



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



**LINFOMAS NO HODGKIN DIFUSOS DE CÉLULAS B GRANDES DE ORIGEN  
GASTROINTESTINAL: RECLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE ACUERDO  
A CÉLULA DE ORIGEN Y ESTATUS DE EXPRESIÓN DE MYC Y BCL2 EN EL  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, DE 2019 A 2021.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
**TÍTULO DE ESPECIALISTA**

EN:  
**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:  
**DRA. ANA VALERIA PALACIO AVILA**

TUTOR DE TESIS:  
DR. JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESOR:  
DR. CARLOS ALBERTO SERRANO BELLO  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Índice

Antecedentes	3
Justificación	14
Pregunta de investigación	14
Hipótesis	14
Objetivos	15
Metodología	15
Técnicas e instrumentos para la recolección de la información	16
Recursos	17
Consideraciones éticas	17
Aspectos de bioseguridad	17
Cronograma de actividades	18
Resultados	18
Discusión	22
Referencias	24
Bibliografía	26

NÚMERO DE REGISTRO HJM 078/21-R

## **Linfomas no Hodgkin difusos de células B grandes gastrointestinales: Reclasificación inmunohistoquímica de acuerdo a célula de origen y estatus de expresión de MYC y BCL2 en el Hospital Juárez de México, de 2019 a 2021**

En 2020, a nivel mundial el linfoma no Hodgkin (LNH) ocupó el onceavo lugar entre las neoplasias con mayor número de casos nuevos, así como de causa de muerte por cáncer (Globocan, 2020). En México “la incidencia ajustada por edad es de 7.8 por cada 100,000 habitantes, además de mortalidad estandarizada por edad de 3.7 por cada 100,000 habitantes” (Pérez-Zúñiga JM y col., pag 175, 2018). El inmunofenotipo B es el más frecuente, y en cuanto a subtipo, el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) constituye el (57%), seguido por el linfoma folicular y de linfocitos pequeños. (Pérez-Zúñiga JM, 2018)

El linfoma LDCBG se encuentra dentro de la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la OMS, en el apartado de neoplasias de células B maduras. En países en vías de desarrollo constituye aproximadamente el 25-35% de los linfomas no Hodgkin del adulto, siendo la séptima década de la vida la media de edad de presentación, sin embargo, también ocurre en niños y adultos jóvenes (OMS, 2017).

Los LDCBG son definidos por la OMS (2017) como neoplasias de linfocitos B de mediano o gran tamaño, que característicamente el tamaño de sus núcleos es mayor o igual que el de un macrófago de tamaño normal, o mas del doble del tamaño de un linfocito normal con un patrón de crecimiento difuso. En cuanto a su etiología, menciona que estos tumores generalmente tienen una presentación de novo, sin embargo pueden ser secundarios a una transformación de un linfoma de menor agresividad, entre los que destacan el linfoma folicular, el linfoma de la zona marginal, leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños e incluso el linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos.

Se han identificado diversos factores de riesgo para su presentación, entre los que se destacan:

- Inmunodeficiencia, tanto congénita como adquirida, como infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), secundaria a trasplante de órganos, a

tratamiento inmunosupresor para enfermedades autoinmunes o uso de fludarabina para otros linfomas B de bajo grado. (Bosman et al., 2010; Jaffe Elaine, 2016)

- Asociación con virus de Epstein-Barr (VEB), que también puede acontecer en linfoma T angioinmunoblástico. En algunos casos asociados también a inflamación crónica o irritación, sobretodo aquellos con VEB con latencia tipo III.

Histopatológicamente los LDCBG están caracterizados por mostrar borramiento arquitectural parcial o total del órgano que lo contiene, secundario a una proliferación difusa de células de pequeño a mediano tamaño. Pueden coexistir con diferentes tipos de células reactivas, como linfocitos T, células plasmáticas, histiocitos y polimorfonucleares. Dentro de las variantes morfológicas más comunes, se encuentran 3 principalmente (Jaffe Elaine, 2016):

- Centrobástica: Es la más común de todas. Los centroblastos son linfocitos de mediano a gran tamaño con cromatina fina o vesicular, que característicamente tienen 2 a 4 nucleolos relegados a la periferia de la membrana nuclear. El citoplasma es escaso de anfófilo a basófilo. Generalmente son polimorfos con presencia de inmunoblastos.
- Inmunoblástica: > 90% de la celularidad constituida por inmunoblastos, reconocidos morfológicamente por ser linfocitos de mediano tamaño con un nucleolo único central y citoplasma basófilo moderado.
- Anaplásica: Células de gran tamaño, con núcleos bizarros y pleomorfismo acentuado, algunas con morfología similar a las células de Hodgkin o Reed Sternberg.

De acuerdo con su perfil de expresión génica, los LDCBG se pueden subdividir en dos grandes subtipos moleculares, subtipo célula B centro germinal y célula B activada, permitiendo así su caracterización de acuerdo con su célula de origen. Un grupo expresa característicamente genes correspondientes a células B de tipo centro germinal y en el otro grupo, genes que generalmente se inducen durante la activación de células B circulantes en torrente sanguíneo, conocidas como célula B activada. El tipo linfocito B centro germinal muestra frecuentemente ganancias del 12q12, mientras que el tipo de

célula B activada, muestra frecuentemente trisomía 3, ganancias de 3q y 18q21-q22 (Jaffe Elaine, 2016).

La utilidad de esta subclasificación radica en el beneficio del tratamiento dirigido, por lo que siempre debe realizarse al momento del diagnóstico a través del perfil de inmunohistoquímica, si es que no se encuentran disponibles tecnologías de expresión génica. (Bosman et al., 2010)

Inmunofenotípicamente, las células neoplásicas son positivas para marcadores pan-B como CD19, CD20, CD22, CD79a y PAX 5, aunque en ocasiones puede faltar alguno de ellos. En el 50-75% de los casos, se identifica inmunoglobulina citoplasmática o de membrana, en orden de frecuencia IgM, IgG e IgA. Del 20-40% de los casos son positivos para CD10, el cual es útil para identificar si tiene expresión de linfocito B de origen centro germinal, junto con BCL6, el cual es positivo en 60% de los casos. En muchos estudios se considera BCL2 positivo cuando  $\geq 50\%$  de las células neoplásicas son positivas, y MYC si son  $\geq 40\%$ . La coexpresión de éstos últimos es más frecuente en el subtipo de linfocito B activado, y subclasifica al LDCBG como doble expesor (DE), el cual se presenta en el 30% de los casos y está asociado con disminución de sobrevida, así como aumento de riesgo de recaída a nivel de sistema nervioso central. El marcador de activación CD30 es positivo en 14-25% de los casos, el cual constituye una potencial diana terapéutica, así como un pronóstico favorable. El índice de proliferación medido a través de la expresión de Ki67 generalmente es alto, varía con valores  $>20\%$ , pero frecuentemente  $<80\%$ . (OMS, 2017)

