

Linfoma marginal: recomendaciones sobre el estudio de secuenciación masiva

Marginal zone lymphoma: recommendations for next-generation sequencing

Blanca Ferrer-Lores^{1*}, Alicia Serrano-Alcalá¹, Carolina Martínez-Laperche², Mónica López-Guerra^{3,4},
M.^a Carmen Chillón-Santos⁵, Eva Barragán-González⁶, Rosa Ayala-Díaz⁷, Ruth Stuckey⁸ y
M.^a Teresa Gómez-Casares⁸

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia; ²Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid; ³Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC); ⁵Unidad de Biología Molecular/HLA, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ⁶Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁸Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas. 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, la International Consensus Classification y la European LeukemiaNet destacan la relevancia de los datos genéticos, incorporándolos en sus algoritmos diagnósticos y de estratificación del riesgo. En este contexto, se recomienda la implementación de paneles dirigidos de NGS por su capacidad para analizar múltiples alteraciones genéticas. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es revisar las estrategias actuales de aplicación de la NGS y establecer recomendaciones para un uso más homogéneo y consensuado en la práctica diagnóstica. **Método:** El Grupo de Biología Molecular en Hematología, 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 linfomas de la zona marginal.

Palabras clave: Linfoma marginal. Secuenciación masiva. Guía 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, the International Consensus Classification, and the European LeukemiaNet highli-

*Correspondencia:

Blanca Ferrer-Lores
E-mail: ferrer_blor@gva.es

Fecha de recepción: 30-01-2025

Fecha de aceptación: 24-11-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.25000015

Disponible en internet: 27-10-2026

Sangre. (ahead of print)

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/>).

ght 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:** The aim of this work is to review current strategies for the application of NGS and to establish recommendations for a more homogeneous and consensus-based use in diagnostic practice. **Material and method:** The Molecular Biology Group in Hematology, 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 marginal zone lymphomas.

Keywords: Marginal zone lymphoma. Next generation sequencing. Consensus guideline.

Introducción

Los linfomas de la zona marginal (LZM) son el tercer tipo más común de linfoma no Hodgkin después del linfoma difuso de células grandes B y el linfoma folicular¹. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud reconoce cuatro grandes tipos de LZM que se mantienen como afecciones separadas según la quinta edición de la clasificación de tumores hematolinfoides (WHO-HAEM5)²:

- Extranodales (LZME):
 - Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*).
 - Esplénico (LZMS).
- Nodal (LZMN).
- Nodal pediátrico (LZMNP).
- Cutáneo primario (LZMCP).

El LZMNP se considera una afección separada en la última actualización de la WHO-HAEM5, dejando de ser un subtipo del LZM ganglionar. Igualmente, el LZMCP también ha sido designado como una afección separada en la WHO-HAEM5, debido a sus características clinicopatológicas distintivas.

La incidencia del LZM se incrementa de forma exponencial con la edad. Es más frecuente en los hombres, a excepción de los LZM asociados a glándulas tiroideas y salivales, que son más frecuentes en las mujeres. Las infecciones crónicas, como los cuadros autoinmunitarios, tienen una gran asociación con el LZM.

La falta de marcadores típicos y la ausencia de criterios claros de consenso para el diagnóstico dificultan la clasificación patológica de los LZMN y los LZMS, siendo laborioso y no fácilmente reproducible³. El curso de los LZM es generalmente indolente, en particular en pacientes con LZME, con una mediana de supervivencia que supera los 10 años⁴. El biomarcador pronóstico más importante de reducción de la supervivencia es la progresión de enfermedad en los 2 años posteriores al tratamiento inicial, con una mediana de supervivencia de solo 3 a 5 años^{5,6}.

Con respecto al diagnóstico, para los LZM no existen biomarcadores específicos y pueden confundirse con otros linfomas indolentes, por lo que solo una correcta integración clínica, morfológica, fenotípica, citogenética y molecular puede conducir a un correcto diagnóstico. Las dos vías de señalización fundamentales para mantener la homeostasis de las células normales del LZM son NF- κ B y NOTCH. Todos los cambios genéticos descritos en el LZM tienen en común la convergencia en su activación⁷ (Fig. 1).

