

Linfoma de células del manto: recomendaciones para el estudio de secuenciación masiva

Mantle cell lymphoma: recommendations for next-generation sequencing

Sílvia Beà-Bobet^{1,2*}, Dolors Colomer-Pujol^{1,2}, Alejandro Medina-Herrera^{2,3}, Ruth Stuckey⁴,
M.^a Teresa Gómez-Casares⁴, Eva Barragán-González⁵, Rosa Ayala-Díaz⁶, Mónica López-Guerra^{1,2},
M.^a Carmen Chillón-Santos^{2,3} y Carolina Martínez-Laperche^{7*}

¹Secció d'Hematopatologia, Servei d'Anatomia Patològica, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC); ³Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (CSIC/USAL), Salamanca; ⁴Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas; ⁵Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁷Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid. España

Resumen

Introducción: La integración de tecnologías y conocimientos del laboratorio y la clínica es clave para un diagnóstico preciso de las neoplasias hematológicas. En la última década, la secuenciación masiva (NGS, next-generation sequencing) ha permitido caracterizar el perfil molecular de estas enfermedades, identificando mutaciones, variaciones en el número de copias y genes de fusión recurrentes. Este avance ha impulsado la actualización de las recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas. Las clasificaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la International Consensus Classification (ICC) y la European LeukemiaNet (ELN) destacan la relevancia de los datos genéticos, incorporándolos en sus algoritmos diagnósticos y de estratificación del riesgo. En este contexto, la implementación de paneles dirigidos de NGS se recomienda por su capacidad para analizar múltiples alteraciones genéticas. **Objetivo:** Establecer un consenso sobre la metodología y los genes y regiones que se deben evaluar para el linfoma de células del manto. **Material y método:** El Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH), en colaboración con un panel de expertos, elaboró esta guía consensuada de los genes y regiones que deben analizarse mediante secuenciación masiva en linfoma de células del manto. **Resultados:** Se recogen los genes de interés según su relevancia clínica y evidencia científica. **Conclusiones:** Esta guía busca orientar a los profesionales sobre el uso de paneles dirigidos de NGS en el linfoma de células del manto.

Palabras clave: Linfoma de células del manto. Secuenciación masiva. Guías de consenso.

Abstract

Introduction: The integration of laboratory and clinical technologies and knowledge is key to an accurate diagnosis of hematologic neoplasms. Over the past decade, next-generation sequencing (NGS) has enabled the molecular characterization of these diseases, identifying mutations, copy number variations, and recurrent fusion genes. This advancement has driven

*Correspondencia:

Sílvia Beà-Bobet

E-mail: sbea@clinic.cat

Carolina Martínez-Laperche

E-mail: cmartinezl@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 29-01-2025

Fecha de aceptación: 07-08-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.25000009

Disponible en internet: 15-05-2026

Sangre. 2026;45(2):80-85

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the update of recommendations for the diagnosis and management of patients with hematologic neoplasms. Recent classifications by the World Health Organization (WHO), the International Consensus Classification (ICC), and the European LeukemiaNet (ELN) highlight the relevance of genetic data, incorporating them into their diagnostic and risk stratification algorithms. In this context, the implementation of targeted NGS panels is recommended for their ability to simultaneously analyze multiple genetic alterations. **Objective:** Although NGS is available in many laboratories, its use is not yet standardized, and there is no clear consensus on the methodology or the genes to be evaluated for each pathology. **Material and method:** The Molecular Biology Group in Hematology (GBMH), in collaboration with a panel of experts, developed this consensus guide. **Results:** Genes of interest were compiled based on their clinical relevance and the scientific evidence. **Conclusions:** This guide aims to assist professionals in the use of targeted NGS panels in mantle cell lymphoma.

Keywords: Mantle cell lymphoma. Next generation sequencing. Consensus guidelines.

