

Biomarcadores moleculares y genómica en los linfomas

Mariano Provencio

VALIDADO	CONVENIENTE REALIZAR	NO RECOMENDADO (INVESTIGACIONAL)
<ul style="list-style-type: none"> • CD-20(1) • CD-79 • CD-19 • Bcl-2 • CD-5 • CD-23 • Ciclina D1 • CD-3 • CD-30 • CD-56 • CD-15 	<ul style="list-style-type: none"> • CD-10 • Bcl-6 • MUM-1 • IgH-CCND1 • Bcl-2-IgH • Ki-67 • CD-38 • ZAP-70 • c-myc • CD-4 • CD-8 • ALK • t (2,5) NPM-ALK • FISH VEB • BOB-1 • OCT-2 	<ul style="list-style-type: none"> • Citogenética • Perfiles de expresión génica
<p>(1) Predictivo para el tratamiento. El resto de los marcadores incluidos son de apoyo al diagnóstico y de orientación al tratamiento.</p>		

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas con diferentes patrones de comportamiento y respuestas al tratamiento. La clasificación de los LNH incluye numerosos subtipos, cada de cada uno de ellos con un diferente patrón epidemiológico, etiológico, y morfológico, inmunofenotípico y sus propias cara características clínicas.

El diagnóstico histopatológico de los LNH ha mejorado con el uso de la nueva tecnología, permitiendo la descripción de nuevas entidades patológicas y cambiando el tratamiento de las mismas. En los últimos años, el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos han sufrido una revolución (1).

En 1981 se introdujo la *International Working Formulation* (2) como un sistema traslacional para unificar la terminología descriptiva y facilitar las comparaciones entre los diferentes sistemas de clasificación de los linfomas existentes, incluyendo la clasificación de Rappaport y de Kiel. Se diferenciaban tres grupos de LNH según su historia natural, y en la práctica correspondía a las tres posibilidades de tratamiento existentes en ese momento:

- Monoquimioterapia con alquilantes para los linfomas de bajo grado de malignidad.
- Poli-quimioterapia con antraciclinas para los linfomas de grado intermedio de malignidad.
- Protocolos de quimioterapia, similares a los utilizados en las leucemias agudas, para los linfomas de alto grado de malignidad.

En 1994, se estableció la clasificación REAL (Revised European American Lymphoid), que diferenciaba a los LNH de acuerdo a sus características clinicopatológicas e inmunogenéticas. Así se identificaron entidades individuales con biología e historia natural diferenciadas (3). Este nuevo conocimiento conllevó el desarrollo de protocolos específicos de tratamiento para la mayoría de las neoplasias linfoides conocidas. Por ello, en la actualidad, es fundamental el diagnóstico correcto para aplicar el tratamiento específico para cada caso.

La clasificación REAL se ha adaptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), con escasas modificaciones, creando la clasificación WHO/REAL (World Health Organization). En la segunda edición esta clasificación (4), se especifican la descripción histológica, la inmunohistoquímica y las técnicas de biología molecular necesarias para el correcto diagnóstico de los linfomas.

Clasificación simplificada WHO/REAL:

- Linfomas indolentes
 - leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas
 - linfoma folicular grado 1-2
 - linfoma linfoplasmocítico
 - linfoma de la zona marginal nodal o esplénico
- Linfomas agresivos
 - linfoma difuso de células grandes
 - linfoma folicular grado 3
 - linfoma del manto
- Linfomas altamente agresivos
 - linfoma de Burkitt
 - linfoma linfoblástico

En líneas generales es posible dividir los biomarcadores, que se utilizan para el diagnóstico de las neoplasias linfoides, en cuatro grandes grupos:

- Antígenos de la membrana celular relacionados con la diferenciación de los leucocitos humanos. Suelen denominarse con las siglas CD (*clusters of differentiation*) seguidas de un número (5). La función fisiológica de algunas de estas proteínas no es bien conocida.
- Proteínas relacionadas con el control de la transcripción del ADN o con la regulación del ciclo celular.
- Alteraciones cromosómicas y citogenéticas (6). Habitualmente se trata de translocaciones que dan lugar a que el gen de una proteína, que regula el ciclo celular, quede yuxtapuesto al gen promotor de la síntesis de las inmunoglobulinas.
- Perfiles de expresión de múltiples genes, tanto en las células neoplásicas como en aquéllas del estroma tumoral (7).

