



Vol. 10 Núm. 3
Sep.-Dic. 2023
pp 164-172

Biomarcadores serológicos de riesgo en linfoma no Hodgkin

Serologic biomarkers of risk in non-Hodgkin's lymphoma

Lluvia Sugey Sosa-Quintero,^{*} Sonia Guadalupe Barreno-Rocha,^{‡,§,¶}
Sandra Guzmán-Silahua,^{‡,§,¶} Grecia Guadalupe Ornelas-Ibarra,^{||}
Lluvia Giselle Demis-Eliseo,^{**} Benjamín Rubio-Jurado,^{*,§}
Arnulfo Hernán Nava-Zavala^{§,¶}

RESUMEN

Los linfomas pertenecen a un grupo de neoplasias que se originan de la proliferación maligna de los linfocitos. Globocan reporta que, en México, el linfoma no Hodgkin (LNH) ocupa el undécimo lugar en nuevos casos con 5,174 al año, así como el undécimo lugar en fallecimientos con 2,741 al año, con una prevalencia a los cinco años de 14,189 casos. A través del tiempo, varios índices pronósticos fundamentados en las características clínicas del paciente han permitido establecer el perfil pronóstico basado en factores identificados, que posibilitan implementar estrategias de tratamiento. Los estudios moleculares permiten identificar nuevos biomarcadores relacionados con los linfomas a nivel genético, epigenético y proteómico, así como en el microambiente tumoral. La aplicación de tecnologías de secuenciación de nueva generación ofrece la oportunidad para la detección de nuevos biomarcadores moleculares implicados en los mecanismos fisiopatológicos de la linfomagenésis, que permiten mejorar la clasificación, el diagnóstico y el pronóstico. Ante la emergencia de numerosos biomarcadores existe el reto de seleccionar aquellos que pueden ser aplicables y reproducibles en la práctica clínica para validarlos e identificar su costo-efectividad. La interacción dinámica de los diferentes factores involucrados en el desarrollo, evolución y pronóstico de los linfomas, además de la aplicación adecuada de biomarcadores, facilitará la transición a una medicina personalizada en pacientes con linfoma.

Palabras clave: β 2 microglobulina, biomarcadores, deshidrogenasa láctica, linfoma no Hodgkin, supervivencia.

ABSTRACT

Lymphomas belong to a group of neoplasms that originate from the malignant proliferation of lymphocytes. Globocan reports that in Mexico, Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) occupies the 11th place in new cases with 5,174 annually, as well as the 11th place in deaths with 2,741 per year, with a 5-year prevalence of 14,189 cases. Over the years, several prognostic indices based on the clinical characteristics of the patient have allowed the establishment of a prognostic profile based on identified factors, which allows the implementation of treatment strategies. Molecular studies allow the identification of new biomarkers related to lymphomas at the genetic, epigenetic and proteomic levels, as well as in the tumor microenvironment. The application of next-generation sequencing technologies offers the opportunity for the detection of new molecular biomarkers involved in the pathophysiological mechanisms of lymphomagenesis, allowing for improved classification, diagnosis and prognosis. Given the emergence of numerous biomarkers, there is an urgent challenge to select those that can be applicable in clinical practice, reproducible, validate them and identify their cost-effectiveness. The dynamic interaction of the different factors involved in the development, evolution and prognosis of lymphomas, in addition to the appropriate application of biomarkers, will facilitate the transition to personalized medicine in patients with lymphoma.

Keywords: β 2 microglobulin, biomarkers, lactic acid dehydrogenase, non-Hodgkin's lymphoma, survival.

Citar como: Sosa-Quintero LS, Barreno-Rocha SG, Guzmán-Silahua S, Ornelas-Ibarra GG, Demis-Eliseo LG, Rubio-Jurado B, et al. Biomarcadores serológicos de riesgo en linfoma no Hodgkin. Salud Jalisco. 2023; 10 (3): 164-172. <https://dx.doi.org/10.35366/113307>

