

Linfomas de células T: recomendaciones sobre el estudio de secuenciación masiva

T-cell lymphomas: recommendations for next-generation sequencing

Alejandro Sanz-Rupérez^{1*}, Eva Barragán-González², M.^a Teresa Gómez-Casares³, Ruth Stuckey³,
Mónica López-Guerra^{4,5}, Carolina Martínez-Laperche⁶, M.^a Carmen Chillón-Santos⁷ y Rosa Ayala-Díaz^{8*}

¹Servicio de Hematología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid; ²Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ³Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas; ⁴Secció d'Hematopatologia, Servei d'Anatomia Patològica, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona; ⁵Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERONC, Barcelona; ⁶Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid; ⁷Unidad de Biología Molecular/HLA, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, 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) 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 tratamiento de los pacientes con neoplasias hematológicas. Las clasificaciones recientes de la World Health Organization (WHO), 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:** Aunque la NGS está disponible en muchos laboratorios, su uso no está estandarizado y no hay consenso sobre la metodología ni los genes a evaluar en cada trastorno. **Material y método:** El Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH), en colaboración con un panel de expertos, elaboró esta guía consensuada. **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 los linfomas de células T.

Palabras clave: Linfoma de célula T. Secuenciación masiva (NGS). 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 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

*Correspondencia:

Alejandro Sanz-Rupérez

E-mail: alejandro.sanz@salud.madrid.org

Rosa Ayala-Díaz

E-mail: rayala@ucm.es

Fecha de recepción: 30-01-2025

Fecha de aceptación: 25-03-2026

DOI: 10.24875/SANGRE.25000012

Disponible en internet: 17-07-2026

Sangre. 2026;45(3):112-115

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2026 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/>).

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 T-cell lymphomas.

Keywords: T-cell lymphoma. Next generation sequencing (NGS). Consensus guidelines.

Introducción

Los linfomas de células T (LNH-T) son un grupo amplio y heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas con su origen en el linfocito T, que representan una minoría dentro del total de los linfomas no Hodgkin (el subgrupo de linfomas T periféricos, que engloba la mayoría de los linfomas T, supone el 15% de los linfomas no Hodgkin). Si bien existen entidades T clínicamente indolentes, la mayoría de los LNH-T tienen un curso agresivo con respuestas habitualmente subóptimas al tratamiento.

El diagnóstico se fundamenta en el estudio histológico e inmunohistoquímico, idealmente de biopsia ganglionar, sirviendo como alternativa la biopsia de médula ósea en casos con infiltración medular suficiente.

Los estudios genéticos en LNH-T proporcionan información de utilidad en el diagnóstico, que en algunos casos es esencial para una adecuada categorización diagnóstica y pronóstica. Dentro de las pruebas que se han de realizar, inicialmente se recomienda confirmar la clonalidad linfoide T, detectando reordenamientos clonales en el gen del receptor de células T (*TCR*). A continuación, y en función de los hallazgos de las técnicas inmunohistoquímicas, se amplían los estudios de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), típicamente para la t(2;5)(p23;q35), que resulta en la fusión *ALK::NPM1* que aparece en determinados linfomas anaplásicos y define una entidad con mejor pronóstico. En los casos sin expresión *ALK*, es de utilidad descartar reordenamientos en *DUSP22* y en *TP63* (3q28)¹. En los raros casos de leucemia/linfoma T del adulto, es de gran utilidad detectar la inversión en el cromosoma 14 -inv(14)(q11;q32) o t(14;14)(q11;q32)-, ya que permite el diagnóstico diferencial con otros linfoproliferativos T². En el caso de linfoma T periférico, se han descrito subtipos con distinto comportamiento biológico en función de patrones de expresión génica (variantes *TBX21* y *GATA3*)³, aunque esta metodología actualmente no está estandarizada en la mayoría de los centros.

Acerca de las técnicas de secuenciación masiva (*next generation sequencing* [NGS]), dada la dificultad diagnóstica que suponen determinados casos de

LNH-T, la utilidad radica en detectar perfiles moleculares asociados a neoplasias T y que ayuden a discriminar frente a otros tipos de linfoma. Por otra parte, en los casos con evolución desfavorable, la utilidad de la NGS está en detectar alteraciones moleculares susceptibles de tratamiento dirigido, ámbito en el cual se están realizando actualmente una gran cantidad de ensayos clínicos.

Aspectos relevantes metodológicos en linfomas T

- Momento de estudio: diagnóstico (en casos seleccionados) y en recaída o refractariedad al tratamiento.
- Estudios para realizar: las técnicas de FISH se pueden llevar a cabo directamente sobre las muestras parafinadas, ya sean biopsias ganglionares o de médula ósea.

