

Caracterización clínico-demográfica y patológica con valor pronóstico en el diagnóstico de pacientes con Linfoma de Células del Manto en una Institución prestadora de servicios de salud 2018 – 2021

Jennifer Melissa Adams–Parra,^{1,2} Angélica María Jiménez-Mejía,² John Fredy Cuervo-Pérez,^{2,3} Diana Mercedes Lozano-Bohórquez.³

¹ Estudiante de maestría en microbiología y bioanálisis con énfasis en hematología.

² Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia. Grupo de investigación Hemo. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

³ Ayudas diagnósticas sura.

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: El linfoma de células del manto es una neoplasia de células B maduras, caracterizado por la t(11;14); este corresponde del 3 al 10% del total de los linfomas no Hodgkin y es considerado de mal pronóstico. Diferentes variables se han asociado con la gravedad y evolución de la enfermedad, siendo el índice de pronóstico internacional del linfoma de células del manto el indicador más utilizado para evaluar la sobrevida de los pacientes.

OBJETIVO: Describir las características clínico-demográficas y patológicas con valor pronóstico en el diagnóstico de pacientes con Linfoma de Células del Manto en una Institución Prestadora de Servicios de Salud de tercer nivel de Colombia durante los años 2018 – 2021.

METODOLOGÍA: Estudio descriptivo transversal de 50 pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto previamente identificados en la Institución de salud.

RESULTADOS: La mayoría de los casos se presentaron en hombres con una edad media de 65 años. Los ganglios linfáticos fueron los órganos primarios más afectados y la variante clásica e infiltración nodular las más prevalentes. La hemoglobina conservó su asociación estadística en el grupo de alto riesgo.

CONCLUSIÓN: Los hallazgos encontrados en este estudio fueron similares a lo reportado, confirmando una mayor prevalencia en hombres y en la séptima década de la vida. Evaluar la afectación del SNC y el patrón de infiltración en un mayor número de pacientes, ayudaría a establecer la verdadera asociación de estas variables con el pronóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: Linfoma de células del manto, diagnóstico, pronóstico, anemia.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de células B, T y NK son tumores clonales que se pueden presentar en diferentes estadios de la diferenciación celular; ¹ siendo las neoplasias de células B las más comunes, representando aproximadamente el 90%. ^{1,2} Estas neoplasias pueden presentarse de forma agresiva o de alto grado e indolentes conocidas también como de bajo grado. ²

El proceso de maduración normal de las células B comienza en la medula ósea, donde las células progenitoras se convierten en células pre-B y posteriormente en células B inmaduras, estas pueden sufrir apoptosis o pasar como células B vírgenes al tejido linfoide periférico que después de la exposición antigénica se convierten en células plasmáticas de vida corta o ingresan al centro germinal (CG) donde los centroblastos pueden sufrir apoptosis o convertirse en centrocitos. Las células post-CG incluyen las células plasmáticas de larga vida y las células de memoria. ¹ Las neoplasias de células B se dan como resultado de las alteraciones genéticas desarrolladas a lo largo de este proceso. ³ Su etiología se ha asociado a inmunodeficiencias, a factores ambientales como la exposición de productos químicos y radiaciones, a infecciones por virus, estilos de vida o historia familiar; sin embargo, en la mayoría de los pacientes su causa sigue siendo desconocida. ^{4,5}

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B maduras caracterizada por linfocitos monomórficos de tamaño pequeño a mediano con núcleos irregulares que presentan la t(11;14), conllevando a la sobreexpresión de la ciclina D1 (*CCND1*). ⁶ Este linfoma representa del 3 al 10% del total de los linfomas no Hodgkin (LNH) ⁶ y tiene una incidencia de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes, ⁷ con una edad promedio de presentación de 60 a 70 años y un leve predominio en el sexo masculino. ^{6,7} Algunos estudios epidemiológicos han mostrado una mayor incidencia de este tipo de linfoma en población caucásica comparada con otras poblaciones. ⁸

En el último reporte de GLOBOCAN en el 2020, se registraron 544.352 nuevos casos y 259.793 muertes por LNH en el mundo; en este mismo año en Colombia hubo 4.242 casos, equivalentes al 3,7% del total de casos de cáncer y 2.004 muertes a causa de los mismos, ubicándose los LNH entre los diez principales tipos de cáncer más comunes en el país, con una mayor incidencia en hombres frente a mujeres. ⁹ En EE. UU, se ha reportado que las personas blancas no hispanas tienen un mayor riesgo de padecer estos linfomas, este riesgo disminuye en los asiáticos, indios y negros. ⁵

En Colombia no hay estadísticas sobre la incidencia y mortalidad para el LCM, ni se han realizado estudios sobre la relación de este, ni de los LNH en general con las características raciales. No obstante, en Bucaramanga entre los años 2000 y 2006 en un estudio de 320 pacientes, se identificó una incidencia de 3,1% para el LCM ocupando el cuarto lugar entre todos los LNH. ¹⁰ Por otro lado, en 2017 el reporte de cáncer en Antioquia informó 348 casos nuevos de linfomas, observándose un

aumento del 4% comparado con el año 2015.¹¹ Sin embargo, en este reporte no se realizó una discriminación estadística entre los diferentes tipos de linfomas.

Los factores etiológicos asociados con el LCM no son muy claros; no obstante, se ha encontrado una relación con el hecho de vivir en granjas, sugiriendo un papel importante de los factores ambientales. También, se ha vinculado con antecedentes familiares de neoplasias hematológicas malignas, mostrando siempre una mayor frecuencia en el sexo masculino.¹²

El LCM se caracteriza principalmente por presentar la $t(11;14)(q13;q32)(IGH/CCND1)$,^{3,6} esta translocación afecta al gen de la ciclina D1 (*CCND1*) y a la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (*IGHV*) considerándose como el primer evento implicado en la enfermedad que conlleva a la desregulación del ciclo celular y se encuentra presente en el 95% de los casos; sin embargo, este no es el único suceso desencadenante de la transformación maligna de los linfocitos.^{6,13}

La Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶ en su última actualización en el 2016, clasificó el LCM en 2 subtipos clínicamente diferentes: el clásico que es la presentación más común y consiste en células B *SOX11(+)* y no mutadas o mínimamente mutadas en el gen *IGH* que afecta nódulos linfáticos y sitios extranodales y el segundo subtipo es la variante leucémica no ganglionar que se caracteriza por ser menos agresiva, ser *SOX11(-)* y presentar la mutación para *IGHV*, afectando principalmente médula ósea, sangre periférica y el bazo.^{3,6,14} Por último, se reconoce la neoplasia de células del manto in situ que es de significado clínico incierto y está caracterizada por presentar células *CCND1(+)* que permanecen delimitadas en la zona del manto.^{14,15} El *SOX11* es un factor de transcripción, que ha resultado ser muy útil apoyando el diagnóstico del LCM, ya que se encuentra en más del 90% de los casos incluyendo los que son ciclina D1 negativos.¹⁶