Recibido: 17/03/2023.
Aceptado: 03/04/2023.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas pertenecen a un grupo de neoplasias que se originan de la proliferación maligna de los linfocitos; afectan, en principio, ganglios linfáticos y otros órganos linfoides. Más de 60 tipos de linfomas han sido descritos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las neoplasias maduras de células B, T y NK, actualizada en 2016; cada subtipo de linfoma ha sido definido por una integración de hallazgos histopatológicos, inmunofenotipo, anomalías genéticas, otros estudios de laboratorio, además de presentación clínica, sitios anatómicos comprometidos de acuerdo con la exploración física y estudios de imagen. A través de los años, varios índices pronósticos basados en principio en las características clínicas del paciente en el momento del diagnóstico han permitido establecer el perfil pronóstico e implementar estrategias de tratamiento fundamentadas en factores pronósticos. Sin embargo, la introducción y los avances alcanzados con tecnologías de secuenciación genómica han permitido identificar nuevos biomarcadores que están relacionados con los linfomas a nivel genético, epigenético y proteómico, así como en el microambiente tumoral. Así mismo, el término actual de neoplasia integra la agrupación de células tumorales, su relación con el microambiente no tumoral y la respuesta del sistema inmune del paciente. Esta interrelación es determinante en el comportamiento clínico, pronóstico y respuesta al tratamiento de los linfomas, por lo tanto, el conocimiento y la integración de los abordajes diagnósticos tradicionales con los nuevos biomarcadores se hará indispensable para el desarrollo de tratamientos más personalizados. En esta revisión, hacemos mención de biomarcadores tradicionales y de biomarcadores relacionados al microambiente que podrían guiar a estrategias de tratamiento más eficaces y con menor toxicidad de pacientes con linfomas.

EPIDEMIOLOGÍA

Perspectiva general de la epidemiología

Las neoplasias hematológicas, en conjunto, llegan a ser la cuarta neoplasia más frecuente a nivel mundial. De estas neoplasias hematológicas, de acuerdo con Globocan, la más prevalente es el linfoma no Hodgkin (LNH), durante el 2020 llegaron a detectarse 544,352

casos nuevos, lo que lo posiciona como el décimo tercer cáncer más frecuente.¹⁻³ En los Estados Unidos de América, de acuerdo con la *American Cancer Society*, se reportaron 80,550 nuevos casos de LNH en la población y 20,180 muertes por esta neoplasia hematológica.⁴

Dentro de las neoplasias hematológicas, el LNH resulta ser la más común de todas en presencia global.^{5,6} De acuerdo con Globocan (2023), se ubica en el undécimo lugar de nuevos casos de cáncer a manera global con 544,000 casos y ocupa el undécimo en mortalidad con 260,000 muertes.⁷ En Estados Unidos de América, se ubica en el octavo lugar con 80,550 nuevos casos y en el octavo de fallecimientos con 20,180 casos.⁸

En el caso de nuestro país, México, Globocan reporta que el LNH ocupa el undécimo lugar en nuevos casos con 6,840 al año, así como 3,071 fallecimientos anuales por esta causa, lo que también lo coloca en el undécimo lugar y tiene una prevalencia a los cinco años de 19,445 casos.^{9,10}

Es una neoplasia hematológica que suele ser más común en los países desarrollados. Consiste en más de 60 subtipos que presentan diferente morfología, genética y rasgos clínicos. La incidencia es muy variante en sexo, etnicidad, edad e incluso en región geográfica.⁵

Supervivencia

La supervivencia se entiende como un porcentaje de los pacientes que continúan vivos una vez que fueron diagnosticados, excluyendo aquellos que fallecieron por otras enfermedades.^{11,12} Además es empleada con frecuencia con fines comparativos entre diversas poblaciones y períodos de tiempo.^{11,13}

Estudios han señalado que la supervivencia neta también puede ser conocida como supervivencia relativa.^{12,13} Métodos como Ederer II o Pohar-Perme sirven para valorarla, pero este último es el único imparcial, siempre y cuando esté asegurado que el tiempo de seguimiento es preciso y la información no ha sido censurada.¹³

En el caso particular de los pacientes con LNH, la supervivencia a un año asciende a 79%.¹¹ La supervivencia a cinco años de los pacientes de ambos sexos se ha calculado en 72.2%. A cinco años ésta va disminuyendo conforme aumenta la edad. En el caso de los pacientes menores de 45 años, la supervivencia a cinco años se estima en 84%; mientras que en los

mayores de 65 años se estima en 63.8%. Asimismo, la supervivencia en todos los estadios y estadios desconocidos varía de 70.3 a 72%.^{2,14}

Manifestaciones clínicas

En la evaluación clínica inicia con una anamnesis completa, que puntualiza en antecedentes de enfermedades, agentes infecciosos, fármacos, entre otros agentes que han sido relacionados con la etiología de linfomas. Más de la mitad de estos pacientes cuentan con la presencia de linfadenopatías, también puede haber presencia de síntomas B (fiebre mayor a 38 °C que no se puede explicar por otras causas, diaforesis nocturnas, pérdida de peso mayor a 10% en los últimos seis meses al diagnóstico), prurito, sarpullido en la piel, fatiga. Esta clínica puede variar dependiendo del mayor lugar de afectación; si afecta de manera gastrointestinal puede haber síntomas como náuseas, vómitos, aversión a la comida, pérdida de peso, saciedad temprana, así como síntomas relacionados con una obstrucción visceral; o si el sistema afectado es el sistema nervioso central pueden manifestarse síntomas como dolor de cabeza, convulsiones, parálisis, entre otros. Estos síntomas aunque rara vez afectan en el tratamiento, su recurrencia puede indicar recaída de la enfermedad.¹⁵

La exploración física puede estar dirigida según de la presentación y manifestaciones en los pacientes. Con base en los subtipos, algunos ejemplos de manifestaciones clínicas son:

Linfoma de Burkitt: masas que incrementan rápidamente de tamaño, puede verse acompañado de síndrome de lisis tumoral.