MYC es un factor de transcripción que tiene efectos sobre la proliferación celular y la apoptosis, ya que cuando se encuentra regulado a la alta, promueve efectos promotores de crecimiento que pueden resultar en proliferación celular profusa, sobretodo en asociación con la sobreexpresión de la proteína antiapoptósica BCL-2, ambos mecanismos, mediados generalmente por translocaciones (Xu, J et al., 2020), por lo que el rol de los genes codificantes de ambos resulta tener un rol importante, tanto en la diferenciación de células B normales, como en la tumorigénesis al afectar diversos procesos celulares como la apoptosis, proliferación celular, crecimiento, control del ciclo celular, migración y metabolismo de dicha línea celular. Sin embargo, en cuanto al

linfoma difuso de células B grandes, al ser una enfermedad heterogénea, con diferentes características histopatológicas, fenotípicas y genéticas, así como la variabilidad de pronósticos encontrados en la clínica, la comprensión de la caracterización tanto inmunofenotípica como genética de la enfermedad, resulta ser aún un campo abierto de investigación. (Abdulla et al., 2020)

Los linfomas con subtipo DE son considerados como factores de pronóstico adverso, pero no una entidad diagnóstica por separado del LDCBG. La expresión de MYC y BCL2 es probablemente atribuible a procesos postraduccionales y amplificación de genes en ausencia de translocaciones. (Riedell & Smith, 2018a)

De acuerdo con la proteómica y la genética, las translocaciones y/o coexpresión de proteínas de MYC, BCL2 y/o BCL6 tienen un valor pronóstico y se presentan en un 7-10% de los casos de LDCBG (Rosenthal & Younes, 2017). Según la última clasificación de la OMS, los linfomas con este tipo de alteraciones ahora se categorizan como “Linfomas de células B de alto grado con rearrreglos de MYC y BCL2 y/o BCL6”.

MYC es un factor de transcripción que regula diversos genes implicados en el ciclo celular, reparación de daño del ADN, metabolismo, síntesis de proteínas y respuesta al estrés, activando la vía del TP53 resultando en apoptosis. Por lo tanto, las translocaciones de MYC generalmente conllevan mutaciones inactivadoras del TP53, permitiendo que las células evadan la apoptosis. Este tipo de translocación afecta aproximadamente al 10% de los LDCBG. BCL2 es un factor antiapoptótico, que en presencia de una translocación (14;18) al disregularse constitutivamente promueve la supervivencia de las células afectadas. BCL6 generalmente se expresa en centros germinales maduros, con función de represión de transcripción, por lo que cuando está sobreexpresado, evita la apoptosis en respuesta a daño de ADN. (Rosenthal & Younes, 2017)

A los linfomas que presentan translocaciones concomitantes de MYC (8q24) y BCL2 (18q21) ó BCL6 (3q27) se les denomina linfomas doble hit (DH), si son los 3 concomitantes se denominan linfomas triple hit (TH), ambos frecuentemente encontrados en los LDCBG subtipo célula B centro germinal. Morfológicamente están compuestos por células que varían desde grandes y pleomórficas, hasta de mediano tamaño que recuerdan al LDCBG, o tienen características intermedias entre linfoma de

Burkitt y LDCBG, así como morfología blastoide. Este tipo de linfomas tienen un comportamiento agresivo y mala respuesta al tratamiento, contrario a lo esperado al LDCBG subtipo célula B centro germinal, por lo que su identificación y correcta clasificación molecular significa un pronóstico y terapéutica más acertado al comportamiento biológico. (Rosenthal & Younes, 2017). Para su diagnóstico, es requerido el uso de fluorescencia con hibridación in situ (FISH) pues es necesaria para distinguir entre linfoma B de alto grado con doble o triple rearrreglo, NOS y LDCBG NOS, sin embargo, el uso de ésta técnica además de consumir mucho tiempo, puede llegar a ser costosa y por lo tanto, no estar disponible para todas las unidades médicas.

El uso de inmunohistoquímica, al ser más barato y mayormente aplicable, funciona como herramienta para la subclasificación de acuerdo con la célula de origen y sugiere la presencia de rearrreglos de MYC con un porcentaje de corte de 70% (aunque no hay un acuerdo acerca del porcentaje exacto que lo sugiera), el cual tiene valor clínico para la identificación de pacientes con peor pronóstico. Aunque el LDCBG-DH sobreexpresa proteínas MYC y BCL2, solamente constituyen una pequeña proporción de los tan llamados LDCBG-DE, los cuales mayoritariamente son de origen de célula B activada. Aproximadamente 20% de todos los LDCBG de origen centro germinal que tienen rearrreglo de MYC no expresan la proteína MYC. (di Napoli et al., 2019)

Diversas guías de tratamiento recomiendan la realización de FISH para detección de translocaciones a todos los pacientes con LDCBG en quienes el tratamiento se está implementando en afán de curación. Otras guías recomiendan un acercamiento más dirigido hacia predictores biológicos, como la evaluación inmunohistoquímica de la célula de origen, principalmente aquellos con fenotipo de célula B no centro germinal, ya que la mayoría de los DH son de este grupo; así como la expresión de MYC, BCL2 y BCL6, siendo estos los criterios de envío a pruebas de detección de rearrreglos por FISH. Sin embargo, este cribaje resulta ser excluyente para el resto de los casos de TH y DH. Por lo que una recomendación más incluyente, sería realizar FISH para MYC a todos los pacientes con diagnóstico de LDCBG, y de ser positivo, extenderlo para BCL2 y BCL6. (Davies, 2019).

