

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
ESCUELA DE BIOANALISIS

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCION DEL TÍTULO DE
HISTOCITÓLOGO

**“UTILIDAD DE LA EXPRESIÓN DEL MARCADOR INMUNOHISTOQUIMICO
ALK EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN”**

Daniela Carolina Argudo Martínez

Mcs. Nora Ximena Albornoz Garzón

QUITO, 2016

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **DANIELA CAROLINA ARGUDO MARTINEZ**, C.I. 1720549615, autora del trabajo de graduación titulado **“UTILIDAD DE LA EXPRESIÓN DEL MARCADOR INMUNOHISTOQUIMICO ALK EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN”**, previa a la obtención del grado académico de **HISTOCITOLOGA** en la Escuela de Bioanálisis.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 17 de mayo de 2016



Daniela Carolina Argudo Martínez

C.I. 1720549615

Contenido

Portada	i
Declaración y autorización	ii
Resumen	iv
Abstract	iv
1. Introducción	1
2. Desarrollo	2
2.1. Antecedentes históricos	2
2.2. Clasificación.....	4
2.3. Linfoma No Hodgkin.	5
2.4. Marcadores tumorales	7
2.5. ALK, su participación en la patogénesis y tratamiento del cáncer	8
2.6. ALK, su desempeño en tumores específicos.....	9
2.6.1. Neuroblastoma	10
2.6.2. Tumores inflamatorios miofibroblásticos (IMT)	10
2.6.3. Rabdomiosarcoma.....	11
2.6.4. Tumor no microcítico de pulmón (NSCLC)	11
2.6.5. Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)	11
2.6.6. Otros tipos de Linfoma No Hodgkin.....	14
2.7. ALK, valor pronostico y terapéutico.....	16
3. Conclusiones	19
4. Recomendaciones	20
5. Bibliografía	21
6. Anexos	24

Resumen:

Los linfomas constituyen un grupo heterogéneo de entidades linfoproliferativas con diversos patrones de comportamiento clínico, biológico y de respuesta al tratamiento. La incidencia y prevalencia de esta enfermedad en el Ecuador representa el 10% de los diagnósticos de todos los tipos de cáncer en general, (Cueva & Yépez, 2014) con un aumento anual significativo. En la ciudad de Quito representa el tercer lugar en hombres y el quinto en mujeres reportándose 334 nuevos casos cada año. El linfoma anaplásico de células grandes es el subtipo reportado más frecuentemente. El presente estudio es un análisis bibliográfico de artículos de actualidad con el objetivo de determinar la utilidad del marcador inmunohistoquímico ALK en los linfomas No Hodgkin por su alta incidencia y prevalencia en el Ecuador.

Un aspecto importante para determinar el pronóstico y tratamiento de estas entidades, radica en establecer adecuadamente el diagnóstico certero y estadio de la enfermedad. Los avances terapéuticos recientes con la introducción de anticuerpos monoclonales a la quimioterapia estándar, han dado un giro importante en ambos aspectos logrando que un gran número de linfomas sean curables y ofreciendo largos periodos de supervivencia libres de la enfermedad con buena calidad de vida. El marcador ALK descubierto por Morris en 1994 ha resultado para la comunidad científica una diana terapéutica de extraordinarios resultados. (Mino, 2012) La identificación de esta proteína en pacientes que padecen Linfoma, no solo es de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial entre una variedad y otra, sino que su positividad ofrece un mejor pronóstico y cuenta con un valor predictivo específico para la respuesta antitumoral ante terapias particularizadas.

Abstract:

Lymphomas are heterogeneous groups of lymphoproliferative entities with different patterns of clinical behavior, biological and response to treatment. The incidence and prevalence of this disease in Ecuador represents 10% of all cancers diagnosed in general, with a significant annual increase. Specifically in Quito it represents the third place in men and the fifth in women being reported 334 new cases each year; being anaplastic large cell lymphoma subtype the most frequently reported. This current study is a bibliographic analysis based in scientific articles with the main objective of determine the utility of the immunohistochemical marker ALK in Non Hodgkin Lymphomas based in its incidence and prevalence in Ecuador.

One aspect of fundamental importance to determine accurately prognosis and treatment of these entities lies in adequately establish the accurate diagnosis and stage of disease. Recent therapeutic advances with the introduction of monoclonal antibody to standard chemotherapy, have taken an important turn in both areas achieving a large number of lymphomas are curable and offering longer periods of disease-free survival with good quality of life. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), which since its discovery in 1994 by Morris proved to the scientific community a therapeutic target of extraordinary results. The identification of this protein in patients with lymphoma is not only useful for differential diagnosis between one variety and another, but their positivity offers a better prognosis and has a predictive value for specific antitumor response particularized therapies

1. Introducción:

Los Linfomas son neoplasias del Sistema Linfoide clasificadas según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en dos grupos: Linfomas Hodgkin y Linfomas No Hodgkin. En nuestro medio se registra una incidencia del 82% correspondiente de manera exclusiva al tipo No Hodgkin, dentro del cual el de mayor frecuencia es el Linfoma Anaplásico de Células Grandes con el 49% (Cueva & Yépez, 2014).

Un aspecto importante para determinar certeramente el pronóstico y tratamiento de los linfomas es establecer adecuadamente el diagnóstico certero y estadio de la enfermedad (Bacallao, 2013). Los avances terapéuticos recientes con la introducción de anticuerpos monoclonales a la quimioterapia estándar han dado un giro importante en el diagnóstico y en el estadio de la enfermedad logrando que un gran número de linfomas sean curables y ofreciendo largos periodos de sobrevida libres de la enfermedad y con buena calidad de vida. La Kinasa de Linfoma anaplásico (ALK) desde su descubrimiento por Morris en 1994 ha tomado protagonismo en la comunidad científica, siendo tanto un factor diagnóstico como una diana terapéutica con excelentes (Lovisa, 2015).

La identificación de la proteína ALK en pacientes que padecen Linfoma, no solo es de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial entre una variedad y otra. Su positividad también es señal de un mejor pronóstico para el paciente y tiene un valor predictivo específico para la respuesta antitumoral frente a tratamientos específicos (Smith *et al*, 2014). Estos aspectos abren la puerta a un camino con muchos conocimientos ya investigados y desarrollados pero sobre todo a una amplia gama de posibilidades aun no investigadas con el potencial de cambiar algunas perspectivas de los procesos neoplásicos con el principal objetivo de alargar la esperanza de vida de los pacientes con cáncer y lograr la remisión total de esta enfermedad.

El marcador inmunohistoquímico ALK se usa principalmente con el objetivo de facilitar el diagnóstico del linfoma indiferenciado, el cual es muy complicado en el tratamiento y seguimiento. Por esto el propósito de esta monografía es abordar todo lo relacionado a la

importancia de la determinación del marcador inmunohistoquímico ALK en los pacientes con Linfomas No Hodgkin.

2. Desarrollo:

2.1. Antecedentes históricos

El linfoma es un tipo de enfermedad proliferativa que se produce en el sistema linfático (ganglios, linfa, vasos linfáticos, bazo, amígdalas, timo, médula ósea, etc.). Puede estar presente en varias localizaciones con implicación de los órganos linfáticos mencionados y raramente en otras localizaciones orgánicas (Provencio, 2015).

En el año 1832 Thomas Hodgkin hizo la descripción de las características anatómicas y clínicas de pacientes con tumores en ganglios linfáticos y bazo (González, 2006). Después de este hecho histórico se han hecho varias investigaciones con el objetivo de definir y clasificar mejor a los linfomas. Otros acontecimientos que han marcado historia sucedieron en 1858 y 1863, años en los que Virchow realizó la diferenciación entre los términos linfoma y linfosarcoma. Siendo el linfosarcoma específico para neoplasias primarias de ganglios linfáticos, bazo y médula ósea. El siguiente término que fue utilizado para las neoplasias en estas localizaciones fue el de linfoma maligno, introducido por Billroth en 1871 (Gómez-de-León, 2010).

