

# La clasificación de los linfomas: un anticipo de la taxonomía del cáncer en el siglo XXI

M. M. Morente y M. A. Piris

Programa de Patología Molecular. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.

Pocas áreas de la Oncología han sido testigos de una taxonomía tan controvertida como la que ha protagonizado el estudio de los procesos linfoproliferativos a lo largo del siglo XX. Durante ese período han coexistido, y frecuentemente competido, distintas concepciones taxonómicas, siendo una fuente de frustración y controversia para clínicos, patólogos e investigadores básicos, alcanzando en algunos momentos estas diferencias situaciones próximas al ridículo.

En el fondo del problema existía una disparidad en la interpretación del fenómeno oncológico como tal. En cualquier caso, siempre ha estado claro el objetivo final, la mejor asistencia al enfermo, pero no cuál debía ser el mejor eje conductor del conocimiento y la investigación de estos procesos: aspectos clínicos, citogenéticos, bioquímicos, inmunohistoquímicos, histopatológicos, etc.

Junto a esta realidad es necesario resaltar el dinamismo del que ha hecho gala la comunidad científica directamente implicada en el tema, de forma que difícilmente se encontrarán áreas del conocimiento biomédico donde se hayan ido aplicando con la misma velocidad y de forma directamente orientada a la clínica, los diferentes avances que iba ofreciendo el desarrollo biotecnológico.

Fruto de esta actitud dinámica y abierta fue la publicación en otoño de 1994 en la revista *Blood* de la Clasificación REAL de Linfomas propuesta por el *International Lymphoma Study Group*, un grupo de expertos en linfomas de Europa, Estados Unidos y Asia. Esta clasificación, lejos de anteriores propuestas centradas en aspectos parciales del fenómeno oncológico linfoidal, está basada en la integración de información clínica, morfológica, fenotípica y citogenética acumulada durante décadas. Con ello, esta propuesta venía a asumir dos de los puntos fundamentales que ha de caracterizar cualquier intento taxonómico realmente válido: partir de un consenso que permita la fácil intercomunicación entre la comunidad científica y estar basada en lo que en realidad es básico en el fenómeno a estudiar, no simplemente aspectos parciales y aislados.

Pero aún faltaba un requisito fundamental, como es la validación en la clínica diaria. En el momento actual, casi 10 años después de su publicación, la aceptación de esta clasificación es universal en los países científicamente desarrollados, habiéndose visto facilitado este proceso por un buen número de trabajos

Correspondencia: M. M. Morente.  
Melchor Fernández Almagro, 3.  
28029 Madrid.

Correo electrónico: mmorente@cnio.es

Aceptado para su publicación el 3 de abril de 2003.

TABLA 1

## Clasificación de la Organización Mundial de la Salud, 2001

### Linfomas de células B

#### Células precursoras

Linfoma/leucemia linfoblástico B

#### Células maduras

Leucemia linfocítica crónica B / linfoma de linfocitos pequeños

Leucemia prolinfocítica B

Linfoma B esplénico de la zona marginal ( $\pm$  linfocitos vellosos)

Leucemia de células peludas

Linfoma linfoplasmacítico

Linfoma de células del manto

Linfoma folicular

Linfoma B de la zona marginal, del tejido linfoide asociado a mucosas

Linfoma ganglionar de la zona marginal

Linfoma B difuso células grandes

No especificado

Linfoma B de células grandes mediastínico

Linfoma B de células grandes intravascular

Linfoma primario de efusiones

Linfoma de Burkitt

Granulomatosis linfomatoides

Neoplasias de plasmáticas

Mieloma múltiple

Plasmocitoma

Gammaglobulina monoclonal de significado incierto

Enfermedades por depósito de inmunoglobulina

Amiloidosis y otras

### Linfomas de células T

#### Células precursoras

Linfoma/leucemia linfoblástico T

#### Células maduras

Leucemia prolinfocítica T

Leucemia de células T grandes granulares

Leucemia agresiva de células NK

Linfoma extraganglionar NK/T, tipo nasal

Micosis fungoide/síndrome de Sezary

Desórdenes linfoproliferativos cutáneos de células CD30

Linfoma anaplásico primario cutáneo

Papulosis linfomatoides

Linfoma T cutáneo primario de células grandes anaplásico

Linfoma T subcutáneo tipo-paniculítico

Linfoma T hepatoesplénico

Linfoma T intestinal, tipo asociado a enteropatía

Linfoma blástico de células NK

Linfoma T angioimmunoblastico

Linfoma T periférico no especificado

Linfoma/leucemia T del adulto (HTLV-1+)