Dentro de los principales tipos morfológicos del LCM, se encuentra la morfología clásica que es la más común, caracterizada por células linfoides de tamaño pequeño a mediano con escaso citoplasma, cromatina condensada uniformemente, núcleos irregulares y ausencia de nucléolos; la variante blastoide son células de tamaño intermedio, con escaso citoplasma, núcleos redondos con cromatina finamente dispersa, nucléolos discretos y un índice mitótico muy alto; y la variante pleomórfica está representada por una población más heterogénea de células grandes con forma ovoide irregular, núcleos hendidos y nucléolos pequeños con un índice mitótico alto, pero generalmente menor que en la blastoide.^{6,17} Las variantes blastoide y pleomórfica son más agresivas, considerándose de mal pronóstico.⁶

La afectación por el LCM generalmente conlleva a la alteración de la arquitectura del ganglio, definiendo tres patrones de crecimiento que son: el difuso, el nodular donde los nódulos neoplásicos se observan vagamente prominentes y el tipo manto que se caracteriza por la expansión del área del manto rodeando un centro germinal.^{6,17} Estos patrones pueden brindar información útil al clínico con respecto al

pronóstico de los pacientes, ya que se ha encontrado relacionado el patrón difuso con otras variables consideradas de mal pronóstico como la edad avanzada y la morfología blastoide.¹⁸

Los pacientes con esta neoplasia suelen presentar síntomas B como fiebre, sudoración y pérdida de peso⁶ en aproximadamente el 50% de los casos;¹⁹ este linfoma generalmente se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad con poliadenopatías, esplenomegalia e infiltración de médula ósea (M.O).³ La infiltración a M.O se da en un 50 al 91% de los casos, mientras que la afectación gastrointestinal tiene una incidencia del 10 al 25%; también se ha encontrado afectación del sistema nervioso central (SNC) en un 10 al 20% de los pacientes asociándose este hallazgo con la progresión de la neoplasia.^{8,20} El compromiso del SNC es más frecuente en pacientes con la variante blastoide y se ha asociado con una mayor probabilidad de recaída y una menor supervivencia.²¹

El diagnóstico del LCM es realizado por biopsia, inmunofenotipo y citogenética.²² El inmunofenotipo está caracterizado en la mayoría de los casos por CD20(+), CD43(+), CD5(+), CD10(-), CD23(-), CD200(-), Bcl6 (-), *CCND1* (+) y *SOX 11*(+) y el diagnóstico citogenético es realizado por hibridación in situ fluorescente (FISH) donde se observa la t(11;14)(q13;q32).⁶ Se han encontrado otros genes mutados relacionadas con el pronóstico de la enfermedad como el gen de la ataxia telangiectasia mutado (*ATM*), la proteína tumoral p53 (*P53*), el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A, (*CDKN2A*) y *NOTCH1/2* en un 43,5%, 26,8%, 23,9% y 10% respectivamente. La mutación en el gen *ATM* es la más encontrada en pacientes con diagnóstico reciente de LCM.^{23,24}

Para ayudar a predecir el riesgo de los pacientes y determinar su promedio de supervivencia se propuso en el 2008 el Índice de Pronóstico Internacional para el linfoma de células del manto (MIPI), este índice se calcula teniendo en cuenta cuatro variables independientes: la edad, el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que valora las capacidades del paciente en su vida diaria, los niveles de LDH y el recuento de glóbulos blancos (GB). El MIPI clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo según los puntajes obtenidos: riesgo bajo (0 a 3 puntos), riesgo intermedio (4 a 5 puntos) y riesgo alto (más de 5 puntos); a pesar de que el MIPI permite tomar decisiones de tratamiento adaptadas al riesgo, este índice no es útil para pacientes en estadios tempranos de la enfermedad.¹⁹

El antígeno Ki-67 es una proteína nuclear humana que hace referencia al índice de proliferación celular, permitiendo medir por inmunohistoquímica la fracción de células con crecimiento tumoral,²⁵ este es considerado junto con el MIPI como los mejores indicadores actuales para predecir el pronóstico de los pacientes con esta neoplasia; el Ki-67 se considera de alto riesgo cuando está por encima del 30% y de bajo riesgo cuando es menor al 30%.^{19,26} La alta expresión de Ki-67 está vinculado con una baja supervivencia de los pacientes con LCM. El valor pronóstico de esta variable se mantiene incluso en aquellos pacientes que ya han recibido tratamiento.²⁶

En estudios realizados anteriormente se han reportado variaciones en el perfil inmunofenotípico, considerando algunos inmunomarcadores aberrantes, con un papel pronóstico poco conocido como la coexpresión de CD5, CD23 y CD10 o la ausencia de CD5; también se ha encontrado expresión de CD200 y asociación de este marcador con la disminución en la expresión de *SOX11* y de CD23 dificultando realizar un diagnóstico oportuno.^{27,28}

El valor del *SOX11* ha sido muy debatido, ya que en algunos estudios se reconoce su papel como valor predictivo positivo, mientras que en otros lo relacionan con un peor pronóstico asociándolo con la variante agresiva de la enfermedad. Sin embargo, también se han encontrado pacientes con un curso clínico agresivo que son negativos para *SOX11*; aunque la mayoría de estos casos presentaban mutación en TP53.^{29,30} Por su parte, la expresión de TP53 también parece brindar información pronóstica importante e independiente en relación con este linfoma, aunque aún no se ha establecido de rutina en el panel de diagnóstico.³¹

Un estudio realizado por Sahin en el 2019, evaluó el valor pronóstico de algunos factores fácilmente obtenidos en el hemograma, encontrando que los parámetros asociados al microambiente tumoral aumentaban el riesgo de progresión del LCM. Es importante también tener en cuenta el papel de la B2M, ya que, al ser un factor de crecimiento tumoral, participa en la proliferación, inhibición de apoptosis y metástasis, influyendo en el pronóstico.³²

En general, este subtipo de linfoma tiene un curso clínico agresivo, con frecuentes recaídas después de recibir los ciclos de quimioterapia, considerándose dentro de los linfomas de peor pronóstico con una mediana supervivencia de tan solo 3 a 5 años.⁶ Sin embargo, algunos pacientes pueden morir en menos de 6 meses u otros pueden vivir por más de 10 años.⁸ La remisión completa de la enfermedad solo se logra entre el 6 y el 35% de los casos con un periodo de supervivencia libre de enfermedad muy corto (1,5 a 3 años), considerándose aún una enfermedad incurable.^{20,22}

Las guías establecidas por National Comprehensive Cancer network (NCCN), sugieren actualmente 4 esquemas como pautas terapéuticos de elección para el tratamiento agresivo en pacientes con LCM, estos son: el RDHA (rituximab, dexametasona y citarabina) con platino (carboplatino, cisplatino u oxilaplatino), alternancia de RCHOP/RDHA (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)/(rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino), el régimen NORDIC (inmunoquimioterapia de inducción intensiva con rituximab + ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona) e HiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternado con altas dosis de metotrexato y citarabina) y rituximab. Sin embargo, en algunos casos se pueden usar terapias menos agresivas y en otros sólo se requerirá de observación y seguimiento, todo depende del estadio y compromiso del paciente.³³