La alteración citogenética más frecuente en todos los subtipos de LZM es la coocurrencia de la trisomía 3 y la trisomía 18 (25%), no detectable en otros linfomas de bajo grado. En cambio, la del(7q31-32) es específica del LZMS. La t(11;18)(q21;q21), la t(14;18)(q32;q21) y la t(3;14)(p14.1;q32) son las alteraciones más frecuentes en el LZME. Las ganancias de los cromosomas 2p y 6p, y la pérdida de 1p y 6q, son frecuentes en el LZMN; sin embargo, la ganancia de 6p y la pérdida de 6q se observan de manera recurrente solo en LZME de los anexos oculares. Las translocaciones que involucran a *MALT1*, como t(11;18)(q21;q21), que dan como resultado la fusión *BIRC3::MALT1*, son recurrentes en los LZME gástrico y pulmonar, pero raras en otros sitios. Por el contrario, no se describen fusiones ni reordenamientos de genes recurrentes en los LZMCP y LZMN².

El perfil mutacional es muy diferente en los LZME respecto a los LZMN; además, existen diferencias genéticas significativas entre las diferentes zonas anatómicas afectadas dentro de los LZME, tal como se refleja en la [tabla 1](#).

Aspectos metodológicos relevantes en el estudio de los linfomas de la zona marginal

- Momento de estudio: al establecer el diagnóstico y ante el fallo de diferentes líneas de tratamiento (recidencia o refractariedad primaria o secundaria al tratamiento).