A continuación se exponen los diferentes biomarcadores utilizados en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los diferentes síndromes linfoproliferativos (4).

EL CD20

Es un biomarcador validado. Es un marcador de células B, junto con CD19, CD79a y PAX5. Es un receptor de membrana que los linfocitos B adquieren en su desarrollo fisiológico. Esta proteína se expresa en la superficie de las células B, y se encuentra en estas células en el estadio pre-B y también en las células B maduras de la médula ósea y en sangre periférica. No se expresan en las células madre hematopoyéticas, en las células pro-B ni en las células plasmáticas. No se conoce bien su función fisiológica y su ligando, pero parece participar en la diferenciación de los linfocitos B hasta células plasmáticas. Las terapias dirigidas contra esta diana molecular han supuesto el mayor avance de los últimos 30 años en el tratamiento de los linfomas B (8).

Utilidad

Se emplea en el diagnóstico de los linfomas B (lo expresan más del 95% de los linfomas B, incluyendo el subtipo de predominio linfocítico del linfoma de Hodgkin). Es una diana molecular del anticuerpo monoclonal rituximab y de los radioinmunoisótopos utilizados en el tratamiento de los linfomas B (Zevalin® y Bexxar®). Para su detección se utiliza la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas. Se aprecia la tinción en las células neoplásicas o en la celularidad inflamatoria acompañante.

EL CD79

Es un biomarcador validado. Está compuesto por CD79a (también llamado MB-1) y CD79b. Se expresa casi exclusivamente en células B y en linfomas B. Es una proteína transmembrana que funciona como el transductor del receptor de células B (B-cell receptor (BCR)), generando una señal tras el reconocimiento del BCR por su antígeno.

Utilidad

Se utiliza para el diagnóstico de los linfomas B que no expresan CD20, o en las que este marcador se ha perdido, como en algunos linfomas B difusos de células grandes o en otros linfomas tras la administración de tratamiento anti-CD20. Los linfomas B CD20 negativos suelen ser CD79 positivos. Además puede ser un candidato ideal para el tratamiento contra los linfomas B.

Para su detección, se utiliza la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EI CD19

Es un biomarcador validado. Es un marcador común de células B. Regula el desarrollo, la activación y diferenciación de las células B. Forma un complejo con CD21, CD81 y CD225 en la membrana de las células B maduras.

Utilidad

Se utiliza para el diagnóstico de los linfomas B. Está en investigación como diana terapéutica en linfomas (9).

Para su detección, se utiliza la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL Bcl-2

Es un biomarcador validado. Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) es una proteína que regula la apoptosis, fundamental en la regulación del desarrollo fisiológico de los linfocitos B. La translocación t(14;18)(q32;q21), que se presenta en el 90% de los linfomas foliculares, origina la sobreexpresión de bcl-2, que localizada en la membrana mitocondrial, evita que las células del centro folicular entren en apoptosis. Algunos otros genes de la familia bcl-2 como bax favorecen la apoptosis.

Utilidad

Se utiliza para el diagnóstico diferencial entre la hiperplasia folicular linfoide y el linfoma folicular. Además, apoya el diagnóstico de linfoma folicular en un contexto citohistológico adecuado y se expresa en los linfomas que se originan en los linfocitos B centrofoliculares.