Debido a la heterogeneidad en el comportamiento tanto clínico como fenotípico, es importante diferenciar el LCM del resto de linfomas B maduros,³⁴ ya que su correcto

diagnóstico permite poder establecer la conducta y/o tratamientos más adecuados. Dentro de algunos diagnósticos diferenciales se encuentra el linfoma folicular, el linfoma de linfocitos pequeños y algunos procesos reactivos como la hiperplasia de la zona del manto.³⁵

En Colombia no se han realizado muchos estudios sobre el LCM; sin embargo, el Instituto Nacional de cancerología y la Universidad Nacional realizaron en 2014 una descripción de las características clínicas y resultados a tratamiento en pacientes con esta neoplasia; encontrado que en el momento del diagnóstico los pacientes estaban en etapas avanzadas de la enfermedad, ocasionando que la respuesta a los tratamientos fuese inferior a lo reportado por otros estudios, sugiriendo la necesidad de un mayor seguimiento de los pacientes en el tiempo y la búsqueda de mejores alternativas de tratamiento.³⁶

El LCM ha sido más estudiado en Europa y Norteamérica; por lo que, se vuelve interesante tener un mayor conocimiento y descripción sobre los factores que pueden estar relacionados con el pronóstico de los pacientes en nuestra población. Es por esto que en este estudio se planteó como objetivo principal describir las características clínico-demográficas y patológicas con valor pronóstico en el diagnóstico de pacientes con Linfoma de Células del Manto en una Institución Prestadora de Servicios de Salud de tercer nivel de Colombia durante los años 2018 – 2021; en este se caracterizaron los pacientes con diagnóstico de LCM según su demografía y clínica, se describieron los perfiles inmunofenotípicos encontrados al momento del diagnóstico y por último, se determinó la asociación de cada una de las variables con el MIPI.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo transversal, donde se incluyeron los pacientes con LCM que habían sido diagnosticados en una Institución de salud por los patólogos de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS durante enero de 2018 y julio 2021. Dentro de los criterios de elegibilidad se estableció el ser diagnosticado por primera vez con LCM entre 01 de enero de 2018 y el 31 julio de 2021 y haberse realizado dicho diagnóstico en la Institución de salud mencionada; se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento o que los registros clínicos disponibles dentro del periodo establecido correspondieran a recaídas.

Recolección de la información

Con apoyo del área de sistemas de gestión de la información de una institución de salud de Medellín, se obtuvo la base de datos de los casos registrados con diagnóstico de LCM reportados en el periodo establecido. En total, se registraron 56 pacientes, de los cuales, seis fueron excluidos. Finalmente se incluyeron y describieron 50 pacientes.

La información fue recolectada directamente del sistema de información de historias clínicas de la Institución de salud, tras la aprobación por parte de los comités de ética e investigación. Se diseñó una base de datos anonimizada, donde los pacientes fueron identificados con un número aleatorio consecutivo designado por el investigador sin mostrar indicios de la identificación de los pacientes.

La variable desenlace fue el MIPI; está fue descrita por Hoster y colaboradores en 2008. Este índice se calcula tomando las variables: edad, recuento de GB, valores de LDH y el ECOG; clasificando los pacientes en tres grupos de riesgo según la ponderación de puntos: riesgo bajo (0 a 3 puntos) que hace referencia a un mejor pronóstico con una supervivencia a 5 años del 60%, riesgo intermedio (4 y 5 puntos) con una supervivencia de 51 meses y riesgo alto (6 a 11 puntos) con un peor pronóstico y una supervivencia de 29 meses.¹⁹

Tabla 1. Índice de pronóstico simplificado¹⁹

Puntos	Edad	ECOG	LDH/ULN	WBC, 10 ⁹ L
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6.700
1	50 - 59	-	0,67 – 0,99	6.700 – 9.999
2	60 - 69	2-4	1.000 – 1.49	1.000 – 14.900
3	≥70	-	≥ 1.500	≥15.000

LDH: Lactato deshidrogenasa, ULN: Límite superior de normalidad, WBC: Glóbulos blancos.

La relación de LDH se calculó teniendo en cuenta el límite superior de normalidad establecido por la institución de salud según el sexo; siendo 225 U/L en hombres y 214U/L en mujeres. El estado ECOG fue calculado según el nivel de capacidad para realizar actividades o a su capacidad para el autocuidado.³⁷ Esta clasificación se realizó con base en el estado general descrito en las evoluciones médicas de cada uno de los pacientes y posteriormente se clasificaron en dos grupos (0-1 y 2-4). El grupo 0-1 incluyó a los pacientes asintomáticos o sintomáticos pero capaces de realizar trabajos ligeros y el 2-4 a los pacientes incapaces de trabajar o postrados en cama.¹⁹

Dentro de las variables independientes, se tomaron datos demográficas como el sexo y la edad; y en las variables clínicas se tomó en cuenta el órgano primario infiltrado en el cual se realizó el diagnóstico, el ECOG, recuento de GB, valor absoluto de linfocitos, recuento de plaquetas (PQ), hemoglobina (HB), células atípicas en el extendido de sangre periférica (ESP), LDH, B2M, variante morfológica y patrón arquitectural; dentro del panel inmunofenotípico se incluyeron marcadores como CD20, CD5, CD10, CD23 y CD200 evaluados por citometría de flujo y por inmunohistoquímica se incluyó la *Ciclina D1*, *SOX11*, CD10 y Ki-67. También se evaluó si hubo o no afectación tanto en M.O como en SNC y el porcentaje de infiltración a M.O cuando este estaba presente; ambos tipos de infiltraciones fueron evaluados por citometría de flujo.

El recuento de leucocitos, linfocitos, plaquetas y hemoglobina, se tomaron tanto como variables cualitativas como cuantitativas para permitir evaluar su implicación con el pronóstico de los pacientes, pero también para establecer la media o mediana presente según correspondiese en cada uno de los tres grupos del riesgo MIPI. Se

tomó como leucocitosis todos los valores por encima de 11.000 mm³, como linfocitosis valores superiores a 5.000 mm³, la anemia se delimitó cuando la hemoglobina fuera menor a 13,5 g/dl para hombres y 12 g/dl para mujeres y para la trombocitopenia se tuvo en cuenta valores por debajo de 150.000 mm³.

También se calculó el MIPI combinado (MIPIc) incluyendo el Ki-67 binario (<30% y >30%), ya que según estudios realizados por Hoster y colaboradores, la adición del Ki-67 al MIPI mejora la predicción del pronóstico, permitiendo clasificar los pacientes en cuatro grupos (riesgo bajo, bajo intermedio, alto intermedio y alto).^{18,19}

La variante histológica y arquitectural no se encontraban disponibles en todos los registros, por lo que se realizó lectura de las láminas de los órganos primarios infiltrados por parte de una patóloga experta de la Institución de salud, donde fue posible determinar el tipo citológico presente (clásica, pleomórfica o blastoide), así como el patrón de infiltración (difuso, nodular, tipo manto o mixto).

