



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

**Proteína C–Myc en pacientes con linfoma difuso de células
grandes B atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en enero
2014 – diciembre 2016.**

AUTORES:

Vásquez Zambrano, Nicole Lissette

Jaramillo Astudillo, Luisa Fernanda

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

Dr. Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo

Guayaquil, Ecuador

31 de marzo de 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Vásquez Zambrano, Nicole Lissette y Jaramillo Astudillo, Luisa Fernanda** como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR (A)

Dr. Fuad O. Huamán Garaicoa
ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA
MSP: 0919663831

f. _____

Dr. Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, 31 de marzo del 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Vásquez Zambrano, Nicole Lissette

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Proteína C-Myc en pacientes con linfoma difuso de células grandes B atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en enero 2014 – diciembre 2016**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 31 de marzo del 2023

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
NICOLE LISSETTE
VASQUEZ ZAMBRANO

f. _____
Vásquez Zambrano, Nicole Lissette



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Jaramillo Astudillo, Luisa Fernanda

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Proteína C-Myc en pacientes con linfoma difuso de células grandes B atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en enero 2014 – diciembre 2016**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 31 de marzo del 2023

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
LUISA FERNANDA
JARAMILLO ASTUDILLO

f. _____
Jaramillo Astudillo, Luisa Fernanda



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, Vásquez Zambrano, Nicole Lisette

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Proteína C–Myc en pacientes con linfoma difuso de células grandes B atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en enero 2014 – diciembre 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 31 de marzo del 2023

LA AUTORA:



Firmado electrónicamente por:
NICOLE LISSETTE
VASQUEZ ZAMBRANO

f. _____
Vásquez Zambrano, Nicole Lisette



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, Jaramillo Astudillo, Luisa Fernanda

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Proteína C-Myc en pacientes con linfoma difuso de células grandes B atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en enero 2014 – diciembre 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 31 de marzo del 2023

LA AUTORA:



Firmado electrónicamente por:
**LUISA FERNANDA
JARAMILLO ASTUDILLO**

f. _____
Jaramillo Astudillo, Luisa Fernanda

REPORTE URKUND



Document Information

Analyzed document	TRABAJO DE TITULACIÓN (VASQUEZ-JARAMILLO).docx (D163520681)
Submitted	4/10/2023 12:03:00 PM
Submitted by	
Submitter email	fuadhuamangaraicoa@gmail.com
Similarity	0%
Analysis address	karla.cruz.ucsg@analysis.arkund.com

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios y a nuestras familias por ser siempre nuestro pilar y apoyo continuo en cada uno de nuestros pasos a lo largo de la carrera. A nuestras mamás por esas palabras de motivación que nos alentaban a no rendirnos y a seguir esforzándonos, ya que siempre nos recordaban que estábamos próximas a observar el fruto de nuestro esfuerzo. A nuestros amigos y docentes que nos han apoyado a lo largo de esta travesía y a la guardia 2 de la promoción 70 del HTMC, los llevamos siempre en nuestros corazones. Queremos extenderle un agradecimiento profundo a nuestro tutor, el Dr. Fuad Huamán Garaicoa, que con infinita paciencia nos explicaba paso a paso lo que debíamos hacer y siempre estaba presto para ayudarnos y guiarnos en todo el trabajo de titulación.

Nicole Vásquez y Luisa Jaramillo

DEDICATORIA

Esto se lo dedico a mi mamá, mis abuelitos, mi hermano y a mi novio que han sido mi guía, mi pilar, y mi apoyo incondicional. Haber llegado hasta este punto representa un logro muy importante en mi vida que no hubiera sido posible sin ellos. Siempre dispuestos a brindarme palabras de aliento y motivación para seguir adelante y perseguir mis sueños. Gracias infinitas por el amor, paciencia y comprensión que me han brindado y demostrado a lo largo de este tiempo, los amo. Mamá, jamás podré terminar de expresarte todo el amor, respeto y admiración que siento por ti. Gracias por todo lo que me has dado y por hacer esto posible. Abuelitos, son un ejemplo de perseverancia, esfuerzo y dedicación, gracias por enseñarme tantos valores y por ser un ejemplo de vida. Hermano, siempre dispuesto a escucharme y aconsejarme cuando las cosas no iban bien. Alejo, que con infinita paciencia me ayudabas en todo lo que te pedía, gracias por todo tu apoyo y compañía. Por último, a mi compañera de tesis y mejor amiga, Luisa, ya que sin tu ayuda esto tampoco hubiera sido posible, gracias por estos 6 años de amistad y trabajo en equipo.

Nicole Vásquez.

DEDICATORIA

Mi trabajo de titulación va dedicado a mis padres, por su amor incondicional, apoyo y sacrificio a lo largo de mi vida y especialmente durante mi carrera universitaria. Gracias porque ustedes me han enseñado el valor del trabajo duro y la perseverancia. Gracias también a ustedes por siempre creer en mí y motivarme a alcanzar mis metas. A mis mejores amigos de la Universidad, por ser fuente de motivación a lo largo de mi carrera, gracias por los buenos momentos compartidos. En especial agradecimiento a Nicole, quién fue parte de mi vida durante estos 6 años de carrera, siempre acompañándome y aconsejándome en cualquier situación, siempre estando ahí a mi lado.

Luisa Jaramillo.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

(NOMBRES Y APELLIDOS)

DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

(NOMBRES Y APELLIDOS)

COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

(NOMBRES Y APELLIDOS)

OPONENTE

Tabla de contenido

RESUMEN.....	XV
ABSTRACT.....	XVI
INTRODUCCIÓN.....	XVII
CAPÍTULO 1: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	2
1.1 Planteamiento del problema	2
1.2 Objetivos.....	2
Objetivo general	2
Objetivos específicos.....	2
1.3 Justificación	2
CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO.....	4
2. Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB).....	4
2.1 Prevalencia.....	4
2.2 Diagnóstico.....	4
2.3 Características moleculares.....	7
2.4 Tratamiento	7
2.5 Pronóstico.....	9
2.4 ONCOGÉN C-MYC	11
2.4.1 Concepto	11
2.4.2 Sobreexpresión MYC en LDCGB	12
2.4.3 Diagnóstico.....	13
2.4.4 Patologías linfoproliferativas asociadas	14
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
CAPITULO 4: RESULTADOS	18
CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN	23
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES.....	26
CAPÍTULO 7: RECOMENDACIONES	27
REFERENCIAS	28
ANEXOS:.....	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Relación entre la proteína C-MYC Y las distintas variables de estudio en pacientes con LDCGB.	20
Tabla 2. Tabla de frecuencias agrupadas de las edades de los pacientes con LDCGB C-MYC(+).	21
Tabla 3. Relación entre la proteína C-MYC, la célula de origen y la mortalidad en pacientes con LDCGB.	21
Tabla 4. Tabla de frecuencias agrupadas de las edades de los pacientes con LDCGB.	32
Tabla 5. Relación entre BCL2 y proteína C-MYC en pacientes con LDCGB	32
Tabla 6. Relación entre los doble expresores (DE) y la mortalidad en pacientes con LDCGB.	32

INDICE DE FIGURAS

Figure 1. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier a los 5 años del diagnóstico para los pacientes LDCGB C-MYC(+) y C-MYC (-).....	22
--	----