Linfoma de células del manto: los pacientes debutan con linfadenopatía, enfermedad extranodal (como el tracto digestivo, pleura, mama), puede haber afectación de nodos linfáticos, de hígado y médula, también presencia de síntomas B.

Linfoma en el sistema nervioso central: dolor de cabeza, letargia, déficits neurológicos focales, compresión de la medula espinal o meningitis linfomatosa.¹⁵

En la exploración física es importante examinar los sitios donde hay involucro linfoide, el tamaño del hígado y bazo, cabeza, cuello, estructuras orbitales, buscar involucro mediastinal, así como involucro mesentérico y retroperitoneal.¹⁵

ETAPIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS

La estadificación tiene la finalidad de la localización y extensión, así mismo sugiere información pronóstica y permite una comparación entre estudios. Para terminar, provee de una base con la que se puede comparar la respuesta y la progresión de la enfermedad. También se debe definir la distribución anatómica con el propósito de planear el pronóstico y tratamiento.¹⁶⁻¹⁸

La primera escala utilizada sobre la estadificación de los linfomas nodales fue realizada por Peters y colaboradores en 1950 y se basó en una escala que sólo tomaba en cuenta tres estadios de manera inicial. En realidad, existieron muchísimas modificaciones. Después, en 1966, se presentó la clasificación de Rye; en 1971, se comenzó a utilizar la clasificación de Ann Arbor y, en 1989, esta misma clasificación tuvo una modificación en Cotswolds. En 2014, apareció la clasificación de Lugano.¹⁶⁻¹⁸

La primera descripción data de 1865 y refleja la historia natural de la enfermedad; la dividía con base en los estadios evolutivos. Ésta se refería como una enfermedad latente, progresiva y caquética. En aquellos tiempos no existía tratamiento efectivo para este tipo de pacientes.¹⁹

En 1879, Gowers propuso una clasificación de tres estadios en la que hablaba de crecimiento local, alargamiento local preponderante y, al final, infección general uniforme.¹⁹

En 1902, Dorothy Reed, además de realizar la descripción de las células de Reed-Sternberg, también estadificó la enfermedad en dos estadios evolutivos diferentes. En el primero existía una etapa en la que el paciente se encontraba en relativa normalidad sólo con presencia de linfadenopatía; y una segunda etapa con caquexia progresiva y anemia.¹⁹

En 1911 Ziegler y en 1920 McAlpin describieron diversos patrones de la enfermedad, entre los cuales destacaron la enfermedad localizada, mediastinal, generalizada, aguda, larvada, esplenomegálica, osteoperióstica, entre otros.¹⁹

En 1950, surge la clasificación de Peters para asistir a los radiooncólogos a guiar el tratamiento y manejo con radioterapia, dio pauta al inicio formal de la etapificación actual del linfoma. Esta clasificación se divide en tres etapas:¹⁹

1. Un sólo grupo ganglionar o una sola lesión en cualquier parte.

2. Dos o más regiones linfáticas arriba o debajo del diafragma.
3. Nódulos a ambos lados del diafragma; nódulos arriba del diafragma con afección esplénica.

En 1960, Peters y Middlermiss, que siguen la línea de investigación, decidieron añadir los síntomas constitucionales como parte de la clasificación y dichos síntomas sólo son presentados en la etapa 2.¹⁹

En 1966, Kaplan²⁰ y después Lukes y Butler²¹ presentaron modificaciones a la clasificación, pero al final, Lukes y colaboradores,²² a través de la conferencia de Rye en Nueva York, cambiaron los síntomas constitucionales agregándolos a todas las etapas y adicionando la etapa 4 a la clasificación. De manera que la clasificación queda de la siguiente manera:²²

1. Un sólo grupo ganglionar afectado.
2. Dos o más regiones linfáticas arriba o debajo del diafragma.
3. Nódulos a ambos lados del diafragma; nódulos arriba del diafragma con afección esplénica.
4. Afección extralinfática.