Adicionalmente se estableció si los pacientes continuaban vivos o no a la fecha de corte del estudio, esta información se obtuvo a partir de los registros clínicos disponibles de los pacientes que presentaban seguimiento posterior al diagnóstico. Se hizo revisión a la fecha de corte del estudio verificando si los pacientes continuaban vivos o habían fallecido.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentaron con frecuencias absolutas y relativas porcentuales, utilizando la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher en el análisis bivariado según correspondiera. Para las variables de naturaleza cuantitativa, se calculó las medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la normalidad de las mismas, asignada por la prueba de normalidad de Shapiro – Wilk (para variables con distribución normal se reportó media y desviación estándar, aquellas con distribución no normal, se reportó mediana y rango intercuartílico). Para el análisis bivariado de las variables cuantitativas, se realizó la prueba de ANOVA o de Kruskal Wallis según correspondiera de acuerdo con la normalidad; cuando el resultado fue significativo, se realizó la prueba post hoc de Bonferroni para establecer las asociaciones presentes por cada categoría.

En cuanto al análisis multivariado, se realizó una regresión logística multinomial para determinar la asociación entre las variables independientes de naturaleza cuantitativa que mostraron asociación con la variable desenlace “clasificación del MIPI”, tomando como categoría de referencia el riesgo bajo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS versión 25.0 y se consideró un valor de significancia $\alpha=0,05$.

Consideraciones éticas

Este proyecto fue revisado y aprobado por los comités de investigación y de ética de la Institución de salud y por el comité de investigación de la Escuela de Microbiología de la Universidad de Antioquia, donde fue considerado sin riesgo según la resolución 8430 de 1993, ya que no fueron intervenidos los pacientes ni se tomaron datos personales que permitan su identificación. Además, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas o fisiológicas de los individuos que se incluyeron en el estudio.

RESULTADOS

Un total de 50 pacientes diagnosticados con LCM hacen parte del análisis de este estudio, de los cuales el 70% eran hombres con una edad promedio de 65 ± 11 años. El órgano primario más comúnmente infiltrado fueron los ganglios linfáticos con un 52%, seguido de médula ósea 36% y en menor proporción otros órganos como estómago, intestino y orofaringe que correspondieron al 12% restante.

La variante morfológica o subtipo citológico estuvo disponible en 43 pacientes, encontrándose la variante clásica, blastoide y pleomórfica en un 54%, 22% y 10% respectivamente. El tipo de infiltración solo fue evaluable en 17 casos, siendo el tipo mixto el más común presentándose en siete pacientes (14%); sin embargo, el grupo mixto engloba los diferentes tipos de infiltración concomitantes en un órgano como son la difusa-nodular, difusa-tipo manto y la nodular-tipo manto, siendo la más común la difusa-nodular, que correspondió a cuatro de los siete casos con infiltración mixta. La infiltración nodular se encontró en segundo lugar con un 10%, la difusa en el 8% y el tipo manto en tan sólo el 2%. **(Tabla 1)**

La infiltración de la médula ósea se presentó en el 64% de los 35 pacientes en los cuales fue realizado este examen. La infiltración del SNC se valoró en once de los 50 casos, estando presente en dos de ellos (4%), mientras que la leucemización del linfoma que hace referencia a la presencia de células atípicas en el ESP fue identificado en once (22%) de los 47 casos evaluados. Para los biomarcadores del cuadro hemático, estuvo disponible la información en 48 de los 50 casos, mostrando leucocitosis en el 28%, linfocitosis en el 20%, anemia en el 52% y trombocitopenia en el 26% de los pacientes. **(Tabla 1)**

La información clínica para poder establecer el estado ECOG se encontró en 32 pacientes, clasificándose el 64% en un estadio de 0 a 1 y el 18% de 2 a 4. Dentro de los 38 pacientes a los que se les pudo calcular el riesgo MIPI, 30% presentaban un riesgo bajo, 20% riesgo intermedio y 26% un riesgo alto. **(Tabla 1)**

El MIPIc se calculó en 26 pacientes, encontrando que la distribución se dio de forma similar perteneciendo el 26% de los casos a los grupos de riesgo bajo/bajo intermedio y el otro 26% a los grupos alto/alto intermedio. **(Tabla 1)** Sin embargo,

no se pudo clasificar el total de la población con este índice por falta de datos del índice de proliferación celular Ki-67.

Por último, se evaluó el estado final de los 39 pacientes que tenían seguimiento de registros clínicos, encontrando que, a la fecha del cierre de la recolección de la información, 35 pacientes (70%) continuaban vivos, mientras que cuatro (8%) habían fallecido. Es importante resaltar que dos de los cuatro pacientes fallecidos murieron a causa de la enfermedad por COVID-19 y no por factores asociados al LCM. (**Tabla 1**)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Variables		n (%)
Sexo	Masculino	35 (70)
	Femenino	15 (30)
Órgano primario infiltrado	Ganglio linfático	26 (52)
	Médula ósea	18 (36)
	Otros	6 (12)
Subtipo citológico	Clásico	27 (54)
	Blastoide	11 (22)
	Pleomórfico	5 (10)
	Sin información	7 (14)
Tipo de infiltración	Nodular	5 (10)
	Difusa	4 (8)
	Tipo manto	1 (2)
	Mixto	7 (14)
	Sin información	33 (66)
Infiltración M.O	Presente	32 (64)
	Ausente	3 (6)
	Sin información	15 (30)
Infiltración SNC	Presente	2 (4)
	Ausente	9 (18)
	Sin información	39 (78)
Leucemizado	Si	11 (22)
	No	36 (72)
	Sin información	3 (6)
Leucocitosis	Si	14 (28)
	No	34 (68)
	Sin información	2 (4)
Linfocitosis	Si	10 (20)
	No	38 (76)
	Sin información	2 (4)
Anemia	Si	26 (52)
	No	22 (44)
	Sin información	2 (4)
Trombocitopenia	Si	13 (26)
	No	35 (70)
	Sin información	2 (4)
ECOG		

	0-1	32 (64)
	2-4	9 (18)
MIPI	Sin información	9 (18)
	Riesgo bajo	15 (30)
	Riesgo intermedio	10 (20)
	Riesgo alto	13 (26)
MIPIc	Sin información	12 (24)
	Riesgo bajo	6 (12)
	Riesgo intermedio bajo	7 (14)
	Riesgo intermedio alto	9 (18)
	Riesgo alto	4 (8)
Estado final del paciente	Sin información	24 (48)
	Vivo	35 (70)
	Muerto	4 (8)
	Sin información	11 (22)

En la **Tabla 2** se observa el perfil inmunofenotípico característico de la población estudio, encontrándose que el 98% de los pacientes con diagnóstico de LCM, fueron CD20(+), el 86% fueron CD10(-), el 48% presentaron CD200(-), el 74% CD23(-), el 62% tuvieron CD5(+), el 84% corresponden a Ciclina D1 positivo y el 88% mostraron SOX (+).

El Ki-67 se clasificó en los dos grupos clínicamente significativos e involucrados con el pronóstico de los pacientes, encontrando que 14 (28%) pacientes tuvieron un valor menor del 30% y 18 (36%) un valor mayor al 30%.