Entre dichos estudios, uno realizado en Suiza por Abdullah et. al en 2020 con un total de 315 pacientes, en el que se evaluó la concordancia entre perfil de expresión genética e inmunohistoquímica, para la clasificación por célula de origen, se concluyó como razonable (72%) y que, tanto la determinación de célula de origen, como la doble expresión de MYC y BCL2 son los factores mas importantes para estimar la sobrevida de los pacientes en concordancia con la literatura universal al respecto. La clasificación inmunohistoquímica de célula de origen por si misma es insuficiente, por lo que debe complementarse tanto con el perfil de expresión genética, como con el perfil de expresión de MYC y BCL2, para identificar pacientes con el peor pronóstico.

Sin embargo, según di Napoli et al., la subtipificación molecular no es necesaria para todos los LDCBG, ya que el tratamiento es considerado por diversos factores de acuerdo con características individuales de los pacientes, como edad, comorbilidades y estado general, eligiendo opciones de tratamiento intensas en aquellos pacientes jóvenes y de estado general preservado.

En cuanto a comportamiento biológico, el linfoma DH/TH y el DE tienen sobreposición de características de subclasificación de acuerdo con la célula de origen. 80-90% de los linfomas DH ocurren en LDCBG origen centro germinal, mientras que en los linfomas DE están altamente relacionados con el subtipo no centro germinal hasta en un 63%, y 37% de los de fenotipo centro germinal. La presencia de sobreexpresión de MYC y BCL2 confiere una sobrevida libre de progresión mucho menor. (Riedell & Smith, 2018b). La frecuencia de sobreexpresión de MYC y BCL 2 es mayor que la de los cambios citogenéticos, y muchos pacientes con rearrreglos de MYC y BCL2 no muestran dicha expresión.(Huang et al., 2019). Por lo tanto, a pesar de que los linfomas DH/TH estén asociados a comportamiento agresivo, la sobreexpresión de proteínas MYC y BCL2 muestra un resultado más desfavorable, que aquellos que no la tienen. Por ello, varios estudios sugieren la realización de FISH para identificación de rearrreglos de MYC, BCL2 y BCL6 secundario a la identificación de célula de origen B centro germinal y a la coexpresión de MYC y BCL2 por inmunohistoquímica.

Los pacientes con linfomas DH/TH se presentan en aproximadamente 5-12% de los LDCBG y clínicamente demuestran aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) hasta en un 92%, y enfermedad extranodal en un 93%, y 97% con score IPI de alto riesgo. 84% de los DH presentan enfermedad en estadio avanzado (III/IV), predominantemente afectando hombres. Los pacientes con linfoma DE, se estima que se presentarán en un 20-30% de los pacientes con LDCBG, tienen una media de edad de 71 años, predominantemente se encuentran con mal estatus general, estadio avanzado e IPI scores de intermedio a alto riesgo, así como múltiples sitios de enfermedad extranodal y respuesta inferior al tratamiento con quimioterapia (R-CHOP). En comparación con los linfomas DH/TH, los linfomas DE son vistos más comúnmente en la práctica clínica. (Riedell & Smith, 2018b)

En un estudio prospectivo se analizó el panorama inmunofenotípico, tanto de estatus doble expresor como de célula de origen, en 461 pacientes con diagnóstico de LDCBG y linfoma B de alto grado, así como las implicaciones clinicopatológicas de los mismos, y una estrategia potencial para estratificación de riesgo para pacientes doble expresores tratados con R-CHOP. Refieren que el estatus DE es un factor de mal pronóstico en pacientes con LDCBG independientemente del IPI, en cuanto a sobrevida en general y periodo libre de enfermedad, tanto en fenotipo centro germinal como no centro germinal. También recalca la importancia de la continua investigación en cuanto a la compleja relación entre el fenotipo de célula de origen, estatus DE y pronóstico de la enfermedad, ya que a nivel internacional se han llegado a encontrar discrepancias en cuanto a la predicción de sobrevida de acuerdo a célula de origen, concluyendo que probablemente a características propias de cada población, la naturaleza de recolección de datos así como metodologías empleadas, y que por lo tanto

“apoya la idea de que la determinación del fenotipo de acuerdo a célula de origen (por inmunohistoquímica) en el LDCBG puede proveer perspectiva en cuanto a la biología del LDCBG, aunque tenga valor limitado como indicador pronóstico (...) y por lo tanto la implementación inmunohistoquímica del fenotipo de célula de origen y de estatus DE en la práctica clínica de rutina, puede mejorar la toma de decisiones terapéuticas y mejorar los resultados de tratamiento en el LDCBG”. (Han, B., et al, (2020) pp.10)

La presentación de linfomas fuera de tejido linfoide o hematopoyético, es denominado como linfoma extranodal, los cuales constituyen aproximadamente el 40% de los casos. Dentro de los órganos más comúnmente involucrados en presentación extranodal, en orden descendente de frecuencia son los siguientes:

1. Tracto gastrointestinal, principalmente en estómago y región ileocecal.
2. Hueso
3. Testículos
4. Bazo
5. Anillo de Waldeyer
6. Glándulas salivales
7. Tiroides
8. Hígado
9. Riñones
10. Glándulas suprarrenales

En estos sitios, tiende a formar masas tumorales, con un patrón de infiltración intersticial, resultando en disección con separación amplia y pérdida de estructuras especializadas del órgano residual, como glándulas, acinos, túbulos y folículos. También se puede encontrar concomitantemente linfoma extranodal de menor grado subyacente, como el linfoma de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

En sistema gastrointestinal, debido al acceso con productos de la digestión y a la microbiota en la luz, así como la exposición a una carga antigénica significativa secundaria a estos promueve respuestas inmunológicas más específicas a través del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) en el epitelio y la lámina propia. La inflamación repetitiva secundaria tanto a estimulación antigénica como a desórdenes autoinmunes e inflamatorios pueden promover la proliferación monoclonal de linfocitos y por lo tanto desarrollar secundariamente linfomas extranodales primarios de sistema gastrointestinal.