Se determina con la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL CD5

Es un biomarcador validado. CD5 es una proteína de membrana que se sobreexpresa tras la activación del receptor de células B, como mecanismo de retroalimentación negativa, y contribuye en el mecanismo de tolerancia inmunológica (10). Está presente en la superficie de la mayoría de los timocitos y células T periféricas inmaduras, y en un subgrupo de células B.

Se expresa en células T más que en células B.

Utilidad

Su principal utilidad es ser un marcador del linfoma del manto. Apoya el diagnóstico de algunos linfomas B en el contexto citohistológico adecuado: linfoma del manto y linfoma linfocítico bien diferenciado/ leucemia linfática crónica. Puede expresarse en algunos linfomas T y se determina a través de la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL CD23

Es un biomarcador validado. El antígeno de diferenciación leucocitaria CD23 es el receptor de baja afinidad de la inmunoglobulina E. Se encuentra en células B maduras y dendríticas. Cuando está sobreexpresado, actúa como un potente factor de crecimiento mitogénico para los linfocitos B (11).

Utilidad

Apoya el diagnóstico del linfoma linfocítico bien diferenciado/leucemia linfática crónica B en el contexto citohistológico adecuado. No se expresa en linfoma del manto.

Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

CICLINA D1

Es un biomarcador validado. Esta proteína, codificada por el gen *CCND1*, forma parte de la familia de las ciclinas, cuya función principal es la regulación del ciclo celular. La ciclina D1 forma un complejo con la quinasa dependiente de ciclina 4 o 6, que es fundamental para que el ciclo celular progrese de la fase G1 a la fase S. Las mutaciones, las amplificaciones o las sobreexpresiones de esta proteína contribuyen a la malignización celular. Está sobreexpresada en los linfomas del manto debido a la translocación t(11,14), que yuxtapone el gen *PRAD1* al promotor del gen de las inmunoglobulinas (reordenamiento IgH-*CCND1*) (12).

Utilidad

Apoya el diagnóstico del linfoma del manto en el contexto citohistológico adecuado. Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL CD3

Es un biomarcador validado. Se trata de un antígeno de membrana expresado en los linfocitos T. Inicialmente expresado en citoplasma, este antígeno migra a la membrana celular. Donde se encuentra en todas las células T maduras, y prácticamente en ninguna otra célula.

Utilidad

Marcador de linfocitos T. Se utiliza para catalogar la estirpe T del linfoma. La tinción de membrana es específica para linfomas de células T pero la tinción citoplasmática no es específica, se ve en los NK, etc. Su positividad en los linfocitos no malignos del ganglio linfático o de la médula ósea puede ayudar a catalogar el tipo de linfoma o la presencia de infiltrados linfoides reactivos en las biopsias de médula ósea de los pacientes con linfomas B.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas y/o en la celularidad reactiva acompañante.

EL CD30

Biomarcador validado. Esta proteína es miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral. CD30 se expresa en los linfocitos B y T activados. Las proteínas TRAF2 y TRAF5 interactúan con este receptor y median la activación de NF-kappaB. CD30 es un regulador positivo de la apoptosis y también ha demostrado que limita la proliferación de las células T CD-8 autorreactivas, protegiendo al organismo de la autoinmunidad (13).

Utilidad

Es un marcador de linfocitos activados que apoya el diagnóstico de linfoma anaplásico en el contexto citohistológico e inmunohistoquímico adecuado. Se trata de un marcador expresado casi universalmente por las células de Hodgkin-Reed-Sternberg del linfoma de Hodgkin clásico, junto con CD15. Constituye una diana molecular para los anticuerpos monoclonales (AcMo) e inmunotoxinas que han demostrado actividad prometedora en el linfoma anaplásico y en el linfoma de Hodgkin clásico. CD30 es la diana terapéutica por el que Brentuximab Vedotin (Adcetris®) ha sido aprobado para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes.

Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas. Existe un porcentaje de células malignas que lo expresan.