Tabla 2. Variables de inmunofenotipo

Variable	n (%)
CD20	
Positivo	49 (98)
Negativo	1 (2)
CD10	
Positivo	3 (6)
Negativo	43 (86)
Sin información	4 (8)
CD200	
Negativo	25 (48)
Débil	1 (2)
Sin información	24 (50)
CD23	
Negativo	37 (74)
Débil	2 (4)
Sin información	11 (22)
CD5	
Positivos	31 (62)
Negativos	4 (8)
Débil	10 (20)
Sin información	5 (10)
Ciclina D1	
Positivo	42 (84)

Negativo	6 (12)
Débil	2 (4)
SOX 11	
Positivo	44 (88)
Negativo	2 (4)
Sin información	4 (8)
Ki-67	
< 30%	14 (28)
>30%	18 (36)
Sin información	18 (36)

De acuerdo con la distribución de normalidad de las variables cuantitativas, se calcularon las medidas de tendencia central respectivas, mostradas en la **Tabla 3**; obteniendo que la población estudio tuvo una mediana de leucocitos de 8.255 mm³, una mediana de linfocitos de 1.930 mm³, plaquetas con una mediana de 211.500 mm³ y la hemoglobina con una media de 12 g/dl, estos datos fueron calculados entre los 48 pacientes que tenían la información disponible en los registros clínicos.

La B2M tuvo un valor promedio de 4,27 mg/L ponderada en los 13 pacientes a los cuales se les había realizado y la LDH tuvo una mediana de 211 U/L evaluada en 45 pacientes. El porcentaje de Ki-67 se obtuvo en 32 pacientes, con una media de proliferación celular del 43%, mientras que el porcentaje de infiltración a M.O por células neoplásicas evaluado por citometría de flujo fue de 9,61%.

Tabla 3. Medidas de resumen de variables demográficas y clínicas

Variable	Media \pm DS*	Mediana (RI)**
Edad	65 \pm 11	
Infiltración M.O (%)		9,61 (2,78 - 63,47)
Leucocitos (mm ³)		8.255 (6.190-13.600)
Linfocitos (mm ³)		1.930 (1.540 – 3.875)
Hemoglobina (g/dl)	12 \pm 3	
Plaquetas (mm ³)		211.500 (140.000 – 282.000)
B2M (mg/L)		4,27 (2,71 – 5,40)
LDH (U/L)		211 (182 – 283)
Ki-67 (%)	43 \pm 26	

*DS: Desviación estándar, ** RI: Rango intercuartil

De los 50 pacientes incluidos en este estudio, 12 presentaban registros clínicos incompletos para calcular el MIPI; por lo cual, para la exploración pronóstica fueron incluidos únicamente los datos clínicos de 38 pacientes que fueron debidamente clasificados en los tres grupos de riesgo.

En la **Tabla 4** se presentan las frecuencias de los inmunomarcadores que se encontraron en los pacientes, clasificados en los tres grupos de riesgo MIPI. La distribución de las frecuencias fue muy similar en todos los grupos, sin encontrarse una tendencia de los datos ni asociaciones estadísticamente significativas.

Tabla 4. Inmunomarcadores discriminados por grupo de riesgo MIPI.
Grupos de riesgo MIPI - n (%)

		Total	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Valor p*
CD20	Positivo	38	15 (100)	10 (100)	13 (100)	0,503
CD10	Positivo	35	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0,571
	Negativo		15 (100)	10 (100)	9 (90)	
CD23	Negativo	30	12 (100)	8 (88,9)	8 (88,9)	
	Débil		0 (0)	1 (11,1)	1 (11,1)	
CD200	Negativo	21	4 (100)	5 (83,3)	11 (100)	0,476
	Débil		0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	
CD5	Positivo	34	8 (61,5)	5 (50)	7 (63,6)	0,944
	Negativo		2 (15,4)	1 (10)	1 (9,1)	
	Débil		3 (23,1)	4 (40)	3 (27,3)	
CCND1	Positivo	38	14 (93,3)	8 (80)	11 (84,6)	0,843
	Negativo		1 (6,7)	1 (10)	1 (7,7)	
	Débil		0 (0)	1 (10)	1 (7,7)	
SOX11	Positivo	34	11 (91,7)	9 (100)	12 (92,3)	1,000
	Negativo		1 (8,3)	0 (0)	1 (7,7)	
Ki-67 (%)	<30%	26	6 (50)	4 (66,7)	4 (50)	0,778
	>30%		6 (50)	2 (33,3)	4(50)	

* Test exacto de Fisher

La distribución y asociación estadística entre las variables clínicas y demográficas cualitativas con los grupos de riesgo MIPI (bajo, intermedio y alto) se observa en la **Tabla 5**; encontrando una asociación significativa entre la presencia de leucocitosis, linfocitosis y anemia con un MIPI alto, pues el 61,5% de los pacientes en este grupo de riesgo presentaron leucocitosis, 53,8% tenían linfocitosis y el 84,6% anemia.

Por otro lado, también se obtuvo asociaciones significativas con los grupos de riesgo MIPI y la presencia de infiltración a M.O ($p=0,038$), el estado ECOG ($p<0,001$) y la leucemización ($p=0,005$). Se encontró que el 100% de los casos con riesgo alto presentaban infiltración a M.O; por su lado, el estado ECOG de 2-4 no se encontró en pacientes con riesgo bajo ni intermedio, mientras que el 61,5% de los pacientes en riesgo alto tenían este estadio y la mayoría de los pacientes en riesgo bajo e intermedio no presentaban leucemización, mientras que el 53,8% de los pacientes en riesgo alto si la tenían.

No se encontraron asociaciones con variables como el sexo, órgano primario infiltrado, subtipos citológicos, tipo de infiltración presente en el ganglio, infiltración a SNC ni con el estado final del paciente. Sin embargo, es de rescatar que los dos pacientes que presentaron infiltración del linfoma al SNC pertenecían al grupo de alto riesgo. (Tabla 5)

Tabla 5. Asociación entre variables cualitativas y riesgo MIPI

		Total	Grupo de riesgo MIPI – n (%)			Valor p ⁺
			Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	
Sexo	Masculino		10 (66,7)	8 (80)	9 (69,2)	0,817
	Femenino	38	5 (33,3)	2 (20)	4 (30,8)	
Órgano primario infiltrado	Ganglio linfático		9 (53,3)	5 (50)	7 (53,8)	0,766
	Médula ósea	38	3 (20)	4 (40)	5 (38,5)	
	Otros		3 (26,7)	1 (10)	1 (7,7)	
Leucocitosis	Presencia		1 (6,7)	2 (20)	8 (61,5)	0,006
	Ausencia	38	14 (93,3)	8 (80)	5 (38,5)	
Linfocitosis	Presencia		0 (0)	1 (10)	7 (53,8)	0,001
	Ausencia	38	15 (100)	9 (90)	6 (46,2)	
Anemia	Presencia		3 (20)	5 (50)	11 (84,6)	0,003
	Ausencia	38	12 (80)	5 (50)	2 (15,4)	
Trombocitopenia	Presencia		2 (13,3)	5 (50)	3 (23,1)	0,119
	Ausencia	38	13 (86,7)	5 (50)	10 (76,9)	
Infiltración M. O	Presencia		6 (66,7)	8 (100)	12 (100)	0,038
	Ausencia	29	3 (33,3)	0 (0)	0 (0)	
Infiltración SNC	Presencia		0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	0,073
	Ausencia	11	6 (100)	2 (100)	1 (33,3)	
ECOG	0 -1		15 (100)	10 (100)	5 (38,5)	< 0,001
	2 .4	38	0 (0)	0 (0)	8 (61,5)	
Subtipo citológico	Clásico		11 (91,7)	6 (66,7)	6 (54,5)	0,082
	Blastoide	32	0	3 (33,3)	4 (36,4)	
	Pleomórfica		1 (8,3)	0 (0)	1 (9,1)	
Tipo de infiltración	Difuso		1 (20)	0 (0)	2 (28,6)	0,175
	Nodular	14	0 (0)	2 (100)	2 (28,6)	
	Tipo Manto		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Mixto		4 (80)	0 (0)	3 (42,9)	
Leucemizado	Si		1 (6,7)	1 (10)	7 (53,8)	0,009
	No	38	14 (93,3)	9 (90)	6 (46,2)	
Estado final de paciente	Vivo		15 (100)	7 (100)	9 (81,8)	0,144
	Muerto	33	0 (0)	0 (0)	2 (18,2)	

