia et al., y Teoh et al., con tasas de respuesta completa de 47.6%, 50% y 59.8%, respectivamente ^(87, 409, 85). Aunque, se han informado porcentajes menores de respuesta completa (0%, 33.3%, 35.1%, 44% y 48.2%), en pacientes tratados con R-CHOP ^(49, 86, 106, 408, 410) y con otros esquemas de quimioterapia 39.4% ⁽¹⁰⁸⁾, también en otras evaluaciones, estos valores han sido mejores, como

los reportados 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 %⁽³⁶⁴⁾, o el estudio del grupo francés GELA LNH 98-5 de Coiffier et al., en el que fue de 75 %⁽³⁶³⁾. Así mismo, estudios posteriores, han descrito cifras de respuesta completa más altas, en pacientes tratados con RCHOP (66, 70 y 77%)^(9, 59, 362) y con R-CHOP o R-EPOCH (80%, 80.8% y 87%)^(84, 94, 99). Las diferencias en las tasas de respuesta obtenidas en nuestro análisis, pueden atribuirse a las diversas condiciones socioeconómicas y administrativas en la población colombiana, sumado a las novedades provocadas por la pandemia por SARS CoV-2 durante una parte del periodo del estudio, elementos que pudieron haber repercutido en otros parámetros, como la densidad de la dosis administrada de tratamiento, la disponibilidad para recibir régimen infusional de quimioterapia y por tanto en las tasas de respuesta.

Factores como ECOG 0-2, niveles normales de LDH, estadio I-II, compromiso extraganglionar menor a un sitio e IPI bajo o intermedio, se han asociado significativamente con tasas más altas de respuesta completa en los pacientes con linfoma doble expresor⁽⁹⁹⁾. En nuestro análisis, solo el tipo de quimioterapia alcanzó una relación estadísticamente significativa con la respuesta completa, a favor de DA-EPOCH-R, y aunque en el estudio de Han esta relación no alcanzó significancia estadística en los pacientes tratados con R-EPOCH, si hubo una relación significativa entre los tratados con R-CHOP y tasas de respuesta completa inferiores⁽⁹⁴⁾, mientras que, en las exploraciones de Pedersen, Hardefeldt y Zhan, no hubo diferencias después de la estratificación según el régimen de tratamiento^(84, 381, 411). A pesar de la diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, en la tasa de respuesta completa en los pacientes tratados con DA-EPOCH -R evidenciada en nuestro análisis, estudios previos han mostrado mejores tasas con este esquema, como por el ejemplo, el de Wilson et al., en el que alcanzaron respuesta completa 92% de los pacientes⁽⁸⁹⁾, una cohorte en la que fue de 85% en el grupo de pacientes sin antecedente de manejo previo⁽³⁷⁵⁾, otros dos estudio de fase II de DA-EPOCH-R, con cifras de 94% y 84% de los pacientes respectivamente^(90, 91) y el estudio igualmente de fase II, adelantado por el grupo PETHEMA en la que fue de 80.2%⁽³⁶⁹⁾; sin embargo, estas diferencias pueden ser explicadas por la realización de estos estudios en condiciones ideales, con mayor adherencia al protocolo, y también por la ausencia de pacientes con estado de doble y triple expresión proteica que como es sabido, modifican la agresividad de la enfermedad^(22, 23, 24, 26, 27, 45).

En otra muestra de pacientes colombianos con linfoma B difuso de células grandes, sólo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de IPI de alto riesgo y menores tasas de respuesta completa a la valoración final⁽¹⁰⁸⁾, lo cual está en concordancia con el estudio inicial del proyecto internacional de factores pronósticos en linfomas no Hodgkin⁽¹⁷⁾ que encontró menores tasas de

respuesta completa en el grupo de riesgo alto por IPI (44 %) comparado con el grupo de riesgo bajo (87 %) ^(19, 244), pero difiere a lo encontrado en el grupo de pacientes evaluados en Neiva.

- Sobrevida.

A pesar de resultar en una tasa de respuesta más alta y en un mayor porcentaje de pacientes vivos para el momento del análisis, no observamos una diferencia estadísticamente significativa en los resultados de supervivencia entre R-CHOP y R-EPOCH en el tratamiento de primera línea del linfoma B difuso de células grandes con expresión de MYC/BCL2 y/o BCL6. Este hallazgo difiere a lo informado en estudios retrospectivos que han confirmado la superioridad pronóstica de los esquemas intensificados ^(411, 412, 413). Sin embargo, Alliance/CALGB 50303, un gran ensayo aleatorizado de fase III, no demostró diferencias en la sobrevida libre de progresión o en la sobrevida general entre R-CHOP y DA-EPOCH-R para el linfoma B difuso de células grandes ⁽³⁸⁰⁾, aunque en este estudio, se confirmó que solo 8% de los pacientes tenían linfoma doble expresor. Por lo tanto, extrapolar los resultados de esta investigación para manejar este grupo de pacientes, es un desafío. Otros estudios de tipo retrospectivo, también han explorado el papel de los regímenes más intensivos para el linfoma doble expresor, con resultados contradictorios ^(92, 94, 99, 100, 105, 381, 382, 414). Específicamente en nuestro análisis, pudo influir el tamaño de la muestra y una evaluación temprana de la sobrevida de los pacientes tratados con R-EPOCH, considerando que, en nuestro centro, es un esquema que se viene utilizando de forma más frecuente, relativamente, hace poco tiempo. Alternativamente, la ausencia de diferencias en la sobrevida, con los esquemas utilizados, podría ser causada por la potencial inclusión de pacientes con linfoma doble hit (dado la imposibilidad de confirmación diagnóstica mediante FISH), entidad, con un comportamiento pronóstico mucho más adverso ^(28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

Por otro lado, las comparaciones entre estudios son especialmente difíciles con el linfoma doble expresor, ya que en estudios anteriores, se han informado umbrales variables de expresión de MYC y BCL2 para definir expresión proteica (p. ej., MYC 30 %, BCL2 70 %, etc.) ^(9, 76), de tal manera, que en investigaciones previas, los pacientes con linfoma B difuso de células grandes tratados con R-CHOP demostraron resultados inferiores en términos de sobrevida en pacientes con MYC >75 % y BCL2 >85 %, pero sin diferencias con MYC >40 % y BCL2 >70 % ⁽⁸⁴⁾. En nuestro estudio, los pacientes se incluyeron si los niveles de expresión consignados de MYC, BCL2 y BCL6 eran $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ y $\geq 50\%$ respectivamente. Sin embargo, los niveles de expresión de BCL2 y BCL6 en ocasiones, no se cuantifican de forma rutinaria.

Los factores relacionados con el desenlace de los pacientes fueron el estadio de la enfermedad, el tipo de respuesta a la quimioterapia y el régimen quimioterapéutico empleado. Esto es concordante con investigaciones previas, en las que los estadios tempranos de la enfermedad, estuvieron relacionadas con mejor pronóstico ⁽⁹³⁾, en tanto que los estadios avanzados se asociaron con resultados inferiores ^(99, 105, 409), como reflejo de una mayor carga tumoral ⁽¹⁷⁾. La falta de una asociación entre el IPI o cualquier factor de riesgo individual y el resultado, sugiere que las características patobiológicas pueden ser los indicadores importantes del resultado con EPOCH, en lugar de los factores clínicos, muchos de los cuales reflejan el volumen del tumor ⁽⁸⁹⁾.

- Toxicidad

Una desventaja reconocida de las combinaciones de mayor intensidad como DA-EPOCH-R, es la mayor incidencia de reacciones adversas. Esto se demostró mejor en el ensayo Alliance/CALBG 50303 ⁽³⁸⁰⁾, pero como se mencionó anteriormente, el pequeño número de pacientes con linfoma doble expresor, limita la aplicabilidad de sus hallazgos a este subconjunto de linfoma B difuso de células grandes de mayor riesgo. Específicamente en pacientes con linfoma doble expresor y doble hit, Doderer et al. Indicaron que el tratamiento con DA-EPOCH-R fue bien tolerado, considerando que el 56% de los pacientes eran mayores de 60 años ⁽¹⁰²⁾. En nuestro estudio los eventos adversos infecciosos fueron los más frecuentes, seguidos de los hematológicos, sin diferencias en la distribución de acuerdo al tipo de quimioterapia. Así mismo, Ma et al. no informaron diferencias significativas en los efectos adversos en pacientes tratados con esquema de quimioterapia intensificado en comparación con R-CHOP ⁽⁴¹⁵⁾, pero la muestra evaluada fue de pacientes con linfoma con ganancia en el número de copias del gen MYC, BCL2/BCL6 y linfoma doble hit. Incluso Devi et al., informó menos efectos adversos con el protocolo DA-EPOCH-R, posiblemente relacionado con divergencias en el número de pacientes con un estadio más alto de la enfermedad, comorbilidades y puntuaciones de pronóstico ⁽¹⁰⁰⁾.

En estudios individuales de DA-EPOCH-R como el de Wilson, et al., el efecto clínico de la toxicidad hematológica fue limitado, sin casos de hemorragia y solo una tasa de 8% de neutropenia febril ⁽⁸⁹⁾, porcentaje que fue mayor (19% y 36%) en artículos posteriores del mismo autor ^(90, 91), en pacientes con linfoma B difuso de células grandes no especificado. En nuestro estudio la toxicidad gastrointestinal fue infrecuente y leve, similar a lo descrito en otros informes ^(89, 90, 91, 92, 369).

- Consideraciones finales.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio colombiano que ha evaluado la sobrevida de los pacientes con LBDCG NOS doble/triple expresor, sin embargo, tiene algunas limitaciones. Es un estudio unicéntrico y tiene un tamaño de muestra pequeña debido a la baja incidencia de la enfermedad. Por otro lado, su naturaleza retrospectiva impide elaborar conclusiones definitivas, debido a los sesgos inherentes a dicho diseño, como el sesgo de selección en la elección de uno u otro régimen de tratamiento, y la ausencia de revisión central de patología.

Además, la información crítica faltante impidió realizar más análisis de subgrupos clave, ya que los datos en el momento del diagnóstico inicial y durante el curso del tratamiento no siempre estuvieron disponibles. Estos datos incluyen la clasificación de acuerdo a la célula de origen. Esto es importante, dado que las frecuencias relativas del tipo de célula de origen pueden cambiar según la ubicación geográfica y poblacional ⁽⁵⁾. Así, en un estudio colombiano, la distribución fue similar para el tipo centro germinal y no centro germinal ⁽¹⁰⁸⁾, lo cual se correlaciona con otros artículos publicados ^(46, 416), a pesar que para el grupo de LBDCG NOS doble expresor, el tipo de célula no centrogerminal es el más frecuente ^(5,6). No obstante, la influencia en el pronóstico de la clasificación de acuerdo a la célula de origen de los pacientes con linfoma doble/triple expresor, es contradictoria, con estudios que han mostrado asociación con el desenlace ^(13, 99, 416), y otros en los que no fue significativo desde el punto de vista estadístico ^(81, 85), sugiriendo que el impacto de la expresión proteica es más grave que el de los subtipos de célula de origen. Finalmente, la toxicidad fue difícil de determinar, por tanto, en próximos estudios se debe evaluar más a fondo este aspecto.

A pesar de lo mencionado, nuestros hallazgos tienen implicaciones clínicas importantes para los pacientes con linfoma doble/triple expresor, debido a los datos limitados sobre el tratamiento inicial de este subconjunto de pacientes con linfoma B difuso de células grandes de alto riesgo.

Para concluir, los hallazgos de nuestro estudio demostraron que la tasa de supervivencia tanto en R-CHOP, como en R-EPOCH, no son diferentes en pacientes con linfoma B difuso de células grandes doble/triple expresor, aunque mostramos una mayor proporción de pacientes vivos cuando se tratan con DA-EPOCH-R en comparación con R-CHOP. Esto reitera la necesidad de futuros estudios de tipo multicéntricos, con tamaños de muestra más grandes, distribución equitativa de los regímenes de tratamiento, y con diferentes puntos de corte de expresión proteica, para comparar mejor la eficacia y seguridad de R-CHOP y R-DA-EPOCH y determinar si existen diferencias potenciales relacionadas con el

grado de expresión proteica, todo esto con el fin de mejorar los resultados de los pacientes con esta enfermedad.

10. CONCLUSIONES

El linfoma B difuso de célula grande con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6, se presentó en personas en la quinta década de la vida, predominantemente en los hombres, en su mayoría procedentes de la ciudad de Neiva.

Clínicamente el linfoma B difuso de células grandes con sobreexpresión de c-MYC y BCL2 y/o BCL6, se caracteriza por presentación con síntomas B y compromiso bultoso en la mitad de los casos, con una mediana de duración de los síntomas de 75 días y de tiempo hasta el diagnóstico de 68 días. La comorbilidad más prevalente fue la hipertensión arterial. Menos del 25% de los pacientes presentó compromiso del estado funcional y cerca del 60% fue diagnosticado en estadios avanzados. La infiltración de la médula ósea fue evidente en menos del 6% de los casos y el compromiso extradonal en 29% de los sujetos, siendo el más frecuente el esplénico. La distribución según la clasificación pronóstica R-IPI fue 5.9% en el grupo muy bueno, 55.8% en el bueno y 32.4% en muy malo. 38.2% cumplió criterio de linfoma doble expresor y 61.7% de triple expresor. Más del 80%, tenía un Ki 67 por encima 70%.

El 73,5% de los pacientes presentó alguna complicación derivada del manejo quimioterapéutico, siendo la más frecuente la presentación de algún tipo de infección, seguida de neutropenia y trombocitopenia. Ninguno de los pacientes murió a consecuencia de la quimioterapia.

Hubo respuesta completa en el 52,9% de los casos. Solo el tipo de quimioterapia alcanzó una relación estadísticamente significativa con la respuesta completa, a favor de R-EPOCH.

El 67.6% de los pacientes sobrevivieron. Los factores con relación estadísticamente significativa con el desenlace fueron el estadio de la enfermedad, el tipo de respuesta a la quimioterapia y el régimen quimioterapéutico empleado.

La mediana de sobrevida libre de enfermedad fue 13 meses y no hubo diferencia estadísticamente significativa, según el esquema de quimioterapia (14.2 y 11.9 meses para pacientes tratados con R-EPOCH y R-CHOP respectivamente).

La sobrevida general fue de 23.4 meses, sin diferencias desde el punto de vista estadístico entre los esquemas de quimioterapia (23.4 y 19.9 meses para pacientes tratados con R-EPOCH y R-CHOP, respectivamente).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Riedell, P. A., & Smith, S. M. (2018). Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*, 124(24), 4622–4632. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1002/cncr.31646>
2. Fisher, S. G., & Fisher, R. I. (2004). The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*, 23(38), 6524–6534. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/sj.onc.1207843>
3. Sehn, L. H., & Salles, G. (2021). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 384(9), 842–858. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJMra2027612>
4. Ali, S., Rathore, Z., Jahangir, F., Rafique, Z., Chughtai, A. S., & Atiq, A. (2022). Expression of c-Myc, Bcl2, Bcl6, and Cyclin D1 in High-Grade B-Cell Lymphoma. *Cureus*, 14(9), e29527. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.7759/cureus.29527>
5. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., & Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375–2390. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2016-01-643569>
6. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. O., Berti, E., Bhagat, G., Borges, A. M., Boyer, D., Calaminici, M., Chadburn, A., Chan, J. K. C., Cheuk, W., Chng, W. J., Choi, J. K., Chuang, S. S., Coupland, S. E., Czader, M., Dave, S. S., de Jong, D., ... Xiao, W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720–1748. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/s41375-022-01620-2>
7. Campo, E., Jaffe, E. S., Cook, J. R., Quintanilla-Martinez, L., Swerdlow, S. H., Anderson, K. C., Brousset, P., Cerroni, L., de Leval, L., Dirnhofer, S., Dogan, A., Feldman, A. L., Fend, F., Friedberg, J. W., Gaulard, P., Ghia, P., Horwitz, S. M., King, R. L., Salles, G., San-Miguel, J., ... Zelenetz, A. D. (2022). The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, 140(11), 1229–1253. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood.2022015851>
8. Falini, B., Martino, G., & Lazzi, S. (2023). A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell

lymphomas. *Leukemia*, 37(1), 18–34. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/s41375-022-01764-1>

9. Hu, S., Xu-Monette, Z. Y., Tzankov, A., Green, T., Wu, L., Balasubramanyam, A., Liu, W. M., Visco, C., Li, Y., Miranda, R. N., Montes-Moreno, S., Dybkaer, K., Chiu, A., Orazi, A., Zu, Y., Bhagat, G., Richards, K. L., Hsi, E. D., Choi, W. W., Zhao, X., ... Young, K. H. (2013). 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*, 121(20), 4021–4250. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2012-10-460063>

10. Horn, H., Ziepert, M., Becher, C., Barth, T. F., Bernd, H. W., Feller, A. C., Klapper, W., Hummel, M., Stein, H., Hansmann, M. L., Schmelter, C., Möller, P., Cogliatti, S., Pfreundschuh, M., Schmitz, N., Trümper, L., Siebert, R., Loeffler, M., Rosenwald, A., Ott, G., ... German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (2013). MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 121(12), 2253–2263. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2012-06-435842>

11. Perry, A. M., Alvarado-Bernal, Y., Laurini, J. A., Smith, L. M., Slack, G. W., Tan, K. L., Sehn, L. H., Fu, K., Aoun, P., Greiner, T. C., Chan, W. C., Bierman, P. J., Bociek, R. G., Armitage, J. O., Vose, J. M., Gascoyne, R. D., & Weisenburger, D. D. (2014). MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *British journal of haematology*, 165(3), 382–391. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/bjh.12763>

12. Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D., & Linet, M. S. (2006). Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 107(1), 265–276. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2005-06-2508>

13. Rosenthal, A., & Younes, A. (2017). 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 reviews*, 31(2), 37–42. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.blre.2016.09.004>

14. Wright, G., Tan, B., Rosenwald, A., Hurt, E. H., Wiestner, A., & Staudt, L. M. (2003). A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(17), 9991–9996. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1073/pnas.1732008100>

15. Chapuy, R., Wright, G. W., Huang, D. W., Johnson, C. A., Phelan, J. D., Wang, J. Q., Roulland, S., Kasbekar, M., Young, R. M., Shaffer, A. L., Hodson, D. J., Xiao,

W., Yu, X., Yang, Y., Zhao, H., Xu, W., Liu, X., Zhou, B., Du, W., Chan, W. C., ... Staudt, L. M. (2018). Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 378(15), 1396–1407. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJMoa1801445>

16. Alizadeh, A. A., Eisen, M. B., Davis, R. E., Ma, C., Lossos, I. S., Rosenwald, A., Boldrick, J. C., Sabet, H., Tran, T., Yu, X., Powell, J. I., Yang, L., Marti, G. E., Moore, T., Hudson, J., Jr, Lu, L., Lewis, D. B., Tibshirani, R., Sherlock, G., Chan, W. C., ... Staudt, L. M. (2000). Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403(6769), 503–511. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/35000501>

17. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*, 329(14), 987–994. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJM199309303291402>

18. Link B. K. (2020). Foreseeing what is to happen in DLBCL. *Blood*, 135(23), 2014–2015. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood.2020005678>

19. Ruppert, A. S., Dixon, J. G., Salles, G., Wall, A., Cunningham, D., Poeschel, V., Haioun, C., Tilly, H., Ghesquieres, H., Ziepert, M., Flament, J., Flowers, C., Shi, Q., & Schmitz, N. (2020). International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*, 135(23), 2041–2048. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood.2019002729>

20. Sehn, L. H., Berry, B., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Hoskins, P., Klasa, R., Savage, K. J., Shenkier, T., Sutherland, J., Gascoyne, R. D., & Connors, J. M. (2007). The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*, 109(5), 1857–1861. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2006-08-038257>