La diferenciación de los linfomas malignos se logró gracias al descubrimiento de la célula Reed Stenberg, la cual es signo patognómico del linfoma de Hodgkin. Este descubrimiento del siglo XX permitió realizar la diferenciación en las dos categorías de linfomas que hoy conocemos, Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin (Bonadonna, 2001).

La clasificación de los linfomas No Hodgkin tomando en cuenta el patrón de distribución celular, las características citológicas y el grado de diferenciación, fue realizada inicialmente por Henry Rappaport (Ortiz-Hidalgo, 2013). Luego con el desarrollo de la inmunología se dio paso a nuevas clasificaciones como las de Lukes-Collins y de Kiel las cuales están basadas en que tanto los linfocitos T como B pueden verse afectados en los linfomas (Niermann & Schulze, 2013).

En 1971 ANN ARBOR ofrece un sistema de estadificación clínica estandarizada, la cual es de mucha ayuda para la planificación terapéutica de los pacientes con LNH, así como para establecer el pronóstico, tiene en cuenta aspectos como la extensión anatómica de la enfermedad y la presencia o no de síntomas como fiebre, fatiga y pérdida de peso que pueden ensombrecer el pronóstico. Además factores como la edad, sitios extraganglionares y clasificación funcional conforman el Índice Pronóstico Internacional, una herramienta más certera de evaluación pronóstica (Guerra-Soto, 2013).

La existencia de la variedad de clasificaciones dio lugar a varias discrepancias entre clínicos y patólogos, a pesar de todos los avances y consensos que se habían dado, la terminología y conceptualización aun no quedaban claras. Este hecho dio lugar a una clasificación que reunía aspectos tanto histológicos como clínicos y pronósticos, y excluía datos inmunológicos. Los LNH fueron divididos en linfomas de bajo, intermedio y elevado grado de malignidad, incluyendo sus subgrupos, todo esto gracias a un grupo de expertos reunidos por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (Tomislav, 2015).

Toda esta concatenación de hechos ha dado lugar a las dos últimas clasificaciones conocidas de la enfermedad: la clasificación R.E.A.L. (Revised European American Classification of Lymphomas) propuesta en 1994 por un grupo de expertos europeos, estadounidenses y asiáticos; y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO). La clasificación R.E.A.L. está basada en información clínica, morfológica y fenotípica, su aceptación ha sido facilitada por diversos estudios que han demostrado su reproducibilidad y hecho énfasis en su significado clínico. En esta clasificación cada tipo tumoral definido tiene una presentación clínica y una respuesta al tratamiento diferenciada con variables pronósticas independientes, y variantes terapéuticas dirigidas específicamente (Campo *et al*, 2011).

La clasificación WHO propuesta por la OMS no es más que la prolongación y reedición del consenso logrado con su antecesora la clasificación R.E.A.L., esta fue llevada a cabo por las sociedades americana y europea de hematopatología con la participación adicional de numerosos hematólogos y oncólogos de todo el mundo. En ella se encuentran incluidas las leucemias no linfoides, lo que logra extender el consenso a todo el campo de los tumores hematopoyéticos. Adicionalmente esta clasificación es más simple y practica ya que no hace diferenciación por variaciones de agresividad o grado histológico, sino solamente

enfermedades con rasgos característicos. La clasificación WHO supero a las demás dándole prioridad al estado de diferenciación celular del tumor y agrupando las neoplasias según criterios morfológicos, histológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos, moleculares y clínicos. Siendo la clasificación preferida y vigente a nivel mundial (Harris *et al*, 2000).

2.2. Clasificación Linfomas.

La última y más reconocida clasificación para los linfomas es la actualización del 2008 de la WHO (Organización Mundial de la Salud), Es la más aceptada por su relevancia clínica y su reproducibilidad, lo cual permite un mayor entendimiento entre patólogos y oncólogos mejorando el tratamiento de este tipo de enfermedades (Campo *et al*, 2011).

Esta clasificación prioriza el estado de diferenciación celular del tumor agrupando las neoplasias según criterios morfológicos, histológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos, moleculares y clínicos (Tomislav, 2015).

La principal clasificación se detalla en la TABLA 1 a continuación, teniendo cada una de las categorías varios subtipos (ANEXO 1).

Tabla 1. Clasificación General neoplasias linfoides según la Organización Mundial de la Salud.

Linfoma Hodgkin	Linfoma No Hodgkin
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Hodgkin de predominancia nodular linfocítica. • Linfoma Hodgkin clásico. • Linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular. • Linfoma Hodgkin de celularidad mixta. • Linfoma Hodgkin de abundancia de linfocitos. • Linfoma Hodgkin de depleción linfocitaria. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias de células B maduras. • Neoplasias de células precursoras. • Neoplasias de células NK y células T maduras. • Neoplasias de células dendríticas e histiocíticas. • Desordenes linfoproliferativos post trasplante.

Nota: Recuperado de (Campo *et al*, 2011).

2.3. Linfoma No Hodgkin.

El Linfoma No Hodgkin (LNH), es una enfermedad linfoproliferativa que puede presentar diferentes modelos de comportamiento y diferentes respuestas a los tratamientos, por esto se considera una enfermedad heterogénea. Se origina principalmente en los tejidos linfoides, sin embargo presenta una rápida diseminación extraganglionar y a otros órganos. El pronóstico y tipo de tratamiento dependen tanto de la variedad histológica como del estadio en el que se realice el diagnóstico (Guerra-Soto, 2013).

Los linfomas pueden afectar tanto la línea celular T como a la B, siendo la de la línea celular B la más frecuente, ya que su frecuencia alcanza el 30% de los procesos linfoproliferativos diagnosticados como malignos (Provencio, 2012). Por esta razón se le dedicara un espacio independiente dentro de este trabajo.

Las causas del Linfoma No Hodgkin son desconocidas en la mayoría de los pacientes, aunque entre los grupos más vulnerables se encuentran aquellos pacientes que sufren inmunodepresión, o que han sido sometidos a trasplantes de órganos. En ciertas ocasiones se los ha relacionado con agentes infecciosos como Epstein Barr (EBV), el virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV), el *Helicobacter Pylori*, la Hepatitis B y C. Existen muchas teorías sobre esta relación, sin embargo la más aceptada es la que se relaciona con la estimulación continua de células de la línea B (Falini et al, 1999).

Según Kalinka-Warzocha en 2015, las infecciones de hepatitis B y C presentes en los pacientes pueden aumentar las posibilidades de presentar LNH y pueden ser causantes de un peor pronóstico aumentando el riesgo y la morbilidad. El curso clínico de los LNH en pacientes con el virus de la Hepatitis B o C, varía según la población, sin embargo suelen presentarse reactivaciones del virus cuando el paciente está en ciclos de quimioterapia en especial por la inmunodepresión que se da, cuando la inmunosupresión es muy alta es más probable que se de esta reactivación ya que permite la replicación del virus a nivel hepático. También menciona que en pacientes infectados con HIV las complicaciones aumentan cuando se da un bajo conteo de CD4. Por esto las terapias contra el cáncer en este tipo de pacientes deben ser evaluadas con anterioridad. Está recomendado que en aquellos pacientes sin contacto previo con el virus de la hepatitis se considere una inmunización previa a la quimioterapia para evitar complicaciones que ensombrezcan el pronóstico, en los pacientes

con HIV se recomienda realizar la quimioterapia sin interrumpir el tratamiento antirretroviral evitando así complicaciones (Kalinka-Warzocho, 2015).