RESUMEN

El Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es un tipo de cáncer que se origina a partir de los linfocitos B. Es el subtipo histológico más común a nivel mundial. Información sobre la relación entre proteína C-MYC y LDCGB es prácticamente nula en nuestro país. **Objetivo:** Evaluar la prevalencia de la proteína C-MYC en pacientes con LDCGB atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en el período de 2014 – 2016. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de prevalencia en pacientes diagnosticados con LDCGB en el Hospital SOLCA de Guayaquil, con un total de 79 casos en el período de 2014 – 2016, de los cuales 7 casos fueron excluidos debido a que no eran el tipo histológico del diagnóstico. **Resultados:** Sólo 16 (22,2%) pacientes con LDCGB tuvieron proteína C-MYC positiva por inmunohistoquímica. El subtipo que con mayor frecuencia sobreexpresó MYC fue el grupo centrogerminal con un 56.3%. **Conclusiones:** En la población estudiada la proteína C-MYC no mostró diferencia significativa en cuanto al pronóstico de los pacientes con diagnóstico de LDCGB atendidos en el Hospital Solca de Guayaquil.

Palabras claves: proteína C-MYC, LDCGB, célula de origen, pronóstico.

ABSTRACT

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a type of cancer that originates from b-lymphocytes. It is the most common histological subtype worldwide. Information on the relationship between C-MYC protein and LDCGB is practically non-existent in our country. **Objective:** Evaluate the prevalence of the C-MYC protein in patients with DLBCL treated at the SOLCA Hospital in Guayaquil in the period 2014 - 2016. **Methodology:** An observational, descriptive, retrospective and prevalence study was carried out in patients diagnosed with DLBCL in the SOLCA Hospital of Guayaquil, with a total of 79 cases in the period 2014-2016, of which 7 cases were excluded because they were not the histological type of diagnosis. **Results:** Only 16 (22.2%) patients with LDCGB had positive C-MYC protein by immunohistochemistry. The subtype that most frequently overexpressed MYC was the germinal center group with 56.3%. **Conclusions:** In the population studied, the C-MYC protein did not show a significant difference in terms of the prognosis of patients diagnosed with DLBCL treated at the Solca Hospital in Guayaquil.

Keywords: C-MYC protein, DLBCL, cell of origin, prognosis.

INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células B grandes (LDCGB), es el linfoma no Hodgkin (LNH) más común, este representa un 30% de todos los linfomas y hasta un 35-40% de los LNH. (1) Tiene comportamiento agresivo, de crecimiento rápido, y afecta a los linfocitos B. (2) Aunque puede ocurrir en la infancia, la aparición de LDCGB generalmente aumenta con la edad, y la mayoría de los pacientes tienen más de 60 años en el momento del diagnóstico. (3) El LDCGB puede ser localizado o generalizado y desarrollarse en los ganglios linfáticos o en sitios extraganglionares como el tracto gastrointestinal, testículos, tiroides, piel, mamas, huesos, cerebro, esencialmente en cualquier órgano del cuerpo. (4) A pesar de ser un linfoma agresivo, se considera potencialmente curable, siendo que 3 de cada 4 personas resultan libres de la enfermedad luego del tratamiento. (5)

Por otro lado, es conocido que los rearrreglos genéticos de protooncogenes se relacionan con el origen de diversas neoplasias en seres humanos. (5) Sin embargo, existe poca información local regional acerca de la sobreexpresión de la proteína C-MYC y su repercusión en este tipo de linfomas. El presente trabajo pretende conocer mejor la relación entre la expresión de esta proteína y la agresividad de la patología. (6)

CAPÍTULO 1: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

¿Cuál es la prevalencia de la proteína C-MYC en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en el período 2014 – 2016?

1.2 Objetivos

Objetivo general

Evaluar la prevalencia de la proteína C-MYC en pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) que acudieron al Hospital SOLCA de Guayaquil en el período de 2014 – 2016.

Objetivos específicos

1. Identificar el género y grupo etario más frecuentemente afectado con LDCGB MYC+.
2. Relacionar la proteína C-MYC con la determinación de célula de origen en los pacientes LDCGB.
3. Determinar la mortalidad acorde a la presencia de la proteína C-MYC en pacientes LDCGB.
4. Establecer la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes LDCGB acorde a la expresión de la proteína C-MYC.

1.3 Justificación

El linfoma difuso de células B grandes (LDCGB), es un linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo, de crecimiento rápido, que afecta a los linfocitos B. Es el tipo más común de todos los linfomas. Aunque puede ocurrir en la infancia, la aparición de LDCGB generalmente aumenta con la edad, y la mayoría de los pacientes tienen más de 60

años en el momento del diagnóstico. El LDCGB puede ser localizado o generalizado y desarrollarse en los ganglios linfáticos o en sitios extraganglionares como el tracto gastrointestinal, testículos, tiroides, piel, mamas, huesos, cerebro o, esencialmente, cualquier órgano del cuerpo. A pesar de ser un linfoma agresivo, se considera potencialmente curable, siendo 3 de cada 4 personas libres de la enfermedad luego del tratamiento. (4) El LDCGB representa un 30% de todos los linfomas y hasta un 35-40% de los linfomas no Hodgkin. (5)

Se ha decidido realizar este estudio debido a que la familia de protooncogenes *MYC*, en este caso específico el gen que codifica a la proteína C-MYC, se relaciona con el origen de diversas neoplasias en seres humanos. Este trabajo ayudará a conocer mejor la relación entre la expresión de esta proteína y la agresividad de la patología. Esto será útil para los médicos oncólogos y hematooncólogos, puesto que un mejor conocimiento de la enfermedad permitirá un mejor abordaje terapéutico a los pacientes con este padecimiento.

CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

2. Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB)

2.1 Prevalencia

El linfoma difuso de células grandes B, es el linfoma no Hodgkin más frecuente en EE.UU ya que representa un 40% de todos estos linfomas (6). Estudios realizados en Ecuador han demostrado que la célula de origen más frecuente de los LDCGB es la centrogerminal (7). La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 60 años, un porcentaje de estos pacientes es mayor a 75 años. Se respalda por medio de varios estudios epidemiológicos que la causa de LDCGB es compleja y multifactorial. Los factores de riesgo incluyen características genéticas, clínicas, desregulación inmunitaria, así como también exposiciones virales, ambientales u ocupacionales (7).

2.2 Diagnóstico

El diagnóstico del paciente con LDCGB debe empezar con una correcta evaluación del paciente, esta debe empezar con una correcta anamnesis, recolectando los datos clínicos más importantes, entre esos el estado clínico del paciente y la presencia de síntomas B (fiebre, anorexia y sudoraciones nocturnas). Luego nos debemos enfocar en el examen físico prestando atención en áreas de linfadenopatías que incluyan el bazo, hígado y anillo de Waldeyer (6).

La prueba de oro para el diagnóstico de LDCGB es el examen histopatológico (6). Una vez que se ha realizado una correcta historia clínica y que se hayan detectado las linfadenopatías sospechosas, se procederá a tomar una biopsia por escisión, esto nos va a permitir revisar la mayor cantidad de tejido. Una biopsia obtenida por aspiración con aguja fina o biopsia central no suelen ser las adecuadas para una evaluación anatomopatológica (7). La tomografía por emisión de positrones puede ser

utilizada para determinar los sitios de enfermedad con el más alto valor de captación estandarizado (SUV) y así tener el mejor sitio para realizar la biopsia (6).