21. Zhou, Z., Sehn, L. H., Rademaker, A. W., Gordon, L. I., Lacasce, A. S., Crosby-Thompson, A., Vanderplas, A., Zelenetz, A. D., Abel, G. A., Rodriguez, M. A., Nademanee, A., Kaminski, M. S., Czuczman, M. S., Millenson, M., Niland, J., Gascoyne, R. D., Connors, J. M., Friedberg, J. W., & Winter, J. N. (2014). An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, 123(6), 837–842. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2013-09-524108>

22. Liu, Y., & Barta, S. K. (2019). Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American journal of hematology*, 94(5), 604–616. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1002/ajh.25460>

23. Riedell, P. A., & Smith, S. M. (2018). Should We Use Cell of Origin and Dual-protein Expression in Treating DLBCL?. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 18(2), 91–97. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.clml.2017.12.003>
24. Chapuy, B., Stewart, C., Dunford, A. J., Kim, J., Kamburov, A., Redd, R. A., Lawrence, M. S., Roemer, M. G. M., Li, A. J., Ziepert, M., Staiger, A. M., Wala, J. A., Ducar, M. D., Leshchiner, I., Rheinbay, E., Taylor-Weiner, A., Coughlin, C. A., Hess, J. M., Pedamallu, C. S., Livitz, D., ... Shipp, M. A. (2018). Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nature medicine*, 24(5), 679–690. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/s41591-018-0016-8>
25. Xia, Y., & Zhang, X. (2020). The Spectrum of MYC Alterations in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Acta haematologica*, 143(6), 520–528. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1159/000505892>
26. Wight, J. C., Chong, G., Grigg, A. P., & Hawkes, E. A. (2018). Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood reviews*, 32(5), 400–415. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.blre.2018.03.005>
27. Ennishi, D., Mottok, A., Ben-Neriah, S., Shulha, H. P., Farinha, P., Chan, F. C., Meissner, B., Boyle, M., Hother, C., Kridel, R., Lai, D., Saberi, S., Bashashati, A., Shah, S. P., Morin, R. D., Marra, M. A., Savage, K. J., Sehn, L. H., Steidl, C., Connors, J. M., ... Scott, D. W. (2017). Genetic profiling of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma determines cell-of-origin-specific clinical impact. *Blood*, 129(20), 2760–2770. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2016-11-747022>
28. Miyamoto, K., Kobayashi, Y., Maeshima, A. M., Taniguchi, H., Nomoto, J., Kitahara, H., Fukuhara, S., Munakata, W., Maruyama, D., & Tobinai, K. (2016). Clinicopathological prognostic factors of 24 patients with B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *International journal of hematology*, 103(6), 693–702. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1007/s12185-016-1989-z>
29. Johnson, N. A., Savage, K. J., Ludkovski, O., Ben-Neriah, S., Woods, R., Steidl, C., Dyer, M. J., Siebert, R., Kuruvilla, J., Klasa, R., Connors, J. M., Gascoyne, R. D., & Horsman, D. E. (2009). Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*, 114(11), 2273–2279. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2009-03-212191>
30. Niitsu, N., Okamoto, M., Miura, I., & Hirano, M. (2009). Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC

translocations. *Leukemia*, 23(4), 777–783. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/leu.2008.344>

31. Pedersen, M. Ø., Gang, A. O., Poulsen, T. S., Knudsen, H., Lauritzen, A. F., Nielsen, S. L., Gang, U. O., & Nørgaard, P. (2012). Double-hit BCL2/MYC translocations in a consecutive cohort of patients with large B-cell lymphoma - a single centre's experience. *European journal of haematology*, 89(1), 63–71. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/j.1600-0609.2012.01787>.

32. Sun, H., Savage, K. J., Karsan, A., Slack, G. W., Gascoyne, R. D., Toze, C. L., Sehn, L. H., Abou Mourad, Y., Barnett, M. J., Broady, R. C., Connors, J. M., Forrest, D. L., Gerrie, A. S., Hogge, D. E., Narayanan, S., Nevill, T. J., Nantel, S. H., Power, M. M., Sutherland, H. J., Villa, D., ... Song, K. W. (2015). Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOX-M/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 15(6), 341–348. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.clml.2014.12.015>

33. Lin, P., & Medeiros, L. J. (2007). High-grade B-cell lymphoma/leukemia associated with t(14;18) and 8q24/MYC rearrangement: a neoplasm of germinal center immunophenotype with poor prognosis. *Haematologica*, 92(10), 1297–1301. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.11263>

34. Kanungo, A., Medeiros, L. J., Abruzzo, L. V., & Lin, P. (2006). Lymphoid neoplasms associated with concurrent t(14;18) and 8q24/c-MYC translocation generally have a poor prognosis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 19(1), 25–33. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/modpathol.3800500>

35. Li, S., Lin, P., Fayad, L. E., Lennon, P. A., Miranda, R. N., Yin, C. C., Lin, E., & Medeiros, L. J. (2012). B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 25(1), 145–156. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/modpathol.2011.147>

36. Novo, M., Castellino, A., Nicolosi, M., Santambrogio, E., Vassallo, F., Chiappella, A., & Vitolo, U. (2019). High-grade B-cell lymphoma: how to diagnose and treat. *Expert review of hematology*, 12(7), 497–506. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1080/17474086.2019.1624157>

37. Talaulikar, D., Dahlstrom, J. E., Shadbolt, B., Broomfield, A., & McDonald, A. (2008). Role of immunohistochemistry in staging diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the*

Histochemistry Society, 56(10), 893–900. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1369/jhc.2008.951087>

38. Combariza JF, Lombana M, Torres AM, Castellanos AM, Arango M. General features and epidemiology of lymphoma in Colombia. A multicentric study. *Ann Hematol.* 2015;94(6):975-980. doi:10.1007/s00277-015-2301-7

39. Gill T. M. (2012). The central role of prognosis in clinical decision making. *JAMA*, 307(2), 199–200. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1001/jama.2011.1992>

40. Moons, K. G., Royston, P., Vergouwe, Y., Grobbee, D. E., & Altman, D. G. (2009). Prognosis and prognostic research: what, why, and how?. *BMJ (Clinical research ed.)*, 338, b375. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1136/bmj.b375>

41. Laupacis, A., Wells, G., Richardson, W. S., & Tugwell, P. (1994). Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 272(3), 234–237. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1001/jama.272.3.234>

42. Hui D. (2015). Prognostication of Survival in Patients With Advanced Cancer: Predicting the Unpredictable?. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, 22(4), 489–497. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1177/107327481502200415>

43. Hui, D., Paiva, C. E., Del Fabbro, E. G., Steer, C., Naberhuis, J., van de Wetering, M., Fernández-Ortega, P., Morita, T., Suh, S. Y., Bruera, E., & Mori, M. (2019). Prognostication in advanced cancer: update and directions for future research. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(6), 1973–1984. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1007/s00520-019-04727-y>

44. Hemingway, H., Croft, P., Perel, P., Hayden, J. A., Abrams, K., Timmis, A., Briggs, A., Udumyan, R., Moons, K. G., Steyerberg, E. W., Roberts, I., Schroter, S., Altman, D. G., Riley, R. D., & PROGRESS Group (2013). Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, e5595. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1136/bmj.e5595>

45. Nowakowski, G. S., Blum, K. A., Kahl, B. S., Friedberg, J. W., Baizer, L., Little, R. F., Maloney, D. G., Sehn, L. H., Williams, M. E., Wilson, W. H., Leonard, J. P., & Smith, S. M. (2016). Beyond RCHOP: A Blueprint for Diffuse Large B Cell Lymphoma Research. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(12), djw257. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1093/jnci/djw257>

46. Johnson, N. A., Slack, G. W., Savage, K. J., Connors, J. M., Ben-Neriah, S., Rogic, S., Scott, D. W., Tan, K. L., Steidl, C., Sehn, L. H., Chan, W. C., Iqbal, J., Meyer, P. N., Lenz, G., Wright, G., Rimsza, L. M., Valentino, C., Brunhoeber, P., Grogan, T. M., Braziel, R. M., ... Gascoyne, R. D. (2012). Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(28), 3452–3459. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.2011.41.0985>
47. Clark Schneider, K. M., Banks, P. M., Collie, A. M., Lanigan, C. P., Manilich, E., Durkin, L. M., Hill, B. T., & Hsi, E. D. (2016). Dual expression of MYC and BCL2 proteins predicts worse outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 57(7), 1640–1648. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3109/10428194.2015.1101099>
48. Yan, L. X., Liu, Y. H., Luo, D. L., Zhang, F., Cheng, Y., Luo, X. L., Xu, J., Cheng, J., & Zhuang, H. G. (2014). MYC expression in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *PloS one*, 9(8), e104068. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1371/journal.pone.0104068>
49. Ye, Q., Xu-Monette, Z. Y., Tzankov, A., Deng, L., Wang, X., Manyam, G. C., Visco, C., Montes-Moreno, S., Zhang, L., Dybkær, K., Chiu, A., Orazi, A., Zu, Y., Bhagat, G., Richards, K. L., Hsi, E. D., Choi, W. W., van Krieken, J. H., Huh, J., Ponzoni, M., ... Young, K. H. (2016). Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*, 7(3), 2401–2416. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.18632/oncotarget.6262>
50. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(1), 7–30. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3322/caac.21590>
51. Li, S., Lin, P., & Medeiros, L. J. (2018). Advances in pathological understanding of high-grade B cell lymphomas. *Expert review of hematology*, 11(8), 637–648. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1080/17474086.2018.1494567>
52. Sehn, L. H., & Gascoyne, R. D. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*, 125(1), 22–32. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2014-05-577189>
53. Pasqualucci, L., & Dalla-Favera, R. (2015). The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Seminars in hematology*, 52(2), 67–76. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1053/j.seminhematol.2015.01.005>

54. Meyer, P. N., Fu, K., Greiner, T. C., Smith, L. M., Delabie, J., Gascoyne, R. D., Ott, G., Rosenwald, A., Braziel, R. M., Campo, E., Vose, J. M., Lenz, G., Staudt, L. M., Chan, W. C., & Weisenburger, D. D. (2011). Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(2), 200–207. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.2010.30.0368>
55. Lenz, G., Wright, G. W., Emre, N. C., Kohlhammer, H., Dave, S. S., Davis, R. E., Carty, S., Lam, L. T., Shaffer, A. L., Xiao, W., Powell, J., Rosenwald, A., Ott, G., Muller-Hermelink, H. K., Gascoyne, R. D., Connors, J. M., Campo, E., Jaffe, E. S., Delabie, J., Smeland, E. B., ... Staudt, L. M. (2008). Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(36), 13520–13525. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1073/pnas.0804295105>
56. Lenz, G., & Staudt, L. M. (2010). Aggressive lymphomas. *The New England journal of medicine*, 362(15), 1417–1429. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJMra0807082>
57. Klapper, W., Stoecklein, H., Zeynalova, S., Ott, G., Kosari, F., Rosenwald, A., Loeffler, M., Trümper, L., Pfreundschuh, M., Siebert, R., & German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (2008). Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis independent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated within randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Leukemia*, 22(12), 2226–2229. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/leu.2008.230>
58. Savage, K. J., Johnson, N. A., Ben-Neriah, S., Connors, J. M., Sehn, L. H., Farinha, P., Horsman, D. E., & Gascoyne, R. D. (2009). MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*, 114(17), 3533–3537. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2009-05-220095>
59. Green, T. M., Young, K. H., Visco, C., Xu-Monette, Z. Y., Orazi, A., Go, R. S., Nielsen, O., Gadeberg, O. V., Mourits-Andersen, T., Frederiksen, M., Pedersen, L. M., & Møller, M. B. (2012). 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(28), 3460–3467. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.2011.41.4342>

60. Riley, R. D., Hayden, J. A., Steyerberg, E. W., Moons, K. G., Abrams, K., Kyzas, P. A., Malats, N., Briggs, A., Schroter, S., Altman, D. G., Hemingway, H., & PROGRESS Group (2013). Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS medicine*, *10*(2), e1001380. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1371/journal.pmed.1001380>
61. Rifai, N., Altman, D. G., & Bossuyt, P. M. (2008). Reporting bias in diagnostic and prognostic studies: time for action. *Clinical chemistry*, *54*(7), 1101–1103. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1373/clinchem.2008.108993>
62. Sauerbrei W. (2005). Prognostic factors. Confusion caused by bad quality design, analysis and reporting of many studies. *Advances in oto-rhino-laryngology*, *62*, 184–200. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1159/000082508>
63. Sesques, P., & Johnson, N. A. (2017). Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood*, *129*(3), 280–288. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2016-02-636316>
64. Meyer, N., & Penn, L. Z. (2008). Reflecting on 25 years with MYC. *Nature reviews. Cancer*, *8*(12), 976–990. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nrc2231>
65. Dang C. V. (2012). MYC on the path to cancer. *Cell*, *149*(1), 22–35. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.cell.2012.03.003>
66. Ott, G., Rosenwald, A., & Campo, E. (2013). Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. *Blood*, *122*(24), 3884–3891. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2013-05-498329>
67. Jung, M., Russell, A. J., Liu, B., George, J., Liu, P. Y., Liu, T., DeFazio, A., Bowtell, D. D., Oberthuer, A., London, W. B., Fletcher, J. I., Haber, M., Norris, M. D., & Henderson, M. J. (2017). A Myc Activity Signature Predicts Poor Clinical Outcomes in Myc-Associated Cancers. *Cancer research*, *77*(4), 971–981. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1158/0008-5472.CAN-15-2906>
68. Sewastianik, T., Prochorec-Sobieszek, M., Chapuy, B., & Juszczynski, P. (2014). MYC deregulation in lymphoid tumors: molecular mechanisms, clinical consequences and therapeutic implications. *Biochimica et biophysica acta*, *1846*(2), 457–467. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.bbcan.2014.08.006>
69. Nguyen, L., Papenhausen, P., & Shao, H. (2017). The Role of c-MYC in B-Cell Lymphomas: Diagnostic and Molecular Aspects. *Genes*, *8*(4), 116. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3390/genes8040116>

70. Schmitt, C. A., & Lowe, S. W. (2001). Bcl-2 mediates chemoresistance in matched pairs of primary E(mu)-myc lymphomas in vivo. *Blood cells, molecules & diseases*, 27(1), 206–216. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1006/bcmd.2000.0372>
71. Letai A. G. (2008). Diagnosing and exploiting cancer's addiction to blocks in apoptosis. *Nature reviews. Cancer*, 8(2), 121–132. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nrc2297>
72. Phan, R. T., & Dalla-Favera, R. (2004). The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells. *Nature*, 432(7017), 635–639. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nature03147>
73. Basso, K., & Dalla-Favera, R. (2010). BCL6: master regulator of the germinal center reaction and key oncogene in B cell lymphomagenesis. *Advances in immunology*, 105, 193–210. [https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/S0065-2776\(10\)05007-8](https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/S0065-2776(10)05007-8)
74. Basso, K., & Dalla-Favera, R. (2012). Roles of BCL6 in normal and transformed germinal center B cells. *Immunological reviews*, 247(1), 172–183. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/j.1600-065X.2012.01112.x>
75. Thieblemont, C., & Brière, J. (2013). MYC, BCL2, BCL6 in DLBCL: impact for clinics in the future?. *Blood*, 121(12), 2165–2166. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2013-01-480392>
76. Valera, A., López-Guillermo, A., Cardesa-Salzman, T., Climent, F., González-Barca, E., Mercadal, S., Espinosa, I., Novelli, S., Briones, J., Mate, J. L., Salamero, O., Sancho, J. M., Arenillas, L., Serrano, S., Erill, N., Martínez, D., Castillo, P., Rovira, J., Martínez, A., Campo, E., ... Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears (GELCAB) (2013). MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Haematologica*, 98(10), 1554–1562. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.2013.086173>
77. Bellas, C., García, D., Vicente, Y., Kilany, L., Abaira, V., Navarro, B., Provencio, M., & Martín, P. (2014). Immunohistochemical and molecular characteristics with prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma. *PloS one*, 9(6), e98169. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1371/journal.pone.0098169>
78. Younes A. (2015). Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin: Seeing the Forest and the Trees. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(26), 2835–2836. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.2015.61.9288>

79. Scott, D. W., Mottok, A., Ennishi, D., Wright, G. W., Farinha, P., Ben-Neriah, S., Kridel, R., Barry, G. S., Hother, C., Abrisqueta, P., Boyle, M., Meissner, B., Telenius, A., Savage, K. J., Sehn, L. H., Slack, G. W., Steidl, C., Staudt, L. M., Connors, J. M., Rimsza, L. M., ... Gascoyne, R. D. (2015). Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(26), 2848–2856. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.2014.60.2383>
80. Savage, K. J., Slack, G. W., Mottok, A., Sehn, L. H., Villa, D., Kansara, R., Kridel, R., Steidl, C., Ennishi, D., Tan, K. L., Ben-Neriah, S., Johnson, N. A., Connors, J. M., Farinha, P., Scott, D. W., & Gascoyne, R. D. (2016). Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*, 127(18), 2182–2188. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2015-10-676700>
81. Takahashi, H., Miura, K., Nakagawa, M., Sugitani, M., Amano, Y., Kurita, D., Sakagami, M., Ohtake, S., Uchino, Y., Kodaira, H., Iriyama, N., Kobayashi, S., Hojo, A., Kobayashi, Y., Hirabayashi, Y., Kusuda, M., Hatta, Y., Nakayama, T., & Takei, M. (2016). Negative impact of concurrent overexpression of MYC and BCL2 in patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-intensified immunochemotherapy. *Leukemia & lymphoma*, 57(12), 2784–2790. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3109/10428194.2016.1167205>
82. Aggarwal A, Rafei H, Alakeel F, Finianos AN, Liu ML, El-Bahesh E, et al. Outcome of patients with double-expressor lymphomas (DELs) treated with R-CHOP or R-EPOCH. *Blood* 2016 Dec;128(22):5396.
83. Staiger, A. M., Ziepert, M., Horn, H., Scott, D. W., Barth, T. F. E., Bernd, H. W., Feller, A. C., Klapper, W., Szczepanowski, M., Hummel, M., Stein, H., Lenze, D., Hansmann, M. L., Hartmann, S., Möller, P., Cogliatti, S., Lenz, G., Trümper, L., Löffler, M., Schmitz, N., ... German High-Grade Lymphoma Study Group (2017). 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(22), 2515–2526. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.2016.70.3660>
84. Pedersen, M. Ø., Gang, A. O., Brown, P., Pedersen, M., Knudsen, H., Nielsen, S. L., Poulsen, T., Wrenfeldt Klausen, T., Høgdall, E., & Nørgaard, P. (2017). Real world data on young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP or R-CHOEP - MYC, BCL2 and BCL6 as prognostic biomarkers. *PloS one*, 12(10), e0186983. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1371/journal.pone.0186983>