En la génesis del LNH también intervienen otros factores como los hereditarios y la edad superior a los 50 años. La evolución puede variar desde un proceso lento y prolongado, hasta uno sumamente rápido y devastador (Sierra, 2012).

Las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes varían en dependencia de la localización que presente el LNH, este podría ser nodal o extranodal. Las manifestaciones que se presentan comúnmente varían entre fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, fatiga, prurito, dolor local y tumefacción (Soutou, 2013). De manera menos frecuentes se pueden presentar linfadenopatías múltiples, indoloras, de consistencia semi-dura. Sin embargo en casos excepcionales se puede presentar la enfermedad asintomática (Pilleux, 2010).

El diagnóstico del Linfoma No Hodgkin requiere de equipos médicos multidisciplinarios y revisiones periódicas, para ir de la mano con los avances científicos. El estadio y el diagnóstico certero del LNH dependen de una amplia gama de estudios tanto de laboratorio como de imagen. Estos estudios van desde los procedimientos más simples como exámenes de sangre y biopsias, hasta estudios biomoleculares de alto impacto (Zapater, 2010).

Dentro de la amplia gama de estudios que existen para el LNH, existen estudios llamados indispensables que se realizan en todos los pacientes sin importar el tipo de linfoma del que se esté sospechando, estos exámenes son: hemograma con índices corpusculares, enzimograma hepático, LDH, VES, PEF, creatinina, ionograma, uricemia, glicemia, serología para VIH, Epstein Barr, Hepatitis B y C, biopsia de ganglio y medula ósea con inmunohistoquímica, radiografía, ecografía, TAC de tórax, abdomen y pelvis, valoración cardio vascular, etc. Por otro lado los estudios opcionales dependerán del perfil clínico del paciente y del tipo de LNH que se sospeche, entre estos están estudios digestivos, punción lumbar, Neta 2 microglobulina, centellograma óseo, RM, biopsias con inmunofenotipo y panel de biomarcadores. El panel de biomarcadores ha dado muy buenos resultados aplicándolo para pronóstico y tratamiento (Candelaria, 2013).

El pronóstico de los Linfomas No Hodgkin se puede definir por muchos factores que varían dependiendo el autor, según Zackheim y Kim los principales factores son enfermedad

cutánea, ganglionar clínica o histológica, visceral y sanguínea. Para otros el factor principal y más importante es la afectación histológica. Sin embargo se siguen realizando investigaciones de otros parámetros como bioquímicos, fenotípicos e inmunohistoquímicos que pueden ayudar con la predicción del pronóstico del LNH (Moreno-Ramírez *et al*, 2003).

El pronóstico también puede depender de otros tipos de factores como: El estadio clínico en el que se realizó el diagnóstico, siendo mejor pronóstico el realizarlos en los primeros estadios clínicos (I y II). La edad, ya que generalmente el pronóstico es peor en pacientes sobre los 60 años. Cuando el pronóstico es positivo puede haber una supervivencia aproximada de 10 años e incluso una remisión total de la enfermedad en aproximadamente 30% de los casos. Cuando el pronóstico no es tan favorable puede darse una supervivencia de 5 años en aproximadamente el 50% de los casos, sin embargo pueden ocurrir recaídas en los primeros dos años posteriores al tratamiento (Guevara *et al.*, 2014).

2.4.Marcadores tumorales

Cuando nos referimos a marcadores tumorales hablamos de moléculas que pueden alterarse como consecuencia de varios procesos biológicos que podrían ser condiciones pre neoplásicas o neoplásicas propiamente. Su naturaleza puede ser muy variable ya que incluyen desde ARN hasta proteínas o anticuerpos, su origen generalmente es el tumor propiamente dicho. Estos marcadores se pueden detectar con varios procesos de laboratorio y en varios tipos de muestra que pueden ser entre otras, sangre, fluidos orgánicos, muestras citológicas y tejidos. Y detectables mediante exámenes de laboratorio en muestras de sangre, fluidos orgánicos o tejidos (Duffy, 2012).

Los marcadores tumorales y su uso en el diagnóstico y pronóstico en enfermedades neoplásicas se consideran relativamente nuevos ya que su uso no fue estandarizado hasta el siglo XIX. La primera vez que se mencionaron fue cuando se encontró una proteína en la orina acidificada en un paciente enfermo con mieloma múltiple. A partir de esta observación científica otros estudios aportaron con el descubrimiento de otros marcadores de diferentes naturalezas, por ejemplo hormonales, como la gonadotropina coriónica, enzimáticas como la fosfatasa alcalina, proteínicas como la alfafetoproteína. Se observó también que estas variaban cuantitativamente o cualitativamente con la presencia de enfermedades (Cruz *et al*, 2008).

Con el descubrimiento del radioinmunoanálisis y los anticuerpos monoclonales se empezaron a identificar varios marcadores tumorales como el antígeno 125(CA 125) para el cáncer de ovario, el antígeno 15-3(CA15-3) para el cáncer de mama y el antígeno 19-9(CA 19-9) para el cáncer de estómago. Entre los años de 1970 y 1980 se describieron nuevos conceptos de los marcadores por ejemplo los de oncogén, genes supresores y otras alteraciones cromosómicas. Luego de estos hechos se desarrollaron nuevas tecnologías como de microarray, espectrometría de masa, redes neurales, análisis multiparamétricos y bioinformática para su identificación (Maya, 2010).

Los marcadores tumorales presentan muchas ventajas en el manejo, diagnóstico diferencial, pronóstico, estadificación, tipificación y tratamiento para pacientes con cáncer. Son muy versátiles en su uso, tienen un valor predictivo positivo y negativo altos, en general es una prueba de costo medio y tiene limitaciones claras, además su valor clínico esta validado con estudios prospectivos. Para el pronóstico y la predicción, los marcadores deben ser utilizados cuando el diagnóstico ya está establecido pero antes de iniciar el tratamiento para que este sea más preciso y específico. Como desventajas presenta falta de sensibilidad en el cáncer invasivo en etapas tempranas, ya que la producción de marcadores tumorales varía en cada paciente y tipo de tumor por lo cual no se puede emitir un diagnóstico definitivo solo con los niveles de los marcadores tumorales, el diagnóstico definitivo requiere tanto el estudio citológico como el histológico (Duffy, 2012).

Finalmente una de las utilidades más importantes de los marcadores tumorales es el seguimiento a los pacientes, ya que dan la posibilidad de evaluar el tratamiento indicado en cada paciente, y el curso natural de la enfermedad en los pacientes no tratados (Maya, 2010).

2.5. ALK, su participación en la patogénesis y tratamiento del cáncer

El gen ALK está localizado en el cromosoma 2p23 y en condiciones normales participa en el desarrollo del sistema nervioso del embrión, sin embargo en pacientes adultos se presenta escasamente y de manera puntual. Es una tirosina quinasa receptora perteneciente a la superfamilia de receptores de insulina. Como marcador inmunohistoquímico conocido como ALK o también como quinasa del linfoma anaplásico. En condiciones anormales se presenta en varios procesos neoplásicos lo cual lo convierte en un marcador relevante para muchas enfermedades, en 1994 se la identificó como producto del reordenamiento cromosómico

recurrente t (2; 5) (p23; q35) en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) (Roma *et al*, 2012).

La proteína ALK producida por este reordenamiento consistía en la porción N-terminal de la nucleofosmina (NPM) fusionada con el dominio citoplasmático de una tirosina quinasa. El gen de ALK fue clonado en ratones y humanos en 1997 presentando características clásicas de un receptor tirosina quinasa (Provencio, 2012).