La evaluación inmunofenotípica es indispensable para establecer el diagnóstico de LDCGB y puede realizarse mediante inmunohistoquímica o por citometría de flujo. El estudio inmunohistoquímico es necesario al momento del diagnóstico, ya que nos permite determinar el origen celular del tumor. Las células neoplásicas expresan antígenos B como CD19, CD20 y CD22. Además, el inmunofenotipo desempeña un rol importante en la evaluación de los posibles objetivos del tratamiento. En la mayoría de pacientes con LDCGB se expresa el CD20 y es por esta razón está indicado el uso de rituximab (R) que es un anti-CD20 además de la quimioterapia usualmente con CHOP. La evaluación inmunofenotípica también permite dar un pronóstico en pacientes con LDCGB y esta información puede sugerir qué pacientes podrían no responder a la terapia R-CHOP (8).

Desde un punto de vista teórico, existen varias subclasificaciones para LDCGB, incluidas las basadas en la morfología, el análisis molecular y la inmunohistoquímica. Según la célula de origen, determinada con perfil de expresión génica, esta patología puede agruparse como centrogerminal (GCB) o de células B activadas (ABC) y el tercer subtipo es no clasificable. Se ha demostrado que esta clasificación delimita subgrupos de linfomas con pronóstico y respuesta diferente al tratamiento estándar, quedando el ABC como el subgrupo de comportamiento agresivo y de peor pronóstico (4).

Las técnicas que determinan el perfil de expresión génica (GEP) son actualmente la forma más fiable y tradicional de identificar la célula de origen; pero debido a su poca practicidad y alto costo, se hizo necesario buscar sustitutos que permitieran una

aplicación diaria con alta concordancia, tanto para predecir el comportamiento clínico como las tasas de respuesta. En consecuencia, con el empleo de la Inmunohistoquímica (IHQ) se han creado algunos algoritmos entre ellos los de Hans y Choi, que utilizan 3 y 5 marcadores, respectivamente. Estos algoritmos son los ampliamente utilizados y han alcanzado una alta concordancia con el GEP, lo que facilita su uso rutinario (4).

El algoritmo de Hans divide a los LDCGB en 2 grupos: CG y NCG, este último agrupa tanto los ABC y los no clasificables. Debido a su facilidad de implementación y el menor uso de marcadores, el algoritmo de Hans es uno de los más usados a nivel mundial (figura 1) (4).

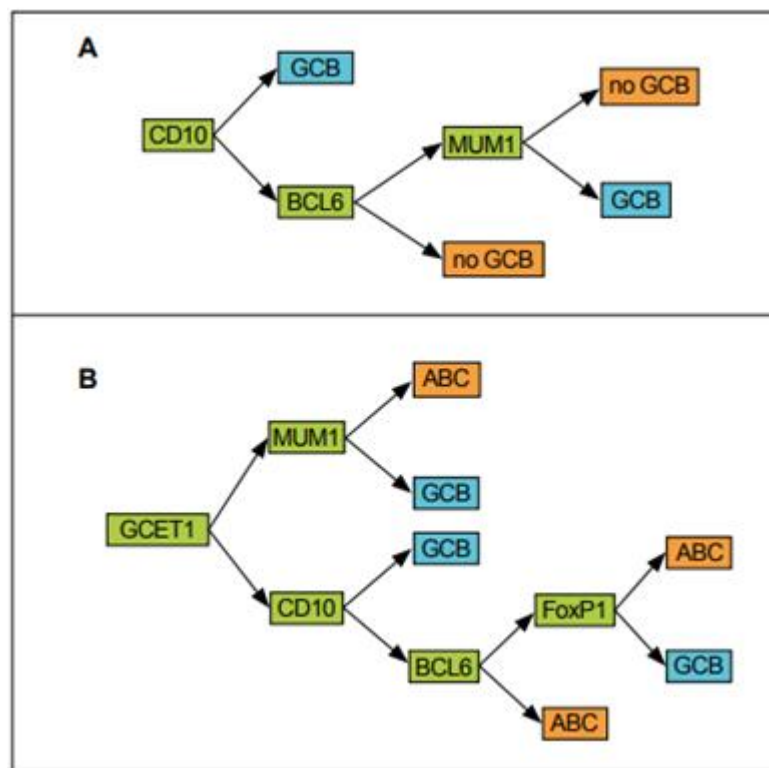


Figura 1. Principales algoritmos inmunohistoquímicos de clasificación de LDCGB

Fuente: Castañeda et al (2017). (4)

2.3 Características moleculares

C-MYC es un protooncogén localizado en el cromosoma 8q24 y codifica un factor de transcripción, que cuando se desregula conduce a efectos posteriores de supervivencia y proliferación celular. Por otro lado, BCL2 es una proteína que se encarga de regular procesos de permeabilización mitocondrial y es parte de la vía intrínseca de la apoptosis celular; su gen se encuentra en el cromosoma 18q21. Finalmente, BCL6 es un represor transcripcional cuyo gen mapea en el cromosoma 3q27, y codifica un factor de transcripción de genes que están implicados en la respuesta de la IL-4 en células B (6).

En algunos estudios se habla de los Linfomas doble expresores (DEL), que está relacionado con un pronóstico intermedio para la terapia de R-CHOP inicial, y representa a aquellos LDCGB con sobreexpresión de las proteínas c-MYC y BCL2 (igual o mayor a 40% y 50%, respectivamente). Los DEL son responsables de hasta el 50% de los LDCGB en el grupo de pacientes recidivantes/refractarios (RR) al tratamiento y aproximadamente un tercio de la enfermedad de novo.

Los estudios de IHQ y FISH deben realizarse con fines pronósticos y terapéuticos tanto en el momento del diagnóstico como, idealmente, en el momento de la recurrencia (6).

2.4 Tratamiento

El tratamiento de LDCGB se basa en la terapia sistémica. Ocho ciclos de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) se han convertido en el régimen de quimioterapia estándar porque la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70 %) presentan enfermedad en etapa avanzada. Luego se agregó Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, y la supervivencia general

aumentó significativamente (7). Con este régimen, 60-70% de los pacientes con LDCB se curan de la enfermedad (8). Sin embargo, alrededor del 30-40% de los pacientes recaerán o, en un pequeño subconjunto de pacientes, serán refractarios a la terapia R-CHOP. Las opciones de tratamiento actuales para estos pacientes no son adecuadas. A menudo se recomienda el trasplante autólogo de células madre para los pacientes más jóvenes capaces de soportarlo. Sin embargo, un subgrupo importante de pacientes no se cura con este enfoque (8)

Se están realizando investigaciones para encontrar tratamientos menos tóxicos o dosis más bajas de terapia en el subgrupo que responde a la terapia R-CHOP con menor efecto secundario o, idealmente ninguno. Los estudios recientes se concentran en: 1) la estratificación del riesgo de los pacientes con LDCGB para predecir mejor qué pacientes tendrán buenos resultados con R-CHOP frente a los pacientes que pueden beneficiarse de regímenes de tratamiento más agresivos como rituximab ajustado a la dosis, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (R-EPOCH); y 2) desarrollo de nuevos agentes más eficientes (8).