85. Teoh, C. S., Lee, S. Y., Chiang, S. K., Chew, T. K., & Goh, A. S. (2018). Impact of Double Expression of C-MYC/BCL2 Protein and Cell of Origin Subtypes on the Outcome among Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: a Single Asian Center Experience. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, *19*(5), 1229–1236. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.22034/APJCP.2018.19.5.1229>
86. Ting, C. Y., Chang, K. M., Kuan, J. W., Sathar, J., Chew, L. P., Wong, O. J., Yusuf, Y., Wong, L., Samsudin, A. T., Pana, M. N. B. M., Lee, S. K., Gopal, N. S. R., Puri, R., Ong, T. C., Bahari, S. K., Goh, A. S., & Teoh, C. S. (2019). Clinical Significance of *BCL2*, *C-MYC*, and *BCL6* Genetic Abnormalities, Epstein-Barr Virus Infection, CD5 Protein Expression, Germinal Center B Cell/Non-Germinal Center B-Cell Subtypes, Co-expression of MYC/BCL2 Proteins and Co-expression of MYC/BCL2/BCL6 Proteins in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Clinical and Pathological Correlation Study of 120 Patients. *International journal of medical sciences*, *16*(4), 556–566. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.7150/ijms.27610>
87. Huang, S., Nong, L., Wang, W., Liang, L., Zheng, Y., Liu, J., Li, D., Li, X., Zhang, B., & Li, T. (2019). Prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma with extra copies of MYC, BCL2 and/or BCL6: comparison with double/triple hit lymphoma and double expressor lymphoma. *Diagnostic pathology*, *14*(1), 81. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1186/s13000-019-0856-7>
88. Wilson, W. H., Bryant, G., Bates, S., Fojo, A., Wittes, R. E., Steinberg, S. M., Kohler, D. R., Jaffe, E. S., Herdt, J., & Cheson, B. D. (1993). EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *11*(8), 1573–1582. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.1993.11.8.1573>
89. Wilson, W. H., Grossbard, M. L., Pittaluga, S., Cole, D., Pearson, D., Drbohlav, N., Steinberg, S. M., Little, R. F., Janik, J., Gutierrez, M., Raffeld, M., Staudt, L., Cheson, B. D., Longo, D. L., Harris, N., Jaffe, E. S., Chabner, B. A., Wittes, R., & Balis, F. (2002). Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*, *99*(8), 2685–2693. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood.v99.8.2685>
90. Wilson, W. H., Dunleavy, K., Pittaluga, S., Hegde, U., Grant, N., Steinberg, S. M., Raffeld, M., Gutierrez, M., Chabner, B. A., Staudt, L., Jaffe, E. S., & Janik, J. E. (2008). Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *26*(16), 2717–2724. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.2007.13.1391>
91. Wilson, W. H., Jung, S. H., Porcu, P., Hurd, D., Johnson, J., Martin, S. E., Czuczman, M., Lai, R., Said, J., Chadburn, A., Jones, D., Dunleavy, K., Canellos,

- G., Zelenetz, A. D., Cheson, B. D., Hsi, E. D., & Cancer Leukemia Group B (2012). A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica*, *97*(5), 758–765. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.2011.056531>
92. Zhang, X. Y., Liang, J. H., Wang, L., Zhu, H. Y., Wu, W., Cao, L., Fan, L., Li, J. Y., & Xu, W. (2019). DA-EPOCH-R improves the outcome over that of R-CHOP regimen for DLBCL patients below 60 years, GCB phenotype, and those with high-risk IPI, but not for double expressor lymphoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, *145*(1), 117–127. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1007/s00432-018-2771-9>
93. Mehta, A., Verma, A., Gupta, G., Tripathi, R., & Sharma, A. (2020). Double Hit and Double Expresser Diffuse Large B Cell Lymphoma Subtypes: Discrete Subtypes and Major Predictors of Overall Survival. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, *36*(4), 627–634. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1007/s12288-019-01248-w>
94. Han, B., Kim, S., Koh, J., Yim, J., Lee, C., Heo, D. S., Kim, T. M., Paik, J. H., & Jeon, Y. K. (2020). Immunophenotypic Landscape and Prognosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with MYC/BCL2 Double Expression: An Analysis of A Prospectively Immunoprofiled Cohort. *Cancers*, *12*(11), 3305. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3390/cancers12113305>
95. Xu, J., Liu, J. L., Medeiros, L. J., Huang, W., Khoury, J. D., McDonnell, T. J., Tang, G., Schlette, E., Yin, C. C., Bueso-Ramos, C. E., Lin, P., & Li, S. (2020). MYC rearrangement and MYC/BCL2 double expression but not cell-of-origin predict prognosis in R-CHOP treated diffuse large B-cell lymphoma. *European journal of haematology*, *104*(4), 336–343. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/ejh.13384>
96. Ma, Z., Niu, J., Cao, Y., Pang, X., Cui, W., Zhang, W., & Li, X. (2020). Clinical significance of 'double-hit' and 'double-expression' lymphomas. *Journal of clinical pathology*, *73*(3), 126–138. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1136/jclinpath-2019-206199>
97. Hashmi, A. A., Iftikhar, S. N., Nargus, G., Ahmed, O., Asghar, I. A., Shirazi, U. A., Afzal, A., Irfan, M., & Ali, J. (2021). Double-Expressor Phenotype (BCL-2/c-MYC Co-expression) of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Its Clinicopathological Correlation. *Cureus*, *13*(2), e13155. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.7759/cureus.13155>

98. Khan, U. T., Kelly, M., Dodd, J., Fergiani, S., Hammer, B., Smith, J., Arumainathan, A., Atherton, M., Carter, A., Racu-Amoasii, I., Kalakonda, N., Pettitt, A., & Menon, G. (2021). Role of MYC and BCL2 expression in a cohort of 43 patients with DLBCL: a retrospective study. *Journal of clinical pathology*, 74(12), 816–818. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1136/jclinpath-2020-207121>
99. Rungwittayatiwat, S., Boonsakan, P., Chantrathammachart, P., Puavilai, T., Pukiat, S., Phusanti, S., Boonyawat, K., Wacharapornin, P., Angchaisuksiri, P., Ungkanont, A., Chuncharunee, S., & Niparuck, P. (2021). Treatment Outcomes and Clinical Relevance in Patients with Double Expressor DLBCL. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 13(1), e2021063. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.4084/MJHID.2021.063>
100. Devi, K., Shaikh, M. U., Ali, N. B., Adil, S. N., Khan, M., & Soomar, S. M. (2021). Outcomes of patients with double/triple expressor diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-DA-EPOCH/R-CHOP: A single-center experience. *Leukemia research reports*, 16, 100284. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.lrr.2021.100284>
101. Hwang, J., Suh, C., Kim, K., Kim, H., Kim, A. I., Craig, J. W., Chen, K. X., Roberson, J., Guenette, J. P., & Huang, R. Y. (2021). The Incidence and Treatment Response of Double Expression of MYC and BCL2 in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 13(13), 3369. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3390/cancers13133369>
102. Doderò, A., Guidetti, A., Marino, F., Tucci, A., Barretta, F., Re, A., Balzarotti, M., Carniti, C., Monfrini, C., Chiappella, A., Cabras, A., Facchetti, F., Pennisi, M., Rahal, D., Monti, V., Devizzi, L., Miceli, R., Cocito, F., Farina, L., Ricci, F., ... Corradini, P. (2022). Dose-adjusted EPOCH and rituximab for the treatment of double expressor and double-hit diffuse large B-cell lymphoma: impact of TP53 mutations on clinical outcome. *Haematologica*, 107(5), 1153–1162. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.2021.278638>
103. Tang, S. H., Tian, L., Zhao, W., Wang, J., & Ke, X. Y. (2022). *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*, 43(9), 771–777. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.09.010>
104. Zhan, J., Yang, S. J., Zhang, W., Zhou, D. B., Zhang, Y., Wang, W., & Wei, C. (2022). *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*, 43(1), 41–47. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.01.009>
105. Othman, T., Penalzoza, J., Zhang, S., Daniel, C. E., Gaut, D., Oliai, C., Brem, E. A., Baweja, A., Ly, J., Reid, J., Pinter-Brown, L., Lee, M., Abdulhaq, H., & Tuscano, J. (2022). R-CHOP Vs DA-EPOCH-R for Double-Expressor Lymphoma: A University of California Hematologic Malignancies Consortium Retrospective

Analysis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 22(10), e947–e957. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.clml.2022.06.013>

106. Peña, C., Villegas, P., & Cabrera, M. E. (2020). Double or triple-expressor lymphomas: prognostic impact of immunohistochemistry in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology, transfusion and cell therapy*, 42(2), 192–193. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.04.002>

107. Castro, D., Beltrán, B., Quiñones, M. D. P., Pachas, C., Huerta, Y., Lalupu, K., Mendoza, R., & Castillo, J. J. (2021). Clinical, inflammatory and immunohistochemical features in a cohort of Peruvian patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia research*, 102, 106513. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106513>

108. Espinosa-Redondo DL, Moreno-Martínez ML, Zarate-Meza A, Gómez-Calcedero 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]. 2022. DOI 10.17533/udea.iatreia.181.

109. Rosenwald, A., Wright, G., Chan, W. C., Connors, J. M., Campo, E., Fisher, R. I., Gascoyne, R. D., Muller-Hermelink, H. K., Smeland, E. B., Giltnane, J. M., Hurt, E. M., Zhao, H., Averett, L., Yang, L., Wilson, W. H., Jaffe, E. S., Simon, R., Klausner, R. D., Powell, J., Duffey, P. L., ... Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project (2002). The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*, 346(25), 1937–1947. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJMoa012914>

110. Hans, C. P., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Gascoyne, R. D., Delabie, J., Ott, G., Müller-Hermelink, H. K., Campo, E., Braziel, R. M., Jaffe, E. S., Pan, Z., Farinha, P., Smith, L. M., Falini, B., Banham, A. H., Rosenwald, A., Staudt, L. M., Connors, J. M., Armitage, J. O., & Chan, W. C. (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103(1), 275–282. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2003-05-1545>

111. Khelfa, Y., Lebowicz, Y., & Jamil, M. O. (2017). Double-Hit Large B Cell Lymphoma. *Current oncology reports*, 19(11), 74. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1007/s11912-017-0629-y>

112. Schuetz, J. M., Johnson, N. A., Morin, R. D., Scott, D. W., Tan, K., Ben-Nierah, S., Boyle, M., Slack, G. W., Marra, M. A., Connors, J. M., Brooks-Wilson, A. R., & Gascoyne, R. D. (2012). BCL2 mutations in diffuse large B-cell

- lymphoma. *Leukemia*, 26(6), 1383–1390. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/leu.2011.378>
113. Karube, K., & Campo, E. (2015). MYC alterations in diffuse large B-cell lymphomas. *Seminars in hematology*, 52(2), 97–106. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1053/j.seminhematol.2015.01.009>
114. Campo, E., Swerdlow, S. H., Harris, N. L., Pileri, S., Stein, H., & Jaffe, E. S. (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117(19), 5019–5032. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2011-01-293050>
115. Smith, A., Crouch, S., Lax, S., Li, J., Painter, D., Howell, D., Patmore, R., Jack, A., & Roman, E. (2015). Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*, 112(9), 1575–1584. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/bjc.2015.94>
116. Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H. K., & Vardiman, J. (2000). Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 11 Suppl 1, 3–10.
117. Jaffe E. S. (2009). The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 523–531. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/asheducation-2009.1.523>
118. Puvvada, S., Kendrick, S., & Rimsza, L. (2013). Molecular classification, pathway addiction, and therapeutic targeting in diffuse large B cell lymphoma. *Cancer genetics*, 206(7-8), 257–265. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.cancergen.2013.07.003>
119. Dunleavy, K., & Wilson, W. H. (2014). Appropriate management of molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 28(4), 326–334.
120. O'Connor, O. A., & Tobinai, K. (2014). Putting the clinical and biological heterogeneity of non-hodgkin lymphoma into context. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 20(20), 5173–5181. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1158/1078-0432.CCR-14-0574>
121. Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D., & Linet, M. S. (2006). Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United

States, 1992-2001. *Blood*, 107(1), 265–276. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2005-06-2508>

122. Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C., De Angelis, R., Capocaccia, R., Visser, O., Marcos-Gragera, R., Maynadié, M., Simonetti, A., Lutz, J. M., Berrino, F., & HAEMACARE Working Group (2010). Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116(19), 3724–3734. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2010-05-282632>

123. Sant, M., Minicozzi, P., Mounier, M., Anderson, L. A., Brenner, H., Holleccek, B., Marcos-Gragera, R., Maynadié, M., Monnereau, A., Osca-Gelis, G., Visser, O., De Angelis, R., & EUROCORE-5 Working Group (2014). Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCORE-5, a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 15(9), 931–942. [https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/S1470-2045\(14\)70282-7](https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/S1470-2045(14)70282-7)

124. Marcos-Gragera, R., Allemani, C., Tereanu, C., De Angelis, R., Capocaccia, R., Maynadié, M., Luminari, S., Ferretti, S., Johannesen, T. B., Sankila, R., Karjalainen-Lindsberg, M. L., Simonetti, A., Martos, M. C., Raphaël, M., Giraldo, P., Sant, M., & HAEMACARE Working Group (2011). Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica*, 96(5), 720–728. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.2010.034264>

125. Smith, A., Howell, D., Patmore, R., Jack, A., & Roman, E. (2011). Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*, 105(11), 1684–1692. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/bjc.2011.450>

126. Olszewski, A. J., & Castillo, J. J. (2013). Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*, 119(3), 629–638. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1002/cncr.27773>

127. Nabhan, C., Aschebrook-Kilfoy, B., Chiu, B. C., Kruczek, K., Smith, S. M., & Evens, A. M. (2014). The impact of race, age, and sex in follicular lymphoma: A comprehensive SEER analysis across consecutive treatment eras. *American journal of hematology*, 89(6), 633–638. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1002/ajh.23708>

128. Li, J., Smith, A., Crouch, S., Oliver, S., & Roman, E. (2016). Estimating the prevalence of hematological malignancies and precursor conditions using data from Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Cancer causes & control* :

CCC, 27(8), 1019–1026. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1007/s10552-016-0780-z>

129. Cerhan, J. R., Krickler, A., Paltiel, O., Flowers, C. R., Wang, S. S., Monnereau, A., Blair, A., Dal Maso, L., Kane, E. V., Nieters, A., Foran, J. M., Miligi, L., Clavel, J., Bernstein, L., Rothman, N., Slager, S. L., Sampson, J. N., Morton, L. M., & Skibola, C. F. (2014). Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2014(48), 15–25. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1093/jncimonographs/lqu010>

130. Cerhan, J. R., Berndt, S. I., Vijai, J., Ghesquière, H., McKay, J., Wang, S. S., Wang, Z., Yeager, M., Conde, L., de Bakker, P. I., Nieters, A., Cox, D., Burdett, L., Monnereau, A., Flowers, C. R., De Roos, A. J., Brooks-Wilson, A. R., Lan, Q., Severi, G., Melbye, M., ... Chanock, S. J. (2014). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nature genetics*, 46(11), 1233–1238. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/ng.3105>

131. Kluk, M. J., Chapuy, B., Sinha, P., Roy, A., Dal Cin, P., Neuberg, D. S., Monti, S., Pinkus, G. S., Shipp, M. A., & Rodig, S. J. (2012). Immunohistochemical detection of MYC-driven diffuse large B-cell lymphomas. *PloS one*, 7(4), e33813. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1371/journal.pone.0033813>

132. Agarwal, R., Lade, S., Liew, D., Rogers, T. M., Byrne, D., Feleppa, F., Juneja, S., & Westerman, D. A. (2016). Role of immunohistochemistry in the era of genetic testing in MYC-positive aggressive B-cell lymphomas: a study of 209 cases. *Journal of clinical pathology*, 69(3), 266–270. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1136/jclinpath-2015-203002>

133. Kendrick, S. L., Redd, L., Muranyi, A., Henricksen, L. A., Stanislaw, S., Smith, L. M., Perry, A. M., Fu, K., Weisenburger, D. D., Rosenwald, A., Ott, G., Gascoyne, R. D., Jaffe, E. S., Campo, E., Delabie, J., Braziel, R. M., Cook, J. R., Tubbs, R. R., Staudt, L. M., Chan, W. C., ... Rimsza, L. M. (2014). BCL2 antibodies targeted at different epitopes detect varying levels of protein expression and correlate with frequent gene amplification in diffuse large B-cell lymphoma. *Human pathology*, 45(10), 2144–2153. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.humpath.2014.06.005>

134. Susanibar-Adaniya, S., & Barta, S. K. (2021). 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *American journal of hematology*, 96(5), 617–629. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1002/ajh.26151>

135. Xu-Monette, Z. Y., Wei, L., Fang, X., Au, Q., Nunns, H., Nagy, M., Tzankov, A., Zhu, F., Visco, C., Bhagat, G., Dybkaer, K., Chiu, A., Tam, W., Zu, Y., Hsi, E. D.,

Hagemeister, F. B., Sun, X., Han, X., Go, H., Ponzoni, M., ... Young, K. H. (2022). Genetic Subtyping and Phenotypic Characterization of the Immune Microenvironment and MYC/BCL2 Double Expression Reveal Heterogeneity in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 28(5), 972–983. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1158/1078-0432.CCR-21-2949>

136. Staiger, A. M., Ziepert, M., Horn, H., Scott, D. W., Barth, T. F. E., Bernd, H. W., Feller, A. C., Klapper, W., Szczepanowski, M., Hummel, M., Stein, H., Lenze, D., Hansmann, M. L., Hartmann, S., Möller, P., Cogliatti, S., Lenz, G., Trümper, L., Löffler, M., Schmitz, N., ... German High-Grade Lymphoma Study Group (2017). 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(22), 2515–2526. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.2016.70.3660>

137. Xu-Monette, Z. Y., Dabaja, B. S., Wang, X., Tu, M., Manyam, G. C., Tzankov, A., Xia, Y., Zhang, L., Sun, R., Visco, C., Dybkaer, K., Yin, L., Chiu, A., Orazi, A., Zu, Y., Bhagat, G., Richards, K. L., Hsi, E. D., Choi, W. W., van Krieken, J. H., ... Young, K. H. (2015). Clinical features, tumor biology, and prognosis associated with MYC rearrangement and Myc overexpression in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 28(12), 1555–1573. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/modpathol.2015.118>

138. Meriranta, L., Pasanen, A., Alkodsji, A., Haukka, J., Karjalainen-Lindsberg, M. L., & Leppä, S. (2020). Molecular background delineates outcome of double protein expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Blood advances*, 4(15), 3742–3753. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/bloodadvances.2020001727>

139. Aukema, S. M., Siebert, R., Schuurung, E., van Imhoff, G. W., Kluin-Nelemans, H. C., Boerma, E. J., & Kluin, P. M. (2011). Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*, 117(8), 2319–2331. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2010-09-297879>

140. Jaffe, E. S., Barr, P. M., & Smith, S. M. (2017). Understanding the New WHO Classification of Lymphoid Malignancies: Why It's Important and How It Will Affect Practice. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 37, 535–546. https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/EDBK_175437

141. Scott, D. W., King, R. L., Staiger, A. M., Ben-Neriah, S., Jiang, A., Horn, H., Mottok, A., Farinha, P., Slack, G. W., Ennishi, D., Schmitz, N., Pfreundschuh, M.,

Nowakowski, G. S., Kahl, B. S., Connors, J. M., Gascoyne, R. D., Ott, G., Macon, W. R., & Rosenwald, A. (2018). High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*, *131*(18), 2060–2064. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2017-12-820605>

142. Oki, Y., Noorani, M., Lin, P., Davis, R. E., Neelapu, S. S., Ma, L., Ahmed, M., Rodriguez, M. A., Hagemester, F. B., Fowler, N., Wang, M., Fanale, M. A., Nastoupil, L., Samaniego, F., Lee, H. J., Dabaja, B. S., Pinnix, C. C., Medeiros, L. J., Nieto, Y., Khouri, I., ... Westin, J. R. (2014). Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *British journal of haematology*, *166*(6), 891–901. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/bjh.12982>

143. Friedberg J. W. (2017). How I treat double-hit lymphoma. *Blood*, *130*(5), 590–596. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2017-04-737320>

144. Davies, A., Cummin, T. E., Barrans, S., Maishman, T., Mamot, C., Novak, U., Caddy, J., Stanton, L., Kazmi-Stokes, S., McMillan, A., Fields, P., Pocock, C., Collins, G. P., Stephens, R., Cucco, F., Clipson, A., Sha, C., Tooze, R., Care, M. A., Griffiths, G., ... Johnson, P. W. M. (2019). Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *20*(5), 649–662. [https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/S1470-2045\(18\)30935-5](https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/S1470-2045(18)30935-5)