Peters y asociados,²³ Musshoff,²⁴ y Rosenberg²⁵ propusieron modificaciones a la clasificación de Rye con la finalidad de maximizar la efectividad en la radioterapia (RT). Después, en 1971, en Ann Arbor, proponen una nueva modificación a la clasificación.²⁶ En la etapa 4, Musshoff se da cuenta que los pacientes con afección extranodal diseminada tenían peor pronóstico que aquellos pacientes con afección extranodal contigua y, por tal razón, se agregó esta diferencia.^{25,26}

La otra diferencia importante radicaba en la utilización del concepto de estadio clínico y estadio patológico. El primero se refería a la utilización de biopsias para determinar la afección extranodal en distintos órganos (bazo, médula ósea, etcétera); el patológico se refería al hecho de que antes se realizaba de manera más habitual la laparotomía exploradora con esplenectomía para determinar, de manera más exacta, la afección extranodal (en la actualidad la laparotomía exploradora con fines de estadiaje ya no se utiliza y, por tal razón, dicha parte del estadiaje queda en desuso). Antes, los síntomas B incluían el prurito como criterio; aquí se eliminó ya que se encontró que los pacientes con prurito poseían muy poco valor en el pronóstico y se continuó con los otros tres síntomas B.^{27,28}

Finalmente, a la clasificación de Ann Arbor,²⁸ se le realizó una modificación en Cotswolds,²⁹ en la cual se añadió el uso de la tomografía axial computarizada (TAC) en enfermedad intraabdominal para reconocimiento, así como para formalizar la definición de enfermedad voluminosa y proveer guías en la evaluación de respuesta al tratamiento.^{28,29}

Clasificación de Lugano

En el año 2011, en Lugano, Suiza, se creó un grupo de trabajo. Acudieron diversos especialistas relacionados a hematología, oncología y patología que representaban a los centros oncológicos de Norteamérica, Europa, Japón y Australia para perfeccionar la estadificación, desarrollar criterios mejorados de estadificación y respuesta para linfomas.^{17,18}

La etapificación captura el grado de afección de nódulos linfáticos, la presencia de síntomas B, enfermedad voluminosa y si hay afección extranodal. Etapa 1 y 2 se consideran etapas tempranas, etapas 3 y 4 se consideran etapas avanzadas. La mayoría de los linfomas se deben de estadificar de preferencia a la tomografía por emisión de positrones, ya que identifica hasta en 20-30% más los pacientes que tienen afección de ganglios linfáticos. Existen linfomas que se les llama PET ávidos y PET no ávidos, los PET ávidos son la mayoría, excepto el linfoma linfocítico pequeño (LLC), linfoma linfoplasmacítico/MW, micosis fungoide y LNH de la zona marginal. Estas etapas se toman en cuenta con la exploración física o de mejor manera con la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés).^{17,18}

En la enfermedad voluminosa se debe de cumplir que la tumoración supere 10 cm de diámetro o que el diámetro de esta tumoración sea mayor de 1/3 del diámetro transtorácico. El diámetro transtorácico (masa mediastinal) debe de ser determinado a través de una tomografía. Enfermedad voluminosa sólo se aplica para estadio 2; mientras que afección extranodal se aplica para enfermedad localizada, ya que en enfermedad avanzada no hay valor en el tratamiento.^{17,18}

Cualquiera de los cuatro hallazgos mencionados en el PET SCAN se pueden considerar como positivo en la afección esplénica por linfoma, y son: esplenomegalia homogénea, infiltración difusa (lesiones miliares), lesiones nodulares focales, masa grande sólida. En la afección hepática en el PET SCAN podemos apreciar captación difusa o captación focal.^{17,18}

La afección a médula ósea puede ser valorable mediante el PET SCAN o una biopsia de médula ósea; el PET SCAN es el de preferencia, ya que posee una mayor sensibilidad para detectar la afección a este órgano. Si no se realiza o no se cuenta con una PET SCAN, es necesario realizar la biopsia para determinar si existe afección a la médula ósea.^{17,18}

Se puede utilizar también la tomografía simple en casos de no tener PET SCAN. La tomografía simple detecta de mejor manera las masas mediastinales y para identificar un agregado de ganglios o un ganglio grande. También se tienen la radiografía (RX) y la tomografía contrastada.^{17,18}

Los grupos nodales tienen que ser ipsilaterales, al ser bilaterales ya no se pueden considerar como un grupo nodal. Se dividen de modo regular como supradiafragmáticos e infradiafragmáticos. Dentro de los supradiafragmáticos tenemos a los del anillo de Waldeyer, los preauriculares, occitales, supraclaviculares, cervicales, infraclaviculares, axilares, pectorales, mediastinales, del hilio, epitrocleares y braquiales. Los infradiafragmáticos son los del bazo, mesentéricos, paraaórticos, iliacos, inguinales, femorales y poplíteos.^{17,18}

FACTORES PRONÓSTICOS

Estos son variables que se miden de manera individual en los pacientes, ayudan a ofrecer una explicación parcial de la heterogeneidad observada en el resultado de una dada enfermedad. Son importantes para el cuidado de los pacientes, para seleccionar el manejo y predecir el desenlace. No son para cálculo exacto, tienen fines probabilísticos.³⁰