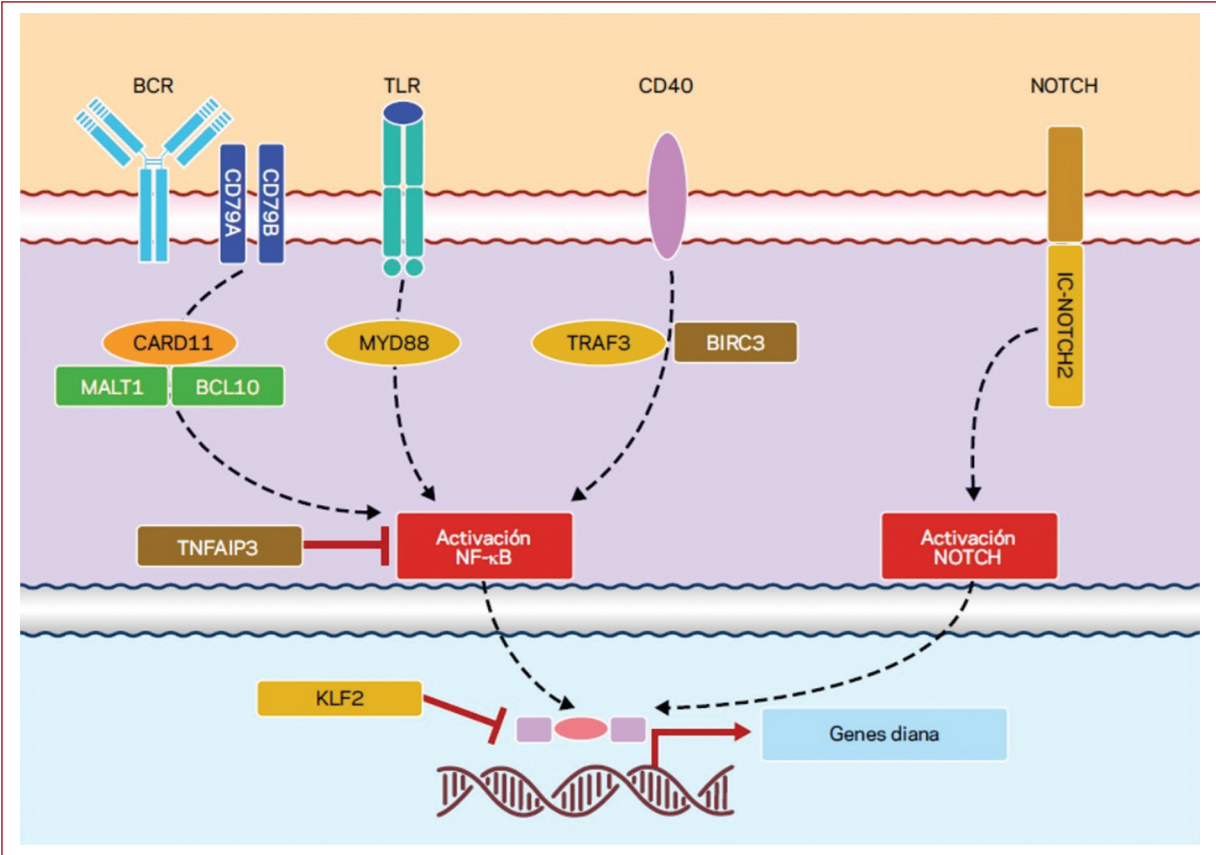


Figura 1. Patogénesis del linfoma de la zona marginal (modificada de Rossi et al.⁷.)

Tabla 1. Alteraciones genéticas más frecuentes en función de la localización del linfoma de la zona marginal

Localización s	Clonotipo IGHV	Translocaciones	Copy-number	Mutaciones
LZME gástrico	IGHV3-23	t (11;18)(q21;q21) t (14;18)(q32;q21) t (1;14)(p22;q32)	+3, +18	-
LZME ocular	IGHV4-34	t (14;18)(q32;q21) t (3;14)(p14.1;q32)	+3, +18	TNFAIP3
LZME pulmón	-	t (11;18)(q21;q21) t (14;18)(q32;q21)	+3, +18	-
LZME intestinal	-	t (11;18)(q21;q21) t (1;14)(p22;q32)	+3, +18	-
LZME piel	-	t (14;18)(q32;q21) t (3;14)(p14.1;q32)	+3, +18	-
LZME glándula salival	IGHV1-69	t (14;18)(q32;q21)	+3, +18	TBL1XR1, GPR34
LZME glándula tiroidea	IGHV3-23	t (14;18)(q32;q21) t (3;14)(p14.1;q32)	+3, +18	TET2, TNFRSF14, CD274
LZMS	IGHV1-2*04	t (2;7)(p11;q21) IGK/CDK6	+3, +18, del (7q31-32)	KLF2, NOTCH2
LZME	IGHV4-34	-	+3, +18	KMT2D, KLF2, NOTCH2, PTPRD
LZMCP	-	-	-	FAS

LZMCP: linfoma de la zona marginal cutáneo primario; LZME: linfoma de la zona marginal extranodal; LZMS: linfoma de la zona marginal esplénico.

- Estudios requeridos: los estudios citogenéticos se realizan tradicionalmente mediante hibridación *in situ* fluorescente. No obstante, el estudio de los reordenamientos podría realizarse mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*) y variaciones del número de copias, que ya se han incorporado en algunos casos a los paneles.

Estudios mediante paneles de NGS en los linfomas de la zona marginal

Después de realizar una revisión de la literatura, el grupo de LZM ha consensuado una lista de 22 genes (Tabla 2) y regiones cromosómicas (Tabla 3).

Los genes más frecuentemente mutados en los LZM son *NOTCH2*, *KLF2*, *KMT2D*, *TNFAIP3*, *NOTCH1* y *TP53*, pero los más importantes para el diagnóstico diferencial por su presencia en el LZMS y el LZMN, y su ausencia en el LZME, son *NOTCH2* y *KLF2*, por lo que posiblemente sean los dos genes con más peso para su inclusión en un panel de NGS destinado al estudio de los LZM. Ambos tienen una función reguladora de las vías de señalización NF- κ B y NOTCH. La transformación de LZM a linfoma agresivo ocurre en un 5-10% de los casos, y los mecanismos implicados siguen siendo poco conocidos. Los subgrupos C2 y BN2 de los linfomas difusos, caracterizados por mutaciones en *NOTCH2* y por traslocaciones en *BCL6*, podrían corresponder a LZM transformados^{8,9}.

