



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“LINFOMAS DOBLE Y TRIPLE HIT; COMO FACTOR DE  
MAL PRONÓSTICO EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B  
GRANDES”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA DE LOS ANGELES URGILES PACHECO**

**DIRECTOR: ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“LINFOMAS DOBLE Y TRIPLE HIT; COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA DE LOS ANGELES URGILES PACHECO**

**DIRECTOR: ESTEBAN ADRIÁN REIBÁN ESPINOZA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**María de los Angeles Urgiles Pacheco** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105578694**. Declaro ser el autor de la obra: **“Linfomas doble y triple hit; como factor de mal pronóstico en Linfoma difuso de células B grandes”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 22 de febrero de 2024

F: ..... 

**María de los Angeles Urgiles Pacheco**

**C.I. 0105578694**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“Linfomas doble y triple hit; como factor de mal pronóstico en Linfoma difuso de células B grandes”** realizado por **URGILES PACHECO, MARÍA DE LOS ANGELES** con documento de identidad No. **0105578694**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 22 de febrero de 2024



F: .....

**Dr. Esteban Adrián Reibán Espinoza**

**DIRECTOR / TUTOR**

**DEDICATORIA**

Con todo el cariño de mi corazón dedico esta investigación primeramente a Dios luego a mi familia y amigos que me han apoyado y me han dado la fuerza para seguir adelante a todos ellos les dedico esta tesis.

## **AGRADECIMIENTO**

En este día quiero agradecer a Dios por darme la fuerza, voluntad, fe y la oportunidad de seguir mis sueños y cumplir todas mis metas que me he propuesto, de igual manera todo esto se los debo a mis padres que han sido mi motor y me han apoyado día a día; gracias a sus esfuerzos he logrado llegar hasta aquí a pesar de los obstáculos; a mis cuatro sobrinos Pablo, Pedro, Paulina y Julieta debido a que ellos siempre han sido y siempre serán mi mayor motivo para lograr mis objetivos. Además, agradecerles a aquellas personas que me han motivado a creer en mi misma, gracias infinitas a cada uno de mis colegas que han ido conmigo en este largo camino ya han sido parte fundamental para este trabajo cada una de estas personas que han estado a mi lado son parte de esto también pues tanto la familia como amigos y mentores hacen crecer a una persona y eso han logrado en mí cabe recalcar que me siento orgullosa de estar en donde estoy y lo que estoy haciendo; sobre todo me agradezco a mi debido a que mi esfuerzo mi sacrificio mi dedicación a lo largo de esta etapa no ha sido fácil pero estoy creciendo profesional y personalmente.

## RESUMEN

**Introducción:** El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) doble y triple impacto (hit) es una neoplasia hematológica con presencia de un reordenamiento genético MYC y BCL 2 y/o BCL 6; actualmente estos linfomas cuentan con una incidencia del 8% en relación a todos los casos de DLBCL. Desafortunadamente su pronóstico es generalmente negativo con una tasa de supervivencia de un año debido a su elevada agresividad a causa del conflictivo reordenamiento genético y el difícil diagnóstico tardío tratando a esta patología como un simple linfoma no hodgkin.

**Objetivo:** La investigación busca conocer el pronóstico del linfoma B de células grandes difusas doble (DHL) y triple hit (THL).

**Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica narrativa recolectando información y evidencia científica mediante la base de datos biomédica PubMed especialmente artículos actuales de los últimos cinco años y en inglés; dando a conocer así el objetivo de la investigación.

**Resultados:** Por medio de esta investigación se pretende evidenciar con información científica el pronóstico sumamente desfavorable en pacientes con linfoma doble y triple hit, así como una tasa de supervivencia global y supervivencia libre de progresión baja.

**Palabras clave:** linfoma de doble impacto, linfoma de triple impacto, linfoma no Hodgkin, pronóstico.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Double- and triple-hit diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a hematological malignancy with a MYC, BCL 2, and/or BCL 6 gene rearrangement. Currently, these lymphomas have an incidence of 8% concerning all cases of DLBCL. Unfortunately, its prognosis is generally negative, with a one-year survival rate due to its high aggressiveness because of the conflicting genetic rearrangement and the difficult late diagnosis, treating this pathology as a simple non-Hodgkin lymphoma.

**Objective:** The research aims to study the prognosis of double (DHL) and triple hit (THL) diffuse large B-cell lymphoma.