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia caracterizada por la expansión de células B maduras, que afecta predominantemente a varones con una edad media de 60-68 años en el momento del diagnóstico. Las células tumorales se localizan sobre todo en los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea, y con frecuencia también infiltran la sangre periférica, además de otras localizaciones extraganglionares, siendo la más habitual el tracto gastrointestinal. También puede afectarse el sistema nervioso central, aunque es más común en las recaídas que al diagnóstico. El LCM es una neoplasia poco frecuente, que supone alrededor del 3-10% de los linfomas no Hodgkin¹.

El LCM se ha considerado tradicionalmente una enfermedad muy agresiva e incurable, y en general candidata a tratamiento intensivo desde el diagnóstico. No obstante, en los últimos años se han identificado variantes más indolentes (LCM leucémico no nodal [LCMnn] y neoplasia de células del manto *in situ*) reconocidas por la Organización Mundial de la Salud¹. Algunas de estas formas clínicas menos agresivas pueden abordarse desde un enfoque no intervencionista, no requiriendo o retrasando el inicio del tratamiento.

Desde un punto de vista molecular, la translocación cromosómica t(11;14)(q13;q32), que causa la sobreexpresión del oncogén *CCND1*, es característica del LCM y se encuentra en más del 95% de los casos. Como mecanismo alternativo a la translocación del gen *CCND1*, los LCM pueden presentar reordenamientos de los genes *CCND2* o *CCND3* (variante LCM ciclina D1-negativo)². La translocación de *CCND1* (calificado como un oncogén débil) se considera el evento oncogénico primario y la mayoría de los tumores adquieren numerosas alteraciones genéticas secundarias adicionales (ganancias, pérdidas,

reordenamientos, mutaciones), las cuales confieren una mayor agresividad al tumor. El LCM generalmente presenta cariotipos complejos con numerosas alteraciones tanto numéricas como estructurales.

En la actualidad se reconocen dos subtipos moleculares de LCM:

- El LCM convencional (LCMc), el más frecuente (70-90% de casos), no suele presentar hipermutación somática de la región variable del gen *IGH*, es positivo para el factor de transcripción SOX11, generalmente se estudia mediante inmunohistoquímica, tiene una elevada inestabilidad genómica, y suele presentarse con linfadenopatía generalizada y una conducta clínica agresiva.
- El LCMnn, menos frecuente (10-30% de casos), se caracteriza por tener mutaciones en el gen *IGH* (por el mecanismo de hipermutación somática), reflejando su paso por el centro germinal, es negativo para el marcador SOX11, suele presentar t(11;14) como única alteración genómica en la mayoría de los casos, los pacientes tienen afectación principalmente leucémica, sin ganglios afectados o con adenopatías mínimas, puede tener afectación del bazo e inicialmente presenta un curso clínico indolente, que puede ser estable incluso durante periodos largos de tiempo.

En los pacientes con LCMnn, la presencia de mutaciones del gen *TP53* (o la delección de 17p) o de inestabilidad genómica elevada se ha asociado con un pronóstico muy desfavorable^{3,4}. Si bien estas alteraciones pueden aparecer de manera independiente, su coexistencia tiende a indicar una mayor agresividad biológica y una evolución clínica más adversa. En particular, la variante blastoide/pleomórfica del LCM, presente en ambos subtipos moleculares (LCMc y LCMnn), se caracteriza por una elevada tasa de proliferación de las células tumorales, una mayor frecuencia de mutaciones asociadas a alto riesgo (como las alteraciones de *TP53* o *CDKN2A*) y una gran complejidad genómica;

todos estos factores contribuyen a un pronóstico muy desfavorable en los pacientes con esta variante.