La demostración de la mutación *MYD88* p.L265P puede ayudar en el difícil diagnóstico diferencial entre linfoma linfoplasmocítico, LZMN y LZME con diferenciación plasmocitoide y el mieloma múltiple. Los dos últimos generalmente carecen de la mutación *MYD88* p.L265P, con la excepción de casos raros de LZM.

Se han descrito factores genéticos hereditarios que pueden sugerir un historial familiar de LZM, como son alelos predisponentes de HLA y *loci* específicos IGHV¹⁰⁻¹², cuya presencia apoya aún más la partición de antígenos microbianos o autoantígenos estimuladores en el proceso de linfomagénesis.

Utilidad clínica de los paneles de NGS en los linfomas de la zona marginal

Implicación en el diagnóstico

En la tabla 1 se muestran las alteraciones genéticas más frecuentes en función de la localización del LZM.

Tabla 2. Genes más relevantes relacionados con linfomas de la zona marginal incluidos en los paneles de técnicas de secuenciación masiva

Genes	Valor clínico	Grado de evidencia
<i>ARID1A</i>	Pronóstico	Opcional
<i>ATM</i>	-	Opcional
<i>BCL2</i>	Tratamiento	Opcional
<i>BIRC3</i>	Pronóstico, tratamiento	Opcional
<i>BTK</i>	Tratamiento	Opcional
<i>CARD11</i>	Pronóstico	Opcional
<i>CCND3</i>	-	Opcional
<i>CREBBP</i>	-	Opcional
<i>DTX1</i>	Tratamiento	Opcional
<i>EP300</i>	Pronóstico	Opcional
<i>ID3</i>	-	Opcional
<i>KLF2</i>	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
<i>KMT2D</i>	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
<i>MYD88</i>	Pronóstico	Opcional
<i>NOTCH1</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>NOTCH2</i>	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
<i>PLCG2</i>	Tratamiento	Opcional
<i>PTPRD</i>	Diagnóstico	Recomendado
<i>SPEN</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>TNFAIP3</i>	Pronóstico	Opcional
<i>TP53</i>	Pronóstico, tratamiento	Recomendado
<i>TRAF3</i>	Pronóstico	Opcional

Implicación en el pronóstico

Recientemente se han descrito dos *clusters* genéticos en el LZMS, que toman su nombre según los genes implicados, con aparente implicación pronóstica:

- NNK (60%): se caracteriza por mutaciones que afectan a NF- κ (*TNFAIP3*, *TRAF3*, *BIRC3*), NOTCH (*NOTCH2*, *NOTCH1*, *SPEN*) y *KLF2*. Las mutaciones *KLF2* coinciden con las mutaciones *NOTCH* en un 21,8% y con las NF- κ B en un 18,6%. También presentan delección (7q31-32) y clonotipo IGHV1-2*4¹³.
- DMT (30%): se caracteriza por mutaciones en genes implicados en la reparación del ADN “D” (*TP53* y

Tabla 3. Alteraciones estructurales más relevantes relacionadas con linfomas de la zona marginal

Alteraciones estructurales	Valor clínico	Grado de evidencia
Fusiones		
t (11;18) (q21;q21), <i>API2/MALT</i>	Diagnóstico	Recomendado
t (14;18) (q32;q21), <i>IGH/MALT</i>	Diagnóstico	Recomendado
t (1;14) (p22;q32), <i>IGH/BCL10</i>	Diagnóstico	Recomendado
t (3;14)(p14;q32), <i>IGH/FOXP1</i>	Diagnóstico	Recomendado
Variaciones del número de copias		
Trisomía cr. 3	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
7q31-32(del)	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
8p (del)	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
Trisomía cr. 12	Pronóstico	Opcional
17p (del)	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado
Trisomía cr. 18	Diagnóstico, pronóstico	Recomendado

ATM), *MAPK (BRAF)* y *TLR (MYD88)*, con ausencia de delección (7q31-32) y clonotipo IGHV1-2*4.