**Methodology:** A narrative bibliographic review was conducted, collecting information and scientific evidence through the biomedical database PubMed, especially updated English articles from the last five years.

**Results:** This research aimed to demonstrate with scientific information the extremely unfavorable prognosis in patients with double- and triple-hit lymphoma, as well as a low overall survival rate and progression-free survival.

**Keywords:** double-hit lymphoma, triple-hit lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, prognosis.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	7
ABSTRACT .....	8
INTRODUCCIÓN .....	10
OBJETIVOS.....	11
MÉTODOLOGÍA .....	12
MARCO TEÓRICO .....	13
RESULTADOS .....	14
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES .....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21

## INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células B grandes o DLBCL (sus siglas en inglés) se caracteriza por ser el tipo más común de linfoma no Hodgkin en todo el mundo. El Linfoma doble hit (DHL) se caracteriza por ser una neoplasia hematológica rara que conlleva un reordenamiento MYC y BCL2 o BCL6, mientras que, en el triple hit, el reordenamiento es de estos 3 genes. Estos linfomas tienen una incidencia del 8% en relación a todos los casos de DLBCL (1). Su importancia radica en una tendencia a menor respuesta a esquemas habituales de quimioterapia y una menor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, por lo que se han convertido en un reto terapéutico (2). Como resultado la OMS en el 2017 reconoce como una entidad distinta y lo clasifica como un linfoma B de células de alto grado (HGBL) con reordenamientos MYC y BCL 2 y/o BCL 6 (3).

Un estudio realizado en China demuestra que los DHL / THL se identifican en el 5 al 15 % de los DLBCL y en relación con las tasas (SG) de supervivencia general y la (SLP) supervivencia libre de progresión analizado durante cinco años es del 27 % y 18 %, frente al 71 % y el 65 % en otros DLBCL (4). Por otro lado, Italia presenta una incidencia de 4 de 1.000.000 de personas al año que de igual manera muestran un mal pronóstico, refiriendo una tasa de supervivencia general (SG) en 5 años de aproximadamente el 50 % (5). Otro país de primer mundo como los Estados Unidos indica una incidencia de DHL / THL entre 6 % a 14 % de todos los pacientes con DLBCL. El pronóstico de estos pacientes es malo; con score de IPI por lo general intermedio alto y alto, sin embargo, es importante recalcar que en estos pacientes el IPI no siempre se correlaciona con su pronóstico (6). En pacientes en general, en quienes su riesgo de infiltración a SNC se evalúa por SNC IPI, se ha visto que en el 90% de casos el riesgo de recaída es bajo, sin embargo, el riesgo de infiltración a SNC en paciente con rearrreglo por FISH es mayor con una tasa de recaída del 5.7% (7, 8). Estos linfomas debido a su presentación clínica agresiva predisponen a una tasa de supervivencia general limitada de 4.5 a 18.5 meses (9).

A nivel de América, México cuenta con una incidencia del DHL / THL del 1% al 12% en relación a todos los pacientes con DLBCL (10). Desafortunadamente en América Latina los estudios acerca del tema en cuestión son escasos; específicamente en Ecuador no se registran investigaciones de estas neoplasias agresivas, lo cual ha generado una situación preocupante

debido a que el poco o nulo conocimiento de esta reciente enfermedad implica una alta mortalidad y baja tasa de supervivencia.

## **OBJETIVOS**

Objetivo general:

Conocer el pronóstico del linfoma difuso de células B grandes doble y triple hit.

Objetivos Específicos:

1. Identificar las características fisiopatológicas del linfoma B de células grandes difusas doble y triple hit.
2. Caracterizar los factores relacionados con el pronóstico de vida de los linfomas doble y triple hit.
3. Conocer los métodos de diagnóstico necesarios para identificar los linfomas doble y triple hit.

## MÉTODOLOGÍA

En esta investigación se realizará una revisión bibliográfica de tipo narrativa caracterizada por tener bases actuales científicas sobre el pronóstico de vida del linfoma difuso de células B grandes doble y triple hit, durante el periodo de tiempo desde el 6 de mayo de 2023 hasta el 24 de febrero de 2024; la estrategia de búsqueda para recopilar la información se estableció mediante bases de datos biomédicas disponibles en internet; específicamente en PubMed; además se utilizaron los Descriptores em Ciências da Saúde (DeCS) distribuidos en 3 bloques: linfoma, impacto y pronóstico (en inglés para la búsqueda). La búsqueda en bases de datos indicó un total de 58 artículos posibles para ser analizados con la frase prognostic non hodgkin lymphoma hit; de los cuales 35 artículos de revisión fueron elegidos para esta investigación por ser los más pertinentes para el estudio de acuerdo a ciertos criterios de inclusión.