En las recomendaciones de los estudios iniciales del LCM se incluyen el cariotipo, a partir de sangre periférica o de médula ósea, y la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas de fusión (*CCND1:IGH*) o de rotura (*CCND1*), y en los casos con tejido parafinado el estudio de FISH de *CCND1*. La utilidad de los estudios de secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*) en el LCM para identificar biomarcadores pronósticos y de resistencia a los tratamientos estándar o con nuevos agentes está aún en fase de investigación, aunque el análisis de *TP53* mediante NGS sí está justificado en función de la evidencia actual y ha sido incluido en la revisión reciente de estudios genómicos para tomar decisiones clínicas⁵.

Aspectos relevantes metodológicos en el linfoma de células del manto

- Momento del estudio: al establecer el diagnóstico y ante el fallo de diferentes líneas de tratamiento (recaída o refractariedad primaria o secundaria al tratamiento).
- Estudios que se deben realizar: los estudios de NGS podrán hacerse en el momento del diagnóstico junto con los estudios de cariotipo y FISH, en las mismas muestras de sangre, médula ósea o tejido afectado. El ADN se puede extraer tanto de tejido tumoral fijo como de muestras infiltradas de sangre periférica y médula ósea. En la sangre y la médula, se recomienda considerar la separación de las células CD19+ para aumentar la pureza tumoral y optimizar la interpretación de los estudios moleculares, en especial en muestras con baja infiltración.

Aunque no existe un umbral universalmente aceptado, se sugiere que cuando la infiltración tumoral es $\geq 20\text{-}30\%$ (por morfología o citometría) puede realizarse el análisis de NGS sin necesidad de separación de CD19+. Por debajo de este umbral, el enriquecimiento de células B tumorales mediante selección de CD19+ puede mejorar de manera significativa la sensibilidad del análisis mutacional. La separación de células CD19+ puede hacerse mediante métodos de selección magnética o citometría de flujo con *cell sorting*.

Estudios mediante paneles de NGS en el linfoma de células del manto

Después de realizar una revisión de la bibliografía, el grupo de LCM ha consensuado una lista de genes

(Tabla 1) y regiones cromosómicas (Tabla 2). En la tabla 1 se incluyen mutaciones en regiones codificantes, regiones de *splicing* y regiones 3' y 5' UTR en genes con alteraciones funcionales descritas previamente en el LCM. En la lista final se encuentran:

- *ATM*, *KMT2D*, *TP53*, *BIRC3* y *CCND1*, con alta frecuencia de mutaciones en la enfermedad ($> 15\%$).
- *CDKN2A* y *CDKN2B*, comúnmente afectados por delecciones.
- *MYC*, *BCL2*, *BMI1* y *MIR17HG*, con amplificaciones reportadas en subgrupos de alto riesgo.

Además, se recomienda incluir genes cuya alteración se ha asociado a resistencia a tratamientos dirigidos, particularmente a los inhibidores de BTK (como el ibrutinib y el acalabrutinib): *BTK* y *PLCG2*, *TLR2*, *TRAF2* y *TRAF3*. También se consideran relevantes genes con mutaciones menos frecuentes, pero con relevancia biológica y clínica: *CARD11*, *HNRNP1*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NSD2/MMSET*, *RB1*, *SMARCA4* y *SP140*.

En algunos de los genes supresores de tumores seleccionados para el análisis de mutaciones también se deberían analizar las pérdidas de material cromosómico (*ATM*, *BIRC3*, *KMT2D*, *RB1*, *SMARCA4*, *SP140*, *TP53*, *TRAF2* y *TRAF3*). Para algunos genes, el impacto pronóstico de la pérdida está más documentado que en otros casos (por ejemplo, en *TP53*, *RB1* y *CDKN2A/CDKN2B*), pero deberían realizarse previamente estudios de validación del punto de corte de las delecciones mediante paneles de NGS, y en el caso de *CDKN2A/CDKN2B* debería diferenciarse entre delección homocigota y delección heterocigota. Con el diseño de sondas adecuadas⁶ sería posible incluir en el panel de NGS la detección de translocaciones de los genes de las inmunoglobulinas (*IGH*, *IGK* o *IGL*) con *CCND1* para detectar todas las variantes de la translocación primaria del LCM, las translocaciones alternativas con *CCND2* y *CCND3*, y la translocación con *MYC*, poco frecuente y generalmente adquirida durante la progresión.