Es por ello, que el sistema gastrointestinal es el sitio más común de presentación de linfomas gastrointestinales, representando el 30-40% de todos los linfomas extranodales. Los órganos más comúnmente afectados son el estómago (50-60%) seguido del intestino delgado (30%) y colon (10%). La presentación en esófago es rara, aproximadamente del

0.2 % de los linfomas extranodales y <1 % de todos los tumores esofágicos, sin embargo, su involucro secundario por linfoma es común, generalmente por extensión directa de estructuras adyacentes, como el mediastino, el estómago o de sitios distantes. (*WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 2019*)

Se define a un linfoma como primario de tracto gastrointestinal, cuando la masa tumoral está localizada en algún sitio específico del mismo, con o sin involucro regional. La extensión también toma en cuenta situaciones en que la presentación clínica está relacionada con linfomas que involucran al tracto gastrointestinal y el estadiaje revela enfermedad diseminada. (Bosman et al., 2010; Foukas et al., 2021)

El tipo de linfoma varía en frecuencia de acuerdo a sitio anatómico, sin embargo, el mismo tipo de linfoma puede ocurrir en diferentes sitios anatómicos. El LDCBG representa aproximadamente del 55-69% de los linfomas gastrointestinales y afecta predominantemente estómago y región ileocecal y es el tipo primario más frecuente en esófago y colon (>50%). Predominantemente ocurre en pacientes de mediana edad y adultos mayores, con una media en la séptima década de la vida. La mayoría de los casos, al momento del diagnóstico se encuentran en estadio temprano (I o II), por lo tanto, como enfermedad localizada. (*WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 2019*)

En general, la presentación clínica de los linfomas gastrointestinales es muy variable, desde síntomas inespecíficos como dispepsia o distensión abdominal, hasta dolor, náusea, emesis, sangrado de tubo digestivo, diarrea, pérdida de peso y oclusión luminal.

En estómago, el tipo de linfoma más frecuente es el linfoma MALT, seguido del LDCBG. Una pequeña proporción de pacientes pueden desarrollar linfoma MALT secundario a infección por *Helicobacter pylori*, mediante la activación de linfocitos TCD4 e indirectamente células B y subsecuentemente un infiltrado monoclonal y malignidad. En el caso de los LDCBG su presentación es similar, en la imagen endoscópica, con localización en cuerpo gástrico o en fondo, y pueden ser lesiones ulceradas, polipoides o engrosamiento difuso o focal de la pared. (Thomas et al., 2019)

En intestino y colon, los subtipos más frecuentemente encontrados son: el linfoma MALT, LDCBG, linfoma del manto, folicular y de células T. Pueden presentar fiebre, dolor abdominal, diarrea y hematoquecia. Macroscópicamente puede observarse como engrosamiento de la pared, masas tumorales que ocluyen la pared, así como ulceración. (Thomas et al., 2019)

Debido al riesgo de presentación de linfomas B de comportamiento agresivo, se debe hacer el diagnóstico diferencial de la misma manera que en el linfoma nodal, principalmente entre el LDCBG, el linfoma de Burkitt y los linfomas B de alto grado. Iniciando con la evaluación de la morfología citológica mediante HyE, siendo de especial importancia la de células grandes, la de tipo Burkitt o intermedia con LDCBG, y de tipo blastoide. El siguiente paso es la confirmación del diagnóstico mediante panel de inmunohistoquímica, e idealmente la realización tanto de inmunomarcación para diferenciar la célula de origen y posteriormente FISH para identificación de rearrreglos de MYC, BCL2 y BCL6. Sin embargo, por cuestiones de costos, generalmente en linfomas extranodales el diagnóstico es limitado hasta la confirmación del diagnóstico inmunohistoquímica del tipo de linfoma.

En cuanto al perfil genético, en los LDCBG extranodales primarios de sistema gastrointestinal los rearrreglos de BCL6 se presentan aproximadamente 25%, más frecuentemente en fenotipo de célula B activada. Los rearrreglos de BCL2 son casi exclusivos del fenotipo de célula B centro germinal, y están asociados a la expresión de BCL2, dicha expresión también es frecuentemente encontrada en el fenotipo de célula B activada, sin embargo, no tiene relación con la translocación de BCL2. En estómago los casos de fenotipo de célula B activada sobrepasan a los de célula B centro germinal, representan un 58-70% y 30-42% respectivamente. En el caso de los de localización intestinal, son más frecuentes los tipos célula B centro germinal. (Bosman et al., 2010)

Debido a la importancia de los hallazgos en los últimos años con relación al pronóstico, comportamiento y respuesta al tratamiento de estos linfomas de acuerdo con la subclasificación de la célula de origen y la búsqueda de linfomas DE, la OMS recomienda hacerlo de rutina, al igual que en los casos de linfoma nodal. Generalmente se logra con diversos algoritmos diseñados mediante inmunohistoquímica, entre los que destaca el

algoritmo de Hans, basado en la evaluación de 3 marcadores (CD10, BCL6 y MUM1)(Hwang et al., 2018). También hay otras alternativas que utilizan marcadores como FOXP1 y/o GCET-1, como el algoritmo de Choi, Tally y Visco-Young; sin embargo, las técnicas basadas en el perfil de expresión de mRNA, como el ensayo Lymph2Cx o amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) también se utilizan, sin embargo su disponibilidad en centros hospitalarios es menor. (Foukas et al., 2021).

En México la información concerniente a estos hallazgos es limitada, sobre todo en cuanto a linfomas extranodales. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, se investigó la frecuencia relativa de la localización, características clínicas, respuesta y sobrevida de pacientes con diagnóstico de LDCBG extranodal en comparación con el clásico primario de presentación nodal. En su estudio de cohortes, se analizaron como linfomas de presentación extranodal los localizados en mama, hueso, región craneofacial, gastrointestinal y testicular. En cuanto a los primarios de sistema digestivo (25 pacientes en total), los sitios de presentación por orden de frecuencia fueron estómago, colon e intestino delgado. El tipo centro germinal fue el más frecuente, y 6 casos fueron inclasificables. En el seguimiento clínico, se encontró como media de edad 55 años, aumento de la deshidrogenasa y estadio II en el 72%, e IPI con riesgo alto intermedio en un 32% seguido de alto en un 28%, con características de mal estado general al momento del diagnóstico, caracterizado por presencia de diabetes descontrolada, anemia, creatinina elevada y trombocitosis. (Candelaria et al., 2019)

Por lo anteriormente expuesto, es importante llevar a cabo las recomendaciones emitidas por la OMS, para la subclasificación de linfomas de acuerdo a célula de origen, así como detección de factores de pronóstico adverso como la coexpresión de MYC y BCL2, como primer paso para futuras reclasificaciones como linfomas B de alto grado.