+ Test exacto de Fisher

Las variables del cuadro hemático también fueron evaluadas cuantitativamente para determinar la media o mediana presente en cada uno de los grupos; mostrando una mediana de leucocitos de 19.500mm³, linfocitos de 7.550mm³ y una media de hemoglobina de 10g/d en el grupo de alto riesgo, confirmando su tendencia estadística. También hubo una asociación entre el porcentaje de células atípicas encontradas en el ESP (p=0,010), revelando que los casos que reportaban estas células en el ESP correspondían en su mayoría al grupo de alto riesgo con una mediana de 2% y un rango entre (0% y 33%) (Tabla 6)

Otras variables cuantitativas también mostraron asociaciones significativas con los grupos de riesgo; como la edad (p=0,003), la LDH (p=0,001) y el porcentaje de

infiltración a M.O ($p=0,022$); por el contrario, no hubo una tendencia entre la B2M, las plaquetas y el Ki-67. **(Tabla 6)**

Tabla 6. Asociación del MIPI con variables cuantitativas.

	Grupo de riesgo MIPI - Mediana (RI)* – Media \pm DS **			Valor p
	Riesgo bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo alto	
Leucocitos (mm ³)	6.110 (5.330 – 9.090)	7.790 (6.230 – 9.460)	19.500 (10.500 – 27.340)	<0,001⁺
Linfocitos (mm ³)	1.700 (1.550 – 2.219)	1.995 (1.200 – 3.660)	7.550 (2.730 – 18.910)	0,016⁺
Células atípicas en ESP (%)	0 (0)	0 (0)	2 (0 -33)	0,010⁺
Edad	55 \pm 10	66 \pm 10	65 \pm 6	0,003⁺⁺⁺
B2M (mg/L)	4,21 (2,71 – 4,60)	6,01 (2,53 – 9,48)	5,40 (2,59 – 10,18)	0,707 ⁺
LDH (U/L)	192 (155 – 211)	215 (198 – 245)	295 (257 – 333)	0,001⁺
Infiltración M.O (%)	1,30 (0,38 – 2,16)	4,80 (2,88 – 15,70)	17,62 (8,60 – 65,10)	0,022⁺
Hemoglobina (g/dl)	13 \pm 2	13 \pm 3	10 \pm 2	0,001⁺⁺⁺
Plaquetas (mm ³)	262.000 (186.000 – 457.000)	150.000 (125000 – 215.000)	202.000 (151.200 – 316.000)	0,086 ⁺
Ki-67 (%)	33 \pm 21	38 \pm 21	51 \pm 37	0,322 ⁺⁺

*Rango Intercuartil ** Desviación estándar + Prueba de Kruskal Wallis ++ Prueba de ANOVA +++ Prueba de Bonferroni

Al aplicar la prueba post hoc de Bonferroni para evaluar entre cuáles grupos se evidenciaban realmente las diferencias encontradas entre las variables paramétricas y la clasificación MIPI, se obtuvo que la edad fue significativamente diferente al comparar los grupos de riesgo bajo con el riesgo intermedio y alto, sin evidenciarse discrepancias entre el grupo de riesgo intermedio y alto. En la hemoglobina hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de riesgo alto con el de riesgo bajo e intermedio, pero no hubo diferencias entre el bajo y el intermedio.

El recuento de leucocitos, la edad, el LDH y el estado ECOG muestran una asociación fuerte con el MIPI dado que son las variables que lo conforman y con las cuales este es calculado, por tanto, aunque se incluyeron en este estudio para permitir realizar la descripción de la población y confirmar su asociación con el pronóstico de los pacientes, estas no fueron incluidas en el modelo multivariado.

Para realizar el análisis multivariado se incluyeron las variables cuantitativas: valor absoluto de linfocitos, hemoglobina y porcentaje de células atípicas en el ESP. El modelo se ajustó significativamente ($p < 0,001$) y al evaluar las estimaciones de los parámetros se observó que dicha asociación sólo se mantuvo con la hemoglobina en el riesgo alto frente al riesgo bajo (IC: 95% 0,562–0,939), estableciendo que por cada unidad de hemoglobina (g/dl) que aumente en el paciente, hay menos probabilidades de que este pertenezca al riesgo alto comparado con el riesgo bajo. **(Tabla 7)**

Tabla 7. Asociación de los grupos MIPI con los niveles de hemoglobina, células atípicas y linfocitos.

Riesgo MIPI*	Variables	ORa*	IC**	Valor p
Intermedio	Hemoglobina	1,075	0,720 – 1,670	0,722
	Células atípicas ESP	0,980	0,889 – 1,080	0,678
	Linfocitos	1,000	1,000 – 1,001	0,202
Alto	Hemoglobina	0,562	0,562 – 0,939	0,028
	Células atípicas ESP	1,016	0,951 – 1,085	0,635
	Linfocitos	1,000	1,000 -1,001	0,247

*Odds Ratio ajustado**Intervalo de confianza

+Categoría de referencia de riesgo MIPI: Bajo

La hemoglobina explicó el modelo en un 60,5% clasificando correctamente a los pacientes teniendo en cuenta lo observado frente a lo pronosticado; las otras variables perdieron su asociación con el modelo debido a que arrojaron un valor $p > 0,05$ y el intervalo de confianza contenía el 1. En este modelo no se incluyó el porcentaje de infiltración a M.O ya que no había un número representativo de comparación entre los grupos y esto afectaba la validez del ajuste del modelo.