Existen factores clínicos pronósticos: la edad avanzada; sexo; el estado general y funcional relacionado al LNH que puede ser evaluado mediante escalas como la de Karnofsky³¹ y ECOG;¹¹ estado clínico con Ann Arbor;²⁸ síntomas B, la presencia de esto asociado a peor pronóstico; enfermedad voluminosa; sitios nodales y extranodales.³²⁻³⁵

Los factores pronósticos dependientes del linfoma son varios. Están los relacionados al subtipo histológico, en el caso de los LNH, el subtipo folicular está asociado a un buen pronóstico, el subtipo de células grandes a un comportamiento más agresivo y los linfomas linfoblasticos y de Burkitt relacionados a peor pronóstico, ya que son los más agresivos. También se asocia como factor pronóstico el estadio o la extensión de la enfermedad, lo cual ya puede ser

evaluado mediante la clasificación de Ann Arbor.^{28,36} La presencia de síntomas B es un factor de peor pronóstico, la carga tumoral evaluada de modo directo al medir las adenopatías o de manera indirecta por parámetros de laboratorio. En una valoración de estudios de laboratorio, una biometría hemática con anemia, leucopenia, trombocitopenia sirven para evaluación del pronóstico; la determinación del inmunofenotipo B o T (asociado a peor pronóstico).³⁴⁻³⁶

Índices pronósticos en linfoma

Como antecedente directo relacionado al índice pronóstico que se utiliza en la actualidad se encuentra el índice clínico y el índice serológico, MD Anderson,^{37,38} y del grupo francés donde además identifican la importancia de la carga tumoral y los sitios extranodales involucrados.³⁹

1986: índice clínico MD Anderson³⁷

Se valoraron 250 pacientes con linfoma difuso de células grandes; se consideraron como variables la carga tumoral y DHL.³⁷

- A: carga tumoral baja con DHL normal.
- B: carga tumoral baja con DHL elevada o una carga tumoral intermedia con una DHL normal.
- C: carga tumoral intermedia con DHL elevada o una carga tumoral alta con DHL normal.
- D: carga tumoral alta con DHL elevada.

1989: índice serológico MD Anderson³⁸

Se estudiaron 86 pacientes con linfoma difuso de células grandes, que evaluaban variables con DHL y β_2 microglobulina. Se consideraron de bajo riesgo los pacientes con DHL normal ($< 250 \text{ U/l}$) y β_2 microglobulina normal ($< 3 \text{ mg/l}$), de riesgo intermedio una DHL elevada ($> 250 \text{ U/l}$) o β_2 microglobulina elevada ($> 3 \text{ mg/l}$) y de alto riesgo aquellos con DHL elevada ($> 250 \text{ U/l}$) y β_2 microglobulina elevada ($> 3 \text{ mg/l}$).³⁸

1991: índice Group D'Etudes Des Lymphomes Aggressifs³⁹

Se estudiaron 737 pacientes con linfomas agresivos. Como factores adversos se tienen masa Bulky mayor a 10 cm, áreas extranodales (dos o más), estadio Ann Arbor (III-IV), DHL elevada. Se consideraron de

bajo riesgo aquellos sin ningún factor adverso o pacientes con uno o dos factores adversos más una DHL normal; de riesgo intermedio, DHL elevada sin otros factores adversos, y de riesgo alto la presencia de tres factores adversos con DHL normal o un factor adverso con una DHL elevada.³⁹

El índice pronóstico internacional (IPI) es el que con preferencia se utiliza en la actualidad y que se ha actualizado con m-IPI, para linfoma del manto, específicamente, FLIPI para linfoma folicular.⁴⁰⁻⁴³

1993: índice pronóstico internacional (IPI)⁴⁴

Se valoraron 3,273 pacientes con linfomas de células grandes, considerando variables como edad mayor a 60 años, estadio Ann Arbor III-IV, áreas extraganglionares > 1, índice de Karnofsky > 1, DHL elevada. Si el paciente tiene de 0-1 puntos se consideró bajo riesgo; 2 puntos riesgo intermedio bajo; 3 puntos riesgo intermedio alto y de 4-5 riesgo alto.⁴⁴

BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN LINFOMA NO HODGKIN

Los biomarcadores en neoplasias hematológicas redefinen el tratamiento y la prevención. Éstos se pueden agrupar en cuatro categorías: antígenos de proteínas, anormalidades citogenéticas, polimorfismos genéticos y alteración en la expresión de genes.

Antígenos de proteínas: (ejemplo Tdt, CD7 en leucemia aguda mieloblastica).

Anormalidades citogenéticas: (ejemplos cr Filadelfia, trisomía 8, isocromosoma de 17q en lgc).

Polimorfismos genéticos: la alteración de bases en la región promotora del gen del factor de necrosis tumoral (TNF), presente en pacientes con LNH, se relaciona con el pronóstico, mayor tasa de falla a tratamiento de inducción y menor tiempo de supervivencia.

