

Microambiente tumoral macrofágico y angiogénico en Linfomas B agresivos, mediante inmunohistoquímica y RT-PCR y su relación con pronóstico.

Fuad Huaman-Garaicoa¹, Evelyn Valencia², Katherine García-Matamoros², Isaac Falconí³, Anthony Ochoa⁴, Houria Boulaiz-Tassi⁵

1. Hematopatología. Departamento de Patología. Hospital de SOLCA Guayaquil. Ecuador., 2. Departamento de Hematología. Hospital de SOLCA Guayaquil. Ecuador., 3. Laboratorio para Investigaciones Biomédicas. Escuela Superior Politécnica del Litoral. Guayaquil, Ecuador., 4. Laboratorio de Patología. HUMAN-Diagnostic Pathology. Guayaquil, Ecuador., 5. Facultad de Medicina. Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. España.

INTRODUCCIÓN:

Los Linfomas B agresivos representan entre el 30 y 40% de todos los linfomas no Hodgkin. A pesar de la estratificación pronóstica clínica, la respuesta al tratamiento y sobrevida tienen una amplia variación. El microambiente tumoral (TME) influye significativamente en la progresión y respuesta terapéutica. Sin embargo, la interacción entre componentes inmunes (macrófagos) y angiogénicos en estos tumores está pobremente caracterizada a nivel de microRNAs y marcadores tisulares.

OBJETIVOS:

Evaluar el impacto del microambiente tumoral macrofágico vs. angiogénico en linfomas B agresivos mediante microRNAs y marcadores inmunohistoquímicos, y su relación con sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

MATERIAL Y MÉTODO:

Se recolectaron muestras tisulares en bloques de parafina de 40 pacientes con Linfoma B agresivos, periodo 2014 a 2018. Los diagnósticos fueron actualizados a la clasificación OMS vigente. Se realizaron estudios de Inmunohistoquímica (VENTANA-ROCHE), y FISH break apart (ZytoLight). Para la PCR en tiempo real (qPCR), la cuantificación relativa se realizó mediante el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$, usando hsa-miR-16 como control endógeno, y analizando con QuantStudio Design & Analysis (Thermo Fisher). Se evaluaron relaciones entre miRNAs y niveles de CD68/CD34 (Spearman). El análisis de sobrevida se realizó mediante Kaplan-Meier y sus comparaciones con el método de log-rank. El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética interinstitucional.

RESULTADOS:

Del total de pacientes, el 53% fueron varones. La mediana de edad fue 58 años (RIC: 24). Hubo diferencias significativas en el score angiogénico ($p = 0.014$, Kruskal-Wallis). Específicamente, el subgrupo DHL (linfoma doble hit) mostró un score angiogénico notablemente más alto (mediana ~ 3.08) en comparación con los Linfomas doble expresor (medianas $\sim 0.5-0.65$). No hubo diferencias significativas en el score macrofágico entre los grupos diagnósticos ($p = 0.50$). Los miR-296, miR-378 y miR-34a mostraron valores significativamente diferentes entre vivos vs fallecidos. Niveles elevados de estos microRNAs se asocian con desenlace desfavorable. Mientras que miR-126 y miR-21 no mostraron diferencias significativas ($p > 0.15$ y 0.12), aunque también tendían a ser mayores en los fallecidos. Los pacientes con alta expresión de CD34 tuvieron supervivencias marcadamente más cortas. La mediana de SLP fue ~ 7.1 meses en el grupo CD34 alto vs 38.8 meses en CD34 bajo; la mediana de SG ~ 8.6 meses vs 47.7 meses, respectivamente ($p < 0.0001$).

DISCUSIÓN:

La expresión en nuestros pacientes fue similar a la descrita en la literatura. Los linfomas más agresivos (MYC+, doble expresores, doble hit) presentaron un microambiente más angiogénico y menos inflamatorio: altos niveles de CD34 y bajos de CD68. El balance entre el componente macrofágico y angiogénico del TME, mediado por microRNAs, podría representar un nuevo biomarcador pronóstico y una vía potencial terapéutica.