DISCUSIÓN

El LCM es considerado dentro de las neoplasias de células B de peor pronóstico, con un curso clínico variable, una corta sobrevida y una alta probabilidad de recaída; ^{1,23} aunque su sobrevida general ha aumentado en los últimos años gracias a los nuevos enfoques terapéuticos, el LCM sigue siendo una enfermedad incurable. ³⁸ Su incidencia se ha visto aumentada en blancos no hispanos y caucásicos en comparación con otras etnias. ³⁹ En Colombia no existen datos concretos sobre la incidencia de esta neoplasia; sin embargo, se ha reportado que corresponde al 3,1% de los LNH. ¹⁰

En este estudio se encontró que el LCM tuvo una mayor frecuencia en la población masculina (2,3:1), con una proporción similar a la de otros estudios ⁴⁰; sin embargo, al realizar la distribución entre los tres grupos de riesgo no se observaron diferencias entre el sexo, mostrando que no hay una tendencia entre este y la agresividad de la enfermedad. ¹⁹ La edad media presente fue de 65 ± 11 años muy cercana a las encontradas en otros estudios, ^{36,41} estos datos confirman que esta neoplasia de células B afecta predominantemente a el sexo masculino y a personas en la séptima década de la vida. ^{1,17}

Al evaluar los órganos primarios infiltrados en los cuales se realizó el diagnóstico inicial, se encontró que el 52% de los casos se habían presentado en ganglios linfáticos, el 36% en médula ósea y el 12% restante se presentaron en el tracto digestivo, resultado similar a lo reportado por He JS y colaboradores, quienes encontraron un 73,5%, 43,4% y 28,9% respectivamente, siendo las infiltraciones extranodales a medula ósea y tracto digestivo las más comunes. ⁴²

En una publicación realizada en 2019 en Turquía donde se describieron 54 pacientes, no se encontró asociación entre el sitio de diagnóstico y la mortalidad;⁴³ información que concuerda con lo hallado, donde tampoco hubo una asociación entre el órgano primario infiltrado y la clasificación del riesgo según el MIPI. Sin embargo, la afectación extranodal se describe como un factor de riesgo importante;⁴³ nuestro estudio mostró una asociación con el MIPI cuando se presentaba infiltración a médula ósea. En total se presentó infiltración a médula ósea en el 64% de los pacientes ya fuese como afectación inicial o secundaria, datos que concuerdan con lo reportado en otros estudios colombianos 73,6%³⁶ y 79%⁴⁴. Este hallazgo puede darse por el momento en que se realizó el diagnóstico, ya que de acuerdo al comportamiento de la enfermedad generalmente se diagnostica en estados avanzados de la misma, como se evidenció en el estudio realizado por Enciso y colaboradores.³⁶

El compromiso leucémico incorpora un grado de linfocitosis con características morfológicas e inmunofenotípicas atípicas de las células circulantes en sangre periférica.⁴⁵ La leucemización del LCM estuvo presente en el 22%, cifra un poco menor a lo reportado por otro estudio realizado en Colombia en el 2015 donde mostraron una incidencia del 42%.³⁶ En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes que presentaron células atípicas en el ESP pertenecían al grupo de riesgo alto, mostrando una asociación significativa; sin embargo, las características clínicas de la población que no presenta leucemización del linfoma han sido muy similares frente a los pacientes que sí la presentan, difiriendo estos dos grupos solo en la edad.³⁶

En cuanto a la citopatología, la variante morfológica con mayor presentación fue la clásica con el 54%, seguida de la blastoide 22% y en menor proporción la pleomórfica 10%, datos que difieren con un estudio realizado por Tiemann y colaboradores, donde la morfología clásica estuvo presente en el 87,5% de los casos, seguida de la pleomórfica con 5,9% y la blastoide con solo el 2,6%.⁴⁶ Aunque los porcentajes difieren considerablemente en ambos estudios se conserva la variante clásica como la más comúnmente presentada en este linfoma acorde con lo descrito por la OMS.¹ Esta diferencia en los porcentajes también pueden estar relacionados con el número de pacientes.

Es importante resaltar que la transformación a la variante blastoide y pleomórfica se da por mutaciones adicionales principalmente en *TP53* y que estas afectan negativamente el pronóstico.¹⁴ En un estudio realizado por Vogt y colaboradores, con un tamaño de muestra similar al nuestro, se encontró que el 22% de los pacientes con citología clásica se transformaban a la blastoide durante el desarrollo de la enfermedad y que el 50% con citología blastoide presentaban recaída con morfología clásica.⁴⁷ En nuestro estudio no se encontró asociación entre las diferentes variantes morfológicas y el pronóstico de los pacientes dado por la clasificación de los grupos MIPI, a pesar de lo reportado por Jain y colaboradores que describen una supervivencia de 33 meses para pacientes con la variante blastoide, asociado también a la edad, un Ki-67 mayor de 50% y estado funcional

deficiente; sugiriendo una heterogeneidad clínica y genómica significativa en estos pacientes.⁴⁸

El tipo de patrón de infiltración presentado con mayor frecuencia fue el mixto (14%) y entre estos la difusa-nodular fue la más común presente en cuatro de los siete casos. Seguida de la infiltración difusa, la nodular y en menor porcentaje el tipo manto; información similar a lo reportado por Tiemann y colaboradores, quienes además encontraron relación del crecimiento nodular con un pronóstico más favorable para los pacientes en comparación con el tipo de infiltración difusa;⁴⁶ en nuestro estudio el patrón de infiltración más frecuente fue el difuso;³⁶ sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre este y la clasificación del riesgo MIPI, lo que difiere con lo reportado por Hoster y colaboradores quienes relacionaron el patrón de crecimiento difuso con una sobrevida ligeramente más corta.¹⁸ Es importante resaltar que, en 33 de los 50 pacientes no fue posible obtener esta información, ya fuese por el tipo de muestra o por la calidad de la fijación y coloración de la placa, afectando posiblemente dicha asociación estadística.

En algunos estudios se ha hablado del papel pronóstico de la infiltración de células del linfoma al SNC como predictor negativo, en este caso no se encontró una tendencia de esta variable con el pronóstico de la enfermedad, posiblemente por los pocos pacientes a los cuales fue realizado este examen (11 de 50); sin embargo, esta infiltración es considerada clínicamente importante. Los dos pacientes que presentaron infiltración al SNC (4%), tenían como común denominador niveles de LDH elevados, estadio ECOG 2, anemia y un MIPI alto, lo que concuerda con otros estudios donde se han encontrado las mismas asociaciones además de la presencia de citología blastoide.^{21,49} Actualmente este examen no hace parte del panel principal de diagnóstico del LCM; ya que, su afectación inicial es baja aumentando con las recaídas, reportando una incidencia del 4,1% durante el curso de la enfermedad y solo del 0,9% en el momento del diagnóstico.⁴⁹ Los pacientes con esta complicación presentan una supervivencia más corta reportada en 4,8 meses.

21

Diferentes biomarcadores se han visto relacionados con el pronóstico de esta neoplasia; en este estudio la leucocitosis, la linfocitosis, la anemia y valores elevados de LDH tienen una tendencia a aumentar en el grupo de alto riesgo encontrando un promedio de 19.500mm³, 7.550mm³, 10 g/dl y 295U/L respectivamente, afectando el pronóstico de los pacientes.¹⁹ La trombocitopenia no se vio relacionada con la gravedad del LCM, conservándose la media muy similar en los tres grupos.¹⁹ Sin embargo, en otro estudio realizado, se encontró que tanto los niveles bajos de hemoglobina, como niveles altos de LDH y un menor recuento de plaquetas estaban asociados significativamente con un riesgo mayor de muerte.