Expresión de genes: para su evaluación se requieren técnicas para inmovilizar varias secuencias de cDNA; con nuevas tecnologías se puede medir la expresión de múltiples genes de manera simultánea.⁴⁵

Deshidrogenasa láctica (DHL)

La deshidrogenasa láctica (DHL) es una enzima metabólica que cataliza la conversión de piruvato y lactato

en la glicólisis y gluconeogénesis, tiene una amplia expresión en diversos tejidos y es fácil detectarla en suero. Se tienen bastante relacionados sus altos niveles en asociación con tumoraciones sólidas y en linfomas, ya siendo reconocido como un marcador tumoral. Niveles elevados al diagnóstico inicial han sido descritos con resultados de supervivencia inferior contra aquellos pacientes con niveles séricos dentro de los rangos. Debido a su fuerte presencia como herramienta clínica, se integró como un componente del índice pronóstico internacional (IPI) para predecir la supervivencia de pacientes con LNH.⁴⁶

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Es conocido que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el regulador más específico y conocido de la angiogénesis normal y patológica, la que es definida como la formación de nuevos vasos y clave en el crecimiento tumoral, así como en su patogénesis y progresión. Los receptores VEGFR1 y VEGFR2 son los encargados de la señalización y la activación de este factor. Los niveles aumentados de VEGF han sido descritos en diversos tipos de cánceres y sus niveles elevados relacionados con resultados poco favorables. Se ha demostrado que niveles elevados en LNH DLBCL contribuyen al crecimiento acelerado del linfoma, también en el microambiente vascular aumenta la permeabilidad vascular y se estima que estos ayudan a evadir la inducción de la respuesta inmune.^{47,48}

Proteína quimiotáctica de macrófagos 1 (MCP-1)

La proteína quimiotáctica de macrófagos 1 (MCP-1) fue descrita como la primera quimiocina con un rol en la angiogénesis tumoral; su función principal es inducir la quimiotaxis de macrófagos y de diversas células linfoides; es secretada por células como fibroblastos, células endoteliales, monocitos, células estromales e inflamatorias, así como células tumorales. En comparación a sujetos sanos, los niveles séricos de MCP-1 son muy altos en pacientes con linfomas aún más elevados en los linfomas agresivos que los tumores indolentes. Se ha establecido que los linfomas son capaces de producir esta quimiocina, pero no se ha dilucidado por completo su interacción, así como los mecanismos que intervienen en la patogénesis

del linfoma. Se han asociado niveles elevados en pacientes con estadio avanzado Ann Arbor, IPI > 3 e infiltración en médula ósea.^{49,50}

Factor derivado de células estromales 1 (SDF-1)

El factor derivado de células estromales 1 (SDF-1) ha sido renombrado como la quimiocina CXCL12, es una proteína pequeña que se secreta en una amplia variedad de órganos como son células endoteliales, músculo esquelético, corazón y estroma medular, células parenquimatosas renales y osteoblastos. Después de ser clonada *in vitro*, se le identificó como un factor estimulante de células B. Se ha identificado que es en su mayoría secretada por osteoblastos, fibroblastos y células endoteliales en la médula ósea. Regula la neovascularización, el desarrollo neuronal y cardiológico, el tráfico leucocitario, la movilidad de células madres y tumorogénesis. En conjunto con su receptor, CXCR4, tienen rol en el crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis. Además, sus niveles elevados y una alta expresión del receptor demuestran correlación con la infiltración de células hematológicas malignas.⁵¹

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) es un polipéptido regulador angiogénico y estimula la proliferación celular, también regula la expresión de diversas moléculas que son críticas en la angiogénesis. Es producido en su mayoría por las células mesenquimales de origen.⁵² La interacción de FGF con sus múltiples receptores incrementa el riesgo para LNH por aumento de la angiogénesis al haber un cambio en especial en el FGFR4.^{53,54}

Células endoteliales progenitoras (EPC)

Se ha demostrado que las células endoteliales progenitoras (EPC) que provienen de la médula ósea y las células endoteliales circulantes (CEC) son partícipes en la angiogénesis tumoral; además, estas últimas pueden ser utilizadas con la finalidad de predecir la severidad y como biomarcador para evaluar los efectos curativos de la terapia. La presencia de las EPC se ha visto relacionada tanto al estadio tumoral como a la capacidad invasora y en la actualidad, a la sensibilidad a la quimioterapia ya que hay pre-

sencia elevada de éstas en pacientes con LNH, en comparación a sujetos sanos, y son más frecuentes en pacientes jóvenes con NHL que con los pacientes más adultos. Son más detectables en los nódulos linfáticos que en sangre periférica.^{55,56}

La búsqueda de nuevos marcadores es importante para mejorar el diagnóstico y la capacidad de predecir el pronóstico. Para determinar su potencial beneficio, las características de un biomarcador deben ser: reproducible, sensible, específico, una prueba costeable, que prediga el desenlace biológico y que su uso determine un mejor resultado clínico.