EL CD56

Es un biomarcador validado. Se trata de un receptor de membrana expresado en los linfocitos N/K, y puede observarse en linfomas T periféricos extranodales.

Utilidad

Es un marcador de linfocitos *natural/killer*. Por lo general, se utiliza para catalogar la estirpe T del linfoma. Resulta útil para el diagnóstico del linfoma T angiocéntrico de células N/K.

Para su detección se utiliza la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas y/o en la celularidad reactiva acompañante.

EL CD15

Se trata de un biomarcador validado. CD15 es una enzima que colabora en la síntesis de las complejas estructuras de los carbohidratos que componen la membrana celular. La sobreexpresión de esta enzima facilita la proliferación celular.

Utilidad

Es un marcador expresado frecuentemente por las células de Hodgkin-Reed-Sternberg del linfoma de Hodgkin clásico. Y es negativo en la mayoría de los linfomas no Hodgkin.

Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL CD10

Es un biomarcador que es conveniente realizar. Es una metalopeptidasa que se expresa en progenitores linfoides precoces y células normales del centro germinal.

Utilidad

Se trata de un marcador de los linfocitos B, de origen centrofolicular, que apoya el diagnóstico de algunos linfomas B en el contexto citohistológico adecuado, como es el linfoma folicular y el linfoma de Burkitt.

Se utiliza en la subclasificación inmunohistoquímica del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en dos grupos con diferente comportamiento pronóstico: el LDCGB de origen en el centro germinal (CD10 +) y el LDCGB de linfocitos activados (CD10 -). Se considera un factor pronóstico favorable. También es importante en el diagnóstico de la leucemia linfática aguda pre-B.

Se determina por la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL Bcl-6

Es un biomarcador que es conveniente realizar. Esta proteína actúa como represora de la transcripción. El gen Bcl-6 se encuentra frecuentemente translocado o hipermutado en varios linfomas y está relacionado con la patogénesis de los mismos. Se localiza en el núcleo de las células neoplásicas del centro germinal o post-centro germinal.

Utilidad

Se utiliza en la subclasificación inmunohistoquímica como marcador de centro germinal, del LDCGB, estableciendo dos grupos con diferente comportamiento pronóstico: el LDCGB de origen centrofolicular (Bcl-6 +) y el LDCGB de linfocitos activados (Bcl-6 -). También se expresa en linfoma folicular. La sobreexpresión de Bcl-6 está asociada a un pronóstico favorable.

Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL MUM-1

Es un biomarcador que es conveniente realizar. Se le conoce como antígeno mutado relacionado con el melanoma. Se expresa en el núcleo de los linfocitos B activados tras el contacto con el antígeno. Es un factor transcripcional expresado en la etapa final de la diferenciación del centro germinal y en el post-centro germinal. Tiene un papel en el desarrollo linfoide y en la regulación de la respuesta inmune.

Utilidad

Se utiliza en la subclasificación inmunohistoquímica del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en dos grupos con diferente comportamiento pronóstico: el LDCGB de origen centrofolicular (MUM-1 -) y el LDCGB de linfocitos activados (MUM-1 +). Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Los linfomas del centro germinal son MUM1-, BCL6+ y CD10+, y los de linfocitos activados son MUM1+, BCL6- y CD10-. Los linfomas del manto son MUM1-, BCL6- y CD10-.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

REORDENAMIENTO IgH-CCND1

Se trata de un biomarcador que es conveniente realizar.

Utilidad

Apoya el diagnóstico del linfoma del manto en el contexto citohistológico e inmunohistoquímico adecuado y, dado que detecta poblaciones celulares que pueden no estar en división, es útil para la monitorización de la respuesta molecular en los pacientes con linfoma del manto. Se determina mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa o la hibridación fluorescente *in situ* (FISH).

Interpretación del resultado

Se encuentra presente en las células malignas (FISH) o es positivo/negativo en la muestra biológica que se estudie (sangre periférica, médula ósea, ganglio linfático).