Para el estudio de las mutaciones en el LCM, considerando la gran heterogeneidad y la ausencia de regiones *hotspot*, y la posibilidad de identificar mutaciones potencialmente subclonales, el uso de paneles NGS se considera la metodología más adecuada.

La detección de variaciones en el número de copias mediante paneles de NGS se basa en la cuantificación relativa del número de lecturas de la muestra problema frente a una línea base generada a partir de controles sanos sin alteraciones. Aunque esta aplicación aún no

Tabla 1. Genes más relevantes relacionados con el linfoma de células del manto incluidos en el panel de secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*)

Genes	Valor clínico	Grado de evidencia
<i>TP53</i>	Pronóstico	Obligatorio
<i>ATM</i>	Diagnóstico	Recomendado
<i>BTK</i>	Pronóstico, tratamiento	Recomendado
<i>CCND1</i>	Pronóstico	Recomendado
<i>CDKN2A</i>	Pronóstico	Recomendado
<i>KMT2D</i>	Pronóstico	Recomendado
<i>NOTCH1</i>	Pronóstico	Recomendado
<i>NOTCH2</i>	Pronóstico	Recomendado
<i>NSD2</i>	Diagnóstico	Recomendado
<i>RB1</i>	Pronóstico	Recomendado
<i>BIRC3</i>	Pronóstico, tratamiento	Opcional
<i>CARD11</i>	Pronóstico	Opcional
<i>HNRPNPH 1</i>	Pronóstico	Opcional
<i>IKBKB</i>	Pronóstico	Opcional
<i>PLCG2</i>	Pronóstico, tratamiento	Opcional
<i>SMARCA4</i>	Pronóstico, tratamiento	Opcional
<i>SP140</i>	Pronóstico	Opcional
<i>TLR2</i>	Pronóstico	Opcional
<i>TRAF2</i>	Pronóstico	Opcional
<i>TRAF3</i>	Pronóstico	Opcional

está por completo estandarizada ni reemplaza a técnicas convencionales como la FISH o la cariotipificación, puede ser útil como complemento, en especial para detectar variaciones en el número de copias de pequeño tamaño no visibles por citogenética convencional. Para su implementación, se recomienda el uso de algoritmos bioinformáticos específicos y paneles de hibridación dirigida, dado que los paneles basados únicamente en amplicones presentan limitaciones para el análisis confiable de variaciones en el número de copias. En la actualidad no se recomienda su uso diagnóstico sistemáticamente hasta que se cuente con suficiente validación clínica, pero se reconoce su potencial como herramienta emergente.

Tabla 2. Alteraciones estructurales más relevantes relacionadas con el linfoma de células del manto que se podrían incluir en un panel de secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*)

Alteraciones estructurales	Valor clínico	Grado de evidencia
Reordenamientos <i>CCND1::IG*</i> <i>CCND2::IG</i> <i>CCND3::IG</i> <i>MYC::IG</i>	Diagnóstico Diagnóstico Diagnóstico Pronóstico	Obligatorio Obligatorio si <i>CCND1</i> negativo Obligatorio si <i>CCND1</i> negativo Recomendado
Variaciones en el número de copias 17p13 (<i>TP53</i>) (delección) 8q24.21 (<i>MYC</i>) (ganancia, amplificación) 9p21.3 (<i>CDKN2A/CDKN2B</i>) (delección) 8p (delección) 10p12.2 (<i>BMI1</i>) (ganancia, amplificación) 13q14 (<i>RB1</i>) (delección) 13q31 (<i>MIR17HG</i>) (ganancia, amplificación) 18q21.33 (<i>BCL2</i>) (ganancia, amplificación)	Pronóstico, tratamiento Pronóstico Pronóstico Pronóstico Pronóstico Pronóstico Pronóstico	Obligatorio Recomendado Recomendado Opcional Opcional Opcional Opcional Opcional

*IG indica reordenamiento con cualquiera de los genes de las inmunoglobulinas (*IGH*, *IGK* e *IGL*).