**Justificación:**

La última clasificación de la OMS de los tumores de tejido hematopoyético y linfoide del 2017 trajo consigo diversos cambios secundarios a los avances en el desarrollo de técnicas de diagnóstico y de perfil genético, las cuales son cada vez son más precisas y permiten profundizar tanto el origen, como el comportamiento y pronóstico de cada tipo de tumor, para así permitir el desarrollo de tratamientos dirigidos, y que por lo tanto, significan un avance en la comprensión y erradicación de dichas neoplasias. En México y Latinoamérica, los aportes de investigación tanto epidemiológica como innovativa en estos campos son limitados, a pesar de que en diversos estudios internacionales se ha comprobado la variabilidad de presentación de perfiles genéticos de éstas neoplasias y por lo tanto, características clínicopatológicas. Los LDCBG son linfomas de comportamiento agresivo, por lo que representan una neoplasia prioritaria de investigación. El tracto gastrointestinal, al ser el sitio de presentación de linfomas B extranodal más frecuente, y con alto porcentaje de diagnóstico de LDCBG y que, al momento del diagnóstico no suelen ser subclasificados de manera rutinaria de acuerdo con la célula de origen ni estatus de expresión de MYC y BCL2 resultan ser un área de aporte para la comprensión de la enfermedad y del pronóstico de los pacientes que la padecen.

**Pregunta de Investigación:**

De los linfomas no Hodgkin DCBG extranodales primarios de sistema gastrointestinal diagnosticados en el Hospital Juárez de México ¿Cuál es la frecuencia de DCBG de acuerdo con la célula de origen y expresión de MYC y BCL2?

**Hipótesis:**

La frecuencia de LDCGB gastrointestinales con origen centro germinal y co-expresión de MYC y/o BCL-2 será mayor a la reportada en la literatura para LDCGB nodales.

### **Objetivo general:**

- Describir la frecuencia de LDCBG gastrointestinales según su origen y su estatus de expresión de MYC y/o BCL2.

### **Objetivos específicos:**

- Describir la frecuencia de LNHDCBG en tracto gastrointestinal en el Hospital Juárez de México de 2019 A 2021.
- Describir la frecuencia de LNHDCBG según el sitio de presentación gastrointestinal.
- Describir la frecuencia de LNHDCBG según grupo etario y género.
- Describir la relación entre el origen-expresión de MYC y BCL-2, así con las variables como localización, género y grupo etario,

### **Metodología:**

- **Diseño de la investigación:** Observacional, descriptivo, analítico, retrospectivo
- **Definición de la población:** Pacientes del Hospital Juárez de México con diagnóstico de LNHDCBG a nivel gastrointestinal diagnosticados entre el 1 de enero de 2019 al 30 de junio de 2021.
- **Criterios de inclusión:**
  - Todos los casos reportados con diagnóstico de LNHDCB en tracto gastrointestinal entre el 1 de enero de 2019 al 30 de junio de 2021, que cuenten con laminillas en buen estado para su valoración y bloques de parafina.
  - Casos con datos clínicos completos (edad, género; localización gastrointestinal)
- **Criterios de exclusión:**
  - Aquellos casos con tratamiento previo al diagnóstico

- **Definición de variables:**
  - **Independientes:**
    - Edad (grupos etarios, variable cualitativa ordinal)
    - Género (hombre-mujer, variable cualitativa nominal)
    - Localización de tumor (sitio, variable cualitativa nominal)
  - **Dependientes:**
    - Expresión mediante inmunohistoquímica de CD10, BCL6 y MUM-1 (positiva-negativa, variable cualitativa nominal), para clasificación por célula de origen
    - Expresión mediante inmunohistoquímica de BCL2 y MYC (positivo-negativo, variable cualitativa nominal).

**Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información:**

Mediante la revisión exhaustiva del archivo de reportes histopatológicos contenido en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México, se identificaron los pacientes con diagnóstico histopatológico de LNHDCBG extranodal primario gastrointestinal, asimismo se recolectaron los números de biopsias (BJ), y datos de identificación para después en el archivo clínico, mediante la solicitud de revisión de expedientes clínicos, se recolectaron los datos de edad, género, localización de tumor así como antecedente de tratamientos previos al diagnóstico. Se recolectaron las laminillas correspondientes al número de BJ, teñidas en HyE y de inmunohistoquímica al momento del diagnóstico para revisión de las características histopatológicas. Se complementó el panel de inmunohistoquímica en aquellos casos que así se requirió mediante la solicitud de CD10, BCL6 y MUM1 para valoración de célula de origen y para valoración del estatus de marcación de MYC y BCL2.

### **Análisis e interpretación de los resultados:**

Se realizó de acuerdo con el nomograma de Hans, considerando la inmunomarcación positiva difusa  $\geq 30\%$  células neoplásicas para CD10 con patrón de membrana, BCL6 y MUM1 con patrón nuclear. Si la inmunomarcación fue CD10 (+/-), BCL6 (+/-) y MUM1 (-) se consideró origen centro germinal. Si la inmunomarcación fue CD10 (-), BCL6 (-) y MUM1 (+) se consideró origen no centro germinal, en donde se incluye el fenotipo de célula B activada. Para valoración del estatus de marcación de MYC y BCL2, considerándola positiva con inmunomarcación difusa fuerte en células neoplásicas  $\geq 40\%$  con patrón nuclear y  $\geq 50\%$  patrón citoplasmático respectivamente.

Se agruparon los casos en grupos etarios en menores de 30 años y mayores de 30 años. Para la variable género en mujeres y hombres y en el caso de localización del tumor se agruparon según su presentación en esófago, estomago, intestino delgado y colon.

Se aplicó estadística descriptiva para cada una de las variables y se buscó asociación entre variables por medio de tablas de contingencia.

### **Recursos:**

Los recursos materiales y humanos que se emplearan durante la investigación son los mismos con los que cuenta el servicio de anatomía patológica del Hospital Juárez de México.

### **Aspectos Éticos:**

La realización de esta investigación no implicó riesgo alguno para el paciente o para el personal que participa en su realización.

### **Aspectos de Bioseguridad:**

El presente trabajo de investigación no conllevó riesgo de bioseguridad durante su realización. Fue llevado a cabo en las instalaciones del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México, las cuales cuentan con las medidas y estándares de bioseguridad adecuados para un laboratorio de Anatomía Patológica.