El entendimiento de las características biológicas y la subyacente relación molecular y patogénica, así como su interacción con factores ambientales y genéticos es fundamental en las neoplasias hematológicas. La conducción de un nuevo modelo de riesgo debe de utilizar características moleculares.⁴⁵ En tiempos recientes se incluyen como determinantes de riesgo la presencia o ausencia de marcadores celulares y citogenéticos, alguno de ellos NF- κ B, CXCR4, NYC.⁴⁵

CONCLUSIONES

La aplicación de tecnologías de secuenciación de nueva generación ofrece la oportunidad para la detección de nuevos biomarcadores moleculares implicados en los mecanismos fisiopatológicos de la linfomagénesis, que han permitido perfeccionar su clasificación, mejorar la precisión diagnóstica y establecer pronósticos de resultados de los pacientes. Un reto ante la emergencia de numerosos biomarcadores es seleccionar aquellos que pueden ser aplicables en la práctica clínica, elegir la tecnología adecuada para reproducirlos, validarlos, así como valorar costo efectividad. La interacción dinámica de los diferentes factores involucrados en el desarrollo, evolución y pronóstico de los linfomas, junto con la aplicación adecuada de biomarcadores útiles en el diagnóstico y tratamiento, facilitarán el cambio a una medicina personalizada en pacientes con linfoma.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.

2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021.
3. Luo J, Craver A, Bahl K, Stepniak L, Moore K, King J, et al. Etiology of non-Hodgkin lymphoma: A review from epidemiologic studies. *J Natl Cancer Cent*. 2022;2(4):226-234.
4. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2023*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2023.
5. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(5):531-544.
6. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):5.
7. Mafra A, Laversanne M, Gospodarowicz M, Klinger P, De Paula Silva N, Piñeros M, et al. Global patterns of non-Hodgkin lymphoma in 2020. *Int J Cancer*. 2022;151(9):1474-1481.
8. GLOBOCAN. Non-Hodgkin lymphoma. United States of America Statistics: World Health Organization; 2020.
9. Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. OMS; 2020 [updated 2020; cited 2021 12 December]. Available in: <http://gco.iarc.fr/today>
10. GLOBOCAN. Estimated number of prevalent cases in 2020, Mexico, both sexes, all ages. OMS; 2020.
11. Guía de Práctica Clínica. Linfomas no Hodgkin en el adulto. México: Secretaría de Salud; 2009. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/sg/css/GPC/SIDSS-GPC/docs/IMSS-174-09-ER.pdf>
12. Mariotto AB, Noone AM, Howlader N, Cho H, Keel GE, Garshell J, Woloshin S, et al. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(49):145-186.
13. Okuyama A, Shibata A, Nishimoto H. Critical points for interpreting patients' survival rate using cancer registries: a literature review. *J Epidemiol*. 2018;28(2):61-66.
14. Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, et al. SEER Cancer statistics review. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015. Available in: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016
15. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
16. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068.
17. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(1):5.
18. Munakata W, Terauchi T, Maruyama D, Nagai H. Revised staging system for malignant lymphoma based on the Lugano classification. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(10):895-900.
19. Hoppe R DV, Mauch P, Armitage J. Clinical evaluation and staging of Hodgkin lymphoma. In: Armitage J, Diehl V, Hoppe R, editor. *Hodgkin lymphoma*. 2nd ed. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 466.
20. Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin's disease. *Med Clin North Am*. 1966;50(6):1591-1610.
21. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1966;26(6):1063-1083.
22. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Ruben P. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res*. 1966;26:1311.
23. Peters MV. The need for a new clinical classification in Hodgkin's disease: keynote address. *Cancer Res*. 1971;31(11):1713-1722.
24. Musshoff K, Renemann H, Boutis L, Afkham J. Extranodal lymphogranulomatosis--diagnosis, therapy and prognosis in two different types of organ involvement. Contribution to the phase classification of Hodgkin's disease. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 1968;109(6):776-786.
25. Rosenberg SA, Kaplan HS. Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *Calif Med*. 1970;113(4):23-38.
26. Rosenberg SA, Boiron M, DeVita VT Jr, Johnson RE, Lee BJ, Ultmann JE, et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res*. 1971;31(11):1862-1863.
27. Tubiana M, Attié E, Flamant R, Gérard-Marchant R, Hayat M. Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1971;31(11):1801-1810.
28. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860-1861.
29. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-1636.
30. Hoppe R, Mauch P, Armitage J. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. In: Armitage J, Diehl V, Hoppe R, editor. *Hodgkin lymphoma*. 2nd ed. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 466.
31. Yıldız Celtek N, Suren M, Demir O, Okan I. Karnofsky performance scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients. *Turk J Med Sci*. 2019;49(3):894-898.
32. Ciampi A, Bush RS, Gospodarowicz M, Till JE. An approach to classifying prognostic factors related to survival experience for non-Hodgkin's lymphoma patients: based on a series of 982 patients: 1967-1975. *Cancer*. 1981;47(3):621-627.
33. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2003;362(9378):139-146.
34. Cowan RA, Jones M, Harris M, Steward WP, Radford JA, Wagstaff J, et al. Prognostic factors in high and intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 1989;59(2):276-282.
35. Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin AJ, Simon RM, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer*. 1982;50(12):2699-2707.
36. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin lymphoma. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2022.
37. Velasquez WS, Jagannath S, Tucker SL, Fuller LM, North LB, Redman JR, et al. Risk classification as the basis for clinical staging of diffuse large-cell lymphoma derived from 10-year survival data. *Blood*. 1989;74(2):551-557.
38. Swan F Jr, Velasquez WS, Tucker S, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, et al. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol*. 1989;7(10):1518-1527.
39. Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, Tilly H, Bosly A, Brousse N. LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 1989;7(8):1018-1026.
40. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-1265.
41. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular

- lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555-4562.
42. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;111(2):558-565.
43. Salek D, Vesela P, Boudova L, Janikova A, Kleiner P, Vokurka S, et al. Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma confirms prognostic relevance of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index and Ki-67 in the era of rituximab: long-term data from the Czech Lymphoma Project Database. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(4):802-810.
44. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-994.
45. Rubio-Jurado B, Sosa-Quintero LS, Carrasco-Martinez IL, Norato-Delgado A, Garcia-Luna E, Guzman-Silahua S, et al. New biomarkers in non-Hodgkin lymphoma and acute leukemias. *Adv Clin Chem.* 2020;96:19-53.
46. Purnamasidhi CAW, Suega K, Bakta IM. Association between lactate dehydrogenase levels to the response of non-Hodgkin lymphoma in elderly patients who treated with first-line chemotherapy in sanglah general hospital. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(12):1984-1986.
47. Üsküdar Teke H, Gündüz E, Akay OM, Bal C, Gülbaz Z. Are the high serum interleukin-6 and vascular endothelial growth factor levels useful prognostic markers in aggressive non-Hodgkin lymphoma patients? *Turk J Haematol.* 2015;32(1):21-28.
48. Jiang L, Li N. B-cell non-Hodgkin lymphoma: importance of angiogenesis and antiangiogenic therapy. *Angiogenesis.* 2020;23(4):515-529.
49. Duletic-Nacinovic A, Gacic V, Valkovic T, Lucin K, Fisic E, Zivic-Butorac M, et al. Concurrent elevations of VEGF, osteopontin and MCP-1 serum levels are independent predictors of survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Haematol.* 2016;136(1):52-61.
50. Li YL, Shi ZH, Wang X, Gu KS, Zhai ZM. Prognostic significance of monocyte chemoattractant protein-1 and CC chemokine receptor 2 in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2019;98(2):413-422.
51. Pamuk GE, Tozkir H, Uyanik MS, Gurkan H, Duymaz J, Pamuk ON. CXCL12 rs18011157 polymorphism in patients with non-Hodgkin's lymphoma: Is it associated with poor outcome? *J Cancer Res Ther.* 2018;14(5):1075-1078.
52. Ghedini GC, Ronca R, Presta M, Giacomini A. Future applications of FGF/FGFR inhibitors in cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(9):861-872.
53. Gao L, Feng Z, Li Q, Li L, Chen L, Xiao T. Fibroblast growth factor receptor 4 polymorphism is associated with increased risk and poor prognosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Tumour Biol.* 2014;35(4):2997-3002.
54. Wimmer E, Ihrler S, Gires O, Streit S, Issing W, Bergmann C. Fibroblast growth factor receptor 4 single nucleotide polymorphism Gly388Arg in head and neck carcinomas. *World J Clin Oncol.* 2019;10(3):136-148.
55. Yu DD, Liu HL, Bai YL, Wu B, Chen WH, Ren JH, et al. Correlation between increased circulating endothelial progenitor cells and stage of non-Hodgkin lymphoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013;33(2):284-287.
56. Annese T, Tamma R, Ribatti D. Endothelial progenitor cells from bench to antitumor therapy and diagnostic imaging. In: Haider KH, editor. *Handbook of stem cell therapy.* Singapore: Springer Singapore; 2022. pp. 1-31.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: los autores no recibieron financiación extrainstitucional.

Correspondencia:

Dr. en C. Arnulfo Hernán Nava-Zavala

E-mail: navazava@yahoo.com.mx