REORDENAMIENTO Bcl-2-IgH

Es un biomarcador que es conveniente realizar. Este reordenamiento yuxtapone el gen BCL-2 al promotor del gen de las inmunoglobulinas y tiene como resultado la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2. Está presente en el 70-95% de los linfomas foliculares y en el 30% de los LDCGB.

Utilidad

Apoya el diagnóstico del linfoma folicular en el contexto citohistológico e inmunohistoquímico adecuado.

Sirve para la monitorización de la respuesta molecular en los pacientes con linfoma folicular.

Se determina mediante la técnica de PCR cualitativa.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo/negativo en la muestra biológica que se estudie (sangre periférica, médula ósea, ganglio linfático).

EL Ki-67

Es un biomarcador que es conveniente realizar. Indica proliferación tumoral y reconoce un antígeno nuclear expresado en el ciclo celular, no en la fase G0.

Utilidad

Mide el índice proliferativo o agresividad de la neoplasia. Apoya el diagnóstico de los linfomas agresivos y muy agresivos. Se ha asociado a peor supervivencia en LDCGB.

Para su determinación se utiliza la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Un porcentaje de células malignas expresan el marcador.

EL CD38

Es un biomarcador que es conveniente realizar. El CD38 es una ectoenzima multifuncional que se expresa especialmente en los leucocitos. Funciona como molécula de adhesión en la traducción de señales y en el transporte intracelular de calcio (14).

Utilidad

Apoya el diagnóstico de linfoma linfocítico bien diferenciado/leucemia linfática crónica B en el contexto citohistológico adecuado. Es un marcador pronóstico negativo en el linfoma linfocítico bien diferenciado/leucemia linfática crónica B. Puede ser útil en el diagnóstico de mieloma.

Se determina mediante una técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL ZAP-70

Es un biomarcador que es conveniente realizar. El gen ZAP-70 codifica una proteína, de la familia de las tirosinas, que se expresa en la membrana de las células T y células *natural killer*, y que juega un papel fundamental en el desarrollo fisiológico de los linfocitos T y en la activación de los linfocitos B (15).

Utilidad

Se trata de un marcador pronóstico negativo en el linfoma linfocítico bien diferenciado/leucemia linfática crónica B, y los pacientes que no lo expresan suelen presentar muy lenta progresión.

Se determina mediante la técnica FISH.

Interpretación del resultado

Puede estar presente o ausente en las células malignas. Un porcentaje de células malignas muestran expresión del marcador.

REORDENAMIENTO c-myc

Es un biomarcador que es conveniente realizar. La proteína c-myc juega un papel importante como factor de transcripción en la progresión del ciclo celular, la apoptosis y la transformación celular. Su mutación, sobreexpresión o translocación está constitutivamente presente en una gran variedad de neoplasias hematológicas, incluyendo el linfoma de Burkitt (16).

Utilidad

Apoya el diagnóstico del linfoma de Burkitt en el contexto citohistológico e inmunohistoquímico adecuado, estando presente prácticamente en la totalidad de los linfomas de Burkitt y sólo en una minoría de los LDCGB.

Se determina mediante la técnica de PCR cualitativa.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo/negativo en la muestra biológica que se estudie (sangre periférica, médula ósea, ganglio linfático).

EL CD4

Es un biomarcador que es conveniente realizar. Se trata de un antígeno de membrana que habitualmente está presente en los linfocitos Th2, monocitos, macrófagos, células de Langerhans y no se encuentra en células B.

Utilidad

Es un marcador de los linfocitos T e identifica los linfocitos T reguladores (CD-4 +). Por lo general, se utiliza para catalogar la estirpe T del linfoma. Resulta útil para el diagnóstico del linfoma angioinmunoblástico.

Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Positivo o negativo en las células malignas y/o en la celularidad reactiva acompañante.