## Cronograma de actividades:

Actividades	Abril-Mayo 2021	Mayo-Junio 2021	Junio-Julio 2021	Julio-Agosto 2021	Agosto-Septiembre 2021	Octubre 2021
Revisión bibliografía	■					
Registro protocolo		■				
Revisión de hallazgos y registro			■	■		
Análisis de resultados					■	
Presentación de informe final						■

## Resultados

### Características clínicas y patológicas

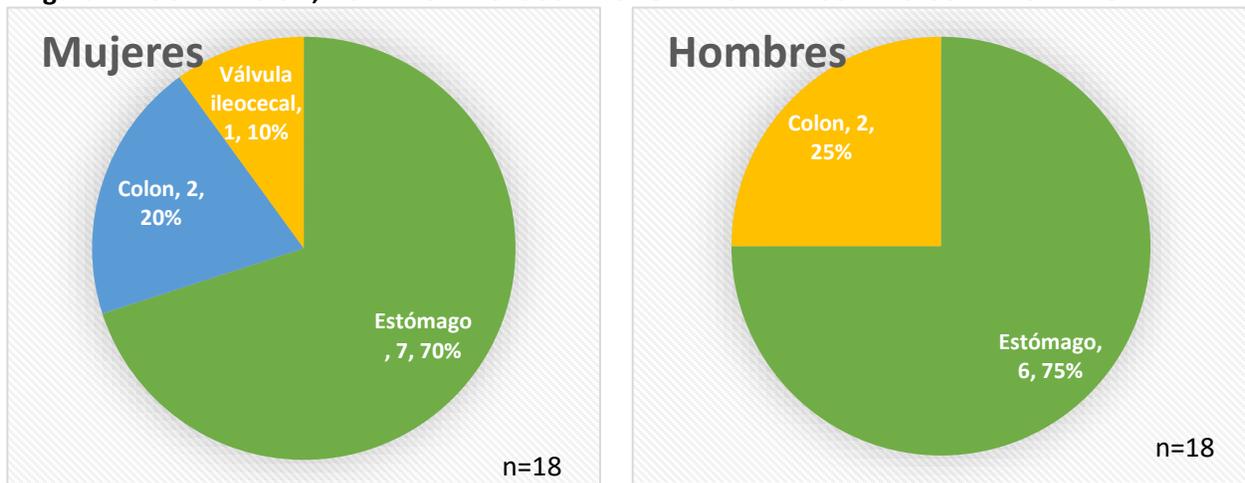
Durante el periodo de estudio, hubo un total de 22 casos con diagnóstico de LNHDCBG, de los cuales 18 casos cumplieron con criterios de inclusión para el presente estudio. En el primer año se diagnosticaron un total de 12 casos, en el segundo 4 y en el tercero 2. Del total de casos, 10 correspondieron al género femenino (56%) y 8 al género masculino (44%). En cuanto a edad, al momento de diagnóstico todos los casos sobrepasaban los 30 años cumplidos, con un intervalo de edades entre los 40 y 82 años, con un promedio de edad de 61 años cumplidos. En mujeres la edad promedio fue de 58 años y en hombres de 64 años.

En cuanto a localización, el sitio más frecuente fue en estómago con 13 casos reportados (72.2%), dos de ellos con localización simultánea en duodeno. El segundo sitio más frecuente fue en colon, con un total de 4 casos (22.2%), específicamente 3 en colon derecho, así como un caso reportado en válvula ileocecal (5.5%). No se reportaron casos

con localización en esófago, ni primario de intestino delgado. En su mayoría el tipo de biopsia correspondió a biopsias por endoscopia (77%), sin embargo 4 (23%) fueron resecciones, 3 parciales de colon derecho y estómago y una colectomía total. En cuanto a distribución por género, el 70% de las mujeres tuvo localización en estómago, y el 30% restante en colon y válvula ileocecal. En el caso de los hombres, 75% con localización gástrica, y el 25% restante en colon derecho (Fig.1).

En estómago intervalo de edad de presentación fue de 40 a 74 años; en colon, el intervalo de edad de presentación fue de 41 a 81 años, ambos con edades de presentación más avanzada en hombres. El sitio anatómico de edad más avanzada al momento del diagnóstico fue en válvula ileocecal (Tablas 3 y 4).

**Figura 1. LOCALIZACIÓN, NÚMERO DE CASOS Y PORCENTAJE DE ACUERDO CON EL GÉNERO**



### Reclasificación inmunohistoquímica

En cuanto a clasificación de acuerdo con la célula de origen, en total 8 casos se clasificaron como de origen centro germinal (44%), 8 casos se clasificaron como origen no centro germinal (44%) y 2 como inclasificables (12%). En cuanto estatus de expresión de MYC, 8 casos (44%) fueron inmunorreactivos, y de éstos 3 casos tuvieron expresión concomitante con BCL-2, clasificando al 17% del total de los casos como doble expresor (Tabla 1). De éstos últimos, 2 casos eran de origen no centro germinal y uno de origen centro germinal (Tabla 2).

Los casos doble expresores, tuvieron una media de edad de 69 años, con localización predominante en estómago (67%) siendo ambos casos concomitantemente de origen centro germinal; el resto en colon (33%) de origen no centro germinal (Tabla 2).

En cuanto a localización, en mujeres el inmunofenotipo en estómago fue en igual proporción tanto de centro germinal como de no centro germinal (43%), y en colon todos fueron no centro germinal. En hombres el inmunofenotipo en estómago fue predominantemente centro germinal (68%), y en colon de igual proporción de tipo centro y no centro germinal (Tablas 3 y 4).