145. Horn, H., Ziepert, M., Wartenberg, M., Staiger, A. M., Barth, T. F., Bernd, H. W., Feller, A. C., Klapper, W., Stuhlmann-Laeisz, C., Hummel, M., Stein, H., Lenze, D., Hartmann, S., Hansmann, M. L., Möller, P., Cogliatti, S., Pfreundschuh, M., Trümper, L., Loeffler, M., Glass, B., ... DSHNHL16 (2015). Different biological risk factors in young poor-prognosis and elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*, *29*(7), 1564–1570. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/leu.2015.43>

146. Barraclough, A., Alzahrani, M., Ettrup, M. S., Bishton, M., van Vliet, C., Farinha, P., Gould, C., Birch, S., Sehn, L. H., Sovani, V., Ward, M. S., Augustson, B., Biccler, J., Connors, J. M., Scott, D. W., Gandhi, M. K., Savage, K. J., El-Galaly, T., Villa, D., & Cheah, C. Y. (2019). COO and MYC/BCL2 status do not predict outcome among patients with stage I/II DLBCL: a retrospective multicenter study. *Blood advances*, *3*(13), 2013–2021. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/bloodadvances.2019000251>

147. Ambrosio, M. R., Lazzi, S., Bello, G. L., Santi, R., Porro, L. D., de Santi, M. M., Guazzo, R., Mundo, L., Rigacci, L., Kovalchuck, S., Onyango, N., Fabbri, A., Cencini, E., Zinzani, P. L., Zaja, F., Angrilli, F., Stelitano, C., Cabras, M. G., Spataro, G., Bob, R., ... Leoncini, L. (2019). MYC protein expression scoring and its impact

on the prognosis of aggressive B-cell lymphoma patients. *Haematologica*, 104(1), e25–e28. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.2018.195958>

148. Ziepert, M., Lazzi, S., Santi, R., Vergoni, F., Granai, M., Mancini, V., Staiger, A., Horn, H., Löffler, M., Pöschel, V., Held, G., Wulf, G., Trümper, L. H., Schmitz, N., Rosenwald, A., Sabattini, E., Naresh, K. N., Stein, H., Ott, G., & Leoncini, L. (2020). A 70% cut-off for MYC protein expression in diffuse large B cell lymphoma identifies a high-risk group of patients. *Haematologica*, 105(11), 2667–2670. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.2019.235556>

149. Pasqualucci, L., & Dalla-Favera, R. (2018). Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 131(21), 2307–2319. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2017-11-764332>

150. De Silva, N. S., & Klein, U. (2015). Dynamics of B cells in germinal centres. *Nature reviews. Immunology*, 15(3), 137–148. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nri3804>

151. Mesin, L., Ersching, J., & Victora, G. D. (2016). Germinal Center B Cell Dynamics. *Immunity*, 45(3), 471–482. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.immuni.2016.09.001>

152. Küppers, R., Klein, U., Hansmann, M. L., & Rajewsky, K. (1999). Cellular origin of human B-cell lymphomas. *The New England journal of medicine*, 341(20), 1520–1529. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJM19991113412007>

153. Küppers, R., & Dalla-Favera, R. (2001). Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. *Oncogene*, 20(40), 5580–5594. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/sj.onc.1204640>

154. Victora, G. D., Dominguez-Sola, D., Holmes, A. B., Deroubaix, S., Dalla-Favera, R., & Nussenzweig, M. C. (2012). Identification of human germinal center light and dark zone cells and their relationship to human B-cell lymphomas. *Blood*, 120(11), 2240–2248. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2012-03-415380>

155. Monti, S., Savage, K. J., Kutok, J. L., Feuerhake, F., Kurtin, P., Mihm, M., Wu, B., Pasqualucci, L., Neuberg, D., Aguiar, R. C., Dal Cin, P., Ladd, C., Pinkus, G. S., Salles, G., Harris, N. L., Dalla-Favera, R., Habermann, T. M., Aster, J. C., Golub, T. R., & Shipp, M. A. (2005). Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. *Blood*, 105(5), 1851–1861. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2004-07-2947>

156. Pasqualucci, L., Neumeister, P., Goossens, T., Nanjangud, G., Chaganti, R. S., Küppers, R., & Dalla-Favera, R. (2001). Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature*, *412*(6844), 341–346. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/35085588>
157. Muramatsu, M., Kinoshita, K., Fagarasan, S., Yamada, S., Shinkai, Y., & Honjo, T. (2000). Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell*, *102*(5), 553–563. [https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/s0092-8674\(00\)00078-7](https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/s0092-8674(00)00078-7)
158. Revy, P., Muto, T., Levy, Y., Geissmann, F., Plebani, A., Sanal, O., Catalan, N., Forveille, M., Dufourcq-Labeau, R., Gennery, A., Tezcan, I., Ersoy, F., Kayserili, H., Ugazio, A. G., Brousse, N., Muramatsu, M., Notarangelo, L. D., Kinoshita, K., Honjo, T., Fischer, A., ... Durandy, A. (2000). Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell*, *102*(5), 565–575. [https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/s0092-8674\(00\)00079-9](https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/s0092-8674(00)00079-9)
159. Pasqualucci, L., Bhagat, G., Jankovic, M., Compagno, M., Smith, P., Muramatsu, M., Honjo, T., Morse, H. C., 3rd, Nussenzweig, M. C., & Dalla-Favera, R. (2008). AID is required for germinal center-derived lymphomagenesis. *Nature genetics*, *40*(1), 108–112. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/ng.2007.35>
160. Ramiro, A. R., Jankovic, M., Eisenreich, T., Difilippantonio, S., Chen-Kiang, S., Muramatsu, M., Honjo, T., Nussenzweig, A., & Nussenzweig, M. C. (2004). AID is required for c-myc/IgH chromosome translocations in vivo. *Cell*, *118*(4), 431–438. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.cell.2004.08.006>
161. Dominguez-Sola, D., Vitorica, G. D., Ying, C. Y., Phan, R. T., Saito, M., Nussenzweig, M. C., & Dalla-Favera, R. (2012). The proto-oncogene MYC is required for selection in the germinal center and cyclic reentry. *Nature immunology*, *13*(11), 1083–1091. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/ni.2428>
162. Saito, M., Novak, U., Piovan, E., Basso, K., Sumazin, P., Schneider, C., Crespo, M., Shen, Q., Bhagat, G., Califano, A., Chadburn, A., Pasqualucci, L., & Dalla-Favera, R. (2009). BCL6 suppression of BCL2 via Miz1 and its disruption in diffuse large B cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(27), 11294–11299. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1073/pnas.0903854106>
163. Liu, M., Duke, J. L., Richter, D. J., Vinuesa, C. G., Goodnow, C. C., Kleinstein, S. H., & Schatz, D. G. (2008). Two levels of protection for the B cell genome during somatic hypermutation. *Nature*, *451*(7180), 841–845. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nature06547>

164. Pavri, R., Gazumyan, A., Jankovic, M., Di Virgilio, M., Klein, I., Ansarah-Sobrinho, C., Resch, W., Yamane, A., Reina San-Martin, B., Barreto, V., Nieland, T. J., Root, D. E., Casellas, R., & Nussenzweig, M. C. (2010). Activation-induced cytidine deaminase targets DNA at sites of RNA polymerase II stalling by interaction with Spt5. *Cell*, *143*(1), 122–133. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.cell.2010.09.017>
165. Yamane, A., Resch, W., Kuo, N., Kuchen, S., Li, Z., Sun, H. W., Robbiani, D. F., McBride, K., Nussenzweig, M. C., & Casellas, R. (2011). Deep-sequencing identification of the genomic targets of the cytidine deaminase AID and its cofactor RPA in B lymphocytes. *Nature immunology*, *12*(1), 62–69. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/ni.1964>
166. Khodabakhshi, A. H., Morin, R. D., Fejes, A. P., Mungall, A. J., Mungall, K. L., Bolger-Munro, M., Johnson, N. A., Connors, J. M., Gascoyne, R. D., Marra, M. A., Birol, I., & Jones, S. J. (2012). Recurrent targets of aberrant somatic hypermutation in lymphoma. *Oncotarget*, *3*(11), 1308–1319. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.18632/oncotarget.653>
167. Meng, F. L., Du, Z., Federation, A., Hu, J., Wang, Q., Kieffer-Kwon, K. R., Meyers, R. M., Amor, C., Wasserman, C. R., Neuberg, D., Casellas, R., Nussenzweig, M. C., Bradner, J. E., Liu, X. S., & Alt, F. W. (2014). Convergent transcription at intragenic super-enhancers targets AID-initiated genomic instability. *Cell*, *159*(7), 1538–1548. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.cell.2014.11.014>
168. Qian, J., Wang, Q., Dose, M., Pruett, N., Kieffer-Kwon, K. R., Resch, W., Liang, G., Tang, Z., Mathé, E., Benner, C., Dubois, W., Nelson, S., Vian, L., Oliveira, T. Y., Jankovic, M., Hakim, O., Gazumyan, A., Pavri, R., Awasthi, P., Song, B., ... Casellas, R. (2014). B cell super-enhancers and regulatory clusters recruit AID tumorigenic activity. *Cell*, *159*(7), 1524–1537. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.cell.2014.11.013>
169. Cai, Q., Medeiros, L. J., Xu, X., & Young, K. H. (2015). MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: biology, entity, differential diagnosis and clinical management. *Oncotarget*, *6*(36), 38591–38616. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.18632/oncotarget.5774>
170. Bisso, A., Sabò, A., & Amati, B. (2019). MYC in Germinal Center-derived lymphomas: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Immunological reviews*, *288*(1), 178–197. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/imr.12734>
171. Brodeur G. M. (2003). Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nature reviews. Cancer*, *3*(3), 203–216. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nrc1014>

172. Roussel, M. F., & Robinson, G. W. (2013). Role of MYC in Medulloblastoma. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(11), a014308. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1101/cshperspect.a014308>
173. Skoudy, A., Hernández-Muñoz, I., & Navarro, P. (2011). Pancreatic ductal adenocarcinoma and transcription factors: role of c-Myc. *Journal of gastrointestinal cancer*, 42(2), 76–84. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1007/s12029-011-9258-0>
174. Deming, S. L., Nass, S. J., Dickson, R. B., & Trock, B. J. (2000). C-myc amplification in breast cancer: a meta-analysis of its occurrence and prognostic relevance. *British journal of cancer*, 83(12), 1688–1695. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1054/bjoc.2000.1522>
175. Darcy, K. M., Brady, W. E., Blancato, J. K., Dickson, R. B., Hoskins, W. J., McGuire, W. P., & Birrer, M. J. (2009). Prognostic relevance of c-MYC gene amplification and polysomy for chromosome 8 in suboptimally-resected, advanced stage epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, 114(3), 472–479. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.ygyno.2009.05.012>
176. Wierstra, I., & Alves, J. (2008). The c-myc promoter: still MysterY and challenge. *Advances in cancer research*, 99, 113–333. [https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/S0065-230X\(07\)99004-1](https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/S0065-230X(07)99004-1)
177. Felsher, D. W., Zetterberg, A., Zhu, J., Tlsty, T., & Bishop, J. M. (2000). Overexpression of MYC causes p53-dependent G2 arrest of normal fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(19), 10544–10548. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1073/pnas.190327097>
178. Hoffman, B., & Liebermann, D. A. (2008). Apoptotic signaling by c-MYC. *Oncogene*, 27(50), 6462–6472. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/onc.2008.312>
179. Hemann, M. T., Bric, A., Teruya-Feldstein, J., Herbst, A., Nilsson, J. A., Cordon-Cardo, C., Cleveland, J. L., Tansey, W. P., & Lowe, S. W. (2005). Evasion of the p53 tumour surveillance network by tumour-derived MYC mutants. *Nature*, 436(7052), 807–811. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nature03845>
180. Nie, Z., Hu, G., Wei, G., Cui, K., Yamane, A., Resch, W., Wang, R., Green, D. R., Tessarollo, L., Casellas, R., Zhao, K., & Levens, D. (2012). c-Myc is a universal amplifier of expressed genes in lymphocytes and embryonic stem

- cells. *Cell*, 151(1), 68–79. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.cell.2012.08.033>
181. Lin, C. Y., Lovén, J., Rahl, P. B., Paranal, R. M., Burge, C. B., Bradner, J. E., Lee, T. I., & Young, R. A. (2012). Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc. *Cell*, 151(1), 56–67. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.cell.2012.08.026>
182. Perry, A. M., Crockett, D., Dave, B. J., Althof, P., Winkler, L., Smith, L. M., Aoun, P., Chan, W. C., Fu, K., Greiner, T. C., Bierman, P., Gregory Bociek, R., Vose, J. M., Armitage, J. O., & Weisenburger, D. D. (2013). B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma: study of 39 cases. *British journal of haematology*, 162(1), 40–49. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/bjh.12343>
183. Tsujimoto, Y., Cossman, J., Jaffe, E., & Croce, C. M. (1985). Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science (New York, N.Y.)*, 228(4706), 1440–1443. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1126/science.3874430>
184. Vaux, D. L., Cory, S., & Adams, J. M. (1988). Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature*, 335(6189), 440–442. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/335440a0>
185. Muppidi, J. R., Schmitz, R., Green, J. A., Xiao, W., Larsen, A. B., Braun, S. E., An, J., Xu, Y., Rosenwald, A., Ott, G., Gascoyne, R. D., Rimsza, L. M., Campo, E., Jaffe, E. S., Delabie, J., Smeland, E. B., Braziel, R. M., Tubbs, R. R., Cook, J. R., Weisenburger, D. D., ... Cyster, J. G. (2014). Loss of signalling via Gα13 in germinal centre B-cell-derived lymphoma. *Nature*, 516(7530), 254–258. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nature13765>
186. Souroullas, G. P., Jeck, W. R., Parker, J. S., Simon, J. M., Liu, J. Y., Paulk, J., Xiong, J., Clark, K. S., Fedoriw, Y., Qi, J., Burd, C. E., Bradner, J. E., & Sharpless, N. E. (2016). An oncogenic Ezh2 mutation induces tumors through global redistribution of histone 3 lysine 27 trimethylation. *Nature medicine*, 22(6), 632–640. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nm.4092>
187. Zhang, J., Dominguez-Sola, D., Hussein, S., Lee, J. E., Holmes, A. B., Bansal, M., Vlasevska, S., Mo, T., Tang, H., Basso, K., Ge, K., Dalla-Favera, R., & Pasqualucci, L. (2015). Disruption of KMT2D perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis. *Nature medicine*, 21(10), 1190–1198. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nm.3940>

188. Deng, X., Gao, F., & May, W. S., Jr (2003). Bcl2 retards G1/S cell cycle transition by regulating intracellular ROS. *Blood*, 102(9), 3179–3185. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2003-04-1027>
189. Hardwick, J. M., & Soane, L. (2013). Multiple functions of BCL-2 family proteins. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(2), a008722. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1101/cshperspect.a008722>
190. Wang, W. G., Liu, Z. B., Jiang, X. N., Lee, J., Zhou, X. Y., & Li, X. Q. (2017). MYC protein dysregulation is driven by BCR-PI3K signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Histopathology*, 71(5), 778–785. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/his.13287>
191. Cattoretti, G., Pasqualucci, L., Ballon, G., Tam, W., Nandula, S. V., Shen, Q., Mo, T., Murty, V. V., & Dalla-Favera, R. (2005). Deregulated BCL6 expression recapitulates the pathogenesis of human diffuse large B cell lymphomas in mice. *Cancer cell*, 7(5), 445–455. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.ccr.2005.03.037>
192. Shustik, J., Han, G., Farinha, P., Johnson, N. A., Ben Neriah, S., Connors, J. M., Sehn, L. H., Horsman, D. E., Gascoyne, R. D., & Steidl, C. (2010). Correlations between BCL6 rearrangement and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP or R-CHOP. *Haematologica*, 95(1), 96–101. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.2009.007203>
193. Adams, J. M., Harris, A. W., Pinkert, C. A., Corcoran, L. M., Alexander, W. S., Cory, S., Palmiter, R. D., & Brinster, R. L. (1985). The c-myc oncogene driven by immunoglobulin enhancers induces lymphoid malignancy in transgenic mice. *Nature*, 318(6046), 533–538. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/318533a0>
194. Aukema, S. M., Kreuz, M., Kohler, C. W., Rosolowski, M., Hasenclever, D., Hummel, M., Küppers, R., Lenze, D., Ott, G., Pott, C., Richter, J., Rosenwald, A., Szczepanowski, M., Schwaenen, C., Stein, H., Trautmann, H., Wessendorf, S., Trümper, L., Loeffler, M., Spang, R., ... Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project (2014). Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma. *Haematologica*, 99(4), 726–735. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.2013.091827>
195. Hummel, M., Bentink, S., Berger, H., Klapper, W., Wessendorf, S., Barth, T. F., Bernd, H. W., Cogliatti, S. B., Dierlamm, J., Feller, A. C., Hansmann, M. L., Haralambieva, E., Harder, L., Hasenclever, D., Kühn, M., Lenze, D., Lichter, P., Martin-Subero, J. I., Möller, P., Müller-Hermelink, H. K., ... Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe (2006). A

biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *The New England journal of medicine*, 354(23), 2419–2430. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJMoa055351>

196. Copie-Bergman, C., Cuillière-Dartigues, P., Baia, M., Briere, J., Delarue, R., Canioni, D., Salles, G., Parrens, M., Belhadj, K., Fabiani, B., Recher, C., Petrella, T., Ketterer, N., Peyrade, F., Haioun, C., Nagel, I., Siebert, R., Jardin, F., Leroy, K., Jais, J. P., ... Gaulard, P. (2015). MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*, 126(22), 2466–2474. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2015-05-647602>

197. Xu-Monette, Z. Y., Deng, Q., Manyam, G. C., Tzankov, A., Li, L., Xia, Y., Wang, X. X., Zou, D., Visco, C., Dybkær, K., Li, J., Zhang, L., Liang, H., Montes-Moreno, S., Chiu, A., Orazi, A., Zu, Y., Bhagat, G., Richards, K. L., Hsi, E. D., ... Young, K. H. (2016). Clinical and Biologic Significance of MYC Genetic Mutations in De Novo Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 22(14), 3593–3605. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1158/1078-0432.CCR-15-2296>

198. Schmitz, R., Young, R. M., Ceribelli, M., Jhavar, S., Xiao, W., Zhang, M., Wright, G., Shaffer, A. L., Hodson, D. J., Buras, E., Liu, X., Powell, J., Yang, Y., Xu, W., Zhao, H., Kohlhammer, H., Rosenwald, A., Kluin, P., Müller-Hermelink, H. K., Ott, G., ... Staudt, L. M. (2012). Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature*, 490(7418), 116–120. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nature11378>

199. Bhatia, K., Huppi, K., Spangler, G., Siwarski, D., Iyer, R., & Magrath, I. (1993). Point mutations in the c-Myc transactivation domain are common in Burkitt's lymphoma and mouse plasmacytomas. *Nature genetics*, 5(1), 56–61. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/ng0993-56>

200. Salghetti, S. E., Kim, S. Y., & Tansey, W. P. (1999). Destruction of Myc by ubiquitin-mediated proteolysis: cancer-associated and transforming mutations stabilize Myc. *The EMBO journal*, 18(3), 717–726. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1093/emboj/18.3.717>

201. Bahram, F., von der Lehr, N., Cetinkaya, C., & Larsson, L. G. (2000). c-Myc hot spot mutations in lymphomas result in inefficient ubiquitination and decreased proteasome-mediated turnover. *Blood*, 95(6), 2104–2110.