Aproximadamente el 30% de los pacientes tienen enfermedad en estadio limitado, que generalmente se describe como enfermedad en estadio I o estadio II, sin síntomas sistémicos y que están anatómicamente localizados. Aunque se ha identificado un patrón de recaída tardía, estos pacientes suelen tener características clínicas de bajo riesgo y un resultado favorable. Antes del desarrollo de rituximab, tres ciclos de CHOP y radioterapia, eran el tratamiento estándar porque mejoraban la supervivencia general en comparación con ocho ciclos de CHOP (7).

Sin embargo, esta ventaja de supervivencia se perdió durante un período de tiempo más largo debido a las recaídas tardías y los segundos cánceres que probablemente

fueron causados por la radioterapia, lo que sugiere que la quimioterapia sola podría ser suficiente. Los esfuerzos recientes se han concentrado en reducir la cantidad de ciclos de quimioterapia o en omitir la radioterapia (7).

2.5 Pronóstico

Se han desarrollado una serie de índices pronósticos que agrupan los linfomas en diferentes categorías de acuerdo con el riesgo, niveles de riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto, que hacen un esfuerzo por prever la evolución potencial y la duración de la enfermedad (7).

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) sigue siendo la principal herramienta clínica para predecir los resultados y para estratificar a los pacientes en los ensayos clínicos. El IPI ha sido validado y perfeccionado en la era moderna, con el IPI de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN-IPI) que permite una mayor discriminación entre los pacientes de alto riesgo (7).

Índice Pronóstico Internacional (IPI). Variables desfavorables.	
Edad	mayor de 60 años
Estadio Ann Arbor	III - IV para LDCGB
LDH	elevación por encima de lo normal
Sitios extraganglionares afectados	2 o más
Estado general (escala ECOG)	2 o más

Figura 2. índice IPI para predecir resultados en pacientes con LDCGB

Fuente: Sehn et al (2021). (7)

El IPI incluye cinco variables: edad (punto de corte, >60 años), estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (0-1 frente a 2-4), nivel de LDH en suero (punto de corte, por encima del rango normal), número de localizaciones extraganglionares (0-1 frente a 2 o más) y estadio (I-II frente a III/IV), siendo cada

variable igual a un punto. La puntuación del IPI estratifica a los pacientes con LDCB en cuatro grupos de riesgo: bajo (puntuación de 0 o 1 factores); intermedio bajo (puntuación 2 factores); intermedio alto (puntuación 3 factores); y alto (puntuación 4-5 factores) (8).

La National Cancer Center Network (NCCN) propuso un sistema de IPI mejorado que tiene una mejor capacidad para estratificar el riesgo en los pacientes con LDCGB que reciben quimioinmunoterapia. En el IPI de la NCCN se estratificaron aún más la edad y el nivel sérico de LDH y se reconoció la importancia pronóstica de lugares extraganglionares específicos (médula ósea, pulmones, cerebro, hígado/tracto gastrointestinal). Este sistema tiene una puntuación total máxima de 8 puntos y puede estratificar a los pacientes con LDCB en cuatro grupos de riesgo distintos: bajo (0-1 punto); bajo-intermedio (2-3 puntos) alto-intermedio (4-5 puntos); y alto (6 puntos) (8).

Parámetros	Puntuación
Edad, años	
> 40 - 60	1
>60 - 75	2
>75	3
LDH	
>1-3	1
>3	2
Estadio Ann Arbor III - IV	1
Enfermedad extranodal	1
Estado general (escala ECOG)	1

Figura 3. Índice NCCN IPI para predecir resultados en pacientes con LDCGB.

Fuente: Li et al (2018). (8)

2.4 ONCOGÉN C-MYC

2.4.1 Concepto

El proto oncogén MYC comprende 3 genes que codifican los factores de transcripción C-MYC, N-MYC, L-MYC que se encargan de regular múltiples funciones en células normales y tienen un alto potencial oncogénico. (10) Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 8 (8q24) y desempeña diferentes roles de actividades biológicas, que incluyen apoptosis, crecimiento, proliferación, migración y metabolismo celular. A su vez, MYC puede llegar a unirse a genes específicos y estimular transcripciones que podrían ser potenciales oncogénicos de diferentes tipos de cáncer. Esta activación aberrante de MYC puede inducir al progreso de diferentes tumores malignos, como los neuroblastomas, cáncer de mama, adenocarcinoma ductal pancreático y cáncer de ovario. Estas alteraciones de MYC pueden deberse a mayor número de copias, mayor eventos transcripcionales, fenómenos epigenéticos o translocación cromosómica (14).

Se ha propuesto que MYC puede participar como un amplificador global de los genes transcritos en la célula, cargando a su vez a los promotores de genes activos y mejorando su transcripción. Esta hipótesis nos podría explicar la cantidad de posibles genes diana de MYC. Recientes estudios se han cuestionado este modelo llegando a la conclusión que esta modulación puede involucrar mecanismos más complejos que los descritos anteriormente. (15)

Esta proteína tiene una alta influencia en diferentes funciones celulares, incluidas la proliferación y crecimiento celular, replicación del ADN, regulación del metabolismo, así como también la biosíntesis de proteínas y nucleótidos, entre otras. Según estudios realizados, se exhibió que MYC también puede participar promoviendo la autorrenovación de células madre. Por ende, la desregulación de MYC puede inducir

estrés en la replicación del ADN y conllevar a inestabilidad genómica, lo que se podría relacionar con el potencial oncogénico. (15)

A diferencia de los mecanismos oncogénicos descritos, la expresión de MYC también activa las vías de apoptosis. De acuerdo a esta función, las células B en las que se suprime la expresión de MYC se vuelven resistentes a la apoptosis, hasta el momento no se entiende por completo la significancia de este fenómeno. MYC también promueve la apoptosis mediante la regulación de proteínas antiapoptóticas como BCL2, y la inducción de ciertos elementos proapoptóticos. Este efecto antitumoral descrito ha concordado con ciertas observaciones previas las cuales indican que la activación de MYC no parece ser suficiente para desarrollar cáncer y también nos explicaría la necesidad de otros eventos oncogénicos que se asocian a MYC para promover el desarrollo de tumores. (15)

2.4.2 Sobreexpresión MYC en LDCGB

Según algunos reportes, la proteína MYC se puede detectar aproximadamente en un 40% de los pacientes diagnosticados con LDCGB. Aunque se ha informado que los pacientes con sobreexpresión de MYC se han asociado con peor pronóstico, los mecanismos probablemente estén asociados con otras alteraciones genéticas y, por ende, la sobreexpresión de MYC no sea tan significativa como se esperaba. La sobreexpresión de MYC puede inducir a un daño significativo en el ADN y provocar apoptosis de las células cancerosas al aumentar la expresión del gen p53. (14)

En base a diferentes estudios realizados se demostró que la desregulación de MYC promovía la apoptosis mediante la activación de vías en respuesta al estrés

oncogénico. Por lo tanto, el desarrollo de LDCGB requiere de alteraciones oncogénicas adicionales para superar la apoptosis. (14)