Estos criterios de inclusión seleccionados para la investigación son los siguientes:

1. Artículos publicados en inglés
2. Títulos relacionados con los objetivos establecidos
3. Actualizados dentro de los últimos cinco años

Los criterios de exclusión seleccionados para la investigación son los siguientes:

1. Artículos más afines a otras comorbilidades
2. Que los sujetos para el estudio sean niños
3. Artículos que discuten más de otros tipos de linfoma difuso de células B grandes

## MARCO TEÓRICO

Este linfoma difuso de células B grandes es una neoplasia hematológica caracterizada por ser heterogénea con respecto a los linfomas de células B maduras que albergan diversas alteraciones genéticas. Los reordenamientos en MYC se presentan en aproximadamente del 10 al 15% de todos los linfomas difusos de células B grandes (DLBCL) (11). Se predice que el avance de esta enfermedad ocurre en el 30% cuando no son diagnosticados los pacientes y, por ende, no tienen un tratamiento temprano convirtiéndose en linfomas de tipo B que pueden llegar a ser de células de alto grado (HGBL) con reordenamiento MYC y BCL2 y/o BCL6, siendo este el linfoma de doble hit (DHL) y con reordenamiento MYC, BCL2 y BCL6 se denomina linfoma de triple impacto (THL) (12).

La última actualización de la OMS de 2017 dentro de la clasificación: Tumores de Tejidos Hematopoyético y Linfoide (13); lo define como una nueva entidad en la categoría de linfoma de tipo B de células de alto grado (HGBL) con reordenamiento MYC y BCL2 y/o BCL6 (14), específicamente; linfomas de histopatología tipo DLBCL DHL /THL (15).

Además, de los criterios expuestos por la OMS; la Clasificación de consenso (ICC), basada en investigaciones científicas refiere que es un linfoma complicado debido a las diferentes variantes histopatológicas, inmunofenotípicas y genéticas, por lo cual la nomenclatura se ha perfeccionado aún más en la quinta edición de las clasificaciones de la OMS y de la ICC (16).

En general los DLBCL histopatológicamente se caracterizan por tener aspecto blastoide, células de tamaño y apariencia de cielo estrellado (17). Los DHL / THL se caracterizan por ser agresivos en términos de su morfología. El DLBCL con amplificación del gen BCL2 es el subtipo más común, representando el 75%. Le sigue en frecuencia la amplificación del gen CCND1, que representa el 13%, seguido del gen BCL6 con un 10%, y finalmente el gen BCL3 con un 2%; según el IPI lo puntúa como un nivel de intermedio a alto. Por otro lado, el reordenamiento de los genes MYC-BCL2 y BCL6 se encuentra alrededor del 15% de todos los casos de DLBCL con alteraciones en MYC-BCL2 y/o BCL6, morfológicamente se asemeja a un linfoma doble hit MYC-BCL2; asimismo todo THL con sobreexpresión de p53 predispone a un pronóstico más desfavorable (18).

## RESULTADOS

Tabla 1: Tratamiento con DA-EPOCH-R en relación con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

AUTOR	TÍTULO	AÑO	OBJETIVO DEL ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Dodero A, et al (19).	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.	2022	Evaluar la incidencia y el papel pronóstico de TP53 mutaciones y BCL2, MYC translocaciones en una gran cohorte de pacientes DEL tratados consecutivamente con DA-EPOCH-R.	El estudio de 24 meses reveló que la (SLP) fue de 74% más un intervalo de confianza del 95% entre el 66% y el 83% y la (SG) fue de 84% más un intervalo de confianza del 95% entre el 77% y el 91%. Además; un IPI de riesgo intermedio-alto (75%) más una tendencia baja de (SG) para DHL/THL del 66 %, (P = 0,058).	El tratamiento con DA-EPOCH-R resultó oportuno para estos pacientes diagnosticados de linfoma B difuso de células grandes con reordenamiento único, mientras que los pacientes con varios reordenamientos DHL/THL tienen un resultado inferior; mostrando así un pronóstico desfavorable con una tendencia a una SG inferior a los 2 años del 66%.
Laude MC, et al (20).	First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and	2021	Revisar todos los linfomas recién diagnosticados en Francia desde 2010 con la finalidad de	El estudio de 32 meses mostró una SLP a los dos y cuatro años fueron del 47% (IC del 95%: 39-55) y del 39% (IC del 95%: 30-50), mientras que las tasas de	Con respecto al tratamiento hubo una tendencia a una mejor SLP posterior al uso de la quimioterapia intensiva como primera línea DA-R-EPOCH. Pero