La esperanza de vida a 10 años en el subgrupo NNK fue del 79% respecto al 85,5% del DMT en comparación con la población general¹³. Todavía se requieren datos más consistentes para apoyar esta clasificación.

Implicación en el tratamiento

Actualmente no existe un impacto directo de las alteraciones citogenéticas y moleculares en el tratamiento de los pacientes con LZM, a excepción de la t(11;18) (q21;q21) *BIRC3/MALT1* en los LZM gástricos. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2021 sugieren en estos casos tratamiento erradicador y radioterapia, ya que se caracterizan por una enfermedad más avanzada, frecuentemente *Helicobacter pylori* negativa, y si es *H. pylori* positiva, no responde al tratamiento erradicador. Las guías europeas no lo especifican^{14,15}.

La mejor comprensión de la interacción de la genética del tumor, el microambiente y la microbiota permitirá identificar nuevos biomarcadores para la predicción de la progresión temprana, así como nuevos tratamientos dirigidos, como los inhibidores de vías moleculares (por ejemplo, *MALT1*, *IRAK1/4* y *CXCR4*)¹⁶.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia por su apoyo en la publicación de esta guía.

Financiamiento

Longwood Diagnostics apoyó la producción de la guía.

Conflicto de intereses

M.T. Gómez-Casares ha recibido 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

- Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015;112:1575-84.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720-48. Erratum in: *Leukemia*. 2023;37:1944-51.
- Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016;127:2082-92.
- Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2021;5:1.
- Luminari S, Merli M, Rattotti S, Tarantino V, Marcheselli L, Cavallo F, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood*. 2019;134:798-801.
- Conconi A, Thieblemont C, Cascione L, Torri V, Kiesewetter B, Margiotta Casaluci G, et al. Early progression of disease predicts shorter survival in MALT lymphoma patients receiving systemic treatment. *Haematologica*. 2020;105:2592-7.
- Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-zone lymphomas. *N Engl J Med*. 2022;386:568-81.
- Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24:679-90. Erratum in: *Nat Med*. 2018;24:1290-91. Erratum in: *Nat Med*. 2018;24:1292.

9. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1396-407.
10. Vijai J, Wang Z, Berndt SI, Skibola CF, Slager SL, de Sanjosé S, et al. A genome-wide association study of marginal zone lymphoma shows association to the HLA region. *Nat Commun*. 2015;6:5751.
11. Bikos V, Karypidou M, Stalika E, Baliakas P, Xochelli A, Sutton LA, et al. An immunogenetic signature of ongoing antigen interactions in splenic marginal zone lymphoma expressing IGHV1-2*04 receptors. *Clin Cancer Res*. 2016;22:2032-40.
12. Wang SS, Vajdic CM, Linet MS, Slager SL, Voutsinas J, Nieters A, et al. Associations of non-Hodgkin lymphoma (NHL) risk with autoimmune conditions according to putative NHL loci. *Am J Epidemiol*. 2015;181:406-21.
13. Bonfiglio F, Bruscaggini A, Guidetti F, Terzi di Bergamo L, Faderl M, Spina V, et al. Genetic and phenotypic attributes of splenic marginal zone lymphoma. *Blood*. 2022;139:732-47. Erratum in: *Blood*. 2023;141:1647.
14. National Comprehensive Cancer Network. B-cell lymphomas. NCCN guidelines version 4.2021. NCCN; 2021. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManager?fileManagerId=12196>.
15. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al.; ESMO Guidelines Committee. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:17-29. Erratum in: *Ann Oncol*. 2023;34:325.
16. Bertoni F, Rossi D, Raderer M, Zucca E. Marginal zone lymphomas. *Cancer J*. 2020;26:336-47.