BCL2 es una proteína antiapoptótica por lo que puede mantener la viabilidad celular al inhibir la respuesta a la apoptosis. En las células linfoides normales, el estrés oxidativo o agresiones genéticas pueden llegar a inhibir a BCL2 y así promover la apoptosis. En las células malignas del linfoma, la sobreexpresión de BCL2 provocada por las translocaciones cromosómicas y el aumento del número de copias del gen, suprime la apoptosis y promueve la proliferación maligna de células de linfoma y finalmente acelera la linfomagénesis inducida por MYC. (14)

LDCGB es una patología heterogénea, que como vimos, se puede clasificar en 2 subtipos, los centrogerminales (CG) y los de células B activadas o no centrogerminales (NCG). Los CG usualmente tienen un mejor pronóstico en comparación a los NCG. En los CG suele estar implicada la translocación de MYC, de BCL2 y la eliminación de PTEN, mientras que los NCG se caracterizan por la desregulación de NF-kB. (14)(15)

2.4.3 Diagnóstico

El estudio de reordenamientos del gen c-MYC en linfomas agresivos de células B es importante ya que su presencia se correlaciona con una peor respuesta al tratamiento y por lo tanto un peor pronóstico, cambiando en conjunto con la morfología el diagnóstico a un Linfoma B de alto grado con rearrreglos MYC y/o Bcl2 acorde con la 5ta edición de la clasificación OMS del 2022. Para su estudio se requieren estudios citogenéticos: cariotipo y/o hibridación in situ fluorescente (FISH). Por otro lado, estudios recientes muestran como el análisis de la sobreexpresión de la proteína C-

MYC mediante inmunohistoquímica (IHQ), podría ser de utilidad en este tipo de patologías. (16)

En la práctica rutinaria, las técnicas que tienen mayor implantación son la citogenética convencional y la hibridación in situ fluorescente (FISH). La citogenética convencional permite establecer un cariotipo completo de las células neoplásicas, y no sólo de un único gen determinado. Se trata además de una técnica económica y sencilla de realizar. La técnica de FISH puede realizarse en células en interfase procedentes de tejido fijado en formol y parafinado (además de muestras citológicas, tejido congelado o células en metafase), requiere muy escaso tejido y tiene una alta sensibilidad. Además, permite analizar un gran número de células, realizar una correlación morfológico-arquitectural y estudiar casos de forma retrospectiva. Por todo ello, la FISH se ha ido convirtiendo en una técnica habitual en el estudio del reordenamiento génico durante el proceso diagnóstico de los procesos linfoproliferativos, tanto del gen MYC como de otros genes como BCL2 o BCL6. (16)

2.4.4 Patologías linfoproliferativas asociadas

El proto-oncogén C-MYC se relaciona con diversos tipos de neoplasias en humanos. Las alteraciones más comunes en este gen son traslocaciones, deleciones y mutaciones puntuales, las cuales inducen a una pérdida en la regulación de la expresión del gen y a la amplificación en las neoplasias. (16)

La desregulación del gen MYC es el principal mecanismo etiopatogénico del linfoma de burkitt, pero también está implicado, en otros procesos linfoproliferativos como el LDCGB, el BCLU, el Linfoma plasmablastico, las neoplasias de células plasmáticas, el Linfoma linfoblástico TdT positivo, el LDCGB ALK+ y algunas

leucemias de células B maduras. El reordenamiento del gen MYC puede tener lugar como un proceso secundario, siendo el mecanismo implicado en la transformación de algunos linfomas B indolentes en linfomas B agresivos. Este mecanismo ha sido descrito en linfomas foliculares, linfomas de células del manto, linfomas marginales esplénicos y en neoplasias de células plasmáticas. (16)

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal, y descriptivo en base a una serie de casos (n=72) diagnosticados con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en el Hospital SOLCA de Guayaquil que fueron atendidos en el período de 2014 a 2018. El método de muestreo utilizado fue aleatorio y sistemático.

La base de datos se obtuvo con autorización por parte del Jefe de docencia del Hospital SOLCA. Estos datos fueron obtenidos a partir de la revisión de historias clínicas tomadas de la base de datos del mismo. Se procedió a realizar la selección de las historias clínicas que cumplían con los criterios de inclusión del estudio.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes oncológicos atendidos en el Hospital de SOLCA Guayaquil con diagnóstico de Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en el periodo 2014-2016.
2. Pacientes con LDCGB con reporte de proteína C-MYC en el estudio inmunohistoquímico.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con otros tipos de linfoma no Hodgkin.

Se recolectó información correspondiente a datos como la edad al momento del diagnóstico y el sexo. También se tomó en cuenta la fecha de diagnóstico y la fecha de última consulta, ya que esto nos serviría para valorar la supervivencia de cada

paciente. Por otro lado, también se extrajo datos como la zona donde se realizó la biopsia y la inmunohistoquímica (IHQ). Mediante la IHQ y la clasificación de Hans pudimos obtener la célula de origen de cada paciente. También se recolectaron datos de laboratorio, como LDH y B2M los cuales se realizaron al momento del diagnóstico.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables De caracterización	Indicador (dimensiones)	Valor final (unidades – categoría)	Tipo de variable
Género	Género (dimensión lógica unidimensional)	- Femenin o - Masculin o	Variable categórica Escala nominal Dicotómica
Edad	Edad (dimensión física unidimensional)	años	Variable Numérica Escala razón Discreta
Inmunohistoquímica	Expresión de proteínas marcadoras	CD20, CD5, KI67, CD30, etc.	Variable categórica Escala nominal Politómica
Fallecimiento	Estado final del paciente en la última consulta	Vivo Muerto	Variable categórica Escala nominal Dicotómica
Tipo de célula de origen (maduración)	LDCGB (dimensión lógica unidimensional)	- Centro germinal - No centro germinal	Variable categórica Escala nominal Dicotómica
<u>Variable de interés</u>	Indicador	Valor final	Tipo de variable
Proteína C-MYC	Proteína C – MYC (dimensión lógica unidimensional)	-Positivo -Negativo	Variable categórica Escala nominal Dicotómica

CAPITULO 4: RESULTADOS

En el período evaluado (2014-2016), hubo 12 712 casos de cáncer en el Hospital SOLCA de Guayaquil y de esos el 4,7% (592) fueron linfoma no Hodgkin. De ellos, tuvimos 72 pacientes (n=72) con diagnóstico de LDCGB en el estudio, de los cuales 39 (54,2%) fueron varones. La media de edad fue de 56 años y el grupo etario más frecuente fue el de 59-68 años (Anexos tabla 4). De ellos (n=72), el 22,2% (16) fueron MYC positivo y el 77,8% (56) MYC negativo. La edad media de los MYC+ fue de 55 años y de los MYC- 57 años, con una desviación estándar (DE) de 14,4 y 15,6 respectivamente. El grupo etario más frecuente en los MYC+ fue el de 59-69 años (tabla 2).

En ambos grupos MYC+ y MYC-, predominaron los varones con 9 (56,3%) casos en los MYC+ y 30 en los MYC-. En las medias de LDH, B2M y Ki67 no se evidenció diferencias significativas para los MYC+ y MYC- (tabla 1).