	tolerance data from a retrospective multicenter French study.		evaluar cuál fue la SG y SLP.	SG a dos y cuatro años fueron del 66% (IC del 95%: 58-74) y del 39% (IC del 95%: 30-50). Las tasas de (SLP) a los dos y cuatro años fueron del 40 % (IC del 95 %: 31-52) y del 28 % (IC del 95 %: 16-68) con R-CHOP en comparación con el 57 % (IC del 95 %: 46-72) y el 52 %. (IC 95% 40-68) con DA-EPOCH-R (P = 0,063).	la SG no mostró mejoría a pesar del prolongado seguimiento.  No hubo estadísticamente diferencia significativa en la supervivencia tras "el tratamiento con quimioterapia R-CHOP o DA-EPOCH-R". No obstante; hubo una tendencia hacia una SLP más prolongada después de la DA-EPOCH-R de primera línea; aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.
Dunleavy K, et al (21).	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,	2018	Determinar la resultado de EPOCH-R con dosis ajustada (DA-EPOCH-R), un régimen de tratamiento de infusión intensivo, en el linfoma de células B agresivo no tratado con reordenamiento MYC.	La mediana de este estudio fue de 55,6 meses. La SLP a los 48 meses fue del 71,0 % (IC del 95 % 56,5–81,4) y la SG fue del 76,7 % (IC del 95 % 62,6–86,1). Posterior al tratamiento con DA-EPOCH-R la SG fue del 87%.	El estudio cuenta con un rango de tiempo amplio para la evaluación en estos pacientes predisponiendo a una SLP y SG altas en referencia al pronóstico; además se basa en comparar el tratamiento con EPOCH-R versus DA-EPOCH-R mencionando que este último muestra cifras altas en relación al pronóstico.

single-arm phase 2 study.				
------------------------------	--	--	--	--

Tabla 2: Rearreglos de MYC y supervivencia libre de progresión y supervivencia global

Huang S, et al (22).	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.	2019	Evaluar los efectos de copias adicionales de los tres genes, y también se llevaron a cabo comparaciones con DHL/THL y DEL.	El análisis demostró que aquellos pacientes con reordenamiento de MYC y copias adicionales tenían una SG más corta que los pacientes con MYC normales (P <0,001, P = 0,002,); específicamente los MYC y BCL2 resultaron tener una SG más corta que los pacientes BCL2 normales (P = 0,001, P = 0,025,); y los MYC y BCL6 tuvieron una SG más corta que los pacientes con reordenamiento normal BCL6 (P = 0,009,). En relación las copias adicionales de BCL6 y el gen normal no mostraron diferencias (P = 0,406,). La SG en pacientes con copias de MYC adicional BCL2 y BCL6 no mostró diferencias significativas	Los linfomas con copias adicionales de los genes MYC - BCL2 o BCL6 podrían mostrar una tendencia baja con respecto al pronóstico, en cambio los pacientes con copias adicionales de MYC, BCL2 y BCL6 no alcanzaron significancia estadística.
----------------------	--	------	--	---	---

				(P = 0,797, P = 0,624, P = 0,160).	
Xia S, et al (23).	Clinicopathologic and genetic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma of the oropharyngeal and maxillofacial región.	2021	Analizar las características clínico-patológicas y características moleculares patológicas del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).	En este estudio su mediana de tiempo de seguimiento fue de 25 meses (rango de 1 a 77 meses). A los 5 años la tasa de (SG) fue de 65,4% y, por otro lado, la tasa de (SLP) fue de 73,9%. El reordenamiento del gen MYC, del gen BCL2/BCL6 de doble y triple hit se asociaron con una SPL inferior. Además, se realizó un análisis univariado que mostró que entre los factores considerados solo la presencia de la proteína MYC se identificó como un valor para el pronóstico, independiente de la SG [riesgo relativo (RR), 30,763; P= 0.01].	El riesgo relativo (RR) asociado con la presencia de la proteína MYC fue 30.763 y el valor p fue de 0.01, lo que indica significancia estadística; por ende, se concluye acotando que la expresión de la proteína MYC fue un marcador pronóstico esencial de DLBCL.