Año	Género	Edad	Localización	MYC	BCL-2	BCL-6	CD10	MUM-1	Ki67	Célula de origen	Doble expresor
2019	F	68	Estómago	Pos	Neg	Pos	Pos	Neg	90%	Centro Germinal	NO
2019	F	41	Colon (ciego)	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	70%	No Centro germinal	NO
2019	F	66	Estómago	Pos	Pos	Neg	Neg	Pos	75%	No Centro germinal	SI
2019	F	66	Estómago	Pos	Neg	Neg	Neg	Pos	90%	No Centro germinal	NO
2019	F	40	Estómago	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	70%	Inclasificable	NO
2019	F	40	Estómago	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	70%	Centro Germinal	NO
2019	M	67	Colon derecho	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	40%	No Centro germinal	NO
2019	M	74	Estómago y duodeno	Neg	Neg	Pos	Neg	Pos	80%	Centro Germinal	NO
2019	M	81	Colon derecho	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg	40%	Centro Germinal	SI
2019	F	49	Colon	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos	40%	No Centro germinal	NO
2019	F	81	Estómago	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos	60%	No Centro germinal	NO
2019	M	56	Estómago	Neg	Neg	Pos	Pos	Neg	60%	Centro Germinal	NO
2020	M	68	Estómago	Neg	Neg	Pos	Pos	Pos	60%	Inclasificable	NO
2020	F	52	Estómago	Pos	Neg	Pos	Pos	Neg	60%	Centro Germinal	No
2020	M	67	Estómago	Pos	Neg	Pos	Pos	Neg	80%	Centro Germinal	No
2020	M	60	Estómago	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos	90%	No Centro germinal	SI
2021	M	40	Estómago y duodeno	Pos	Neg	Pos	Pos	Neg	70%	Centro Germinal	No
2021	F	82	Válvula ileocecal	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos	60%	No Centro germinal	No

F= Femenino, M= Masculino, Neg= Negativo, Pos= Positivo

<b>TABLA 2. CASOS CON ESTATUS DOBLE EXPRESOR (n=18)</b>			
<b>Género</b>	<b>Edad</b>	<b>Localización</b>	<b>Célula de origen</b>
F	66	Estómago	No Centro germinal
M	81	Colon derecho	Centro Germinal
M	60	Estómago	No Centro germinal
F= Femenino, M= Masculino			

<b>TABLA 3. CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA CASOS DE MUJERES (n=18)</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>ESTÓMAGO</b>	<b>COLON</b>	<b>VÁLVULA ILEOCECAL</b>
<b>NÚMERO DE CASOS (%)</b>	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)
<b>EDAD PROMEDIO (INTERVALO)</b>	59 años (40 a 68 años)	45 años (41 a 49 años)	82 años
<b>CÉLULA DE ORIGEN (%)</b>	CG 3 (43%) NCG 3 (43%) INC 1 (14%)	CG 0 NCG 2 (100%) INC 0	CG 0 NCG 1 (100%) INC 0
<b>DOBLE EXPRESOR (%)</b>	Si 1 (14%) No 6 (86%)	Si 0 No 2 (100%)	Si 0 No 1 (100%)
CG= Centro Germinal, NCG= No centro germinal, INC= Inclasificable			

<b>TABLA 4. CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA CASOS DE HOMBRES (n=18)</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>ESTÓMAGO</b>	<b>COLON</b>	<b>VÁLVULA ILEOCECAL</b>
<b>NÚMERO DE CASOS (%)</b>	6 (75%)	2 (25%)	0
<b>EDAD PROMEDIO (INTERVALO)</b>	61 años (40 a 74 años)	74 años (67 a 81 años)	-
<b>CÉLULA DE ORIGEN (%)</b>	CG 4 (68%) NCG 1 (16%) INC 1 (16%)	CG 1 (50%) NCG 1 (50%) INC 0	-
<b>DOBLE EXPRESOR (%)</b>	Si 1 (17%) No 6 (83%)	Si 1 (50%) No 1 (50%)	-
CG= Centro Germinal, NCG= No centro germinal, INC= Inclasificable			

## Discusión y Conclusiones

El LDCBG primario de sistema digestivo es una entidad poco frecuente, a pesar de ser el sitio más común de tipo extranodal. Según Ollila et. al en 2019, la supervivencia del LDCBG localizado en estómago parece ser excelente independientemente de la clasificación de acuerdo a célula de origen o estatus doble expresor, haciendo mención sobre todo de aquellos casos en los que se correlaciona con una progresión de la enfermedad a partir de linfomas MALT asociados a infección por *Helicobacter pylori*. A pesar de ello, no todos comparten las mismas características, y es por eso recomendado aún así la aplicación de estudios para establecer la clasificación inmunofenotípica.

Debido a su incidencia, los datos más comúnmente recabados por la literatura en cuanto a inmunofenotipo corresponden casi exclusivamente a LDCBG primarios de estómago, sin embargo, de acuerdo a lo visto en la revisión bibliográfica de este trabajo, tanto el inmunofenotipo como la incidencia pueden variar entre poblaciones. En cuanto a otras localizaciones, los datos son prácticamente nulos, de ahí la importancia de reportar las características específicas de acuerdo con el sitio de presentación.

En cuanto a los hallazgos derivados del presente trabajo, la edad promedio de diagnóstico fue de 61 años, aproximadamente 10 años menor a lo reportado en la literatura universal y 6 años mayor a lo reportado en la literatura nacional, también hubo concordancia con la predominancia en mujeres reportada por la última. La localización más frecuente fue en estómago, seguida de colon y en última instancia en válvula ileocecal, concordante con las frecuencias descritas a nivel nacional, y en discordancia con la literatura internacional, en la que la presentación en colon ocupa el tercer lugar, precedido por intestino delgado. Aunque hay casos reportados en intestino delgado y esófago, en el presente trabajo no se encontró afectación a este nivel; sin embargo es necesario ampliar ya sea la población de estudio, la temporalidad o ambas, a fin de confirmar la incidencia de éstos.

En cuanto a inmunofenotipo, la literatura nacional e internacional considera al origen no centro germinal en estómago como el más frecuente (58-70%), concordante con lo descrito en este estudio. Asimismo, considera la frecuencia de inmunofenotipo doble expresor en un 30% de los LDCBG en general sin especificar por sitio de presentación,

y en este estudio correspondió al 17%. La media de edad de presentación fue solamente 2 años menor a lo reportado por la literatura internacional. El inmunofenotipo predominante fue no centro germinal, concordante a lo reportado en estudios previos.

Sin embargo, el inmunofenotipo representa solo una fracción de los factores que contribuyen al pronóstico y sobrevida en general de los pacientes diagnosticados con LDCBG extranodal. Por lo tanto, el tratamiento es considerado multifactorialmente, sobre todo apoyado por características individuales previamente descritas en este trabajo. El reporte de inmunofenotipo de acuerdo con célula de origen y estatus de doble expresor es contribuyente tanto para la toma de decisiones por parte del médico oncólogo, como para la consideración de subclasificación como linfomas de alto grado, a través de la extensión de estudios moleculares, y así subsecuentemente contribución a la estadística tanto nacional como internacional.