Linfoma anaplásico de célula grande, sistémico

### Linfoma de Hodgkin (enfermedad de Hodgkin)

#### Predominio linfocítico, nodular

#### Hodgkin, clásico

Esclerosis nodular

Rico en linfocitos

Celularidad mixta

Pobre en linfocitos

### Desórdenes linfoproliferativos asociados con inmunodeficiencia

Linfoma primario de efusiones

Linfoma plasmablastico de cavidad oral y tubo digestivo

Desorden linfoproliferativo polimorfo postrasplante

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lión: IARC Press, 2001. NK: natural killer.

que demuestran su reproducibilidad y hacen manifiesto su trascendente valor clínico.

En el momento actual conocemos que, usando información clínica, morfológica y fenotípica, la reproducibilidad entre diferentes patólogos está por encima del 80% para la mayoría de los tipos comunes de linfomas. Además, se ha podido demostrar mediante el análisis de los rasgos clínicos de largas series de pacientes que cada tipo mayor de linfoma definido en la REAL tiene una presentación clínica y respuesta al tratamiento diferenciada, con variables pronósticas independientes, y es eventualmente candidato a terapias dirigidas específicamente.

La Clasificación REAL no representó conocimiento nuevo, sino que reconoció la existencia de un consenso acerca de las características fundamentales de las enfermedades linfoproliferativas más comunes, consenso que se ha prolongado en el tiempo hasta dar como resultado la Clasificación de la OMS, publicada en otoño de 2001, donde se incluyen también los procesos eminentemente leucémicos. De esta forma, las características de consenso, base científica idónea y validez clínica se extienden a todos los procesos oncológicos de origen hematopoyético.

En el campo concreto de los linfomas, esta clasificación (**tabla 1**) presta mayor relevancia que en el pasado a la presencia de alteraciones moleculares características de enfermedades concretas, y en cambio presta menor atención a variaciones citológicas sutiles, difícilmente reproducibles, o al comportamiento clínico particular de cada paciente, condicionado muy frecuentemente por un gran número de variables ajenas al proceso oncológico en sí.

La integración de datos genéticos y moleculares ha permitido validar muchas de las entidades propuestas y al mismo tiempo matizar algunos aspectos, reconociendo también el valor práctico y potencial de marcadores moleculares para prever la conducta clínica y respuesta al tratamiento de las neoplasias hematológicas.

Es en este sentido que la actual clasificación puede ser considerada como un prototípico de la nueva taxonomía de las neoplasias que se está desarrollando sobre la base del actual desarrollo biotecnológico, y más concretamente de las técnicas de Patología Molecular. Gracias a dichas técnicas, y muy especialmente a aquellas que permiten un análisis masivo de la expre-

sión de genes y proteínas, es posible delimitar, con una precisión previamente inaccesible, nuevas entidades, grupos pronósticos, aspectos de farmacoresistencia y nuevas dianas terapéuticas. El valor potencial de estos marcadores moleculares modificará a medio plazo nuestra forma de estudiar y tratar los linfomas y leucemias.

Eventualmente esta clasificación de la OMS será actualizada, recogiendo las aportaciones y los acuerdos de la comunidad científica y los progresos que se generen en el futuro en diagnóstico y tratamiento de linfomas y leucemias. Pero además esta forma de abordar el fenómeno oncológico se irá extendiendo paulatinamente, como ya de hecho está ocurriendo, a otras áreas de la Oncología, sobre el convencimiento de que el conocimiento más preciso de las bases moleculares del cáncer nos brinda oportunidades para mejorar en su diagnóstico y terapia.

Finalmente, esta clasificación deberá trasladarse a la cama del paciente, permitiendo un tratamiento individualizado de cada enfermo, así como el desarrollo de nuevos fármacos basados en los conocimientos que ahora estamos adquiriendo.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 1998;16:2780-95.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Müller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: a progress report. *Am J Clin Pathol* 1999;111(Suppl 1): S8-12.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours: tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Lión: IARC Press; 2001.
- Melnyk A, Rodríguez A, Pugh WC, Cabanillas F. Evaluation of the revised European lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:4514-20.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the international Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-18.
- Tracey L, Villuendas R, Ortiz P, Dopazo A, Spiteri I, Lombardia L, et al. Identification of genes involved in resistance to interferon-alpha in cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2002;161:1825-37.
- Yeoh EJ, Ross ME, Shurteff SA, Williams WK, Patel D, Mahjouz R, et al. Classification subtype discovery, and prediction of outcome in paediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002;1:133-43.