202. Yoon, S. O., Jeon, Y. K., Paik, J. H., Kim, W. Y., Kim, Y. A., Kim, J. E., & Kim, C. W. (2008). MYC translocation and an increased copy number predict poor prognosis in adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), especially in germinal

- centre-like B cell (GCB) type. *Histopathology*, 53(2), 205–217. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/j.1365-2559.2008.03076.x>
203. Lu, T. X., Fan, L., Wang, L., Wu, J. Z., Miao, K. R., Liang, J. H., Gong, Q. X., Wang, Z., Young, K. H., Xu, W., Zhang, Z. H., & Li, J. Y. (2015). MYC or BCL2 copy number aberration is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*, 6(21), 18374–18388. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.18632/oncotarget.4073>
204. Chisholm, K. M., Bangs, C. D., Bacchi, C. E., Molina-Kirsch, H., Cherry, A., & Natkunam, Y. (2015). Expression profiles of MYC protein and MYC gene rearrangement in lymphomas. *The American journal of surgical pathology*, 39(3), 294–303. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1097/PAS.0000000000000365>
205. Stasik, C. J., Nitta, H., Zhang, W., Mosher, C. H., Cook, J. R., Tubbs, R. R., Unger, J. M., Brooks, T. A., Persky, D. O., Wilkinson, S. T., Grogan, T. M., & Rimsza, L. M. (2010). Increased MYC gene copy number correlates with increased mRNA levels in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*, 95(4), 597–603. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.3324/haematol.2009.012864>
206. Valentino, C., Kendrick, S., Johnson, N., Gascoyne, R., Chan, W. C., Weisenburger, D., Braziel, R., Cook, J. R., Tubbs, R., Campo, E., Rosenwald, A., Ott, G., Delabie, J., Jaffe, E., Zhang, W., Brunhoeber, P., Nitta, H., Grogan, T., & Rimsza, L. (2013). Colorimetric in situ hybridization identifies MYC gene signal clusters correlating with increased copy number, mRNA, and protein in diffuse large B-cell lymphoma. *American journal of clinical pathology*, 139(2), 242–254. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1309/AJCP2Z0TAGMUYJEB>
207. Testoni, M., Kwee, I., Greiner, T. C., Montes-Moreno, S., Vose, J., Chan, W. C., Chiappella, A., Baldini, L., Ferreri, A. J., Gaidano, G., Mian, M., Zucca, E., & Bertoni, F. (2011). Gains of MYC locus and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *British journal of haematology*, 155(2), 274–277. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1111/j.1365-2141.2011.08675.x>
208. Kluk, M. J., Ho, C., Yu, H., Chen, B. J., Neuberg, D. S., Dal Cin, P., Woda, B. A., Pinkus, G. S., & Rodig, S. J. (2016). MYC Immunohistochemistry to Identify MYC-Driven B-Cell Lymphomas in Clinical Practice. *American journal of clinical pathology*, 145(2), 166–179. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1093/ajcp/aqv028>
209. Tsujimoto, Y., Gorham, J., Cossman, J., Jaffe, E., & Croce, C. M. (1985). The t(14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining. *Science (New York, N.Y.)*, 229(4720), 1390–1393. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1126/science.3929382>

210. Souers, A. J., Levenson, J. D., Boghaert, E. R., Ackler, S. L., Catron, N. D., Chen, J., Dayton, B. D., Ding, H., Enschede, S. H., Fairbrother, W. J., Huang, D. C., Hymowitz, S. G., Jin, S., Khaw, S. L., Kovar, P. J., Lam, L. T., Lee, J., Maecker, H. L., Marsh, K. C., Mason, K. D., ... Elmore, S. W. (2013). ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature medicine*, 19(2), 202–208. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/nm.3048>
211. Li, S., Young, K. H., & Medeiros, L. J. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, 50(1), 74–87. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.pathol.2017.09.006>
212. Martelli, M., Ferreri, A. J., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., & Pileri, S. A. (2013). Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 87(2), 146–171. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009>
213. Yao, Z., Deng, L., Xu-Monette, Z. Y., Manyam, G. C., Jain, P., Tzankov, A., Visco, C., Bhagat, G., Wang, J., Dybkaer, K., Tam, W., Hsi, E. D., van Krieken, J. H., Ponzoni, M., Ferreri, A. J. M., Møller, M. B., Winter, J. N., Piris, M. A., Fayad, L., Liu, Y., ... Young, K. H. (2018). Concordant bone marrow involvement of diffuse large B-cell lymphoma represents a distinct clinical and biological entity in the era of immunotherapy. *Leukemia*, 32(2), 353–363. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1038/leu.2017.222>
214. Brudno, J., Tadmor, T., Pittaluga, S., Nicolae, A., Polliack, A., & Dunleavy, K. (2016). Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 127(8), 965–970. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2015-06-651968>
215. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., Lister, T. A., Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, ... United Kingdom National Cancer Research Institute (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(27), 3059–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
216. Pappa, V. I., Hussain, H. K., Reznick, R. H., Whelan, J., Norton, A. J., Wilson, A. M., Love, S., Lister, T. A., & Rohatiner, A. Z. (1996). Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 14(9), 2427–2430. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2427>

217. Hehn, S. T., Grogan, T. M., & Miller, T. P. (2004). Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(15), 3046–3052. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.02.104>

218. Rosenberg, S. A., Boiron, M., DeVita, V. T., Jr, Johnson, R. E., Lee, B. J., Ultmann, J. E., & Viamonte, M., Jr (1971). Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer research*, 31(11), 1862–1863.

219. Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D. W., & Tubiana, M. (1971). Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer research*, 31(11), 1860–1861.

220. Rosenberg S. A. (1977). Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer treatment reports*, 61(6), 1023–1027.

221. Lister, T. A., Crowther, D., Sutcliffe, S. B., Glatstein, E., Canellos, G. P., Young, R. C., Rosenberg, S. A., Coltman, C. A., & Tubiana, M. (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 7(11), 1630–1636. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.11.1630>

222. Hasenclever, D., & Diehl, V. (1998). A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England journal of medicine*, 339(21), 1506–1514. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392104>

223. Solal-Céligny, P., Roy, P., Colombat, P., White, J., Armitage, J. O., Arranz-Saez, R., Au, W. Y., Bellei, M., Brice, P., Caballero, D., Coiffier, B., Conde-Garcia, E., Doyen, C., Federico, M., Fisher, R. I., Garcia-Conde, J. F., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Haioun, C., LeBlanc, M., ... Montserrat, E. (2004). Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*, 104(5), 1258–1265. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4434>

224. Hoster, E., Dreyling, M., Klapper, W., Gisselbrecht, C., van Hoof, A., Kluin-Nelemans, H. C., Pfreundschuh, M., Reiser, M., Metzner, B., Einsele, H., Peter, N., Jung, W., Wörmann, B., Ludwig, W. D., Dührsen, U., Eimermacher, H., Wandt, H., Hasford, J., Hiddemann, W., Unterhalt, M., ... European Mantle Cell Lymphoma Network (2008). A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage

mantle cell lymphoma. *Blood*, 111(2), 558–565. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095331>

225. Federico, M., Bellei, M., Marcheselli, L., Luminari, S., Lopez-Guillermo, A., Vitolo, U., Pro, B., Pileri, S., Pulsoni, A., Soubeyran, P., Cortelazzo, S., Martinelli, G., Martelli, M., Rigacci, L., Arcaini, L., Di Raimondo, F., Merli, F., Sabattini, E., McLaughlin, P., & Solal-Céligny, P. (2009). Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(27), 4555–4562. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3991>

226. Barrington, S. F., Mikhaeel, N. G., Kostakoglu, L., Meignan, M., Hutchings, M., Müller, S. P., Schwartz, L. H., Zucca, E., Fisher, R. I., Trotman, J., Hoekstra, O. S., Hicks, R. J., O'Doherty, M. J., Hustinx, R., Biggi, A., & Cheson, B. D. (2014). Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(27), 3048–3058. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5229>

227. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242396.

228. Vercellino L, Cottreau AS, Casasnovas O, Tilly H, Feugier P, Chartier L, Fruchart C, Roulin L, Oberic L, Pica GM, Ribrag V, Abraham J, Simon M, Gonzalez H, Bouabdallah R, Fitoussi O, Sebban C, López-Guillermo A, Sanhes L, Morschhauser F, Trotman J, Corront B, Choufi B, Snauwaert S, Godmer P, Briere J, Salles G, Gaulard P, Meignan M, Thieblemont C. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1396-1405. doi: 10.1182/blood.2019003526. PMID: 31978225; PMCID: PMC7162688.

229. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):1844-54. doi: 10.1200/JCO.2010.32.5225. Epub 2011 Apr 11. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011 Jul 1;29(19):2739. PMID: 21482982.

230. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, Cuggia M, Le Jeune F, Bahri H, Barge ML, Lamy T, Garin E. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Dec;37(12):2307-14. doi: 10.1007/s00259-010-1539-5. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20717826.

231. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, Connors JM, Gascoyne RD. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1452-7. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3419. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21383296.
232. Rutherford SC, Herold M, Hiddemann W, Kostakoglu L, Marcus R, Martelli M, Sehn LH, Trněný M, Trotman J, Vitolo U, Nielsen T, Mattiello F, Sahin D, Sellam G, Martin P. Impact of bone marrow biopsy on response assessment in immunochemotherapy-treated lymphoma patients in GALLIUM and GOYA. *Blood Adv*. 2020 Apr 28;4(8):1589-1593. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001261. PMID: 32298429; PMCID: PMC7189300.
233. Korkolopoulou, P., Vassilakopoulos, T., Milionis, V., & Ioannou, M. (2016). Recent Advances in Aggressive Large B-cell Lymphomas: A Comprehensive Review. *Advances in anatomic pathology*, 23(4), 202–243. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000117>
234. Gutiérrez-García, G., Cardesa-Salzman, T., Climent, F., González-Barca, E., Mercadal, S., Mate, J. L., Sancho, J. M., Arenillas, L., Serrano, S., Escoda, L., Martínez, S., Valera, A., Martínez, A., Jares, P., Pinyol, M., García-Herrera, A., Martínez-Trillos, A., Giné, E., Villamor, N., Campo, E., ... Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears (GELCAB) (2011). Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood*, 117(18), 4836–4843. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2010-12-322362>
235. Ott, G., Ziepert, M., Klapper, W., Horn, H., Szczepanowski, M., Bernd, H. W., Thorns, C., Feller, A. C., Lenze, D., Hummel, M., Stein, H., Müller-Hermelink, H. K., Frank, M., Hansmann, M. L., Barth, T. F., Möller, P., Cogliatti, S., Pfreundschuh, M., Schmitz, N., Trümper, L., ... Rosenwald, A. (2010). Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*, 116(23), 4916–4925. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2010-03-276766>
236. Abramson J. S. (2019). Hitting back at lymphoma: How do modern diagnostics identify high-risk diffuse large B-cell lymphoma subsets and alter treatment?. *Cancer*, 125(18), 3111–3120. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1002/cncr.32145>
237. Hu, S., Xu-Monette, Z. Y., Balasubramanyam, A., Manyam, G. C., Visco, C., Tzankov, A., Liu, W. M., Miranda, R. N., Zhang, L., Montes-Moreno, S., Dybkær, K., Chiu, A., Orazi, A., Zu, Y., Bhagat, G., Richards, K. L., Hsi, E. D., Choi, W. W., Han van Krieken, J., Huang, Q., ... Young, K. H. (2013). CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene

expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*, 121(14), 2715–2724. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1182/blood-2012-10-461848>

238. Loddenkemper, C., Anagnostopoulos, I., Hummel, M., Jöhrens-Leder, K., Foss, H. D., Jundt, F., Wirth, T., Dörken, B., & Stein, H. (2004). Differential Emu enhancer activity and expression of BOB.1/OBF.1, Oct2, PU.1, and immunoglobulin in reactive B-cell populations, B-cell non-Hodgkin lymphomas, and Hodgkin lymphomas. *The Journal of pathology*, 202(1), 60–69. <https://doi.org/10.1002/path.1485>

239. Friedberg J. W. (2012). Double-hit diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(28), 3439–3443. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.1200/JCO.2012.43.5800>

240. Koutsi, A., & Vervesou, E. C. (2018). Diagnostic molecular techniques in haematology: recent advances. *Annals of translational medicine*, 6(12), 242. <https://doi-org.ez.urosario.edu.co/10.21037/atm.2018.05.30>

241. Landsburg, D. J., Nasta, S. D., Svoboda, J., Morrisette, J. J., & Schuster, S. J. (2014). 'Double-Hit' cytogenetic status may not be predicted by baseline clinicopathological characteristics and is highly associated with overall survival in B cell lymphoma patients. *British journal of haematology*, 166(3), 369–374. <https://doi.org/10.1111/bjh.12901>

242. Barrans, S., Crouch, S., Smith, A., Turner, K., Owen, R., Patmore, R., Roman, E., & Jack, A. (2010). Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(20), 3360–3365. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3947>

243. Horn, H., Staiger, A. M., Vöhringer, M., Hay, U., Campo, E., Rosenwald, A., Ott, G., & Ott, M. M. (2015). Diffuse large B-cell lymphomas of immunoblastic type are a major reservoir for MYC-IGH translocations. *The American journal of surgical pathology*, 39(1), 61–66. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000319>

244. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. 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*. 2010 May 10;28(14):2373-80. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2493. Epub 2010 Apr 12. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):779. PMID: 20385988.

245. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. 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*. 2010 May 10;28(14):2373-80. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2493. Epub 2010 Apr 12. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):779. PMID: 20385988.
246. Prochazka KT, Melchardt T, Posch F, Schlick K, Deutsch A, Beham-Schmid C, Weiss L, Gary T, Neureiter D, Klieser E, Greil R, Neumeister P, Egle A, Pichler M. NCCN-IPI score-independent prognostic potential of pretreatment uric acid levels for clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2016 Nov 8;115(10):1264-1272. doi: 10.1038/bjc.2016.325. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27764838; PMCID: PMC5104895.
247. Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, Rovira J, Lopez-Guillermo A, Alonso S, Martín A, Sancho JM, García O, Sánchez JM, Rodríguez M, Novelli S, Salar A, Gutiérrez A, Rodríguez-Salazar MJ, Bastos M, Domínguez JF, Fernández R, Gonzalez de Villambrosia S, Queizan JA, Córdoba R, de Oña R, López-Hernandez A, Freue JM, Garrote H, López L, Martin-Moreno AM, Rodriguez J, Abaira V, García JF; GELTAMO-IPI Project Investigators. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of β_2 -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol*. 2017 Mar;176(6):918-928. doi: 10.1111/bjh.14489. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28106247.
248. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, Sehn LH, Barrington S, Hansen JW, Smith D, Rady K, Mylam KJ, Larsen TS, Holmberg S, Juul MB, Cordua S, Clausen MR, Jensen KB, Johnsen HE, Seymour JF, Connors JM, de Nully Brown P, Bøgsted M, Cheah CY. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:195-203. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.029. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28237865.
249. Nijland M, Jansen A, Doorduijn JK, Enting RH, Bromberg JEC, Kluin-Nelemans HC. Treatment of initial parenchymal central nervous system involvement in systemic aggressive B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017 Sep;58(9):1-6. doi: 10.1080/10428194.2017.1285026. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28278731.
250. Chihara D, Fowler NH, Oki Y, Fanale MA, Fayad LE, Westin JR, Hagemester FB. Dose-Adjusted EPOCH-R and Mid-Cycle High Dose Methotrexate for Patients with Systemic Lymphoma and secondary CNS Involvement. *Br J Haematol*. 2017 Dec;179(5):851-854. doi: 10.1111/bjh.14267. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27502933; PMCID: PMC6063086.

251. Ferreri AJ, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R, Tarella C, Di Nicola M, D'Arco AM, Doa G, Bruno-Ventre M, Assanelli A, Foppoli M, Citterio G, Fanni A, Mulè A, Caligaris-Cappio F, Ciceri F. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3903-10. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1236. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26282634.
252. Cai QQ, Hu LY, Geng QR, Chen J, Lu ZH, Rao HL, Liu Q, Jiang WQ, Huang HQ, Lin TY, Xia ZJ. New risk factors and new tendency for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Chin J Cancer*. 2016 Sep 13;35(1):87. doi: 10.1186/s40880-016-0150-y. PMID: 27624700; PMCID: PMC5022242.
253. El-Galaly TC, Cheah CY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, Sehn LH, Barrington S, Hansen JW, Poulsen MØ, Smith D, Rady K, Mylam KJ, Larsen TS, Holmberg S, Juul MB, Cordua S, Clausen MR, Jensen KB, Bøgsted M, Johnsen HE, Seymour JF, Connors JM, Brown PD, Villa D. Uterine, but not ovarian, female reproductive organ involvement at presentation by diffuse large B-cell lymphoma is associated with poor outcomes and a high frequency of secondary CNS involvement. *Br J Haematol*. 2016 Dec;175(5):876-883. doi: 10.1111/bjh.14325. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27681999.
254. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma*. 2014 Oct;55(10):2228-40. doi: 10.3109/10428194.2013.869326. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24286262.
255. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M, Piliotis E, Berinstein N, Imrie KR, Zhang L, Buckstein R. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(1):39-49. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09247.x. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22849793.
256. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, Tamura M, Sawada T, Omuro Y, Hishima T, Maeda Y. Central nervous system relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma: analysis of the risk factors and proposal of a new prognostic model. *Ann Hematol*. 2016 Oct;95(10):1661-9. doi: 10.1007/s00277-016-2744-5. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27370993.
257. Kansara R, Villa D, Gerrie AS, Klasa R, Shenkier T, Scott DW, Slack GW, Gascoyne RD, Connors JM, Sehn LH, Savage KJ. Site of central nervous system (CNS) relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by the CNS-

IPI risk model. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(3):508-510. doi: 10.1111/bjh.14229. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27443424.

258. Kridel R, Telio D, Villa D, Sehn LH, Gerrie AS, Shenkier T, Klasa R, Slack GW, Tan K, Gascoyne RD, Connors JM, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2017 Jan;176(2):210-221. doi: 10.1111/bjh.14392. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27739058.

259. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, Glass B, Scott DW, Gascoyne RD, Connors JM, Ziepert M, Pfreundschuh M, Loeffler M, Savage KJ. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3150-6. doi: 10.1200/JCO.2015.65.6520. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27382100.

260. Campbell J, Seymour JF, Matthews J, Wolf M, Stone J, Juneja S. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur J Haematol*. 2006 Jun;76(6):473-80. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00644.x. Epub 2006 Mar 9. PMID: 16529599.

261. Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, Turner AR, Reiman T. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1278-82. doi: 10.1182/blood-2007-01-070300. Epub 2007 May 2. PMID: 17475910.

262. Cao Y, Zhu T, Zhang P, Xiao M, Yi S, Yang Y, Li Q, Ling S, Wang Y, Gao L, Zhu L, Wang J, Wang N, Huang L, Zhang P, Zhai Q, Qiu L, Zhou J. Mutations or copy number losses of CD58 and TP53 genes in diffuse large B cell lymphoma are independent unfavorable prognostic factors. *Oncotarget*. 2016 Dec 13;7(50):83294-83307. doi: 10.18632/oncotarget.13065. PMID: 27825110; PMCID: PMC5347770.

263. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Nievelstein RA. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):565-74. doi: 10.1007/s00259-013-2623-4. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24281821.

264. Carson KR, Bartlett NL, McDonald JR, Luo S, Zeringue A, Liu J, Fu Q, Chang SH, Colditz GA. Increased body mass index is associated with improved survival in United States veterans with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3217-22. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2100. Epub 2012 May 29. PMID: 22649138; PMCID: PMC3434980.