Utilidad clínica de los estudios de paneles de NGS en el linfoma de células del manto

En líneas generales, la detección de la translocación de *CCND1* (o *CCND2* y *CCND3*), la mutación de *ATM* y la mutación *hotspot* de *NSD2/MMSET* tienen un valor diagnóstico en el LCM, mientras que la mayoría de los genes y las regiones seleccionadas tienen valor pronóstico –*BIRC3*, *BMI1* (10p13), *BTK*, *CARD11*, *CCND1*, *CDKN2A/CDKN2B* (9p21), *HNRPNPH1*, *KMT2D*, *MIR17HG* (13q31), *MYC*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *PLCG2*, *RB1*, *SMARCA4*, *SP140*, *TLR2*, *TP53*, *TRAF2* y *TRAF3*– y algunas tienen valor predictivo de respuesta a terapias con inhibidores de BTK o de BCL2 (*BTK*, *PLCG2*, *BIRC3*, *SMARCA4* y *BCL2*)⁷⁻¹⁶. A día de hoy, saber si el gen *BTK* presenta mutación después de la terapia con inhibidores de BTK es útil para poder elegir nuevos inhibidores no covalentes de BTK, y por lo tanto sería recomendable su estudio antes de empezar el nuevo tratamiento. En cambio, a diferencia de la leucemia linfática crónica, hay pocos LCM con mutaciones del gen *PLCG2*, y su estudio mediante paneles de NGS y su aplicación práctica no son tan claros.

Es importante remarcar que la alteración del gen *TP53* se incluye tanto en el apartado pronóstico como en el predictivo. Sin embargo, algunos estudios indican que solo la mutación es relevante, mientras que en otros se consideran la mutación y la delección, así como las alteraciones monoalélicas o bialélicas. En general, a día de hoy, hay bastante consenso en que la alteración en uno de los alelos del gen *TP53* es suficiente para definir el peor pronóstico de los pacientes.

En la **tabla 1** se indica el grado de recomendación para cada uno de los genes.

Alteraciones en 17p/TP53

En función de la evidencia, el estudio de mutación de todo el gen y la delección del gen *TP53* en el LCM es obligatorio para todos los pacientes de nuevo diagnóstico y aquellos en recaída o progresión. En el LCM se ha propuesto una clasificación en indolente, riesgo estándar, riesgo alto y riesgo ultra-alto¹⁵. Las variables para riesgo ultra-alto incluyen la histología pleomórfica, la proliferación elevada (Ki67 > 30%), la afectación del sistema nervioso central y la mutación del gen *TP53*, junto con otras alteraciones de alto riesgo (la forma truncada y más activa de *CCND1*, *KMT2D*, *NOTCH1*, *CDKN2A*, *NOTCH2* y *SMARCA4*). En la categoría de riesgo alto se incluyen la mutación de *TP53* (cuando presenta frecuencias alélicas altas, > 10%), la delección de 17p detectada por FISH (que también implica frecuencias alélicas altas), el cariotipo complejo y la elevada proliferación, entre otras variables clínicas.

Dado que la frecuencia alélica de las mutaciones (VAF) de mutaciones de *TP53* tiene un valor pronóstico, es importante destacar que el enriquecimiento de células B CD19+ puede aumentar artificialmente la VAF. Por ello, se recomienda que, siempre que sea posible, los paneles de NGS se realicen sobre sangre periférica o médula ósea total, o sobre células mononucleadas, sin separación de CD19+, para reflejar con mayor precisión la carga tumoral real.