Diversos estudios han identificado otros mecanismos en los que participa ALK, como mutaciones, amplificaciones, sobreexpresiones, translocaciones y otros reordenamientos estructurales. Estos mecanismos activan la expresión aberrante de la proteína y amplían su participación en diferentes tipos de neoplasias, como rhabdomyosarcoma, glioblastoma, melanoma, neuroblastoma, tumor no microcítico de pulmón y algunas variantes del linfoma No Hodgkin (Ardini, 2010).

El papel de esta proteína en las enfermedades neoplásicas ha hecho que sea de importancia tanto en la señalización encaminada a establecer el diagnóstico diferencial en los diferentes tipos de neoplasias como en la búsqueda de nuevos y más efectivos medicamentos para el control y tratamiento de las neoplasias en las que participa, aprovechando su potencial transformador en tres vías fundamentales (JAK-STAT3, PI3K-AKT y RAS-MAPK), las cuales están implicadas en la supervivencia y proliferación celular. Más específicamente estas participan en la transformación de la fusión NPM-ALK en el linfoma anaplásico de células grandes, por lo que los tratamientos se enfocan en esta participación y en la inhibición selectiva de ALK, lo cual permite tener control en el crecimiento celular y en la resistencia a la inducción de apoptosis en células ALK positivas (Minoo, 2012).

2.6. ALK, su desempeño en tumores específicos.

La identificación de ALK como oncogén ha sido realizada en varios tipos de cáncer, con diferentes tipos de rearrreglos en cada uno, existen estudios que presentan evidencia preclínica de que ALK participa en el proceso de oncogénesis de varias enfermedades proliferativas, por lo cual es relevante mencionar estas enfermedades en las que la expresión del marcador ALK también sería de utilidad diagnóstica y terapéutica (Ardini, 2010).

2.6.1. Neuroblastoma

El neuroblastoma es una neoplasia maligna muy frecuente en el primer año de vida, generalmente se origina en la cresta neural que dará origen al sistema nervioso simpático adrenal, suele ser esporádico pero en ocasiones se observa una herencia autosómica dominante relacionada con ALK. El neuroblastoma tiene un desarrollo bastante impredecible ya que puede presentar desde una regresión espontánea hasta recaídas muy agresivas (Greengard, 2015).

La participación de ALK en la tumorigénesis del neuroblastoma fue descrita por Lamant, gracias al hallazgo de mutaciones y amplificaciones de ALK en líneas celulares de pacientes con neuroblastoma, asociando su presencia a un peor pronóstico (Bourdeaut, 2012). Esta relación se comprobó con el uso de inhibidores de ALK y el derribo selectivo de ALK mRNA en líneas celulares derivadas del neuroblastoma, lo cual comprobó que ALK es de gran importancia en el manejo y tratamiento de esta neoplasia maligna (Piqueras, 2012).

2.6.2. Tumores inflamatorios miofibroblásticos (IMT)

Los tumores inflamatorios miofibroblásticos son tumores raros de origen mesénquimal y compuestos de células fusiformes neoplásicas con infiltrado inflamatorio reactivo de linfocitos y células plasmáticas. Pueden desarrollarse a lo largo de toda la vida sin embargo tienen una clara predilección por hacerlo en niños y adolescentes, localizándose más frecuentemente en la región abdominopélvica, retroperitoneal y pulmonar. La presencia de reordenamientos cromosómicos que involucran al gen ALK han sido bien documentados en este tipo de neoplasia (Mino, 2012).

ALK se ha identificado en el 50% de los pacientes con tumores inflamatorios miofibroblásticos que en su mayoría se presentaron con un reordenamiento del brazo corto del cromosoma 2, generalmente relacionado con otras proteínas como TPM3 (1p23), TPM4 (19p13), ATIC (2q35), CLTC (17q23), CARS (11p15), RANBP2 (2q13) y SEC31L1 (4q21), también se ha observado la presencia de translocaciones como TPM3-ALK, ATIC-ALK y CLTC-ALK las cuales son compartidas con las neoplasias linfoides, lo cual demuestra la relevancia de ALK (Roma *et al*, 2012).

Estas expresiones ALK son identificadas de manera general en los pacientes más jóvenes y se correlaciona más con la recurrencia local que en la formación metastásica. La OMS clasifica

a los IMT como tumores de potencial biológico intermedio, teniendo en cuenta su tendencia a la recurrencia local y un riesgo bastante menor en lesiones metastásicas. Las tasas de recurrencia varían de acuerdo a la localización del tumor. Diversos estudios concluyen que los pacientes con ALK positivo presentan un menor riesgo de lesiones metastásicas, lo cual demuestra un mejor pronóstico, sin embargo no se ha demostrado que la presencia o ausencia de ALK tenga alguna relevancia en recurrencias locales. En lo que respecta al diagnóstico diferencial de estas enfermedades, ALK puede ser de gran ayuda ya que su presencia descarta la posibilidad de pseudotumores inflamatorios (Ardini, 2010).

2.6.3. Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma o RMS es un tipo de sarcoma de partes blandas común durante la infancia, puede ser alveolar (ARMS) o embrionario (ERMS). El subtipo embrionario se puede relacionar con ALK por la presencia de las translocaciones específicas t (2; 13) (q35; q14) y t (1; 13) (p36; q14). Estas translocaciones involucran los genes PAX3, PAX7 y ALK localizados en los cromosomas 1 y 2. A estos genes se les atribuye un papel importante en el desarrollo embrionario del músculo esquelético y una disrupción de estos provoca un desarrollo muscular anormal. En todos los casos la translocación crea un factor de transcripción quimérico conservando el dominio de unión al ADN de los genes. La proteína quimérica resultante se une al ADN en los genes diana correctos, pero su potencial de transactivación es excesiva y no responde a su regulación normal. Lo cual conlleva una alteración biológica muy importante con efectos sobre los mecanismos moleculares que controlan la proliferación, la apoptosis, la diferenciación y la movilidad. Está ampliamente aceptado que el subtipo embrionario tiene mejor pronóstico que el alveolar, por eso la importancia de su correcta identificación (Sartori *et al*, 2006).

En esta enfermedad ALK aporta como factor pronóstico ya que existen estudios que indican que la ausencia de translocaciones que involucran ALK en esta enfermedad está asociada a un fenotipo más agresivo y a tumores de alto grado y, por tanto presentan un peor pronóstico. Por el contrario, la presencia de translocaciones que involucran ALK suele darse en individuos más jóvenes, en forma de tumores localizados lo cual los asocia con un mejor pronóstico y supervivencia. ALK también es un marcador altamente específico ya que puede determinar la presencia de enfermedad residual mínima (Roma *et al*, 2012).

2.6.4. Tumor no microcítico de pulmón (NSCLC)

El tumor no microcítico de pulmón representa el 80% de las neoplasias pulmonares y presenta varios tipos histológicos, como el adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma escamoso de células grandes, entre otros. Generalmente el diagnóstico se obtiene en estadios avanzados, en los que ya no se puede dar un tratamiento quirúrgico, por lo que la supervivencia suele ser baja, entre el 7% y el 15% (Minoo, 2012).

En algunos casos (5%) este tipo de tumor presenta una mutación genética en EML4 y en ALK que generalmente se fusionan cuando se presenta una inversión en el cromosoma 2 (p21p23), esta mutación da lugar al oncogén EML4-ALK que se da por la unión de los exones 1-13 de EML4 con los 20-29 de ALK. El oncogén EML4-ALK inhibe la apoptosis y favorece la proliferación tumoral. En otros casos como en pacientes jóvenes no fumadores con el subtipo histológico de adenocarcinoma, la frecuencia de presentación de este oncogén podría aumentar hasta un 13% (García-Foncillas, 2011).