Tabla 3: Tratamiento con radioterapia en relación con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Kim A, et al (24)	Impact of double/triple hit pathology on rates and	2020	Caracterizar la eficacia de la radioterapia	Estudio basado en pacientes con recaídas/refractarias de DHL/THL mostró una SLP	El estudio demuestra que el linfoma DHL/THL están asociados con tasas más bajas de respuesta a la
-------------------	--	------	---	---	---

durability of RT response among patients with relapsed/refractor y large B-cell lymphoma.			entre los pacientes con recaída para el manejo del tratamiento en el caso de la quimioterapia.	y SG más baja posterior al tratamiento.  Los pacientes con DHL/THL no responden como se esperaba al tratamiento con radioterapia debido a una mayor radiorresistencia; obteniendo SLP (p=0,015) una SG (p=0,03).	radioterapia, aunque si mejora la sintomatología usándose como tratamiento paliativo.
---	--	--	--	--	---

## DISCUSIÓN

Los DLBCL varían en su origen celular, mutaciones genéticas y vías de señalización desreguladas, a nivel molecular es frecuente el MYC con reordenamiento 8q24, que generalmente se presenta con translocaciones que involucran a los genes BCL2 y/o BCL6 que representan el 10% de los DLBCL (22). Las translocaciones cromosómicas de MYC, en el cromosoma 8q24, cumple funciones especiales en el ciclo celular como lo es la proliferación, el crecimiento, la apoptosis, la diferenciación, la rectificación ante los daños del ADN, la activación de p53 y la síntesis de proteínas (25).

En relación a BCL2, que se encuentra en el cromosoma 18q21, este gen está encargado de la codificación de una proteína localizada a nivel de la membrana mitocondrial externa; esta proteína desempeña un papel importante al inhibir la apoptosis celular, es decir, la muerte celular programada. Por otro lado, BCL6, forma parte esencial del cromosoma 3q27, y codifica una proteína que actúa como un moderador transcripcional en las células B del centro germinal; esta proteína juega un papel crucial en la linfomagénesis al mediar la proliferación celular anormal, la inhibición de la apoptosis y el bloqueo del proceso de diferenciación celular (26).

El Instituto Nacional de Salud y Excelencia en la Atención del Reino Unido propone que todo paciente con diagnóstico de linfoma DLBCL debe realizarse una técnica de citogenética molecular; que corresponde a la Fluorescencia por hibridación in situ (FISH) con la finalidad

de obtener el diagnóstico correcto y, por ende, proporcionar el tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico de vida (27). La técnica FISH está estipulada como el Gold estándar para identificar estas neoplasias con clasificación HGBL con reordenamiento genético MYC - BCL2 y/o BCL6, no obstante, se prefiere diagnosticar un linfoma no hodgkin con tinción inmunohistoquímica (IHC) debido a que la sensibilidad de la técnica FISH es más baja que IHC (28).

La ICH se realiza mediante biopsias de los ganglios linfáticos (NL) y/o tejidos extraganglionares para confirmar la sospecha de linfoma no Hodgkin (29). Teniendo en cuenta la sub clasificación de estos linfomas; los cuales son las células de origen (COO); células germinales similares a células B centrales (GCB) y células similares a células B activadas (ABC). Por medio del algoritmo de Hans se identifica si corresponde a un DLBCL GCB (tipo centro germinal) y no GCB (tipo no centro germinal) (30); utilizando bloques de tejido de parafina más la tinción hematoxilina-eosina y tinción inmunohistoquímica (31).