265. Weiss L, Melchardt T, Habringer S, Boekstegers A, Hufnagl C, Neureiter D, Hopfinger G, Greil R, Egle A. Increased body mass index is associated with improved overall survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):171-6. doi: 10.1093/annonc/mdt481. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24299961.
266. Murawski N, Pfreundschuh M, Zeynalova S, Poeschel V, Hänel M, Held G, Schmitz N, Viardot A, Schmidt C, Hallek M, Witzens-Harig M, Trümper L, Rixecker T, Zwick C. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL (I): dose-dense rituximab in the DENSE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25(9):1800-1806. doi: 10.1093/annonc/mdu208. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24928834.
267. Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, Ziepert M, Loeffler M, Hänel M, Dierlamm J, Keller U, Dreyling M, Truemper L, Frickhofen N, Hünerlitürkoglu AN, Schmitz N, Pöschel V, Rixecker T, Berdel C, Rube C, Held G, Zwick C. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(3):410-420. doi: 10.1111/bjh.14860. Epub 2017 Oct 8. PMID: 28990173.
268. Go SI, Park MJ, Song HN, Kim HG, Kang MH, Lee HR, Kim Y, Kim RB, Lee SI, Lee GW. Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Dec;7(5):567-576. doi: 10.1002/jcsm.12115. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27104110; PMCID: PMC4833756.
269. Kim DH, Baek JH, Chae YS, Kim YK, Kim HJ, Park YH, Song HS, Chung JS, Hyun MS, Sohn SK. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2007 Oct;21(10):2227-30. doi: 10.1038/sj.leu.2404780. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17554383.
270. Cox MC, Nofroni I, Ruco L, Amodeo R, Ferrari A, La Verde G, Cardelli P, Montefusco E, Conte E, Monarca B, Aloe-Spiriti MA. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008 Sep;49(9):1745-51. doi: 10.1080/10428190802226425. PMID: 18798109.
271. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Marcheselli R, Pozzi S, Ferri P, Balleari E, Musto P, Neri S, Aloe Spiriti MA, Cox MC. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol*. 2010 Jul;21(7):1486-1491. doi: 10.1093/annonc/mdp531. Epub 2009 Nov 17. PMID: 19920060.
272. Wang J, Gao K, Lei W, Dong L, Xuan Q, Feng M, Wang J, Ye X, Jin T, Zhang Z, Zhang Q. Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: correlation with CD163 positive M2 type tumor-associated macrophages, not PD-1 positive tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncotarget*. 2017

Jan 17;8(3):5414-5425. doi: 10.18632/oncotarget.14289. PMID: 28036275; PMCID: PMC5354919.

273. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami Y, Morishima Y. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol.* 2008 Dec;81(6):448-53. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01129.x. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18691256.

274. Tadmor T, Bari A, Sacchi S, Marcheselli L, Liardo EV, Avivi I, Benyamini N, Attias D, Pozzi S, Cox MC, Baldini L, Brugiatelli M, Federico M, Polliack A. Monocyte count at diagnosis is a prognostic parameter in diffuse large B-cell lymphoma: results from a large multicenter study involving 1191 patients in the pre- and post-rituximab era. *Haematologica.* 2014 Jan;99(1):125-30. doi: 10.3324/haematol.2013.088161. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23935023; PMCID: PMC4007925.

275. Lin B, Chen C, Qian Y, Feng J. Prognostic role of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(9):2563-8. doi: 10.3109/10428194.2015.1014367. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25686648.

276. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, Tamura M, Sawada T, Omuro Y, Hishima T, Maeda Y. Beta-2 microglobulin as a significant prognostic factor and a new risk model for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2017 Dec;35(4):440-446. doi: 10.1002/hon.2312. Epub 2016 May 30. PMID: 27238634.

277. Miyashita K, Tomita N, Taguri M, Suzuki T, Ishiyama Y, Ishii Y, Nakajima Y, Numata A, Hattori Y, Yamamoto W, Miyazaki T, Tachibana T, Takasaki H, Matsumoto K, Hashimoto C, Takemura S, Yamazaki E, Fujimaki K, Sakai R, Motomura S, Ishigatsubo Y. Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. *Leuk Res.* 2015 Aug 29:S0145-2126(15)30368-4. doi: 10.1016/j.leukres.2015.08.016. Epub ahead of print. PMID: 26350140.

278. Chen Y, Neelapu S, Feng L, Bi W, Yang TH, Wang M, Fanale MA, Westin JR, Hagemester FB, Fayad LE, Romaguera JE, Samaniego F, Turturro F, Fowler NH, McLaughlin P, Cabanillas F, Oki Y, Nastoupil LJ, Rodriguez A. Prognostic significance of baseline peripheral absolute neutrophil, monocyte and serum β 2-microglobulin level in patients with diffuse large b-cell lymphoma: a new prognostic model. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(2):290-299. doi: 10.1111/bjh.14237. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27448187.

279. Seo S, Hong JY, Yoon S, Yoo C, Park JH, Lee JB, Park CS, Huh J, Lee Y, Kim KW, Ryu JS, Kim SJ, Kim WS, Yoon DH, Suh C. Prognostic significance of serum beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the

rituximab era. *Oncotarget*. 2016 Nov 22;7(47):76934-76943. doi: 10.18632/oncotarget.12734. PMID: 27764777; PMCID: PMC5363560.

280. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, Kelly JL, Macon WR, Nowakowski GS, Inwards DJ, Johnston PB, Singh RJ, Allmer C, Slager SL, Weiner GJ, Witzig TE, Cerhan JR. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4191-8. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6674. Epub 2010 Aug 16. PMID: 20713849; PMCID: PMC2953973.

281. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, Achenbach M, Reichrath J, Ziepert M, Geisel J, Regitz E, Held G, Pfreundschuh M. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3242-8. doi: 10.1200/JCO.2013.53.4537. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25135997.

282. Székely E, Lindén O, Peterson S, Jerkeman M. Season of diagnosis is associated with overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma but not with Hodgkin's lymphoma - A population-based Swedish Lymphoma Register study. *Eur J Haematol*. 2016 Oct;97(4):393-8. doi: 10.1111/ejh.12746. Epub 2016 Apr 18. PMID: 26872557.

283. Li M, Jia Y, Xu J, Cheng X, Xu C. Assessment of the circulating cell-free DNA marker association with diagnosis and prognostic prediction in patients with lymphoma: a single-center experience. *Ann Hematol*. 2017 Aug;96(8):1343-1351. doi: 10.1007/s00277-017-3043-5. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28623396; PMCID: PMC5486778.

284. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet*. 2012 May 29;13(7):484-92. doi: 10.1038/nrg3230. PMID: 22641018.

285. Wedge E, Hansen JW, Garde C, Asmar F, Tholstrup D, Kristensen SS, Munch-Petersen HD, Ralfkiaer E, Brown P, Grønbaek K, Kristensen LS. Global hypomethylation is an independent prognostic factor in diffuse large B cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2017 Jul;92(7):689-694. doi: 10.1002/ajh.24751. Epub 2017 May 3. PMID: 28378885.

286. Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, Moorhead M, Pepin F, Kong K, Shovlin M, Jaffe ES, Staudt LM, Lai C, Steinberg SM, Chen CC, Zheng J, Willis TD, Faham M, Wilson WH. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):541-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70106-3. Epub 2015

Apr 1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):e199. PMID: 25842160; PMCID: PMC4460610.

287. Sakai A, Yoshida N. The role of tumor-associated macrophages on serum soluble IL-2R levels in B-cell lymphomas. *J Clin Exp Hematop.* 2014;54(1):49-57. doi: 10.3960/jslrt.54.49. PMID: 24942946.

288. Oki Y, Kato H, Matsuo K, Kuwatsuka Y, Taji H, Yamamoto K, Kagami Y, Morishima Y. Prognostic value of serum soluble interleukin-2 receptor level in patients with diffuse large B cell lymphoma, treated with CHOP- or RCHOP-based therapy. *Leuk Lymphoma.* 2008 Jul;49(7):1345-51. doi: 10.1080/10428190802108888. PMID: 18452099.

289. Goto H, Tsurumi H, Takemura M, Ino-Shimomura Y, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Goto N, Okuno M, Takami T, Seishima M, Moriwaki H. Serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: in combination with the International Prognostic Index. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005 Feb;131(2):73-9. doi: 10.1007/s00432-004-0600-9. Epub 2004 Oct 21. PMID: 15503137.

290. Ennishi D, Yokoyama M, Terui Y, Asai H, Sakajiri S, Mishima Y, Takahashi S, Komatsu H, Ikeda K, Takeuchi K, Tanimoto M, Hatake K. Soluble interleukin-2 receptor retains prognostic value in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP (RCHOP) therapy. *Ann Oncol.* 2009 Mar;20(3):526-33. doi: 10.1093/annonc/mdn677. Epub 2008 Dec 12. PMID: 19074749.

291. Goto N, Tsurumi H, Goto H, Shimomura YI, Kasahara S, Hara T, Yasuda I, Shimizu M, Murakami N, Yoshikawa T, Fukuno K, Takahashi T, Kito Y, Takami T, Moriwaki H. Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level is associated with the outcome of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP regimens. *Ann Hematol.* 2012 May;91(5):705-714. doi: 10.1007/s00277-011-1363-4. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22183251.

292. Morito T, Fujihara M, Asaoku H, Tari A, Sato Y, Ichimura K, Tanaka T, Takata K, Tamura M, Yoshino T. Serum soluble interleukin-2 receptor level and immunophenotype are prognostic factors for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2009 Jul;100(7):1255-60. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01167.x. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19432905.

293. Hashimoto Y, Yokohama A, Saitoh A, Nakahashi H, Toyama K, Mitsui T, Koiso H, Saitoh T, Handa H, Uchiumi H, Jinbo T, Murayama K, Matsumoto M, Sawamura M, Karasawa M, Murakami H, Hirato J, Nojima Y, Kojima M, Tsukamoto N. Prognostic importance of the soluble form of IL-2 receptor α (sIL-2R α) and its relationship with surface expression of IL-2R α (CD25) of lymphoma cells in diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like regimen with or without rituximab: a

retrospective analysis of 338 cases. *J Clin Exp Hematop*. 2013;53(3):197-205. doi: 10.3960/jslrt.53.197. PMID: 24369221.

294. Tomita N, Suzuki T, Miyashita K, Yamamoto W, Motohashi K, Tachibana T, Takasaki H, Kawasaki R, Hagihara M, Hashimoto C, Takemura S, Koharazawa H, Yamazaki E, Taguchi J, Fujimaki K, Fujita H, Sakai R, Fujisawa S, Motomura S, Kawamoto K, Sone H, Takizawa J. The SIL index is a simple and objective prognostic indicator in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016 Dec;57(12):2763-2770. doi: 10.1080/10428194.2016.1195498. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27320054.

295. Goto N, Tsurumi H, Takemura M, Kanemura N, Kasahara S, Hara T, Yasuda I, Shimizu M, Yamada T, Sawada M, Takahashi T, Yamada T, Seishima M, Moriwaki H, Takami T. Serum soluble CD27 level is associated with outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Leuk Lymphoma*. 2012 Aug;53(8):1494-500. doi: 10.3109/10428194.2012.660627. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22280534.

296. Rossille D, Gressier M, Damotte D, Maucort-Boulch D, Pangault C, Semana G, Le Gouill S, Haioun C, Tarte K, Lamy T, Milpied N, Fest T; Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang; Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang. High level of soluble programmed cell death ligand 1 in blood impacts overall survival in aggressive diffuse large B-Cell lymphoma: results from a French multicenter clinical trial. *Leukemia*. 2014 Dec;28(12):2367-75. doi: 10.1038/leu.2014.137. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24732592.

297. Gao R, Liang JH, Wang L, Zhu HY, Wu W, Wu JZ, Xia Y, Cao L, Fan L, Yang T, Li JY, Xu W. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2017 Apr;177(1):95-105. doi: 10.1111/bjh.14528. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28146267.

298. Suzuki K, Terui Y, Yokoyama M, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Tsuyama N, Takeuchi K, Hatake K. Prognostic value of high thymidine kinase activity in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma treated by rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov;54(11):2412-7. doi: 10.3109/10428194.2013.779690. PMID: 23488601.

299. Cao Y, Shi YX, Chen JO, Tan YT, Cai YC, Luo HY, Qiu MZ, Cai XY, Jin Y, Sun YL, Jiang WQ. Serum C-reactive protein as an important prognostic variable in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Tumour Biol*. 2012 Aug;33(4):1039-44. doi: 10.1007/s13277-012-0337-z. Epub 2012 Feb 11. PMID: 22328138.

300. Yoh KA, Lee HS, Park LC, Lee EM, Shin SH, Park DJ, Ye BJ, Kim YS. The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Feb;14(1):43-9. doi: 10.1016/j.clml.2013.09.008. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24200518.
301. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, Belch A, Walewski J, Zinzani PL, Mingrone W, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Corrado C, Scheliga A, Loeffler M, Kuhnt E; MabThera International Trial (MInT) Group. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):435-44. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70078-0. Epub 2008 Apr 8. PMID: 18400558.
302. Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G, Vitolo U, Mancini M, Bisi G, Gallo E. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med*. 2008 Jun;113(4):578-90. English, Italian. doi: 10.1007/s11547-008-0264-7. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18414808.
303. Kim J, Hong J, Kim SG, Hwang KH, Kim M, Ahn HK, Sym SJ, Park J, Cho EK, Shin DB, Lee JH. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume Estimated by (18)F-FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma of Stage II or III Disease. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Sep;48(3):187-95. doi: 10.1007/s13139-014-0280-6. Epub 2014 May 29. PMID: 25177375; PMCID: PMC4145098.
304. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas RO, Biggi A, Gallamini A, Siegel BA, Cashen AF, Véra P, Tilly H, Versari A, Itti E. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2017-22. doi: 10.1007/s00259-014-2822-7. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24902639.
305. Tout M, Casasnovas O, Meignan M, Lamy T, Morschhauser F, Salles G, Gyan E, Haioun C, Mercier M, Feugier P, Boussetta S, Paintaud G, Ternant D, Cartron G. Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report. *Blood*. 2017 May 11;129(19):2616-2623. doi: 10.1182/blood-2016-10-744292. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28251914.

306. Chihara D, Oki Y, Onoda H, Taji H, Yamamoto K, Tamaki T, Morishima Y. High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2011 Apr;93(4):502-508. doi: 10.1007/s12185-011-0822-y. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21512731.
307. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, Abrisqueta P, Demeter J, Flinn I, Hong X, Kim WS, Pinto A, Shi YK, Tatsumi Y, Oestergaard MZ, Wenger M, Fingerle-Rowson G, Catalani O, Nielsen T, Martelli M, Sehn LH. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3529-3537. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28796588.
308. Li M, Liu Y, Wang Y, Chen G, Chen Q, Xiao H, Liu F, Qi C, Yu Z, Li X, Fan L, Guo Y, Yan Q, Guo S, Wang Z. Anaplastic Variant of Diffuse Large B-cell Lymphoma Displays Intricate Genetic Alterations and Distinct Biological Features. *Am J Surg Pathol*. 2017 Oct;41(10):1322-1332. doi: 10.1097/PAS.0000000000000836. PMID: 28319526.
309. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, Pocock C, Ardeshtna KM, Radford JA, McMillan A, Davies J, Turner D, Kruger A, Johnson P, Gambell J, Linch D. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013 May 25;381(9880):1817-26. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23615461.
310. de Jong D, Rosenwald A, Chhanabhai M, Gaulard P, Klapper W, Lee A, Sander B, Thorns C, Campo E, Molina T, Norton A, Hagenbeek A, Horning S, Lister A, Raemaekers J, Gascoyne RD, Salles G, Weller E; Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications--a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 1;25(7):805-12. doi: 10.1200/JCO.2006.09.4490. PMID: 17327602.
311. Coutinho R, Clear AJ, Owen A, Wilson A, Matthews J, Lee A, Alvarez R, Gomes da Silva M, Cabeçadas J, Calaminici M, Gribben JG. Poor concordance among nine immunohistochemistry classifiers of cell-of-origin for diffuse large B-cell lymphoma: implications for therapeutic strategies. *Clin Cancer Res*. 2013 Dec 15;19(24):6686-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1482. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24122791; PMCID: PMC4206944.

312. Barrans SL, Crouch S, Care MA, Worrillow L, Smith A, Patmore R, Westhead DR, Tooze R, Roman E, Jack AS. Whole genome expression profiling based on paraffin embedded tissue can be used to classify diffuse large B-cell lymphoma and predict clinical outcome. *Br J Haematol*. 2012 Nov;159(4):441-53. doi: 10.1111/bjh.12045. Epub 2012 Sep 13. PMID: 22970711.
313. Batlle-López A, González de Villambrosía S, Francisco M, Malatxeberria S, Sáez A, Montalban C, Sánchez L, Garcia J, González-Barca E, López-Hernández A, Ruiz-Marcellan MC, Mollejo M, Grande C, Richards KL, Hsi ED, Tzankov A, Visco C, Xu-Monette ZY, Cao X, Young KH, Piris MÁ, Conde E, Montes-Moreno S. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. *Oncotarget*. 2016 Apr 5;7(14):18036-49. doi: 10.18632/oncotarget.7495. PMID: 26910115; PMCID: PMC4951269.
314. Culpin RE, Sieniawski M, Angus B, Menon GK, Proctor SJ, Milne P, McCabe K, Mainou-Fowler T. Prognostic significance of immunohistochemistry-based markers and algorithms in immunochemotherapy-treated diffuse large B cell lymphoma patients. *Histopathology*. 2013 Dec;63(6):788-801. doi: 10.1111/his.12223. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24117687.
315. Read JA, Koff JL, Nastoupil LJ, Williams JN, Cohen JB, Flowers CR. Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: a meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Dec;14(6):460-467.e2. doi: 10.1016/j.clml.2014.05.002. Epub 2014 Jun 12. PMID: 25052052; PMCID: PMC4253139.
316. Hermine O, Haioun C, Lepage E, d'Agay MF, Briere J, Lavignac C, Fillet G, Salles G, Marolleau JP, Diebold J, Reyas F, Gaulard P. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood*. 1996 Jan 1;87(1):265-72. PMID: 8547651.
317. Muris JJ, Meijer CJ, Vos W, van Krieken JH, Jiwa NM, Ossenkoppele GJ, Oudejans JJ. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol*. 2006 Apr;208(5):714-23. doi: 10.1002/path.1924. PMID: 16400625.
318. Hill ME, MacLennan KA, Cunningham DC, Vaughan Hudson B, Burke M, Clarke P, Di Stefano F, Anderson L, Vaughan Hudson G, Mason D, Selby P, Linch DC. Prognostic significance of BCL-2 expression and bcl-2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma Investigation Study. *Blood*. 1996 Aug 1;88(3):1046-51. PMID: 8704213.

319. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, O'Reilly SE, Hoskins P, Coldman AJ, Reed JC, Connors JM. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997 Jul 1;90(1):244-51. PMID: 9207459.
320. Kramer MH, Hermans J, Wijburg E, Philippo K, Geelen E, van Krieken JH, de Jong D, Maartense E, Schuurung E, Kluin PM. Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3152-62. PMID: 9787151.
321. Barrans SL, Carter I, Owen RG, Davies FE, Patmore RD, Haynes AP, Morgan GJ, Jack AS. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2002 Feb 15;99(4):1136-43. doi: 10.1182/blood.v99.4.1136. PMID: 11830458.
322. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, Berger F, Bosly A, Morel P, Tilly H, Bouabdallah R, Reyes F, Gaulard P, Coiffier B. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4279-84. doi: 10.1182/blood-2002-11-3442. Epub 2003 Feb 6. PMID: 12576316.
323. Barrans SL, Evans PA, O'Connor SJ, Kendall SJ, Owen RG, Haynes AP, Morgan GJ, Jack AS. The t(14;18) is associated with germinal center-derived diffuse large B-cell lymphoma and is a strong predictor of outcome. *Clin Cancer Res*. 2003 Jun;9(6):2133-9. PMID: 12796378.
324. Lossos IS, Jones CD, Warnke R, Natkunam Y, Kaizer H, Zehnder JL, Tibshirani R, Levy R. Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2001 Aug 15;98(4):945-51. doi: 10.1182/blood.v98.4.945. PMID: 11493437.
325. Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima AM, Niitsu N, Ennishi D, Tamaru JI, Ishizawa K, Kashimura M, Kagami Y, Sunami K, Yamane H, Nishikori M, Kosugi H, Yujiri T, Hyo R, Katayama N, Kinoshita T, Nakamura S. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1601-1607. doi: 10.1093/annonc/mdq627. Epub 2011 Jan 3. PMID: 21199885.
326. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, Ichinohasama R, Nakamura N, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Akasaka T, Tamaru J, Suzuki R, Kagami Y, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell

lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):815-21. doi: 10.1182/blood.v99.3.815. PMID: 11806981.

327. Miyazaki K, Yamaguchi M, Imai H, Kobayashi K, Tamaru S, Kobayashi T, Shiku H, Katayama N. Gene expression profiling of diffuse large B-Cell lymphomas supervised by CD5 expression. *Int J Hematol*. 2015 Aug;102(2):188-94. doi: 10.1007/s12185-015-1812-2. Epub 2015 May 26. PMID: 26009281.

328. Niitsu N, Okamoto M, Tamaru JI, Yoshino T, Nakamura N, Nakamura S, Ohshima K, Nakamine H, Hirano M. Clinicopathologic characteristics and treatment outcome of the addition of rituximab to chemotherapy for CD5-positive in comparison with CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21(10):2069-2074. doi: 10.1093/annonc/mdq057. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231297.

329. Xu-Monette ZY, Tu M, Jabbar KJ, Cao X, Tzankov A, Visco C, Nagarajan L, Cai Q, Montes-Moreno S, An Y, Dybkaer K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, van Krieken JH, Huh J, Ponzoni M, Ferreri AJ, Zhao X, Møller MB, Farnen JP, Winter JN, Piris MA, Miranda RN, Medeiros LJ, Young KH. Clinical and biological significance of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. *Oncotarget*. 2015 Mar 20;6(8):5615-33. doi: 10.18632/oncotarget.3479. Erratum in: *Oncotarget*. 2015 Jun 10;6(16):14720. Nagarajan, Lalitha [Added]. PMID: 25760242; PMCID: PMC4467390.

330. Johnson NA, Boyle M, Bashashati A, Leach S, Brooks-Wilson A, Sehn LH, Chhanabhai M, Brinkman RR, Connors JM, Weng AP, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: reduced CD20 expression is associated with an inferior survival. *Blood*. 2009 Apr 16;113(16):3773-80. doi: 10.1182/blood-2008-09-177469. Epub 2008 Nov 24. PMID: 19029441; PMCID: PMC2943836.

331. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, Gascoyne RD. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *Br J Haematol*. 2014 Dec;167(5):608-17. doi: 10.1111/bjh.13085. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25135752.

332. Berger GK, McBride A, Lawson S, Royball K, Yun S, Gee K, Bin Riaz I, Saleh AA, Puvvada S, Anwer F. Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Jan;109:42-50. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.009. Epub 2016 Nov 21. PMID: 28010897; PMCID: PMC5218629.

333. de Winde CM, Veenbergen S, Young KH, Xu-Monette ZY, Wang XX, Xia Y, Jabbar KJ, van den Brand M, van der Schaaf A, Elfrink S, van Houdt IS, Gijbels MJ, van de Loo FA, Bennink MB, Hebeda KM, Groenen PJ, van Krieken JH, Figdor CG, van Spruiel AB. Tetraspanin CD37 protects against the development of B cell

lymphoma. *J Clin Invest*. 2016 Feb;126(2):653-66. doi: 10.1172/JCI81041. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26784544; PMCID: PMC4731177.

334. Xu-Monette ZY, Li L, Byrd JC, Jabbar KJ, Manyam GC, Maria de Winde C, van den Brand M, Tzankov A, Visco C, Wang J, Dybkaer K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, Huh J, Ponzoni M, Ferreri AJ, Møller MB, Parsons BM, Winter JN, Wang M, Hagemeister FB, Piris MA, Han van Krieken J, Medeiros LJ, Li Y, van Spriël AB, Young KH. Assessment of CD37 B-cell antigen and cell of origin significantly improves risk prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016 Dec 29;128(26):3083-3100. doi: 10.1182/blood-2016-05-715094. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27760757; PMCID: PMC5201094.

335. Fiskvik I, Beiske K, Delabie J, Yri O, Spetalen S, Karjalainen-Lindsberg ML, Leppä S, Liestøl K, Smeland EB, Holte H. Combining MYC, BCL2 and TP53 gene and protein expression alterations improves risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun;56(6):1742-9. doi: 10.3109/10428194.2014.970550. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25284491.

336. Clipson A, Barrans S, Zeng N, Crouch S, Grigoropoulos NF, Liu H, Kocalkowski S, Wang M, Huang Y, Worrillow L, Goodlad J, Buxton J, Neat M, Fields P, Wilkins B, Grant JW, Wright P, Ei-Daly H, Follows GA, Roman E, Watkins AJ, Johnson PW, Jack A, Du MQ. The prognosis of MYC translocation positive diffuse large B-cell lymphoma depends on the second hit. *J Pathol Clin Res*. 2015 Mar 30;1(3):125-133. doi: 10.1002/cjp2.10. PMID: 27347428; PMCID: PMC4915334.

337. Xu-Monette ZY, Wu L, Visco C, Tai YC, Tzankov A, Liu WM, Montes-Moreno S, Dybkaer K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Zhao XF, Choi WW, Zhao X, van Krieken JH, Huang Q, Huh J, Ai W, Ponzoni M, Ferreri AJ, Zhou F, Kahl BS, Winter JN, Xu W, Li J, Go RS, Li Y, Piris MA, Møller MB, Miranda RN, Abruzzo LV, Medeiros LJ, Young KH. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2012 Nov 8;120(19):3986-96. doi: 10.1182/blood-2012-05-433334. Epub 2012 Sep 5. PMID: 22955915; PMCID: PMC3496956.

338. Barrans SL, Fenton JA, Banham A, Owen RG, Jack AS. Strong expression of FOXP1 identifies a distinct subset of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients with poor outcome. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2933-5. doi: 10.1182/blood-2004-03-1209. Epub 2004 Jul 6. PMID: 15238418.

339. Hoeller S, Schneider A, Haralambieva E, Dirnhofer S, Tzankov A. FOXP1 protein overexpression is associated with inferior outcome in nodal diffuse large B-cell lymphomas with non-germinal centre phenotype, independent of gains and structural aberrations at 3p14.1. *Histopathology*. 2010 Jul;57(1):73-80. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03600.x. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20579129.

340. Yu B, Zhou X, Li B, Xiao X, Yan S, Shi D. FOXP1 expression and its clinicopathologic significance in nodal and extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2011 Jun;90(6):701-8. doi: 10.1007/s00277-010-1124-9. Epub 2010 Dec 1. PMID: 21120478.
341. Thakral B, Medeiros LJ, Desai P, Lin P, Yin CC, Tang G, Khoury JD, Hu S, Xu J, Loghavi S, Hu B, Oki Y, Li S. Prognostic impact of CD5 expression in diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab-EPOCH. *Eur J Haematol.* 2017 Apr;98(4):415-421. doi: 10.1111/ejh.12847. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28039906.
342. Tzankov, A., Leu, N., Muenst, S., Juskevicius, D., Klingbiel, D., Mamot, C., & Dirnhofer, S. (2015). Multiparameter analysis of homogeneously R-CHOP-treated diffuse large B cell lymphomas identifies CD5 and FOXP1 as relevant prognostic biomarkers: report of the prospective SAKK 38/07 study. *Journal of hematology & oncology*, 8, 70. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0168-7>
343. Bernd, H. W., Ziepert, M., Thorns, C., Klapper, W., Wacker, H. H., Hummel, M., Stein, H., Hansmann, M. L., Ott, G., Rosenwald, A., Müller-Hermelink, H. K., Barth, T. F., Möller, P., Cogliatti, S. B., Pfreundschuh, M., Schmitz, N., Trümper, L., Höller, S., Löffler, M., Feller, A. C., ... German High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2009). Loss of HLA-DR expression and immunoblastic morphology predict adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma - analyses of cases from two prospective randomized clinical trials. *Haematologica*, 94(11), 1569–1580. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.008862>
344. Higashi, M., Tokuhira, M., Fujino, S., Yamashita, T., Abe, K., Arai, E., Kizaki, M., & Tamaru, J. (2016). Loss of HLA-DR expression is related to tumor microenvironment and predicts adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 57(1), 161–166. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1038708>
345. Yamamoto, W., Nakamura, N., Tomita, N., Takeuchi, K., Ishii, Y., Takahashi, H., Watanabe, R., Takasaki, H., Motomura, S., Kobayashi, S., Yokose, T., Ishigatsubo, Y., & Sakai, R. (2014). Human leukocyte antigen-DR expression on flow cytometry and tumor-associated macrophages in diffuse large B-cell lymphoma treated by rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone therapy: retrospective cohort study. *Leukemia & lymphoma*, 55(12), 2721–2727. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.893311>
346. Hosoda, Y., Hino, N., & Motokura, T. (2018). Comparison of Prognostic Indices in Japanese Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Yonago Area. *Yonago acta medica*, 61(1), 58–65. <https://doi.org/10.33160/yam.2018.03.008>

347. Jelacic, J., Larsen, T. S., Maksimovic, M., & Trajkovic, G. (2019). Available prognostic models for risk stratification of diffuse large B cell lymphoma patients: a systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 133, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.006>
348. Melchardt, T., Troppan, K., Weiss, L., Hufnagl, C., Neureiter, D., Tränkenschuh, W., Hopfinger, G., Magnes, T., Deutsch, A., Neumeister, P., Hackl, H., Greil, R., Pichler, M., & Egle, A. (2015). A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and $\beta 2$ -microglobulin. *British journal of haematology*, 168(2), 239–245. <https://doi.org/10.1111/bjh.13116>
349. Hong, F., Kahl, B. S., & Gray, R. (2013). Incremental value in outcome prediction with gene expression-based signatures in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 121(1), 156–158. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-450106>
350. Salles, G., de Jong, D., Xie, W., Rosenwald, A., Chhanabhai, M., Gaulard, P., Klapper, W., Calaminici, M., Sander, B., Thorns, C., Campo, E., Molina, T., Lee, A., Pfreundschuh, M., Horning, S., Lister, A., Sehn, L. H., Raemaekers, J., Hagenbeek, A., Gascoyne, R. D., ... Weller, E. (2011). Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood*, 117(26), 7070–7078. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-345256>
351. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
352. Persky, D. O., Unger, J. M., Spier, C. M., Stea, B., LeBlanc, M., McCarty, M. J., Rimsza, L. M., Fisher, R. I., Miller, T. P., & Southwest Oncology Group (2008). Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(14), 2258–2263. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.6929>
353. Pfreundschuh, M., Kuhnt, E., Trümper, L., Osterborg, A., Trneny, M., Shepherd, L., Gill, D. S., Walewski, J., Pettengell, R., Jaeger, U., Zinzani, P. L., Shpilberg, O., Kvaloy, S., de Nully Brown, P., Stahel, R., Milpied, N., López-Guillermo, A., Poeschel, V., Grass, S., Loeffler, M., ... MabThera International Trial (MInT) Group (2011). CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet. Oncology*, 12(11), 1013–1022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70235-2)

354. Held, G., Murawski, N., Ziepert, M., Fleckenstein, J., Pöschel, V., Zwick, C., Bittenbring, J., Hänel, M., Wilhelm, S., Schubert, J., Schmitz, N., Löffler, M., Rube, C., & Pfreundschuh, M. (2014). Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(11), 1112–1118. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4505>
355. Odejide, O. O., Cronin, A. M., Davidoff, A. J., LaCasce, A. S., & Abel, G. A. (2015). Limited stage diffuse large B-cell lymphoma: comparative effectiveness of treatment strategies in a large cohort of elderly patients. *Leukemia & lymphoma*, 56(3), 716–724. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.930853>
356. Lamy, T., Damaj, G., Soubeyran, P., Gyan, E., Cartron, G., Bouabdallah, K., Gressin, R., Cornillon, J., Banos, A., Le Du, K., Benchalal, M., Moles, M. P., Le Guill, S., Fleury, J., Godmer, P., Maisonneuve, H., Deconinck, E., Houot, R., Laribi, K., Marolleau, J. P., ... LYSA Group (2018). R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 131(2), 174–181. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793984>
357. Reyes, F., Lepage, E., Ganem, G., Molina, T. J., Brice, P., Coiffier, B., Morel, P., Ferme, C., Bosly, A., Lederlin, P., Laurent, G., Tilly, H., & Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) (2005). ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *The New England journal of medicine*, 352(12), 1197–1205. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042040>
358. Récher, C., Coiffier, B., Haioun, C., Molina, T. J., Fermé, C., Casasnovas, O., Thiéblemont, C., Bosly, A., Laurent, G., Morschhauser, F., Ghesquières, H., Jardin, F., Bologna, S., Fruchart, C., Corront, B., Gabarre, J., Bonnet, C., Janvier, M., Canioni, D., Jais, J. P., ... Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (2011). Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 378(9806), 1858–1867. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61040-4)
359. Peyrade, F., Jardin, F., Thiéblemont, C., Thyss, A., Emile, J. F., Castaigne, S., Coiffier, B., Haioun, C., Bologna, S., Fitoussi, O., Lepeu, G., Fruchart, C., Bordessoule, D., Blanc, M., Delarue, R., Janvier, M., Salles, B., André, M., Fournier, M., Gaulard, P., ... Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators (2011). Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 12(5), 460–468. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70069-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70069-9)

360. Vitolo, U., Chiappella, A., Ferreri, A. J., Martelli, M., Baldi, I., Balzarotti, M., Bottelli, C., Conconi, A., Gomez, H., Lopez-Guillermo, A., Martinelli, G., Merli, F., Novero, D., Orsucci, L., Pavone, V., Ricardi, U., Storti, S., Gospodarowicz, M. K., Cavalli, F., Sarris, A. H., ... Zucca, E. (2011). First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(20), 2766–2772. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4187>
361. Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepage, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Fermé, C., & Tilly, H. (2010). Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, 116(12), 2040–2045. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>
362. Habermann, T. M., Weller, E. A., Morrison, V. A., Gascoyne, R. D., Cassileth, P. A., Cohn, J. B., Dakhil, S. R., Woda, B., Fisher, R. I., Peterson, B. A., & Horning, S. J. (2006). Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(19), 3121–3127. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1003>
363. Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R., Morel, P., Van Den Neste, E., Salles, G., Gaulard, P., Reyes, F., Lederlin, P., & Gisselbrecht, C. (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*, 346(4), 235–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011795>
364. Pfreundschuh, M., Schubert, J., Ziepert, M., Schmits, R., Mohren, M., Lengfelder, E., Reiser, M., Nickenig, C., Clemens, M., Peter, N., Bokemeyer, C., Eimermacher, H., Ho, A., Hoffmann, M., Mertelsmann, R., Trümper, L., Balleisen, L., Liersch, R., Metzner, B., Hartmann, F., ... German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2008). 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). *The Lancet. Oncology*, 9(2), 105–116. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0)
365. Delarue, R., Tilly, H., Mounier, N., Petrella, T., Salles, G., Thieblemont, C., Bologna, S., Ghesquières, H., Hacini, M., Fruchart, C., Ysebaert, L., Fermé, C., Casasnovas, O., Van Hoof, A., Thyss, A., Delmer, A., Fitoussi, O., Molina, T. J., Haioun, C., & Bosly, A. (2013). Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the

LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 14(6), 525–533. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70122-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70122-0)

366. Schmitz, N., Nickelsen, M., Ziepert, M., Haenel, M., Borchmann, P., Schmidt, C., Viardot, A., Bentz, M., Peter, N., Ehninger, G., Doelken, G., Ruebe, C., Truemper, L., Rosenwald, A., Pfreundschuh, M., Loeffler, M., Glass, B., & German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL) (2012). Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *The Lancet. Oncology*, 13(12), 1250–1259. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70481-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70481-3)

367. Friedrichs, B., Nickelsen, M., Ziepert, M., Altmann, B., Haenel, M., Viardot, A., Schmidt, C., Ruebe, C., Loeffler, M., Pfreundschuh, M., Rosenwald, A., Glass, B., Lenz, G., Schmitz, N., & German high-grade lymphoma Study Group (2019). Doubling rituximab in high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma -results of the DENSE-R-MegaCHOEP trial. *British journal of haematology*, 184(5), 760–768. <https://doi.org/10.1111/bjh.15710>

368. Hüttmann, A., Rekowski, J., Müller, S. P., Hertenstein, B., Franzius, C., Mesters, R., Weckesser, M., Kroschinsky, F., Kotzerke, J., Ganser, A., Bengel, F. M., La Rosée, P., Freesmeyer, M., Höffkes, H. G., Hertel, A., Behringer, D., Prange-Krex, G., Griesshammer, M., Holzinger, J., Wilop, S., ... Dührsen, U. (2019). Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas" (PETAL) trial. *Annals of hematology*, 98(4), 897–907. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3578-0>

369. Purroy, N., Bergua, J., Gallur, L., Prieto, J., Lopez, L. A., Sancho, J. M., García-Marco, J. A., Castellví, J., Montes-Moreno, S., Batlle, A., de Villambrosia, S. G., Carnicero, F., Ferrando-Lamana, L., Piris, M. A., & Lopez, A. (2015). Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *British journal of haematology*, 169(2), 188–198. <https://doi.org/10.1111/bjh.13273>

370. Wilson WH, sin-Ho J, Pitcher BN, et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303 [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 469. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/469.abstract>.