En cuanto a los órganos biopsiados, se obtuvo la misma frecuencia del 50% en los ganglionares y extraganglionares en los MYC+, en contraste con los MYC- donde 35 (62,5%) fueron ganglionares.

Con respecto a la célula de origen, en el grupo MYC+ resultaron 9 (56,3%) de tipo centrogerminal (CG) y 7 (43,6%) de tipo no-centrogerminal (NCG); en los MYC-, 36 (64,3%) fueron CG y 20 (35,7%) NCG.

Las proteínas CD30 y CD5 fueron mayormente negativas en ambos grupos (tabla 1). De los MYC+, 12 (75%) tenían la médula libre de infiltración y 4 (25%) no registraron biopsia de médula. En cuanto a los MYC-, solo 1 (1,8%) registró infiltración medular (tabla 1).

El tratamiento de primera línea (R-CHOP) fue el que más se empleó tanto en los MYC+ como en los MYC-. En el grupo MYC+ se evidenció 10 (62,5%) pacientes vivos y en los MYC- se registraron 31 (55,4%) vivos, 23 (41%) muertos. En 2 (3,6%) casos del grupo MYC- no se detallaron evoluciones en la historia clínica. El porcentaje de mortalidad en los MYC+ fue de 37,5% y en los MYC- fue de 41%. La media de supervivencia a los 5 años fue de 21.3 meses para los MYC+ y de 30.6 meses para los MYC-.

En nuestra población de estudio, a los 5 años del diagnóstico, la supervivencia global en los pacientes del grupo MYC+ es de 40% frente al 65% del grupo MYC- (gráfico 1). Por otra parte, de los 72 pacientes, 9 (12,5%) fueron doble expresores (DE), es decir MYC+ y BCL2+ (Anexos tabla 5). De ellos (n=9), 5 (55,6%) están vivos (Anexos tabla 6).

En cuanto a la relación entre la mortalidad, proteína C-MYC y la célula de origen, se obtuvo que en los MYC+ tanto CG y NCG predominan los pacientes vivos. En los MYC- CG se registraron 24 (66,7%) vivos, 11 (30,6%) muertos y en 1 caso (2,8%) no se detalló evoluciones en la historia clínica. Por último, en los MYC- NCG se registraron 12 (60%) muertes, 7 (35%) pacientes vivos, y 1 (5%) no presenta evoluciones.

Tabla 1. Relación entre la proteína C-MYC Y las distintas variables de estudio en pacientes con LDCGB.

	MYC + (n=16)	MYC – (n=56)	p
Edad media (DE) (años)	55 (14,4)	57 (15,6)	ns
Sexo (frecuencia;%)			ns
Masculino	9 (56,3)	30 (53,6)	
Femenino	7 (43,7)	26 (46,4)	
LDH media (DE) (U/L)	563,5 (408,6)	637,9 (513,6)	ns
B2M media (DE) (mg/L)	2,7 (0,9)	3,8 (2,3)	ns
Ki67 media (DE) (%)	79,4 (22,4)	75,4 (18,3)	ns
Órgano biopsiado (frecuencia;%)			
Ganglionar	8 (50)	35 (62,5)	
Extraganglionar	8 (50)	21 (37,5)	
Célula de origen (frecuencia;%)			ns
Centrogerminal (CG)	9 (56,3)	36 (64,3)	
No centrogerminal (NCG)	7 (43,7)	20 (35,7)	
CD5 (frecuencia;%)			ns
Positivo	4 (25)	9 (16,1)	
Negativo	12 (75)	47 (83,9)	
CD30 (frecuencia;%)			ns
Positivo	1 (6,2)	7 (12,5)	
Negativo	15 (93,8)	49 (87,5)	
Médula ósea (frecuencia;%)			ns
Infiltrada	0	1 (1,8)	
Libre	12 (75)	41 (73,2)	
NSR	4 (25)	14 (25)	
Mortalidad (frecuencia;%)			ns
Vivo	10 (62,5)	31 (55,4)	
Muerto	6 (37,5)	23 (41)	
NSR	0	2 (3,6)	
Sobrevida media (DE) (meses)	21,3 (20,8)	30,6 (26,1)	ns

LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; DE: desviación estándar; LDH: lactato deshidrogenasa; B2M: beta 2 microglobulina; Ki67: índice de proliferación celular; NSR: no se registraron datos. NS: No significancia estadística.

Tabla 2. Tabla de frecuencias agrupadas de las edades de los pacientes con LDCGB C-MYC(+).

Edades (años)	Frecuencia absoluta
[29-39]	3
[39-49]	2
[49-59]	3
[59-69]	5
[69-79]	3
Total	16

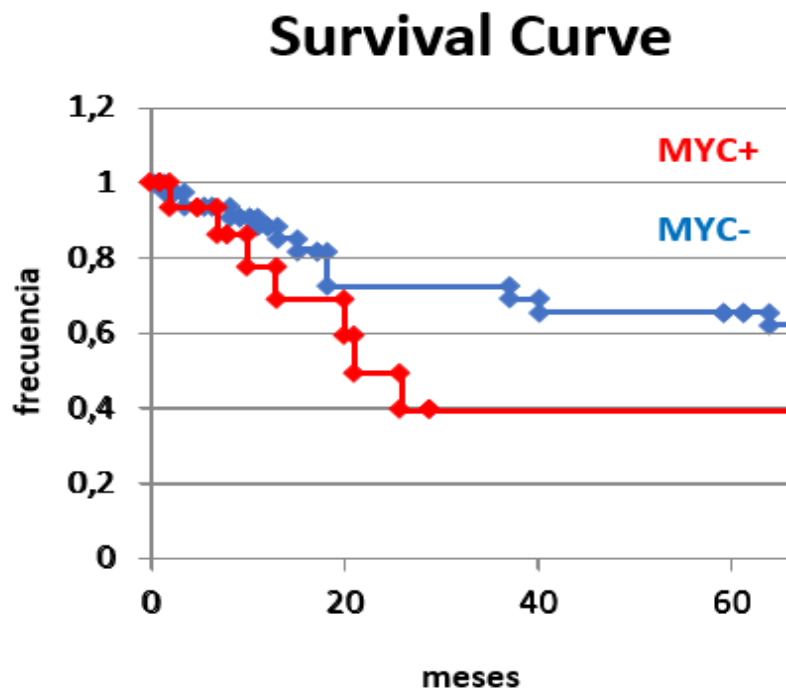
LDCGB: Linfoma difuso de células grandes B.

Tabla 3. Relación entre la proteína C-MYC, la célula de origen y la mortalidad en pacientes con LDCGB.

Mortalidad	MYC (frecuencia; %)			
	Positivo		Negativo	
	CG	NCG	CG	NCG
Vivo	6 (66,7)	4 (57,1)	24 (66,7)	7 (35)
Muerto	3 (33,3%)	3 (42,9)	11 (30,6)	12 (60)
NSR	0	0	1 (2,8)	1 (5)

CG: centrogerminal; NCG: no centrogerminal; NSR: no se registran datos.