Las tasas medianas de supervivencia general informadas para DHL / THL en diferentes series oscilan entre 4,5 y 34 meses dependiendo de los diversos factores, la respuesta variara (32). Es decir, cuentan con un pronóstico especialmente malo por lo cual se ve también afectado el SNC (33). Teniendo gran relación con la enfermedad refractaria que representa el 40 % de los pacientes con DLBCL después de responder al tratamiento con quimioinmunoterapia de primera línea (34). Por ello en todos los pacientes con diagnóstico de DLBCL se debería iniciar profilaxis del SNC con metotrexato intratecal (35).

El manejo principal es con el uso de quimioterapia intensiva (EPOCH) una terapia que incluye los varios fármacos como el “sulfato de vincristina, fosfato de etopósido, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina) y prednisona”, aunque actualmente se usa el régimen de quimioterapia con dosis ajustada y rituximab (DA-EPOCH-R); debido al aumento de la SLP y la SG (19); Al ser de mal pronóstico compromete al SNC por ende se plantea iniciar profilaxis de manera temprana con metotrexato intratecal en dosis altas (HD-MTX: 3 g/m<sup>2</sup>) (19,20).

## CONCLUSIONES

A lo largo de esta investigación se ha analizado al linfoma B de células grandes difusas de doble y triple hit con la finalidad de conocer las tasas de (SG) y (SLP) que nos brinda un valor pronóstico de estos pacientes. Los resultados y análisis expuestos anteriormente proporcionan una visión más amplia de la naturaleza altamente agresiva de este linfoma debido a que sus características fisiopatológicas de por sí tienden a presentar un pronóstico negativo. La presencia de reordenamientos genéticos, especialmente de MYC - BCL2 y/o BCL6 se relacionan directamente con la (SG) y (SLP) tendiendo a ser bajas. En general, los estudios revisados sugieren que estos pacientes inicialmente se predisponen a un tiempo de vida limitado. No obstante, es alentador observar que varios autores coinciden que de cierta manera en el tratamiento ideal como lo es la quimioterapia DA-EPOCH-R debido a han mejorado la sintomatología, el pronóstico y calidad de vida en estos pacientes afectados.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ennishi D, Jiang A, Boyle M, Collinge B, Grande BM, et al. Double-hit gene expression signature defines a distinct subgroup of germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(3):190–201.
2. Yuan CT, Chuang SS, Cheng PY, Chang K, Wang H, et al. Decreased CD11c-positive dendritic cells in the tumor microenvironment predict double-hit/triple-hit genotype and survival in diffuse large B-cell lymphoma. *J Pathol Clin Res*. 2022;8(5):436–47.
3. Li W, Gupta SK, Han W, Kundson RA, Nelson S, et al. Targeting MYC activity in double-hit lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with epigenetic bromodomain inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):1–13.
4. Zhuang Y, Che J, Wu M, Guo Y, Xu Y, et al. Altered pathways and targeted therapy in double hit lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):26.
5. Lucioni M, Pescia C, Bonometti A, Fraticelli S, Moltrasio C, et al. Double expressor and double/triple hit status among primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: a comparison between leg type and not otherwise specified subtypes. *Hum Pathol*. 2021;111:1-9.
6. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(5):604-16.
7. Orellana-Noia VM, Reed DR, McCook AA, Sen JM, Barlow CM, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*. 2022;139(3):413–23.
8. Merron B, Davies A. Double hit lymphoma: How do we define it and how do we treat it? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018 Sep;31(3):233-240.
9. Henry RK, Bilyk JR, Evans JJ, Lao PA, Milman T. Double-hit and triple-hit high-grade B-cell lymphoma of the ocular adnexa. *Orbit (London)*. 2022;41(5):624–8.
10. Salas-Llamas J, Mendez-Ruiz A, Jimenez-Jimenez M, Fuentes-Mendez I, Ramirez-Godinez F. Primary Cardiac Triple-Hit Lymphoma. *Int Heart J*. 2022;63(2):411–5.
11. Cho YA, Hyeon J, Lee H, Cho J, Kim SJ, et al. MYC single-hit large B-cell lymphoma: clinicopathologic difference from MYC-negative large B-cell lymphoma and MYC double-hit/triple-hit lymphoma. *Hum Pathol*. 2021;113:9-19.
12. Ziembra JB, Wolf Z, Weinstock M, Asakrah S. Double-Hit and Triple-Hit Follicular Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(5):672–85.
13. Ghafouri S, Fenerty K, Schiller G, de Vos S, Eradat H, et al. Real-World Experience of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Aggressive B-cell

Lymphomas: A Single-Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(12):861-872.