La principal utilidad de ALK en este tipo de tumores se da en su valor como diana terapéutica para el tratamiento quimioterapéutico individualizado, en el caso de los estadios avanzados de NSCLC ha sido muy importante ya que permitió el desarrollo del Crizotinib que actúa específicamente como inhibidor de la fusión EML4-ALK, la eficacia de este fármaco ha sido investigada profundamente, llegando a conclusiones esperanzadoras ya que ha presentado una buena tolerancia y pocos efectos secundarios, como alteraciones visuales, gastrointestinales y hepáticas. Sin embargo aún se están resolviendo algunas dificultades como la resistencia al tratamiento después de demostrar una buena respuesta inicial (Lamelas, 2012).

2.6.5. Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)

El linfoma anaplásico de células grandes, es un linfoma de células T compuesto por células linfoides grandes con citoplasma abundante, pleomórfico y núcleo frecuentemente en forma de herradura. Los ALCL representan aproximadamente el 3% de todos los linfomas no Hodgkin en la edad adulta y entre el 10 y 30% en la edad pediátrica. Las células afectadas generalmente son CD30 y en la mayoría de los casos son ALK positivas, aunque existen casos ALK negativas que también se encuentran incluidos en esta categoría (Schmitz, 2010).

Específicamente en el ALCL, ALK juega un papel importante en la clasificación, pronóstico y tratamiento, ya que a partir de la división de éstos en ALK positivos y ALK negativos se

derivan una serie de significativas diferencias entre unos y otros tras las cuales se logra individualizar la conducta y el manejo de los pacientes (Ardini, 2010).

Las formas ALK negativas son enfermedades genéticamente heterogéneas con resultados impredecibles en cuanto al tratamiento estándar. Se presentan más frecuentemente en pacientes de edad avanzada sin que exista diferencia entre sexos, la afectación extranodal es menos frecuente, y las características morfológicas son muy variables y menos claras que en los ALK positivos (Castellar, 2014).

Las formas ALK positivas se caracterizan por ser más frecuentes en pacientes masculinos y en menores de 30 años, morfológicamente son muy característicos, presentan una proporción variable de células con núcleos excéntricos con forma de herradura o arriñonados y a menudo con una región eosinofílica cerca del núcleo, presentan un citoplasma más abundante que la de otros tipos de linfomas. Se pueden reconocer tres variantes, la común, la linfocitocítica y la de células pequeñas. Presentan afectación tanto ganglionar como extraganglionar, la afectación extraganglionar se da principalmente en piel, hueso, tejidos blandos, pulmón e hígado (Giulia, 2014).

En el ALCL la presencia de ALK es detectada en el 60-85% de los pacientes tanto en la región citoplasmática como nuclear, por otro lado la presencia de reordenamientos en el gen receptor de células T (TCR) se presenta en el 90% de los casos. En esta enfermedad también se expresa una positividad inmunofenotípica de CD30, la cual es más característica en las células grandes, especialmente en las zonas de membrana y aparato de Golgi (Schmitz, 2010).

El índice Pronóstico Internacional (IPI) que presenta ALK es muy elevado desde el punto de vista terapéutico y pronóstico. Varios estudios han llegado a la conclusión que el ALCL con ALK positivo presenta un mejor pronóstico y tiene mejor respuesta a ciertos tratamientos, en especial al más común que es el que se realiza bajo el régimen de combinación CHOP (Eyre, 2014).

Existe evidencia que demuestra que ALK puede ser una diana terapéutica válida y eficaz para el tratamiento de los ALCL, aplicando diferentes métodos, como por ejemplo actualmente se han realizado estudios con el objetivo de silenciar a ALK en shRNA, los cuales tuvieron como resultados el detenimiento del ciclo celular, la apoptosis de células de ALCL y la regresión del

tumor tras la disminución de los niveles de la proteína de fusión NPM-ALK (Moskowitz, 2014).

2.6.6. Otros tipos de Linfoma No Hodgkin

Una de las variantes de linfomas no Hodgkin más frecuentes son los linfomas de células B, los cuales presentan varias categorías, pudiendo superar las 30, por lo cual esta monografía hará referencia a los más frecuentes, de mayor importancia y en especial a las relacionadas con ALK (Sarmiento & Gabiño-López, 2012).

2.6.6.1. Linfoma de células del manto:

El linfoma de células del manto se manifiesta clínicamente con linfadenopatías no dolorosas. Morfológicamente puede presentar tres patrones microscópicos que son, nodular, difusa y de crecimiento de la zona del manto, siendo la de tipo nodular la más frecuente (Cortelazzo, 2012). Citológicamente existen cuatro tipos, clásico, células pequeñas, tipo pleomórfico y tipo blástico (Chicarelli, 2013). Su inmunohistoquímica está caracterizada por tener marcadores de linfocitos B e inmunoglobulinas de superficie. El marcador más específico es la positividad en el núcleo para ciclina D1 y se considera el evento más específico en la patogénesis de este linfoma. La sobreexpresión de la ciclina D1 contribuye al desarrollo del linfoma, provocando un descontrol en el ciclo celular que ocasiona eventos moleculares secundarios en los que participa ALK (Royo, 2011).

2.6.6.2. Linfoma folicular:

El linfoma folicular es uno de los linfomas más frecuentes a nivel mundial. Por sus características clínicas se lo incluye en la categoría de linfomas indolentes ya que presenta baja agresividad y buena respuesta al tratamiento. En esta variante de linfoma B, la inmunohistoquímica también ha entrado a jugar un papel determinante debido al reconocimiento de la existencia del linfoma folicular in situ el cual representa un paso molecular diferente en la patogénesis del linfoma (Sarmiento & Gabiño-López, 2012).

La característica inmunohistoquímica fundamental del linfoma folicular es la translocación t(14; 18) presente en el 90% de todos los casos (Carbone, 2011). Dicha translocación lleva a la desregulación del proto-oncogén Bcl-2 y posteriormente a nuevas alteraciones cromosómicas, que incluyen alteraciones en ALK. Todas estas características inmunohistoquímicas son de gran utilidad en el diagnóstico, diagnóstico diferencial y en

algunos casos para diferenciarlo de los procesos reactivos no neoplásicos y para la detección de linfoma in situ (Carbone & Gloghini, 2011).

2.6.6.3. Linfoma B difuso de células grandes:

El linfoma B difuso de células grandes representa el 30% de todos los linfomas y hasta el 35% de los linfomas No Hodgkin, lo cual lo convierte en la variante más común, también representa el linfoma más agresivo (Guevara, 2014). Con relación a sus características morfológicas presenta un patrón de linfocitos grandes y atípicos. Citológicamente se diferencian varios subtipos como el centroblastico, inmunoblastico, rico en células/histiocitos, anaplásico y plasmablastico. Con relación al inmunofenotipo la diferenciación se hace tomando en cuenta CD20, CD10, BCL6, MUM1 y a partir de estos marcadores se reconocen dos subgrupos, los parecidos a células B del centro marginal y los parecidos a células B activas. En esta variante solamente se toma en cuenta a ALK para evaluar el tratamiento individualizado (Lee, 2011). Existen además seis genes relacionados con la supervivencia que predicen si esta será más corta o larga.

2.6.6.4. Linfoma tipo MALT:

El linfoma tipo MALT es menos frecuente que los otros subtipos, ya que su incidencia corresponde aproximadamente al 8% de los linfomas no Hodgkin. Su progresión a linfoma agresivo suele ser baja y su respuesta al tratamiento suele ser muy optimista (Sarmiento *et al*, 2011). Generalmente se presenta en el estómago aunque también puede encontrarse en otros sitios como duodeno, pulmón, conjuntiva, etc. Algunos estudios han concluido que existe una relación del linfoma MALT en estomago con la infección por *H. pylori*, lo cual ha causado que se evalué este factor para el diagnóstico y tratamiento. (Izquierdo, 2012)

La característica inmunofenotípica de los tumores tipo MALT es en casi todos los casos la expresión de inmunoglobulinas de superficie de un solo tipo, presentándose con mayor frecuencia, IgM, IgG e IgA y marcadores tipo B. Las translocaciones cromosómicas que involucran a ALK y se presentan con mayor frecuencia son t(11;18)(q21;21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(p14.1;q32) (Sarmiento *et al*, 2011).