Cabe mencionar, que la diferencia observada en la cantidad de diagnósticos por año, es resultado de la contingencia por la actual pandemia por COVID-19, y por la consecuente conversión de la sede hospitalaria en centro de concentración, y por lo tanto la reducción de la atención a pacientes oncológicos, teniendo consecuencias no solamente a nivel asistencial, sino también de recursos tanto materiales como formativos para el personal sanitario en cuestión.

## Referencias:

1. Swerdlow, S. et. Al. World Health Organization., & International Agency for Research on Cancer. (2017) WHO classification of tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer.
2. World Health Organization., & International Agency for Research on Cancer (2019). WHO Classification of tumours. Digestive system tumours (5th ed.) WHO Classification of Tumours Editorial Board. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/31>
3. Jaffe Elaine. (2016). Hematopathology. In Hematopathology (2nd ed., pp. 415–444).
4. Correa, M., Rout, P., Malipatel, R., Patil, M., & Devarbhavi, H. (2018). Primary Gastric Lymphoma: Clinicopathological Profile. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, 8(1), 6–10. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1250>
5. Davies, A. (2019). Double-hit lymphoma: So what? *Hematological Oncology*, 37(S1), 19–23. <https://doi.org/10.1002/hon.2581>
6. di Napoli, A., Remotti, & D., Agostinelli, & C., Ambrosio, & M. R., Ascani, & S., Carbone, & A., Facchetti, F., Lazzi, & S., Leoncini, & L., Lucioni, & M., Novero, & D., Pileri, & S., Ponzoni, & M., Sabattini, E., Tripodo, & C., Zamò, & A., Paulli, & M., & Ruco, & L. (2019). A practical algorithmic approach to mature aggressive B cell lymphoma diagnosis in the double/triple hit era: selecting cases, matching clinical benefit. *Virchows Archiv*, 475, 513–518. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02637-2>
7. Riedell, P. A., & Smith, S. M. (2018a). Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. In *Cancer* (Vol. 124, Issue 24, pp. 4622–4632). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/cncr.31646>
8. 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. In *Blood Reviews* (Vol. 31, Issue 2, pp. 37–42). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.09.004>
9. 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). <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0856-7>
10. Hwang, H. S., Yoon, D. H., Hong, J. Y., Park, C. S., Lee, Y. S., Ko, Y. H., Kim, S. J., Kim, W. S., Suh, C., & Huh, J. (2018). The cell-of-origin classification of diffuse large B cell lymphoma in a Korean population by the Lymph2Cx assay and its correlation with immunohistochemical algorithms. *Annals of Hematology*, 97(12), 2363–2372. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3442-2>
11. Foukas, P. G., Bisig, B., & Leval, L. (2021). Recent advances in upper gastrointestinal lymphomas: molecular updates and diagnostic implications. *Histopathology*, 78(1). <https://doi.org/10.1111/his.14289>

12. Lightner, A. L., Shannon, E., Gibbons, M. M., & Russell, M. M. (2016). Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma of the Small and Large Intestines: a Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 20(4), 827–839. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-3052-4>
13. Maeshima, A. M., Taniguchi, H., Ito, Y., Hatta, S., Suzuki, T., Yuda, S., Makita, S., Fukuhara, S., Munakata, W., Suzuki, T., Maruyama, D., & Izutsu, K. (2019). Clinicopathological characteristics of diffuse large B-cell lymphoma involving small and large intestines: an analysis of 126 patients. *International Journal of Hematology*, 110(3), 340–346. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02687-x>
14. Thomas, A. S., Schwartz, M., & Quigley, E. (2019). Gastrointestinal lymphoma: The New mimic. *BMJ Open Gastroenterology*, 6(1). <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000320>
15. Candelaria, M., Oñate-Ocaña, L. F., Corona-Herrera, J., Barrera-Carmona, C., Ponce-Martínez, M., Gutiérrez-Hernández, O., Avilés-Salas, A., & Cacho-Díaz, B. (2019). CLINICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY EXTRANODAL VERSUS NODAL DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN A CANCER CENTER. *Revista de Investigacion Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion*, 71(5), 349–358. <https://doi.org/10.24875/RIC.19003027>
16. Xu, J., Liu, J. L., Medeiros, L. J., Huang, W., Khoury, J. D., McDonnell, T. J., ... 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/10.1111/ejh.13384>
17. Abdulla, M., Hollander, | Peter, Pandzic, T., Mansouri, | Larry, Bram Ednersson, S., Per-, |, Andersson, O., Hultdin, M., Fors, M., Erlanson, M., Degerman, S., Petersen, H. M., Fazila Asmar, |, Grønbaek, K., Enblad, G., Cavelier, | Lucia, Rosenquist, | Richard, & Amini, R.-M. (2019). Cell-of-origin determined by both gene expression profiling and immunohistochemistry is the strongest predictor of survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. <https://doi.org/10.1002/ajh.25666>
18. Han, B., Kim, S., Koh, J., Yim, J., Lee, C., Seog Heo, D., Kim, T. M., Paik, J. H., & Jeon, Y. K. (n.d.). Immunophenotypic Landscape and Prognosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with MYC/BCL2 Double Expression: An Analysis of A Prospectively Immunoprofiled Cohort. <https://doi.org/10.3390/cancers12113305>
19. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr Treat Options Oncol*. 2018 Jun 21;19(8):38. doi: 10.1007/s11864-018-0555-8. PMID: 29931605; PMCID: PMC6294323.

## **Bibliografía:**

1. Odze RD, Goldblum JR, Eds. Odze and Goldblum Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary-tract and Pancreas. 3rd ed.; Philadelphia, Elsevier; 2015, pp: 680-701. Roesly HB, Khan MR, Chen HDR, et al.
2. Correa, M., Rout, P., Malipatel, R., Patil, M., & Devarbhavi, H. (2018). Primary Gastric Lymphoma: Clinicopathological Profile. Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology, 8(1), 6–10. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1250>
3. Betts, E. V., Rashidi, H. H., & Olson, K. A. (n.d.). Educational Case Educational Case: Gastric High-Grade B-Cell Lymphoma With MYC and BCL2 Gene Rearrangement (Double-Hit Lymphoma). <https://doi.org/10.1177/2374289517715040>