14. Weber T, Schmitz R. Molecular Subgroups of Diffuse Large B Cell Lymphoma: Biology and Implications for Clinical Practice. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(1):13-21.

15. Croci GA, Au-Yeung RKH, Reinke S, Staiger AM, Koch K, et al. SPARC-positive macrophages are the superior prognostic factor in the microenvironment of diffuse large B-cell lymphoma and independent of MYC rearrangement and double-/triple-hit status. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1400–9.

16. Natkunam Y, de Jong D, Farinha P, Gaulard P, Klapper W, et al. Lack of Reproducibility of Histopathological Features in MYC -rearranged Large B-cell Lymphoma Using Digital Whole Slide Images: A Study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium . *Histopathology.* 2023;1105–11.

17. Novo M, Castellino A, Nicolosi M, Santambrogio E, Vassallo F, et al. High-grade B-cell lymphoma: how to diagnose and treat. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(7):497-506.

18. Ok CY, Medeiros LJ. High-grade B-cell lymphoma: a term re-purposed in the revised WHO classification. *Pathology.* 2020;52(1):68–77.

19. Doderio A, Guidetti A, Doderio A, Guidetti A, Marino F, Tucci A, Barretta F, et al. 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.* 2022;107(5):1153-62.

20. Laude MC, Lebras L, Sesques P, Ghesquieres H, Favre S, et al. First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and tolerance data from a retrospective multicenter French study. *Am J Hematol.* 2021;96(3):302-11.

21. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, Caimi PF, et al. 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. *Lancet Haematol.* 2018;5(12):e609-e17.

22. Huang S, Nong L, Wang W, Liang L, Zheng Y, et al. 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. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):81.

23. Xia S, Yue J, Chen X, Hu Y, Guo F, et al. Clinicopathological and genetic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma of the oropharyngeal and maxillofacial region. *Oral Dis.* 2021;27(3):448-56.

24. Kim A, Stevenson P, Cassaday RD, Soma L, Fromm JR, et al. Impact of Double- or Triple-Hit Pathology on Rates and Durability of Radiation Therapy Response Among Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(1):44-52.
25. Nosrati A, Monabati A, Sadeghipour A, Radmanesh F, Safaei A, et al. MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements in primary central nervous system lymphoma of large B cell type. *Ann Hematol*. 2019;98(1):169–73.
26. Li S, Huang W, Oki Y, Medeiros LJ. MYC/BCL2/BCL6 triple hit lymphoma: A study of 33 patients who had an aggressive clinical course similar to patients with double hit lymphomas. *J Clin Oncol*. 2017;35(15\_suppl):7559–7559.
27. Davies A. Double-hit lymphoma: So what? *Hematol Oncol*. 2019;37(S1):19–23.
28. Dunleavy K. Double-hit lymphoma: optimizing therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):157-63.
29. Kim H, Kim HJ, Kim SH. Diagnostic approach for double-hit and triple-hit lymphoma based on immunophenotypic and cytogenetic characteristics of bone marrow specimens. *Ann Lab Med*. 2020;40(5):361–9.
30. Iqbal M, Castano YG, Paludo J, Rosenthal A, Li Z, et al. Impact of Cell of Origin on Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplant in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(2):e89-e95.
31. Ting CY, Chang KM, Kuan JW, Sathar J, Chew LP, et al. 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/BC12 proteins and co-expression of MYC/BC12/BCL6 p. *Int J Med Sci*. 2019;16(4):556–66.
32. McPhail ED, Maurer MJ, Macon WR, Feldman AL, Kurtin PJ, et al. Inferior survival in high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements is not associated with MYC/IG gene rearrangements. *Haematologica*. 2018;103(11):1899–907.
33. Ganapathi KA, Brown LE, Prakash S, Bhargava P. New developments in non-Hodgkin lymphoid malignancies. *Pathology*. 2021;53(3):349–66.
34. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardesna KM, Hamadani M, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):790–800.
35. Qualls D, Abramson JS. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B- cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(1):25–34.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**María de los Angeles Urgiles Pacheco** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105578694**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Linfomas doble y triple hit; como factor de mal pronóstico en Linfoma difuso de células B grandes**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 22 de febrero de 2024

F: ..... 

**María de los Angeles Urgiles Pacheco**  
C.I. **0105578694**