EL CD8

Es un biomarcador conveniente de realizar. Es un antígeno de membrana habitualmente presente en los linfocitos Th1, citotóxicos o supresores y un subgrupo de células *natural killer*.

Utilidad

Es un marcador de los linfocitos T e identifica los linfocitos T citotóxicos (CD-8 +). Normalmente se utiliza para catalogar la estirpe T del linfoma.

Es útil para el diagnóstico del linfoma angioinmunoblástico y del linfoma T de linfocitos citotóxicos.

Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas y/o en la celularidad reactiva acompañante.

EL ALK

Éste es un biomarcador que es conveniente realizar. La kinasa del linfoma anaplásico es una proteína que se sobreexpresa como consecuencia de alteraciones cromosómicas, siendo la más frecuente la translocación t(2,5) (17).

Utilidad

Identifica la expresión de la kinasa del linfoma anaplásico. Es un marcador expresado por las células malignas del linfoma anaplásico. Los linfomas anaplásicos ALK+ tienen mejor pronóstico. También puede ser útil para el diagnóstico de linfoma anaplásico en sitios extranodales y diferenciarlo del linfoma de Hodgkin. Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

El resultado puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL t(2,5) NPM-ALK

Es un biomarcador que es conveniente realizar. La translocación (2,5) da lugar a la producción de una proteína de fusión entre la nucleofosmina y la kinasa del linfoma anaplásico. Esta proteína de fusión favorece la génesis y la progresión del linfoma anaplásico (17).

Utilidad

Sirve de confirmación para el diagnóstico de linfoma anaplásico en los casos ALK negativos por inmunohistoquímica. ALK es la diana terapéutica de Xalkori® (crizotinib), recientemente aprobado para el tratamiento de los linfomas ALK positivos.

Se determina mediante la técnica FISH.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EXPRESIÓN DE ANTÍGENOS DEL VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB)

Es un biomarcador que es conveniente realizar. La incorporación de fragmentos del ADN del VEB favorece la transformación oncogénica de linfocitos B y T. EBNA-2, EBNA-3C y LMP-1 son esenciales para esta transformación. Se asocia principalmente a procesos linfoproliferativos postransplante, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo, y otros tumores.

Utilidad

Apoya el diagnóstico de algunos linfomas (linfoma de Hodgkin, linfoma angioinmunoblástico, linfoma angiocéntrico). Se determina mediante la técnica FISH. Habitualmente se estudia la expresión de la proteína Imp-1, aunque en ocasiones se estudian los antígenos EBER.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL BOB-1

Es un biomarcador que es conveniente realizar. El BOB-1 es un factor transcripcional que activa la síntesis de inmunoglobulinas al actuar como cofactor de OCT-2. Suele expresarse en los linfomas B; sin embargo, las células de Hodgkin-Reed-Stenberg del linfoma de Hodgkin son incapaces de transcribir su gen de la inmunoglobulina y no suelen expresar BOB-1 (18).

Utilidad

La ausencia de expresión apoya el diagnóstico de linfoma de Hodgkin en los casos dudosos. Ayuda al diagnóstico diferencial entre linfoma de Hodgkin y linfoma B mediastínico.

Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Puede ser positivo o negativo en las células malignas.

EL OCT-2

Se trata de un biomarcador conveniente de realizar. El OCT-2 es un factor transcripcional que activa la síntesis de inmunoglobulinas. Por lo general, se expresa en los linfomas B; sin embargo, las células de Hodgkin-Reed-Sternberg del linfoma de Hodgkin son incapaces de transcribir su gen de la inmunoglobulina y no suelen expresar OCT-2 (18).

Utilidad

La ausencia de expresión apoya el diagnóstico de linfoma de Hodgkin en los casos dudosos.

Se determina mediante la técnica inmunohistoquímica convencional.

Interpretación del resultado

Es positivo o negativo en las células malignas.