Figure 1. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier a los 5 años del diagnóstico para los pacientes LDCGB C-MYC(+) y C-MYC (-)



CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

La prevalencia de la proteína C-MYC en pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es un tema escasamente estudiado en Ecuador. (1) Este trabajo es el primero realizado en la ciudad de Guayaquil, obteniéndose como resultado una prevalencia del 22,2% para los casos MYC+. Cevallos et al. (1), Elsabah et al. (17), Zhang et al. (18) y Teoh et al. (19) mostraron una mayor prevalencia de la proteína C-MYC de 33,3%, 46%, 47,6% y 63,4% respectivamente. Por el contrario, Ziepert et al. (20), Kawasaki et al. (21) y Barrionuevo et al. (22) encontraron una prevalencia más baja, de 9,6%, 10,2% y 14,4% respectivamente, en comparación con nuestro estudio.

Se evidenció que la edad media de los MYC+ fue de 55 años. Estos datos son similares a los observados en los estudios realizados por Kawasaki et al. (21) y Elsabah et al. (17), los cuales indican que el promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 60 y 61 años. Por otra parte, se encontró que en nuestro estudio el sexo que predominó en los MYC+ fue el masculino con un 56,3%. Estos resultados son similares al de Zhang et al. (18), donde muestran que el sexo masculino también es superior en los MYC+ con un 75%. Algo muy diferente se encontró en el estudio de Elsabah et al. (17), el cual reportó que el 60% de los MYC+ eran del sexo femenino.

No se encontraron estudios que hayan comparado LDH y B2M con la proteína C-MYC, por lo que los resultados obtenidos son de nuestra autoría. La media de LDH en los MYC+ fue de 563,5 con una desviación estándar (DE) de 408,6, y en los MYC- fue de 637,9 con una DE de 513,6. La media de B2M en los MYC+ fue de 2,7 con una DE de 0,9 y en los MYC- fue de 3,8 y una DE 2,3. Se encontró en nuestro estudio que la media de Ki67 (índice de proliferación celular) en los MYC+ fue de 79,4% con una

DE de 22,4 y en los MYC- fue 75,4 con una DE de 18,3. Este resultado no se pudo comparar con otros estudios debido a que estos tomaban un rango de porcentaje para Ki67 y lo clasificaban en alto y bajo grado, contrario a nuestro estudio en el que se tomó en cuenta todos los porcentajes de Ki67.

Al evaluar el sitio de donde se extrajo la muestra para el estudio histopatológico, se obtuvo como resultado que en los casos MYC+ la frecuencia fue del 50% tanto para los sitios ganglionares como extra ganglionares, mientras que en los MYC- el 62,5% fue ganglionar. Estos datos pudimos compararlos con el estudio realizado en Egipto por los autores Elsabah et al. (17), el cual mostró que en los MYC+ el sitio más frecuente fue el ganglionar con 91.3% y en los MYC- fue extraganglionar con un 51,9%, al igual que el realizado en Japón por Kawasaki et al. (21), que también concluyó que en los MYC+ predominaba el sitio ganglionar con un 64,3%.

La clasificación de Hans en el LDCGB ha sido utilizada en diferentes estudios alrededor del mundo para poder clasificar el origen del LDCGB como centrogerminal (CG) o no-centrogerminal (NCG). Esto se debe principalmente a su facilidad de implementación y al menor uso de marcadores. Los resultados de nuestro estudio muestran que en los casos MYC+, el subtipo inmunofenotípico más frecuente fue el CG con un 56,3%. Estos resultados son similares a los obtenidos en los estudios realizados por Cevallos et al. (1) y Zhang et al. (18) ya que en los MYC+ el subtipo CG se presentó en el 42,9% y 50%, respectivamente.

En este estudio se evidenció que la proteína CD5 al igual que CD30 fueron en su mayoría negativas tanto en los casos MYC+ y MYC-. En los MYC+, el 75% fue CD5- y el 93,8% CD30 negativos; y en los MYC- el 83,9% fue CD5- y el 87,5% CD30-. No se encontraron estudios que relacionen estas proteínas con MYC.

Por medio de los resultados de la inmunohistoquímica (IHQ), se encontró que de la muestra (n=72), el 12,5% fueron doble expresores, es decir que presentaron MYC+ y BCL2+. Y de ellos (n=9), el 55,6% sigue vivo. Algo muy similar se encontró en China, Zhang et al. (18) obtuvieron un 19,05% de casos doble expresores. Ziepert et al. (20) encontraron una menor prevalencia de doble expresores, siendo esta del 7,7%. Por otro lado, en Malasya, Teoh et al. (19) demostraron que el 49,3% de casos eran doble expresores.

No hay estudios que comparen la relación entre la médula ósea y la proteína C-MYC. En el presente estudio se obtuvo que de los MYC+, el 75% tenía su médula ósea libre de infiltración y el otro 25% no presentaba informe de patología de la misma. En los MYC-, el 1,8% presentaba infiltración de la médula ósea, el 73,2% la tenía libre y el 25% no registraba informe de patología.

De los MYC+, el 62,5% están vivos y de los MYC- el 55,4%. En cuanto a la sobrevida, la media en los MYC+ fue de 21,3 meses con una desviación estándar (DE) de 20,8 y en los MYC- fue de 30,6 meses (DE: 26,1). Barrionuevo et al. (22) reportaron que la sobrevida era mayor en los pacientes MYC-, lo mismo que se evidenció en nuestro estudio.

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

En este estudio realizado con una muestra de 72 pacientes atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en el período 2014-2016, con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), se obtuvo como resultado que la prevalencia de la proteína C-MYC en estos pacientes fue del 22,2%, representando un total de 16 casos. Se evidenció que el género más frecuentemente afectado en los pacientes con C-MYC+ fue el masculino y el grupo etario fue el de 59-69 años.

De acuerdo al perfil inmunofenotípico se pudo identificar que el origen celular predominante fue el centrogerminal (CG) tanto en los MYC+ como en los MYC- con un total de 9 (56,3%) y 36 (64,3%) casos respectivamente.

En nuestra población de estudio, a los 5 años del diagnóstico, la supervivencia global en los pacientes del grupo MYC+ es de 40% frente al 65% del grupo MYC-.

Se concluye que la proteína C-MYC no influye en el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de LDCGB atendidos en el Hospital Solca de Guayaquil, tomando en consideración que solo 16 pacientes resultaron ser MYC+ y que la población estudiada fue pequeña.

CAPÍTULO 7: RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar más estudios acerca de la relación entre la proteína C-MYC y el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) para conocer mejor la influencia de esta en el pronóstico de los pacientes con LDCGB.

Como debilidad en el estudio, hay pacientes que no registran datos sobre ciertas variables, por lo cual al momento del análisis estadístico no se representa en su totalidad la muestra.

Se sugiere continuar con la línea de investigación ampliando la población de estudio en trabajos colaborativos multicéntricos locales y/o regionales.

REFERENCIAS

1. Cevallos J, Montalvo N. Immunophenotypic characteristics of diffuse large b-cell lymphoma and expression of C-MYC protein: single Ecuadorian center experience. *Revista Colombiana de Cancerologia*. 2019; 23(41-44).
2. Tapia G, Lopez R, Muñoz AM, Mate JL, Sanz C, et al. Immunohistochemical detection of MYC protein correlates with MYC gene status in aggressive B cell lymphomas. *PubMed*. 2011; 59(672-8).
3. Duarte M. Factores pronósticos en el linfoma B difuso de células grandes. *Scielo*. 2014; 39(2).
4. Castañeda-Ruiz P, Via y Rada F, Serra-Jaramillo R, Paz-Cornejo E. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES: ¿UNA SOLA ENFERMEDAD? *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017; 34(5).
5. Valera A, Lopez A, Cardesa T, Climent F, Gonzalez E, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Haematologica*. 2013; 98(10).
6. Yang Liu SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology*. 2019; 94(5).
7. Sehn LH and Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 384(842-858).