371. Pfreundschuh, M., Müller, C., Zeynalova, S., Kuhnt, E., Wiesen, M. H., Held, G., Rixecker, T., Poeschel, V., Zwick, C., Reiser, M., Schmitz, N., & Murawski, N. (2014). Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood*, 123(5), 640–646. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-517037>

372. Pfreundschuh, M., Murawski, N., Zeynalova, S., Ziepert, M., Loeffler, M., Hänel, M., Dierlamm, J., Keller, U., Dreyling, M., Truemper, L., Frickhofen, N., Hünerlitürkoglu, A. N., Schmitz, N., Pöschel, V., Rixecker, T., Berdel, C., Rübe, C., Held, G., & Zwick, C. (2017). Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *British journal of haematology*, 179(3), 410–420. <https://doi.org/10.1111/bjh.14860>
373. Major, A., & Smith, S. M. (2021). DA-R-EPOCH vs R-CHOP in DLBCL: How do we choose?. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 19(11), 698–709.
374. Gutierrez, M., Chabner, B. A., Pearson, D., Steinberg, S. M., Jaffe, E. S., Cheson, B. D., Fojo, A., & Wilson, W. H. (2000). Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 18(21), 3633–3642. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.21.3633>
375. Wilson, W. H., Gutierrez, M., O'Connor, P., Frankel, S., Jaffe, E., Chabner, B. A., & Grossbard, M. L. (2002). The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. *Seminars in oncology*, 29(1 Suppl 2), 41–47.
376. Dunleavy, K., Fanale, M. A., Abramson, J. S., Noy, A., Caimi, P. F., Pittaluga, S., Parekh, S., Lacasce, A., Hayslip, J. W., Jagadeesh, D., Nagpal, S., Lechowicz, M. J., Gaur, R., Lucas, A., Melani, C., Roschewski, M., Steinberg, S. M., Jaffe, E. S., Kahl, B., Friedberg, J. W., ... Wilson, W. H. (2018). Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *The Lancet Haematology*, 5(12), e609–e617. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30177-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30177-7)
377. Dunleavy, K., Pittaluga, S., Maeda, L. S., Advani, R., Chen, C. C., Hessler, J., Steinberg, S. M., Grant, C., Wright, G., Varma, G., Staudt, L. M., Jaffe, E. S., & Wilson, W. H. (2013). Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*, 368(15), 1408–1416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214561>
378. Sparano, J. A., Lee, J. Y., Kaplan, L. D., Levine, A. M., Ramos, J. C., Ambinder, R. F., Wachsman, W., Aboulafia, D., Noy, A., Henry, D. H., Von Roenn, J., Dezube, B. J., Remick, S. C., Shah, M. H., Leichman, L., Ratner, L., Cesarman, E., Chadburn, A., Mitsuyasu, R., & AIDS Malignancy Consortium (2010). Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 115(15), 3008–3016. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-231613>

379. Wilson, W. H., Pittaluga, S., Nicolae, A., Camphausen, K., Shovlin, M., Steinberg, S. M., Roschewski, M., Staudt, L. M., Jaffe, E. S., & Dunleavy, K. (2014). A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood*, *124*(10), 1563–1569. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564906>
380. Bartlett, N. L., Wilson, W. H., Jung, S. H., Hsi, E. D., Maurer, M. J., Pederson, L. D., Polley, M. C., Pitcher, B. N., Cheson, B. D., Kahl, B. S., Friedberg, J. W., Staudt, L. M., Wagner-Johnston, N. D., Blum, K. A., Abramson, J. S., Reddy, N. M., Winter, J. N., Chang, J. E., Gopal, A. K., Chadburn, A., ... Leonard, J. P. (2019). Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *37*(21), 1790–1799. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01994>
381. Hardefeldt P, Moore J, Milliken S, et al. Dose adjusted R-EPOCH does not improve outcomes in high grade B cell lymphoma with double expressor status or gain of MYC/BCL2 [ASH abstract 5336]. *Blood*. 2019;134(1)(suppl).
382. Doderò, A., Guidetti, A., Tucci, A., Barretta, F., Novo, M., Devizzi, L., Re, A., Passi, A., Pellegrinelli, A., Pruneri, G., Miceli, R., Testi, A., Pennisi, M., Di Chio, M. C., Matteucci, P., Carniti, C., Facchetti, F., Rossi, G., & Corradini, P. (2019). Dose-adjusted EPOCH plus rituximab improves the clinical outcome of young patients affected by double expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*, *33*(4), 1047–1051. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0320-9>
383. Mikhaeel, N. G., Timothy, A. R., O'Doherty, M. J., Hain, S., & Maisey, M. N. (2000). 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leukemia & lymphoma*, *39*(5-6), 543–553. <https://doi.org/10.3109/10428190009113384>
384. Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Vandenberghe, P., Thomas, J., de Groot, T., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L., & Verhoef, G. (2002). Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, *13*(9), 1356–1363. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf256>
385. Haioun, C., Itti, E., Rahmouni, A., Brice, P., Rain, J. D., Belhadj, K., Gaulard, P., Garderet, L., Lepage, E., Reyes, F., & Meignan, M. (2005). [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*, *106*(4), 1376–1381. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0272>

386. Moskowitz, C. H., Schöder, H., Teruya-Feldstein, J., Sima, C., Iasonos, A., Portlock, C. S., Straus, D., Noy, A., Palomba, M. L., O'Connor, O. A., Horwitz, S., Weaver, S. A., Meikle, J. L., Filippa, D. A., Caravelli, J. F., Hamlin, P. A., & Zelenetz, A. D. (2010). Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(11), 1896–1903. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5942>
387. Pregno, P., Chiappella, A., Bellò, M., Botto, B., Ferrero, S., Franceschetti, S., Giunta, F., Ladetto, M., Limerutti, G., Menga, M., Nicolosi, M., Priolo, G., Puccini, B., Rigacci, L., Salvi, F., Vaggelli, L., Passera, R., Bisi, G., & Vitolo, U. (2012). Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*, 119(9), 2066–2073. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-359943>
388. Carr, R., Fanti, S., Paez, D., Cerci, J., Györke, T., Redondo, F., Morris, T. P., Meneghetti, C., Auewarakul, C., Nair, R., Gorospe, C., Chung, J. K., Kuzu, I., Celli, M., Gujral, S., Padua, R. A., Dondi, M., & IAEA Lymphoma Study Group (2014). Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 55(12), 1936–1944. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.145326>
389. Dabaja, B. S., Vanderplas, A. M., Crosby-Thompson, A. L., Abel, G. A., Czuczman, M. S., Friedberg, J. W., Gordon, L. I., Kaminski, M., Niland, J., Millenson, M., Nademanee, A. P., Zelenetz, A., LaCasce, A. S., & Rodriguez, M. A. (2015). Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. *Cancer*, 121(7), 1032–1039. <https://doi.org/10.1002/cncr.29113>
390. Mamot, C., Klingbiel, D., Hitz, F., Renner, C., Pabst, T., Driessen, C., Mey, U., Pless, M., Bargetzi, M., Krasniqi, F., Gigli, F., Hany, T., Samarin, A., Biaggi, C., Rusterholz, C., Dirnhofer, S., Zucca, E., & Martinelli, G. (2015). Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(23), 2523–2529. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9846>
391. Swinnen, L. J., Li, H., Quon, A., Gascoyne, R., Hong, F., Ranheim, E. A., Habermann, T. M., Kahl, B. S., Horning, S. J., & Advani, R. H. (2015). Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). *British journal of haematology*, 170(1), 56–65. <https://doi.org/10.1111/bjh.13389>

392. Dührsen, U., Müller, S., Hertenstein, B., Thomssen, H., Kotzerke, J., Mesters, R., Berdel, W. E., Franzius, C., Kroschinsky, F., Weckesser, M., Kofahl-Krause, D., Bengel, F. M., Dürig, J., Matschke, J., Schmitz, C., Pöppel, T., Ose, C., Brinkmann, M., La Rosée, P., Freesmeyer, M., ... PETAL Trial Investigators (2018). Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(20), 2024–2034. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8093>
393. Barrington, S. F., Qian, W., Somer, E. J., Franceschetto, A., Bagni, B., Brun, E., Almquist, H., Loft, A., Højgaard, L., Federico, M., Gallamini, A., Smith, P., Johnson, P., Radford, J., & O'Doherty, M. J. (2010). Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37(10), 1824–1833. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1490-5>
394. Meignan, M., Gallamini, A., Haioun, C., & Polliack, A. (2010). Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leukemia & lymphoma*, 51(12), 2171–2180. <https://doi.org/10.3109/10428194.2010.529208>
395. Meignan, M., Gallamini, A., Itti, E., Barrington, S., Haioun, C., & Polliack, A. (2012). Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leukemia & lymphoma*, 53(10), 1876–1881. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.677535>
396. Held, G., Zeynalova, S., Murawski, N., Ziepert, M., Kempf, B., Viardot, A., Dreyling, M., Hallek, M., Witzens-Harig, M., Fleckenstein, J., Rube, C., Zwick, C., Glass, B., Schmitz, N., & Pfreundschuh, M. (2013). Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(32), 4115–4122. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.0467>
397. Thieblemont, C., Tilly, H., Gomes da Silva, M., Casasnovas, R. O., Fruchart, C., Morschhauser, F., Haioun, C., Lazarovici, J., Grosicka, A., Perrot, A., Trotman, J., Sebban, C., Caballero, D., Greil, R., van Eygen, K., Cohen, A. M., Gonzalez, H., Bouabdallah, R., Oberic, L., Corront, B., ... Coiffier, B. (2017). Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(22), 2473–2481. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6984>

398. Guppy, A. E., Tebbutt, N. C., Norman, A., & Cunningham, D. (2003). The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 44(1), 123–125. <https://doi.org/10.1080/1042819021000040323>
399. Liedtke, M., Hamlin, P. A., Moskowitz, C. H., & Zelenetz, A. D. (2006). Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 17(6), 909–913. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl049>
400. Zinzani, P. L., Stefoni, V., Tani, M., Fanti, S., Musuraca, G., Castellucci, P., Marchi, E., Fina, M., Ambrosini, V., Pellegrini, C., Alinari, L., Derenzini, E., Montini, G., Broccoli, A., Bacci, F., Pileri, S., & Baccarani, M. (2009). Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(11), 1781–1787. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.1513>
401. Petrausch, U., Samaras, P., Haile, S. R., Veit-Haibach, P., Soyka, J. D., Knuth, A., Hany, T. F., Mischo, A., Renner, C., & Schaefer, N. G. (2010). Risk-adapted FDG-PET/CT-based follow-up in patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 21(8), 1694–1698. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq015>
402. Avivi, I., Zilberlicht, A., Dann, E. J., Leiba, R., Faibish, T., Rowe, J. M., & Bar-Shalom, R. (2013). Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. *American journal of hematology*, 88(5), 400–405. <https://doi.org/10.1002/ajh.23423>
403. Cheah, C. Y., Hofman, M. S., Dickinson, M., Wirth, A., Westerman, D., Harrison, S. J., Burbury, K., Wolf, M., Januszewicz, H., Herbert, K., Prince, H. M., Carney, D. A., Ritchie, D. S., Hicks, R. J., & Seymour, J. F. (2013). Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. *British journal of cancer*, 109(2), 312–317. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.338>
404. Thompson, C. A., Ghesquieres, H., Maurer, M. J., Cerhan, J. R., Biron, P., Ansell, S. M., Chassagne-Clément, C., Inwards, D. J., Gargi, T., Johnston, P. B., Nicolas-Virelizier, E., Macon, W. R., Peix, M., Micallef, I. N., Sebban, C., Nowakowski, G. S., Porrata, L. F., Weiner, G. J., Witzig, T. E., Habermann, T. M., ... Link, B. K. (2014). Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American*

405. El-Galaly, T. C., Jakobsen, L. H., Hutchings, M., de Nully Brown, P., Nilsson-Ehle, H., Székely, E., Mylam, K. J., Hjalmar, V., Johnsen, H. E., Bøgsted, M., & Jerkeman, M. (2015). Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(34), 3993–3998. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.0229>

406. Maurer, M. J., Ghesquières, H., Jais, J. P., Witzig, T. E., Haioun, C., Thompson, C. A., Delarue, R., Micallef, I. N., Peyrade, F., Macon, W. R., Jo Molina, T., Ketterer, N., Syrbu, S. I., Fitoussi, O., Kurtin, P. J., Allmer, C., Nicolas-Virelizier, E., Slager, S. L., Habermann, T. M., Link, B. K., ... Cerhan, J. R. (2014). Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(10), 1066–1073. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.5866>

407. Iqbal, J., Greiner, T. C., Patel, K., Dave, B. J., Smith, L., Ji, J., Wright, G., Sanger, W. G., Pickering, D. L., Jain, S., Horsman, D. E., Shen, Y., Fu, K., Weisenburger, D. D., Hans, C. P., Campo, E., Gascoyne, R. D., Rosenwald, A., Jaffe, E. S., Delabie, J., ... Leukemia/Lymphoma Molecular Profiling Project (2007). Distinctive patterns of BCL6 molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*, 21(11), 2332–2343. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404856>

408. Mohammed, A. A., Rashed, H. E., Abdelrahman, A. E., Obaya, A. A., Toam, M., Abdel Nour, H. M., Abdelhamid, M. I., & Elsayed, F. M. (2019). C-MYC and BCL2: Correlation between Protein Over-Expression and Gene Translocation and Impact on Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention* : APJCP, 20(5), 1463–1470. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.5.1463>

409. Xia, B., Zhang, L., Guo, S. Q., Li, X. W., Qu, F. L., Zhao, H. F., Zhang, L. Y., Sun, B. C., You, J., & Zhang, Y. Z. (2015). Coexpression of MYC and BCL-2 predicts prognosis in primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *World journal of gastroenterology*, 21(8), 2433–2442. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i8.2433>

410. Xu, P. P., Zhong, H. J., Huang, Y. H., Gao, X. D., Zhao, X., Shen, Y., Cheng, S., Huang, J. Y., Chen, S. J., Wang, L., & Zhao, W. L. (2017). B-cell Function Gene Mutations in Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Retrospective Cohort Study. *EBioMedicine*, 16, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.027>

411. Zhan, J., Yang, S., Zhang, W., Zhou, D., Zhang, Y., Wang, W., & Wei, C. (2022). DA-EPOCH-R improves the prognosis of patients with double-expressor lymphoma: A single-center retrospective study and meta-analysis. *Medicine*, *101*(38), e30620. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030620>
412. Kharchenko E, Alexeev S, Shilo P, et al. Poor outcome of double-protein expressor diffuse large Bcell lymphoma can be overcome by early-treatment intensification (single-center analysis of 223 patients in Russia). *Bone Marrow Transpl.* 2019;53:614.
413. Rymkiewicz G, Romejko-Jarosinska J, Blachnio K, et al. DA-EPOCH-R is an effective regimen in high grade B-cell lymphoma defined by Celfo-Origin, Karyotype and BCL2/MYC/BCL6 status and expression. *Blood.* 2016;128:1754.
414. D'Angelo, C. R., Hanel, W., Chen, Y., Yu, M., Yang, D., Guo, L., Karmali, R., Burkart, M., Ciccocanti, C., David, K., Risch, Z., Murga-Zamalloa, C., Devata, S., Wilcox, R., Savani, M., Courville, E. L., Bachanova, V., Rabinovich, E., Peace, D., Osman, F., ... Kenkre, V. P. (2021). Impact of initial chemotherapy regimen on outcomes for patients with double-expressor lymphoma: A multi-center analysis. *Hematological oncology*, *39*(4), 473–482. <https://doi.org/10.1002/hon.2902>
415. Ma, Q., Chang, Y., Li, L., Li, X., Wang, X., Wu, J., Fu, X., Sun, Z., Yu, H., Zhang, X., Zhou, Z., Nan, F., Li, Z., Liu, X., Zhao, Q., Li, Y., Zhang, L., Zhang, M., & Zhang, L. (2019). Efficacy of dose-adjusted EPOCH plus rituximab/R-CHOP regimens and the prognosis analysis in patients with *MYC*, *BCL2/BCL6* gene copy number gain lymphoma and double-hit lymphoma: results from a single institution retrospective clinical study. *Cancer management and research*, *11*, 1363–1372. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S192143>
416. 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>.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento para recolección de información.

Datos sociodemográficos:

1) Paciente N°: _____

2) N° de identificación _____

3) Edad (años): _____

4) Sexo: Femenino: _____ Masculino: _____

5) Procedencia: _____

6) Régimen: Subsidiado _____ Contributivo _____

7) Antecedentes patológicos:

Enfermedad renal crónica

VIH

Hepatitis B

Hepatitis C

Otra: Cuál: _____

8) Síntomas al ingreso:

Fiebre

Diaforesis

Pérdida de peso

Otro: ¿Cuál? _____

9) Tiempo de evolución de los síntomas (días) _____

10) Variables paraclínicas:

Leucocitos (mm³): _____

Linfocitos (mm³): _____

Neutrófilos (mm³): _____

Hemoglobina (mg/dl): _____

Volumen corpuscular medio: _____

Plaquetas: _____

BUN (mg/dL): _____

Creatinina sérica (mg/dL): _____

Deshidrogenasa láctica (normal o elevada): _____

Bilirrubina total (mg/dL): _____

Bilirrubina directa (mg/dL): _____

Bilirrubina indirecta (mg/dL): _____
ALT (U/L): _____
AST (U/L): _____
FEVI (%): _____

11) Tiempo al diagnóstico (días) _____

12) Expresión de MYC > 40%: SI _____ NO _____

13) Expresión de BCL2 > 50%: SI _____ NO _____

14) Expresión de BCL2 > 50%: SI _____ NO _____

15) ECOG: _____

16) Estadio: I _____ II _____ III _____ IV _____

17) Compromiso extraganglionar (dos o más sitios):
NO _____ SI _____ Órgano _____

18) Afectación de médula ósea: SI _____ NO _____

19) R-IPI: 0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___

20) Tiempo al tratamiento (días) _____

21) Tipo de quimioterapia de primera línea: R-CHOP _____ R-EPOCH _____

22) Cambio de quimioterapia: NO _____ SI _____ Cuál _____

23) Respuesta al tratamiento: Completa ___ Parcial ___ Estable ___ Progresión ___

24) Complicaciones:
NO _____ SI _____ Cuál _____

25) Sobrevida general (meses) _____

26) Sobrevida libre de enfermedad (meses) _____

27) Estado final: Vivo _____ Fallecido _____

Fecha _____ firma _____

Anexo B. Solicitud estadísticas vitales.

Neiva, 22 de diciembre de 2022

Ingeniera
Coordinadora de estadísticas
Secretaría departamental de salud del Huila

Claudia
vitales

Cordial saludo

El postgrado de Medicina Interna de la Universidad Surcolombiana adelanta un proyecto con el fin de establecer la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma B difuso de alto grado durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2014 a 2022. Dicha investigación esta siendo realizada por la Dra. Angie Juliette Barreto Sánchez para optar al título de especialista en Medicina Interna, bajo la asesoría del suscrito Luis Felipe Cárdenas Losada, Médico internista y Oncólogo del Hospital Universitario Hernando Moncalena Perdomo y docente de la universidad Surcolombiana. Contamos con la aprobación del comité de Ética institucional otorgada bajo el acta número 08-008 del 09/08/2022.

Para lograr el objetivo principal del estudio, es necesario establecer la fecha de defunción de los pacientes que durante el tiempo del estudio fallecieron, por tanto me dirijo a usted con el fin de solicitarle comedidamente el favor de facilitarnos esta información a partir del registro de estadísticas vitales de la secretaria de salud. Adjunto formato en Excel con el nombre y documento de identificación de los pacientes. La información requerida puede ser enviada al correo: luisfelipe.cardenas@usco.edu.co o luisfelipecardenas@gmail.com o a julieticabarreto@hotmail.com

De ante mano agradecemos su atención y gestión al respecto.

luisfelipecardenas@gmail.com.

Atentamente,



Luis Felipe Cárdenas Losada
Médico Internista y Hemato-oncólogo
Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo - Neiva
Universidad Surcolombiana
Tel. 301 366 8192

Anexo C. Acuerdo de confidencialidad.

Yo, Angie Juliette Barreto Sánchez, identificado con cédula de ciudadanía número 1080262657 expedida en La Argentina, Huila, como investigador principal del proyecto sobrevida de los pacientes con linfoma B difuso con sobreexpresión de c-MYC y BL2 y/0 BCL6 en una institución de tercer nivel del sur de Colombia, que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

Por medio del presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los 31 días, del mes de julio del 2022.

Angie Juliette Barreto Sánchez
NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Angie Juliette Barreto Sánchez

FIRMA

C.C.

1080262657

Teléfono:

3183935538

Email: julietcabarrto@hotmail.com

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

NOMBRE COINVESTIGADOR 1
Luis Felipe Cárdenas Losada



FIRMA

C.C.

7692799

de

Neiva

Teléfono:

301

366

8192

Email: luisfelipecardenas@gmail.com

NOMBRE CONINVESTIGADOR 2
Lina María Leiva Panqueva

Lina María Leiva P.

FIRMA

CC 55068638

Teléfono: 3134968876

Email: linalivap@yahoo.es

Soporte legal: De acuerdo con la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y el Gerente y sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso, el mantenimiento y la protección de los datos, la información y los activos relacionados siguiendo las pautas establecidas en la norma ISO 27001.

Referente a cumplir con los lineamientos éticos establecidos según la Resolución N° 008430 de 1993, “Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”.