ESTUDIO CITOGENÉTICO

Es un biomarcador de investigación.

Utilidad

Pueden ayudar a la clasificación de los linfomas, también como marcador pronóstico, selección del tratamiento y seguimiento de la respuesta. La presencia de translocaciones, ganancias o pérdidas cromosómicas tiene implicación pronóstica en determinados síndromes linfoproliferativos (leucemia linfática crónica, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin, linfomas MALT).

Para su determinación se utiliza una técnica citogenética convencional (bandeo cromosómico) o FISH.

Interpretación del resultado

Determina la presencia o ausencia de alteraciones citogenéticas en las células malignas.

PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

Es un biomarcador de investigación (7).

Utilidad

Permite la determinación simultánea de la expresión de miles de genes, lo que supone una potente herramienta para el análisis de la patogénesis de los linfomas. El análisis de los perfiles de expresión génica de los linfomas y de los linfocitos normales permite la definición de subtipos moleculares de linfoma, la identificación de la célula normal correspondiente a cada tipo de linfoma, la identificación de marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas, y la identificación de las vías de señalización celular que se afectan en la transformación oncogénica. Se utiliza para la identificación de los subtipos pronósticos dentro de cada neoplasia linfoide. Existen clasificaciones del LDCGB según los patrones de expresión génica. También se ha demostrado valor pronóstico en el linfoma folicular y en el linfoma del manto. Puede tener un importante papel en el diseño de ensayos con nuevos fármacos dirigidos contra dianas moleculares. Se determina mediante *microarrays* de ADN o ARN.

Interpretación del resultado

Un programa bioinformático interpreta los resultados de la combinación de la expresión de decenas, centenas o miles de genes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; 112: 4384-99.
2. Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-35.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, *et al.* A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
5. Bernard A, Boumsell L. The clusters of differentiation (CD) defined by the First International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens. *Hum Immunol* 1984; 11: 1-10.
6. Yunis JJ, Oken MM, Kaplan ME, Ensrud KM, Howe RR, Theologides A. Distinctive chromosomal abnormalities in histologic subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1982; 307: 1231-6.
7. Lenz G, Wright G, Dave SS, *et al.* Stromal gene signatures in Large-B-Cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008; 359: 2313-23.
8. Press OW, Leonard JP, Coiffier B, Levy R, Timmerman J. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001: 221-40.
9. Katz BZ, Herishanu Y. Therapeutic targeting of CD19 in hematological malignancies: past, present, future and beyond. *Leuk Lymphoma*. 2013 Sep 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23885836.
10. Gary-Gouy H, Harriaque J, Bismuth G, *et al.* Human CD5 promotes B-cell survival through stimulation of autocrine IL-10 production. *Blood* 2002; 100: 4537-43.
11. Hibbert RG, Teriete P, Grundy GJ, *et al.* The structure of human CD23 and its interactions with IgE and CD21. *J Exp Med* 2005; 202: 751-60.

12. Oka K, Ohno T, Yamaguchi M, *et al.* PRAD1/Cyclin D1 gene overexpression in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996; 21: 37-42.
13. Schneider C, Hübinger G. Pleiotropic signal transduction mediated by human CD30: a member of the tumor necrosis factor receptor (TNFR) family. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1355-66.
14. Deaglio S, Aydin S, Vaisitti T, *et al.* CD38 at the junction between prognostic marker and therapeutic target. *Trends Mol Med* 2008; 14: 210-8.
15. Orchard J, Ibbotson R, Best G, *et al.* ZAP-70 in B cell malignancies. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1689-98.
16. Ruf IK, Rhyne PW, Yang H, *et al.* EBV regulates c-MYC, apoptosis, and tumorigenicity in Burkitt's lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 258: 153-60.
17. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, Piva R, Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 11-23.
18. Stein H, Marafioti T, Foss H-D, *et al.* Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 2001; 97: 496-501.