2.6.6.5. Leucemia linfocítica crónica (LLC)/Linfoma de linfocitos pequeños (LLP):

Este tipo de linfoma es poco común y se puede presentar tanto en sangre periférica como en medula ósea, bazo y ganglios. Está compuesta principalmente por linfocitos B pequeños, lo

cuales expresan CD5 y CD23. Entre las alteraciones genéticas menos frecuentes que puede presentar se encuentran las alteraciones de ALK y entre las alteraciones genéticas más frecuentes y de mejor pronóstico se encuentra la delección (13q 14.1), la cual se da en el 55% de los casos (Butler, 2010).

2.6.6.6. Mieloma múltiple (MM):

El mieloma múltiple se considera una de las neoplasias hematológicas más frecuentes, la segunda de su estirpe poscentrogerminal (Kumar, 2010). Su característica principal es la expansión clonal de células plasmáticas en medula ósea. Presenta la acumulación de una proteína monoclonal en orina y/o suero que tiene como consecuencia en daño a órganos diana.

El mieloma múltiple también presenta varios biomarcadores que sin lugar a dudas tienen influencia en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Algunos de estos de manera semejante a otras variedades tienen reordenamientos específicos relacionados con ALK. Sin embargo los marcadores que presentan positividad con más frecuencia son CD38, CD138, CD117, CD45, CD52, CD27, CD33, CD28, CD56, CD79a, CD10, ciclina D1. De los cuales los de mayor importancia son CD27, el cual está asociado a una sobrevida corta y CD56 el cual al ser positivo está relacionado a un pronóstico pobre y al ser negativo está relacionado con una diseminación extra medular (Cannizzo, 2010).

2.7. ALK, valor pronostico y terapéutico

En los últimos años ha existido un amplio desarrollo de la biología molecular. Se han iniciado y concluido investigaciones de alto impacto relacionadas con alteraciones moleculares como mutaciones, amplificaciones, translocaciones, entre otras. Todas estas variaciones genéticas resultan responsables de factores tan importantes como la supervivencia tumoral, y por ende constituyen una influencia determinante en el pronóstico vital de los pacientes neoplásicos (Carracedo, 2003)

La terapéutica por su parte también ha experimentado un cambio significativo con estos descubrimientos científicos. Gracias a ellos en la actualidad existen tratamientos que actúan específicamente sobre estas alteraciones genéticas, estos tratamientos se denominan terapias individualizadas o dirigidas (target therapy) y que suponen una esperanza de vida más alta en los casos de neoplasias no quirúrgicas (Lamelas, 2012).

Existen marcadores que han sido profundamente estudiados por sus implicaciones terapéuticas con respecto al crecimiento, proliferación, apoptosis, motilidad celular, entre otros aspectos. Dentro de ellos se destacan el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el que este estudio ha ido profundizando ALK (Duffy, 2012).

Es conocido y se ha visto reflejado en varios estudios la influencia e implicaciones que tiene la positividad de ALK en el pronóstico de los pacientes con linfomas. Específicamente en el caso del linfoma anaplásico de células grandes, ya que varios estudios han concluido que el linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo presenta un mejor pronóstico y una mejor respuesta al tratamiento quimioterapéutico combinado CHOP hasta en el 90% de los casos (Eyre, 2014). Los linfomas de células B presentan un comportamiento similar, ya que la positividad de ALK también es un factor que da un pronóstico más esperanzador (Minoo, 2012).

La supervivencia es otro factor relacionado con la expresión ALK, ya que al observarse positividad de ALK la supervivencia aumenta substancialmente frente a los que presentan negatividad de ALK (Falini *et al*, 2014). La expresión ALK es un factor independiente al índice pronóstico internacional con respecto a la supervivencia por lo que se recomienda que ambos sean tomados en consideración para el diseño de futuros ensayos clínicos.

Un estudio retrospectivo realizado en 96 pacientes de la Universidad de Hematología de Perugia, llegó a conclusiones sobre la expresión de ALK de alta relevancia. ALK es fundamental para realizar la diferenciación entre el linfoma anaplásico de células grandes y la histiocitosis o condición reactiva, así como con el linfoma de células T de tamaño pequeño. También ayuda a la definición y clasificación de otros tipos de infiltrados. La expresión positiva de ALK ha permitido la identificación de células tumorales en aspirados de diversas naturalezas, lo cual es un gran aporte para identificar la enfermedad residual (Falini *et al*, 2014). En todos estos aspectos radica la importancia de la identificación de ALK por la técnica de inmunohistoquímica.

Los avances terapéuticos logrados a partir de la identificación de ALK como diana terapéutica se han convertido en el más reciente enfoque para el tratamiento de muchas

variedades de enfermedades anarcoproliferativas con resultados por demás prometedores. ALK es un oncogén empleado en las terapias personalizadas contra las neoplasias por dos razones fundamentales. La primera, su limitada presentación en tejidos adultos y la segunda, el creciente descubrimiento de neoplasias ALK positivas. “Los inhibidores selectivos de la quinasa son uno de los más importantes medicamentos contra el cáncer en la actualidad, y cuyo uso ya se encuentra bien establecido en la actual práctica clínica” (Minoo, 2012).

Los inhibidores de ALK están siendo profundizados a partir del reciente descubrimiento de Crizotinib que es el primer inhibidor de ALK que ha llegado a la fase de ensayos clínicos. Este fármaco es un ATP competitivo de administración por vía oral que inhibe el dominio quinasa de ALK en un porcentaje menor y a las pequeñas moléculas del receptor tirosina quinasa c-MET (factor de crecimiento mesenquimal-epitelial de transición también conocido como receptor del factor de crecimiento de hepatocitos) en un mayor porcentaje (Fukuizumi *et al*, 2015).

La quimioterapia tradicional obtiene los mismos resultados que el inhibidor en solamente el 10% de los pacientes con cáncer de pulmón, lo cual deja clara la importancia del inhibidor de ALK (Minoo, 2012). Gracias a estos descubrimientos este inhibidor se está probando en otros tipos de neoplasias, actualmente se han realizado estudios clínicos en pacientes con tumor miofibroblástico inflamatorio, llegando a resultados bastante esperanzadores.

A pesar de todos los beneficios terapéuticos que ofrecen las terapias personalizadas basadas en la expresión ALK y a las dramáticas respuestas iniciales que promueve en los pacientes, del mismo modo que ocurre con otros inhibidores de tirosinas quinasas; el tratamiento prolongado con inhibidores ALK eventualmente podría conducir a mutaciones puntuales de resistencia al fármaco. Por esta razón se están realizando investigaciones con el objetivo de crear nuevas generaciones de inhibidores para los pacientes identificados con esta resistencia (Minoo, 2012).