En el caso de la NGS, la preparación de librerías puede realizarse con ADN extraído a partir de muestras parafinadas en el caso de disponer de biopsia ganglionar o de muestras de médula ósea cuando se ha constatado infiltración a dicho nivel. A la hora de preparar las librerías, los linfomas T tienen como particularidad dentro de los linfomas que frecuentemente presentan mutaciones asociadas a patología mielóide. Esto implica o bien usar un panel muy amplio con cubrimiento de genes linfoides y mieloides, o bien preparar dos librerías distintas (una con un panel linfoide y otra con el mielóide). Además, se recomienda el uso de paneles que integren la detección de variantes puntuales, alteraciones de número de copias y fusiones, lo que permite abordar de manera unificada la mayoría de las alteraciones genómicas relevantes en los linfomas T.

Estudios para realizar mediante el empleo de paneles de secuenciación masiva en linfomas T

Tras una revisión de la bibliografía, se ha realizado una selección de genes (Tabla 1) y alteraciones genómicas (Tabla 2) de interés que realizar en pacientes

Tabla 1. Genes con variantes puntuales más relevantes relacionados con los linfomas T incluidos en el panel de secuenciación masiva (*next generation sequencing* [NGS])

Genes	Valor clínico	Grado de evidencia
<i>ARID1A</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>CARD11</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>CD28</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>CDKN2A</i>		Opcional
<i>DDX3X</i>	Diagnóstico, tratamiento	Recomendado
<i>DNMT3A</i>	Diagnóstico, tratamiento	Recomendado
<i>EZH2</i>	Diagnóstico, tratamiento	Recomendado
<i>FYN</i>	Diagnóstico	Recomendado
<i>GATA3*</i>	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
<i>IDH2</i>	Diagnóstico, tratamiento	Recomendado
<i>JAK1</i>	Diagnóstico, tratamiento	Recomendado
<i>JAK3</i>	Diagnóstico, tratamiento	Recomendado
<i>KMT2D</i>	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
<i>RHOA</i>	Diagnóstico	Recomendado
<i>STAT3</i>	Diagnóstico, tratamiento	Recomendado
<i>STAT5B</i>	Diagnóstico, tratamiento	Recomendado
<i>TET2</i>	Diagnóstico, tratamiento	Recomendado
<i>TP53</i>	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
<i>ARID1A</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>CARD11</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>CD28</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>CDKN2A†</i>		Opcional
<i>PLCG1</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>SETD2</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>TNFRSF1B</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>TOX*</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>VAV1</i>	Diagnóstico	Opcional

*Más relevante la sobreexpresión que las variantes puntuales recurrentes. Se recomienda su estudio con un panel de NGS que incluye *copy number*, o por RNA-seq.

†Más relevantes deleciones/pérdida de locus que las variantes puntuales recurrentes. Se recomienda su estudio por deleciones/*copy number*.

con LNH-T, que han sido consensuadas por el grupo de linfomas. Dentro de ellos, determinados genes tienen especial relevancia en la práctica clínica y se describirán a continuación:

Tabla 2. Genes con alteraciones estructurales relevantes en linfomas T incluidas en el panel de secuenciación masiva (*next generation sequencing* [NGS]) para detección de fusiones. En caso de no estar disponible una modalidad de detección de fusiones, se recomienda su estudio mediante sondas FISH

Alteraciones estructurales	Valor clínico	Grado de evidencia
Fusiones		
<i>DUSP22</i>	Diagnóstico	Obligado en ALK-
<i>PDGFRA</i>	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
<i>ALK-NPM1</i>	Diagnóstico	Recomendado
<i>TP63</i>	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
<i>TCL1A/B-TRA</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>MTCP1-TRA</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>CTLA4-CD28*</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>ITK-SYK</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>ICOS-CD28*</i>	Diagnóstico	Opcional

*Se detectan estas alteraciones mejor por NGS de fusiones (RNA-seq). La FISH no siempre detecta bien estas fusiones por la proximidad genómica.

– *DNMT3A*, *TET2* e *IDH1/IDH2*. Este conjunto de genes, que frecuentemente aparecen mutados en diversas patologías mieloides (leucemia mieloide aguda [LMA], síndromes mielodisplásicos [SMD], leucemia mielomonocítica crónica [LMMC]), también pueden verse afectados en pacientes con LNH-T, particularmente en linfoma T periférico y en el subtipo angioinmunoblástico. La detección de estas mutaciones, por tanto, tiene utilidad en el diagnóstico para poder hacer diferencial con otros tipos de linfomas y, por otra parte, tiene relevancia a la hora de valorar opciones de tratamiento a nivel epigenético (agentes hipometilantes, desacetiladores de histonas)^{4,5}.