8. Shaoying Li, Ken H. Young L. Jeffrey Medeiros. Diffuse large B-cell lymphoma. Science Direct. 2018; 50(1).
9. Milind M.Velanka, John Kennedy, Sydney Sir Philip, Girish Venkataraman. An update on high grade B-cell lymphoma. Science Direct. 2018; 24(7).
10. Sesques P and Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. Blood. 2017; 129(3).
11. Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. Science Direct. 2017; 31(2).
12. Olszewski AJ. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. National Library of Medicine. 2022; 140(9).
13. Jiayin Li, Xiaoyin Liu, Zihua Yao and Mingzhi Zhang. High-Grade B-Cell Lymphomas, Not Otherwise Specified: A Study of 41 Cases. National Library Of Medicine. 2020; 12(1903-1912).
14. Chisholm KM et al. Expression Profiles of MYC Protein and MYC Gene. Rearrangement in Lymphomas. 2015; 39(3).
15. Ospina M, et al. Análisis de la amplificación del gen C-MYC por medio de la Hibridación in situ Fluorescencia (FISH). IATREIA. 2010; 23(4-S).
16. Pérez MO, Peña CMM. C-Myc gene alterations in oncogenesis. Scielo. 2011; 24(4).

17. Mahmoud Tag El Sabah, Nadia Moktar, Eman Naguib. C-MYC Protein Expression and High Ki-67 Proliferative Index are Predictives of Disease Relapse in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*. 2021; 6(15-20).
18. YunXiang Zhang, Hui Wang, Cui Ren, Hai Yu, Wenjia Fang, et al. Correlation Between C-MYC, BCL-2, and BCL-6 Protein Expression and Gene Translocation as Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 9.
19. Ching Soon Teoh, Soo Yin Lee, Su Kien Chiang, Teng Keat Chew, Ai Sim Goh. 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*. 2018; 19 (5)(1229-1236).
20. Ziepert M, Iazzi S, Santi R, Vergoni F, Granai M, et al. A 70% cut-off for MYC protein expression in diffuse large B cell lymphoma identifies a high-risk group of patients. *Haematologica*. 2020; 105(11).
21. Kawasaki C, Ohshim K, Suzumiya J, Kanda M, Tsuchiya T, et al. Rearrangements of bcl-1, bcl-2, bcl-6, and c-myc in diffuse large B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2001; 42(5)(1099-106).
22. Barrionuevo Ponte A, Barrionuevo Ponte S. Repositorio Academico UPC. [Online]; 2022. Disponible en:

[https://repositorioacademico.upc.edu.pe/bitstream/handle/10757/663429/Barri
onuevo_PA.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorioacademico.upc.edu.pe/bitstream/handle/10757/663429/Barri%20nuevo_PA.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

23. Pătrașcu AM, Rotaru I, Olar L, Pătrașcu S, Ghiluși MC, et al. The prognostic role of Bcl-2, Ki67, c-MYC and p53 in diffuse large B-cell lymphoma. Rom J Morphol Embryol. 2017; 58(3)(837-843).

ANEXOS:

Tabla 4. Tabla de frecuencias agrupadas de las edades de los pacientes con LDCGB.

Edades	Frecuencia absoluta
[19-28]	3
[29-38]	8
[39-48]	12
[49-58]	12
[59-68]	19
[69-78]	13
[79-88]	5
Total	72

LDCGB: Linfoma difuso de células grandes B.

Tabla 5. Relación entre BCL2 y proteína C-MYC en pacientes con LDCGB

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Doble expresores (BCL2+ y C-MYC+)	9	12,5
No doble expresores	60	83,3
NSR	3	4,2

NSR: no se registran datos.

Tabla 6. Relación entre los doble expresores (DE) y la mortalidad en pacientes con LDCGB.

Mortalidad	DE	Porcentaje (%)
Vivo	5	55,6
Muerto	4	44,4

DE: doble expresores (BCL2+ y C-MYC+)

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Vásquez Zambrano, Nicole Lissette** con C.C: # 0922475439 autora del trabajo de titulación: **Proteína C–Myc en pacientes con linfoma difuso de células grandes B atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en enero 2014 – diciembre 2016**, previo a la obtención del título de en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 31 de marzo de 2023



Firmado electrónicamente por:
**NICOLE LISSETTE
VASQUEZ ZAMBRANO**

f. _____

Nombre: **Vásquez Zambrano, Nicole Lissette**
C.C: **0922475439**

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Jaramillo Astudillo, Luisa Fernanda** con C.C: # **0922618459** autora del trabajo de titulación: **Proteína C–Myc en pacientes con linfoma difuso de células grandes B atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en enero 2014 – diciembre 2016**, previo a la obtención del título de en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 31 de marzo de 2023



Firmado electrónicamente por:
**LUISA FERNANDA
JARAMILLO ASTUDILLO**

f. _____
Nombre: **Jaramillo Astudillo, Luisa Fernanda**
C.C: **0922618459**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Proteína C-Myc en pacientes con linfoma difuso de células grandes B atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en enero 2014 – diciembre 2016.		
AUTOR(ES)	Vásquez Zambrano, Nicole Lisette Jaramillo Astudillo, Luisa Fernanda		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Huamán Garaicoa, Fuad Olmedo		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	31 de marzo del 2023	No. DE PÁGINAS:	48
ÁREAS TEMÁTICAS:	Oncología, Patología, Hematología		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Proteína C-MYC, LDCGB, célula de origen, pronóstico, mortalidad, sobrevida.		
<p>RESUMEN/ABSTRACT: El Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es un tipo de cáncer que se origina a partir de los linfocitos B. Es el subtipo histológico más común a nivel mundial. Información sobre la relación entre proteína C-MYC y LDCGB es prácticamente nula en nuestro país. Objetivo: Evaluar la prevalencia de la proteína C-MYC en pacientes con LDCGB atendidos en el Hospital SOLCA de Guayaquil en el período de 2014 – 2016. Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de prevalencia en pacientes diagnosticados con LDCGB en el Hospital SOLCA de Guayaquil, con un total de 79 casos en el período de 2014 – 2016, de los cuales 7 casos fueron excluidos debido a que no eran el tipo histológico del diagnóstico. Resultados: Sólo 16 (22,2%) pacientes con LDCGB tuvieron proteína C-MYC positiva por inmunohistoquímica. El subtipo que con mayor frecuencia sobreexpresó MYC fue el grupo centrogeminal con un 56.3%. Conclusiones: En la población estudiada la proteína C-MYC no mostró diferencia significativa en cuanto al pronóstico de los pacientes con diagnóstico de LDCGB atendidos en el Hospital Solca de Guayaquil.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593989346200 +593958925227	E-mail: nicole-vasquez13@hotmail.com lujaramillo1998@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Diego Antonio Vásquez Cedeño		
	Teléfono: +593982742221		
	E-mail: diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			