3. Conclusiones

- La importancia del estudio de los linfomas radica en su alta incidencia en el país, ya que al presentar una incidencia del 82% y ocupar el tercer lugar de los tipos de cáncer diagnosticados en el país es una de las enfermedades neoplásicas más importantes y más complejas por su variedad de subtipos y localizaciones.
- La reciente introducción de anticuerpos monoclonales en el estudio de las neoplasias, ha dado un giro importante tanto en el diagnóstico, estadificación, pronóstico y tratamiento de un gran número de enfermedades neoplásicas. Logrando un diagnóstico diferencial más certero, un pronóstico más claro y tratamientos más específicos.
- La proteína aberrante ALK producida por reordenamientos cromosómicos, participa directamente en la patogénesis de los linfomas en especial en el linfoma anaplásico de células grandes ya que tiene un gran potencial transformador en vías implicadas en la supervivencia y proliferación celular. Por esta razón su presencia o ausencia es de mucha importancia diagnóstica y pronóstica.
- El uso del marcador inmunohistoquímico ALK permite una visión más amplia de la naturaleza de varios tipos de cáncer, aportando información valiosa a los profesionales de la salud y a los pacientes, lo cual puede marcar una gran diferencia en el tratamiento no solamente de los linfomas ya que durante la revisión bibliográfica de este estudio se observó mucha información relevante en especial de cáncer de pulmón.
- El uso específico del marcador inmunohistoquímico ALK en linfomas no Hodgkin desempeña un papel medular y de un valor indiscutible para el establecimiento de líneas terapéuticas específicas. Con su descubrimiento y aplicación se ha logrado dar un salto en la historia de esta enfermedad, fundamentalmente en la manera de tratarla ya que se puede hacer de un modo más específico e individualizado. Logrando que un elevado número de linfomas sean curables y ofreciendo largos periodos de sobrevida libres de enfermedad con una mejor calidad de vida.
- El estudio de este marcador inmunohistoquímico ha dado lugar al desarrollo de inhibidores de ALK, los cuales han tenido respuestas muy esperanzadoras, sin embargo se han observado mutaciones puntuales que crean resistencia a estos fármacos, las cuales deben ser investigadas a fondo para evitarlas.

4. Recomendaciones

- Una recomendación importante basada en las conclusiones de este estudio sería la de realizar capacitaciones al personal de salud tanto clínico como patológico sobre el uso e importancia de los paneles de marcadores inmunohistoquímicos que pueden ser de utilidad en las diferentes enfermedades neoplásicas, para que sean tomados en cuenta tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.
- Se recomienda establecer y estandarizar la evaluación del marcador inmunohistoquímico ALK dentro de los exámenes complementarios de diagnóstico de linfomas en todas las instituciones oncológicas a nivel nacional, lo cual marcaría sin dudas una diferencia sustancial en primera instancia para los profesionales, a los que les ofrecería sin duda alguna, una visión más certera en cuanto a la naturaleza de la enfermedad de cada paciente.
- Se recomienda realizar más investigaciones y estudios experimentales en cuanto al aporte de la utilización del marcador inmunohistoquímico ALK en otras enfermedades neoplásicas dentro del Ecuador, como neoplasias de pulmón, vejiga entre otros, ya que en estudios internacionales se ha observado que este marcador puede ser de mucha ayuda en varios tipos de cáncer, lo cual permitiría cambios en el tratamiento y pronóstico de más enfermedades, dando paso también a futuras investigaciones que puedan aportar al bienestar del paciente.
- Una recomendación importante sería realizar estudios experimentales del uso de fármacos inhibidores de ALK tanto en pacientes con linfomas como en pacientes con otras neoplasias, para evaluar la respuesta y nivel de resistencia de los pacientes con estas enfermedades en el Ecuador.

5. Bibliografía

- Ardini, E., Magnaghi P., Orsini, P., Galvani, A., Menichincheri, M. (2010). Anaplastic lymphoma kinase: role in specific tumours, and development of small molecule inhibitors for cancer therapy. *Cancer Letters, Elsevier*, 299(2), 81-94
- Bacallao Méndez, R. A, López Marín, L., Chong López, A., Llerena Ferrer, B., Chavez Muñoz, Y., Castillo Álvarez, Y. (2013). Linfoma no Hodgkin de células del manto con infiltración renal y glomerulopatía mesangiocapilar asociada. *Revista Cubana de Medicina*, 52(2), 128-134
- Bonadonna, G. (2001). Historical Review of Hodgkin's Disease. *British Journal of Haematology*, 110, 504-511.
- Bourdeaut, F., Ferrand, S., Brugieres, L., Hilbert, M., Ribeiro, A., Lacroix, L. *et al.* (2012). ALK germline mutations in patients with neuroblastoma: a rare and weakly penetrant syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 20(3), 291-297
- Butler T., Gribben, J., (2010). Biologic and clinical significance of molecular profiling in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood reviews*, 24(3), 135-141.
- Campo, E., Swerdlow, S. H., Nancy L. Harris, S. P., Stein, H., & Jaffe, E. S. (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117, 5019-5032.
- Candelaria, M., Cervera-Ceballos, E., Meneses-García, A., Avilés-Salas, E., Lome-Maldonado, C., Zárate-Osorno, A., *et al.* (2013). Guías nacionales de diagnóstico y tratamiento del linfoma no Hodgkin. *Revista de Investigacion Clinica*, 65, 5-26.
- Cannizzo, E., Bellio E., Sohani A., Hasserjian, R., Ferry J., Dorn, M., *et al.* Multiparameter immunophenotyping by flow cytometry in multiple myeloma: the diagnostic utility of defining ranges of normal antigenic expression in comparison to histology. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 78(4), 231-238.
- Carbone, A. & Santoro A. (2011). How I treat: diagnosing and managing "in situ" lymphoma. *Blood*, 117(15), 3954-3960.
- Carbone, A., & Gloghini, A. (2011). Intrafollicular neoplasia/"in situ" lymphoma: a proposal for morphology and immunodiagnostic classification. *American journal of hematology*, 86(8), 633-639.
- Castellar, E., Jaffe, E., Said, J., Swerdlow, S., Ketterling, R., Knudson, R., *et al.* (2014). ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*, 124(9), 1473-1480.
- Chicarelli, M., Vessoni, L., Iwaki, L., Motsunari, W., Pupim, D. (2013). Linfoma no hodgkin de células de manto: relato de caso raro y la presentación a los profesionales de la salud de la importancia de un diagnóstico precoz. *Acta odontologica. venezolana*, 51(1), 13-15.
- Cortelazzo, S., Ponzoni, M., Ferreri, A., Dreyling, M. (2012). Mantle cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 82(1), 78-101.

- Cruz, P., Villegas, V., & Ramirez, S. (2008). Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales séricos. *Ciencias de Salud Bogotá*, 6(2), 85-98.
- Cueva, P., & Yépez, J. (2014). Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010. *Registro Nacional de tumores*, 15, 144-151.
- Duffy, M. (2012). Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers. *Medical Principles and Practice, Karger*, 22(1), 4-11.
- Eyre, T. A., Khan, D., Collins, G.P. (2014). Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric disease. *European journal of haematology*, 93(6), 455-468.
- Falini, B., Pileri, S., Zinzani, P. L., Carbone, A., Zagonel, V., Wolf-Peters C., et al. (1999). ALK+ Lymphoma: Clinico-Pathological Findings and Outcome. *Blood*, 93(8), 2697-2706.
- Fukuizumi, A., Miyanaga, A., Seike, M., Kato, Y., Nakamichi, S., Chubachi, K., et al. (2015). Effective Crizotinib schedule for an elderly patient with ALK rearranged non-small-cell lung cancer: A case report. *BioMed central Journal*, 8(165), 156-161.
- García-Foncillas, J., Garrido, P., Gómez, J., Palacios, J., & Tarón, M., (2011). Recomendaciones para la determinación de las mutaciones del gen EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico. *Revista Española de Patología*, 44(1), 17-31.
- Giulia, P. & Corradin, P. (2014). Autologous stem cell transplantation for T-cell lymphomas. *Seminars in hematology*, 51(1), 59-66.
- Gómez-de-León, A. (2010). Algunas observaciones sobre la historia del linfoma de Hodgkin. *Revista de Hematología*, 11(4), 208-212.
- González, S. (2006). Biografía y obra de Thomas Hodgkin. *Ars Medica, Revista de humanidades*, 2(1), 216-227.
- Greengard, E., Park, J., Johnson, Rebecca. (2015). ALK-Related Neuroblastic Tumor Susceptibility. *Gene Reviews*. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
- Guerra-Soto, A., Reboloso-Zuñiga, E., Gonzales-Sanchez, A., Jurado, B., Nava, A. (2013). Linfoma no Hodgkin. Conceptos Generales. *El Residente*, 8(1), 23-34.
- Guevara, M. N., Jaramillo, P. E., Rendon, J., & Gaviria, L. M. (2014). Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. *Acta Medica Colombiana*, 39(2), 138-147.
- Harris, N., Jaffe, E., Diebold, G., Muller-Hermelink, H., & Vardiman, J. (2000). Lymphoma classification-From controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Annals of Oncology*, 11(1), 3-10.
- Izquierdo Calzado, A. D. (2012). Linfoma MALT en diferentes localizaciones. *Medisan*, 16(3), 461-466.