- *RHOA*. La mutación p.G17V en el gen *RHOA* aparece en el 68% de los linfomas T angioinmunoblásticos, frecuentemente asociada con mutaciones en *TET2* e *IDH2*, y está implicada en el proceso de linfomagénesis, asociada a un fenotipo T *helper* folicular. En la actualidad, su detección tiene valor en el diagnóstico de esta entidad^{6,7}.
- *STAT3* y *STAT5B*. Las mutaciones en estos genes aparecen en síndromes linfoproliferativos de fenotipo NK y linfocitos grandes granulares, asociándose a pronóstico adverso en el caso de *STAT5B*. Hay

estudios que plantean que las mutaciones activadoras que afectan a estas proteínas pueden ser diana terapéutica con fármacos inhibidores de JAK^{2,8,9}.

- **GATA3.** Las mutaciones en este gen aparecen en el 14% de las leucemias/linfomas T del adulto y puede verse sobreexpresado en el 30% de los linfomas T periféricos. Tiene su aportación a nivel diagnóstico, pero también pronóstico y terapéutico (peor pronóstico en linfoma T periférico)¹⁰.
- **JAK1 y JAK3.** Las mutaciones en estos genes pueden afectar al 20-38% de los linfomas anaplásicos ALK negativos, al 10-40% de las leucemias prolinfocíticas T y al 5-18% de los linfoproliferativos NK/T. Tienen especial relevancia al ser susceptibles de tratamiento dirigido con inhibidores de JAK, como se está investigando actualmente¹¹⁻¹³.

En conclusión, hoy en día, aunque la evidencia de la utilidad de los estudios de NGS en los linfomas T es creciente, la implementación en la práctica clínica diaria sigue siendo muy limitada. El diagnóstico sigue recayendo primordialmente en un exhaustivo estudio histológico e inmunohistoquímico, por lo que las técnicas de NGS de inicio quedan relegadas para casos muy seleccionados en los que el diagnóstico no sea concluyente (linfomas de la zona gris, Hodgkin de histología no concluyente, etc.).

En el seguimiento, en aquellos casos con curso clínico desfavorable, la recomendación es hacer el estudio molecular siempre que esto pueda condicionar el manejo terapéutico (disponibilidad de ensayos clínicos con dianas terapéuticas, uso de otros medicamentos fuera de indicación según un patrón mutacional específico, etc.) o haya dudas de transformación histológica a otra entidad y esto pueda categorizarse mejor desde un punto de vista molecular.

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, consultor o asesor de

Novartis, Roche, GSK, Pfizer y BMS, así como subvenciones para investigación de Novartis, Astellas e Incyte. Los demás autores no tienen 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. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martínez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53. Erratum in: *Blood*. 2023; 141(4):437.
2. Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Brammer J, et al. T-cell lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(3):285-308.
3. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al.; Lymphoma Leukemia Molecular Profiling Project and the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2014;123(19):2915-23.
4. Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, Tournilliac O, Cheminant M, Sarkozy C, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(21):2305-9.
5. Wang C, McKeithan TW, Gong Q, Zhang W, Bouska A, Rosenwald A, et al. IDH2R172 mutations define a unique subgroup of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(15):1741-52.
6. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet*. 2014;46(2):171-5.
7. Nguyen PN, Tran NTB, Nguyen TPX, Ngo TNM, Lai DV, Deel CD, et al. Clinicopathological implications of RHOA mutations in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: A meta-analysis: RHOA mutations in AITL. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(7):431-8.
8. Qu S, Jia Y, Wang H, Ai X, Xu Z, Qin T, et al. STAT3 and STAT5B mutations have unique distribution in T-cell large granular lymphocyte proliferations and advanced myeloid neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(6):1506-9.
9. Kucuk C, Jiang B, Hu X, Zhang W, Chan JK, Xiao W, et al. Activating mutations of STAT5B and STAT3 in lymphomas derived from $\gamma\delta$ -T or NK cells. *Nat Commun*. 2015;6:6025.
10. Murga-Zamalloa C, Wilcox RA. GATA-3 in T-cell lymphoproliferative disorders. *IUBMB Life*. 2020;72(1):170-7.
11. Nairismägi M, Gerritsen ME, Li ZM, Wijaya GC, Chia BKH, Laurensia Y, et al. Oncogenic activation of JAK3-STAT signaling confers clinical sensitivity to PRN371, a novel selective and potent JAK3 inhibitor, in natural killer/T-cell lymphoma. *Leukemia*. 2018;32(5):1147-56.
12. Waldmann TA. JAK/STAT pathway directed therapy of T-cell leukemia/lymphoma: inspired by functional and structural genomics. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;451:66-70.
13. Moskowitz AJ, Ghione P, Jacobsen E, Ruan J, Schatz JH, Noor S, et al. A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas. *Blood*. 2021;138(26):2828-37.