Las alteraciones de *TP53* en el LCM se asocian con todas las características agresivas: histología blastoide, proliferación elevada, cariotipo complejo e índice pronóstico internacional del LCM (MIPI, *MCL International Prognostic Index*) de alto riesgo, y como consecuencia predicen mal pronóstico. En el LCM de nuevo diagnóstico, la frecuencia de alteración de *TP53* es relativamente baja, del 10-15%, y aumenta considerablemente en las recaídas, siendo muy frecuente en la variante LCMnn en progresión (> 50%).

Aparte de la asociación de la alteración de *TP53* con peor pronóstico, ampliamente documentada, *TP53* también se asocia a resistencia a terapias de primera línea y a respuestas inferiores tras el tratamiento con ibrutinib. Además, los tratamientos intensivos seguidos de trasplante parecen ser menos efectivos en los casos con *TP53* mutado. Los casos de la variante LCMnn, inicialmente con clínica indolente y sin necesidad de tratamiento, pueden tener desde el diagnóstico mutación y delección de *TP53* (y con elevada carga alélica), o esta puede ser adquirida durante la progresión de la enfermedad; en estos casos resulta en particular importante hacer un seguimiento con paneles de NGS del estatus del gen *TP53*, dado que la adquisición de nuevas alteraciones en este gen o el aumento de la frecuencia alélica de las ya existentes pueden ser indicativos de progresión y de necesidad de tratamiento, sobre todo cuando aparecen junto a un cariotipo complejo^{7,15}.

Delecciones de CDKN2A/CDKN2B

En función de la evidencia, el estudio de delecciones homo- o heterocigotas de los genes *CDKN2A/CDKN2B* en el LCM es altamente recomendado para todos los pacientes de nuevo diagnóstico y aquellos en recaída o progresión. En el LCM se ha demostrado ampliamente que las delecciones de *CDKN2A* confieren mal pronóstico y están asociadas a las formas blastoides. Además, la alteración concomitante de *CDKN2A* y *TP53* tiene un efecto aditivo, reflejándose en una supervivencia mucho más corta que con las alteraciones individuales, incluso en pacientes tratados con regímenes de inmunoterapia intensiva y trasplante autólogo en pacientes jóvenes. Por ello, los pacientes con la alteración concomitante de *CDKN2A* y *TP53* deberían ser candidatos a ensayos clínicos, estrategias terapéuticas alternativas o incluso terapia CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) como primera opción¹⁶.

El resto de las alteraciones genéticas no se evalúan actualmente en la práctica clínica, aunque su inclusión en los estudios de NGS sería de potencial interés.

Conclusión

Los estudios de paneles de NGS en el LCM son necesarios para identificar pacientes con peor pronóstico y con peor respuesta a los tratamientos, incluso a los tratamientos intensivos, y poder así ofrecer la posibilidad de terapia CAR-T en fases más iniciales. Los genes con una evidencia más sólida son *TP53* (mutación y delección) y *CDKN2A* (delección homo- y heterocigota), pero

también las alteraciones en otros genes mucho menos frecuentes pueden ser relevantes, como las mutaciones de *NOTCH1* y *NOTCH2*, asociadas a variantes blásticas agresivas, y la amplificación o la translocación de *MYC*, asociada a histologías más agresivas, progresión y afectación del sistema nervioso central.