- Kalinka-Warzocho, E. (2015). Treatment of patients with lymphoma and HCV, HBV or HIV infection. *Acta Haematologica Polonica*, 46(2), 86-93.
- Kumar, S., Kimlinger, T., Morice, W. (2010). Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 23(3), 433-451.
- Lamelas, I., Arca, J., & Firvida, Jose. (2012). Terapias dirigidas en el cáncer de pulmón: ¿una nueva esperanza? *Archivos de Bronconeumología*, 48(10), 367-371.
- Lee, S., Park, S., Park, J. Hong, J., Ko, J. (2011). Clinicopathologic characteristics of CD99-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Acta haematologica*, 125(3), 167-174.
- Lovisa, F., Cozza, G., Cristiani, A., Cuzzolin, A., Albiero, A. *et al*, (2015). ALK Kinase Domain Mutations in Primary Anaplastic Large Cell Lymphoma: Consequences on NPM-ALK Activity and Sensitivity to Tyrosine Kinase Inhibitors. *PLoS one*, 10(4).
- Maya, G. (2010). Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Medicina&Laboratorio*, 16(9-10), 411-445.
- Mino, P. & Huan-You, W. (2012). ALK-immunoreactive neoplasms. *International journal of clinical and experimental pathology*, 5(5), 397-410.
- Moreno-Ramirez, D., Herrera, A., & Camacho, F. (2003). Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. *Educacion Médica Continuada*, 31(2) 75-100.
- Moskowitz, A., Lunning, M., Horwitz, S. (2014). How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood*, 123(17), 2636-2644.
- Niermann, C., Schulze, J., Hallermann, C. (2013). The history of Lymphoma Classifications with Special Consideration of Cutaneous Lymphomas. *Leukemia*, 1(2), 100-112.
- Ortiz-Hidalgo, C. (2013). Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología, Revista Latinoamericana*, 51(1), 58-69.
- Pilleux, L., Carrasco, C., Pisón, C., Calderon, S. (2010). Histología y supervivencia de linfoma No Hodgkin en el Hospital de Valdivia, Chile. *Hematología*, 11(4), 173-178.
- Piqueras, M. S. (2012). Comprehensive Tissue Microarray-Based FISH Screen of ALK Gene in Neuroblastomas. *Neuroblastoma. Springer Netherlands*, 1, 65-75.
- Provencio, M. (2012). Biomarcadores moleculares y genómica en linfomas, *Oncobyg*. Recuperado de: http://www.oncobyg.com/MarcadoresMoleculares/linfomas_y_mielomas
- Roma, J., Masia, A., Almazán-Moga, A., Rebull, M., Velasco, P., Gallego, S., & Toledo, J. (2012). Translocaciones cromosómicas en los sarcomas de partes blandas: de la biología molecular a la aplicación clínica. *Elsevier*, 76(2), 103e1-103e2.
- Royo, C., Slaverria, I., Hartmann, E., Rosenwald, A., Campo, E., Beá, S. (2011). The complex landscape of genetic alterations in mantle cell lymphoma. *Seminars in cancer biology*, 21(5), 322-334.

- Sarmiento Chavero, M., & Gabiño- Lopez, N. (2012). Entendiendo el inmunofenotipo de las neoplasias B maduras. *Revista Investigaciones Medicas Sur Mexico* 19(4), 212-221.
- Sarmiento Chavero, M., Gabiño- Lopez, N., Cosio-Farias, A., Smith-Pliego, M., Duran-Padilla, M. (2011). Linfomas tipo MALT de la conjuntiva. Estudio clinicopatológico de 12 casos del Hospital General de México. *Revista española de patología*, 44(3), 173-178.
- Sartori, F., Alaggio, R., Zanazzo, G., Garaventa, A., Di Cataldo, A., Carli, M., & Rosolen, A. (2006). Results of a Prospective Minimal Disseminated Disease Study in Human Rhabdomyosarcoma Using Three Different Molecular Markers. *Cancer*, 106(8),1766-1775.
- Schmitz, N., Trumper, L., Ziepert, M., Nieckelsen, M., D.Ho, A., Metzner, B., *et al.* (2010). Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 116(18), 3418-3425.
- Sierra Arego, F. & López Rodriguez, C. (2012). Linfoma de Burkitt. *Revista Cubana de Cirugía*, 51(1), 96-104.
- Smith, A., Roda, D., & Yap, T. (2014). Strategies for modern biomarker and drug development in oncology. *Journal of Hematology & Oncology*, 7(70),1-16.
- Soutou, B. (2013). Manifestaciones cutáneas de las hemopatías malignas. *EMC-Dermatología*, 47(1), 1-9.
- Tomislav, M. (2015). Non-Hodgkin Lymphoma History, *News-Medical*, Recuperado de: <http://www.news-medical.net/health/Non-Hodgkin-Lymphoma-History.aspx>
- Zapater, E., Bagán, J., Carbonell, F., Basterra, J. (2010). Malignant lymphoma of the head and neck. . *Oral Diseases*, 16(2), 119-128.

6. Anexos

Clasificación según la Organización Mundial de la Salud completa, incluye las subclasificaciones de cada una de las clasificaciones generales

Table 1. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues

Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable*
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*
Hairy cell leukemia variant*
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Heavy chain diseases
α Heavy chain disease
γ Heavy chain disease
μ Heavy chain disease
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extrasosseous plasmacytoma
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone lymphoma
Pediatric nodal marginal zone lymphoma*
Follicular lymphoma
Pediatric follicular lymphoma*
Primary cutaneous follicle centre lymphoma
Mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the CNS
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV-positive DLBCL of the elderly*
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK-positive large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
Primary effusion lymphoma
Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma
Mature T-cell and NK-cell neoplasms
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells*
Aggressive NK-cell leukemia
Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood
Hydroa vacciniforme-like lymphoma
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8 ⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*
Primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium T-cell lymphoma*
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative*

Hodgkin lymphoma
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
Histiocytic and dendritic cell neoplasms
Histiocytic sarcoma
Langerhans cell histiocytosis
Langerhans cell sarcoma
Interdigitating dendritic cell sarcoma
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell tumor
Intermediate dendritic cell tumor
Disseminated juvenile xanthogranuloma
Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLDs)
Early lesions
Plasmacytic hyperplasia
Infectious mononucleosis-like PTLN
Polymorphic PTLN
Monomorphic PTLN (B- and T/NK-cell types)†
Classical Hodgkin lymphoma type PTLN†

NOS indicates not otherwise specified; ALK, anaplastic lymphoma kinase; HHV8, human herpesvirus 8; and NK, natural killer.

*These histologic types are provisional entities for which the WHO Working Group felt there was insufficient evidence to recognize as distinct diseases at this time.

†These lesions are classified according to the leukemia or lymphoma to which they correspond.

(Campo *et al*, 2011)