Los LCMc pueden tener alteraciones en todos los genes mencionados desde el momento del diagnóstico o adquirirlas durante la evolución o la progresión de la enfermedad, mientras que los LCMn principalmente tienen alteración del gen *TP53*. Además de las alteraciones en estos genes, otros parámetros asociados con mal pronóstico en el LCM son: 1) la elevada proliferación de la célula tumoral, medida mediante inmunohistoquímica (Ki67 > 30%) o sobreexpresión de los genes de la firma de proliferación (*microarrays*, cuantificación digital mediante NanoString®); y 2) la elevada complejidad genómica, detectada por citogenética convencional, *microarrays* de ADN, secuenciación del genoma/exoma, mapeo óptico del genoma o adaptación de los paneles de NGS. La evidencia actual sugiere que mutaciones poco frecuentes en otros genes distintos de los citados, que no han sido validados hasta la fecha, pueden tener un papel relevante en el diagnóstico, la estratificación o el tratamiento de la enfermedad. Por ello, un panel de NGS que englobe en un solo test el mayor número de estas variables sería útil para el manejo clínico de los pacientes con LCM, independientemente del subtipo molecular, y además permitiría adoptar una estrategia de medicina personalizada de precisión adaptada a las características moleculares de cada paciente, tanto en el momento del diagnóstico como en la recaída o en situación de refractariedad, fenómenos altamente característicos de los pacientes con LCM.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, por su apoyo en la publicación de estas guías.

Financiamiento

Longwood Diagnostics apoyó la producción de las guías.

Conflicto de intereses

M.T. Gómez-Casares recibió honorarios por su participación como ponente, consultora o asesora de Novartis,

Roche, GSK, Pfizer y BMS, así como subvenciones para investigación de Novartis, Astellas e Incyte. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editores. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC; 2017.
2. Martín-García D, Navarro A, Valdés-Mas R, Clot G, Gutiérrez-Abril J, Prieto M, et al. CCND2 and CCND3 hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1- mantle cell lymphoma. *Blood*. 2019;133:940-51.
3. Navarro A, Beà S, Jares P, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34:795-807.
4. Clot G, Jares P, Giné E, Navarro A, Royo C, Pinyol M, et al. A gene signature that distinguishes conventional and leukemic nonnodal mantle cell lymphoma helps predict outcome. *Blood*. 2018;132:413-22.
5. De Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, Campo E, Davies A, Dogan A, et al. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. *Blood*. 2022;140:2193-227.
6. Chong LC, Ben-Neriah S, Slack GW, Freeman C, Ennishi D, Mottok A, et al. High-resolution architecture and partner genes of MYC rearrangements in lymphoma with DLBCL morphology. *Blood Adv*. 2018;2:2755-65.
7. Nadeu F, Martín-García D, Clot G, Díaz-Navarro A, Durán-Ferrer M, Navarro A, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood*. 2020;136:1419-32.
8. Rahal R, Frick M, Romero R, Korn JM, Kridel R, Chan FC, et al. Pharmacological and genomic profiling identifies NF-κB-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma. *Nat Med*. 2014;20:87-92.
9. Wu C, de Miranda NF, Chen L, Wasik AM, Mansouri L, Jurczak W, et al. Genetic heterogeneity in primary and relapsed mantle cell lymphomas: impact of recurrent CARD11 mutations. *Oncotarget*. 2016;7:38180-90.
10. Pararajalingam P, Coyle KM, Arthur SE, Thomas N, Alcaide M, Meissner B, et al. Coding and noncoding drivers of mantle cell lymphoma identified through exome and genome sequencing. *Blood*. 2020;136:572-84.
11. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, Brusca G, Spina V, Eskelund CW, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Hematologica*. 2020;105:1604-12.
12. Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, Salaverria I, Martín-García D, Jares P, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:18250-5.
13. Sujobert P, Le Bris Y, de Leval L, Gros A, Merlio JP, Pastoret C, et al. The need for a consensus next-generation sequencing panel for mature lymphoid malignancies. *Hemasphere*. 2018;3:e169.
14. Heimann P, Dewispelaere L. Indications of next-generation sequencing in non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2020;32:391-7.
15. Jain P, Dreyling M, Seymour JF, Wang M. High-risk mantle cell lymphoma: definition, current challenges, and management. *J Clin Oncol*. 2020;38:4302-16.
16. Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, Jardin F, Briere J, Salles G, et al.; European Mantle Cell Lymphoma Network. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015;126:604-11.