48

La mediana de leucocitos encontrada en nuestra población estudio fue de 8.255mm³ similar a lo reportado en la literatura de 7.825mm³⁵⁰ y 9275 mm³.³⁶ La mediana de linfocitos fue de 1.930 mm³ por debajo de lo reportado por Ferrer A y colaboradores;

estos mismos investigadores encontraron un 35% de pacientes con linfocitosis, 17% con anemia y 21,9% con trombocitopenia; ²¹ siendo nuestro porcentaje de pacientes con anemia mucho mayor (52%). El aumento y asociación de los linfocitos con el grupo de riesgo alto, se puede explicar por la fisiopatología de la enfermedad, ya que el LCM es una neoplasia que afecta los linfocitos B incrementando su proliferación ⁶, esto conlleva a su vez al aumento de leucocitos, llevando a el desplazamiento de las otras líneas celulares, explicando la presencia de la anemia y trombocitopenia.

La B2M en el momento del diagnóstico, tuvo una mediana de 4,27 mg/L, obteniendo un rango por encima de lo reportado en otro estudio donde obtuvieron una mediana de 2,7 mg/L; aunque no encontramos asociación de este analito con el grupo MIPI, la B2M se ha asociado con etapas avanzadas de la enfermedad. ^{19,51} La relevancia pronóstica de este biomarcador aún requiere validaciones adicionales. No obstante, se ha reportado una sobrevida de 30,22 versus 17,6 meses cuando se encuentra normal o aumentada respectivamente. ⁸

El estado funcional de los pacientes fue de 0 -1 en el 64% teniendo un predominio en los grupos de riesgo bajo e intermedio y el 18% tuvo un ECOG de 2-4 perteneciendo el 100% de estos a el grupo de alto riesgo. Con estos resultados, se muestra que el aumento del estado ECOG tiene una tendencia a hallarse en pacientes con un peor pronóstico. En otro estudio sobre características clínico-patológicas del LCM se encontró un ECOG de 0-1 en el 62,6% y de 2-4 en el 37,4% determinándose una media de sobrevida de 27,9 versus 18,4 meses respectivamente. ⁸

El 28% de los pacientes presentaron un Ki-67 menor del 30% y el 36% mayor del 30%, frecuencias que discrepan con las encontradas en otro estudio donde hubo 50,6% de casos con Ki-67 < 30% y 49,4% con KI-67 > 30%. ⁴² Aunque en este estudio no logramos establecer una asociación entre el Ki-67 y el MIPI, el Ki-67 ha sido relacionado en diferentes reportes con la capacidad de predecir pronóstico, utilizándose actualmente como único marcador independiente del MIPI en la práctica clínica. ^{18,19,26} El Ki-67 no fue posible obtenerlo en todos los pacientes, puesto que 18 de los 50 tenían infiltración de médula ósea como órgano primario de afectación y esta muestra no es idónea para evaluar dicho marcador. La media de Ki-67 encontrada en nuestro estudio fue de 43% muy superior a la reportada en otro estudio colombiano (26%), en el cual también reportaron que la mediana de supervivencia de los pacientes con un Ki-67 mayor o menor de 30% fue de 32,9 y 38,6 meses sin presentar valores estadísticamente significativos. ³⁶

Los marcadores pronósticos más importantes actualmente, además de las características clínicas, son el índice de proliferación celular y la expresión de p53. Recientemente se demostró que un p53 y Ki-67 >30 % en conjunto con la morfología blastoide, pueden definir un alto riesgo con una sobrevida significativamente más corta. ^{52,53}

En este estudio no se realizó un seguimiento en el tiempo, ni se evaluó la sobrevida de los pacientes; sin embargo, se estableció un estado final del paciente como la condición del mismo al momento de finalizar la recolección de la información; es decir si seguía vivo o había muerto a Julio del 2021; en 11 de los 50 pacientes no fue posible determinar esta variable ya que no hubo información disponible posterior al diagnóstico, de los 39 pacientes restantes 4 fallecieron; dos de estos tenían un grupo de riesgo alto y en los otros dos no fue posible calcularlo por falta de información; Sin embargo, es importante tener en cuenta que dos de los cuatro pacientes murieron a causa de la pandemia por el COVID-19. El desenlace final de los pacientes no arrojó una asociación estadísticamente significativa en nuestro estudio al compararlo con el grupo MIPI alto; sin embargo, la sobrevida reportada para estos pacientes es de 3 a 5 años. ¹ Reportándose una mediana de supervivencia libre de evento de 16 meses por el Instituto Nacional de Cancerología.

36

El panel inmunofenotipo más comúnmente encontrado fue: CD20(+), CD23(-), CD200(-), CD5(+), CD10(-), *CCND1*(+) y *SOX11*(+); lo que concuerda con lo descrito por la OMS. ¹ Dentro de los marcadores aberrantes se observó un paciente CD5(-) que tenía morfología pleomórfica, dos pacientes CD10(+) con morfología blastoide, uno con *SOX11*(-) y morfología blastoide y un caso con CD23(+) y CD200 débil que presentaba también morfología blastoide, sugiriendo una asociación entre la morfología blastoide y la presencia de marcadores aberrantes. ⁵⁴

Algunos pacientes fueron negativos para la Ciclina D1 (12%); sin embargo, su diagnóstico fue respaldado por la positividad para *SOX11*; ya que, se han reportado algunos casos de LCM que pueden ser negativos para *CCND1* y en su lugar expresar otras ciclinas como la *CCND2* o *CCND3*. ⁵⁵ Otro pequeño porcentaje de pacientes (4%) presentaron positividad débil a este marcador, esto se puede explicar por problemas en la preservación antigénica por el descalficador. Finalmente, *SOX11* se encontró negativo en dos pacientes (4%); sin embargo, no hubo asociación de esto con la clasificación del grupo MIPI; en un estudio, se encontró relación entre la negatividad del *SOX11* con una sobrevida más corta, no obstante, el papel de este marcador sigue siendo controvertido. ³¹

El CD5 fue negativo en el 8% de los casos y tuvo expresión débil en el 20%; la inexpressión o baja expresión de este marcador se ha relacionado con una mejor supervivencia, aunque las características clínico-patológicas son muy similares a la de los pacientes CD5(+).⁵⁶ Por otro lado, CD10(+) es considerado como marcador aberrante para esta neoplasia ya que rara vez se encuentra positivo; sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en las características clínico-patológicas o implicaciones pronósticas de estos casos comparados con los CD10(-). ⁵⁷ En este estudio se encontró CD10(+) en el 6% de casos, de los cuales solo uno estaba clasificado como riesgo alto. Al realizar la exploración pronóstica no se encontró una asociación ni con este ni con ningún otro de los marcadores evaluados.

El MIPI es una herramienta de pronóstico, que ayuda a la toma de decisiones sobre el tratamiento adaptado al riesgo de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad; este se clasifica en tres grupos de riesgo con medianas de supervivencia diferentes, los pacientes en el grupo de riesgo bajo tienen una mediana de supervivencia de 5 años en el 60% de los casos, la del grupo intermedio es de 51 meses y en el alto de 29 meses.¹⁹ Nuestra población se clasificó en los tres grupos de riesgo así: 30%, 20% y 26% respectivamente, frecuencias diferentes a lo reportado en otro estudio realizado en Colombia.³⁶

Al añadir el Ki-67 al MIPI (MIPIc) se definen cuatro grupos pronósticos: riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto que incluyeron 12%, 14%, 18% y 8% respectivamente, a estos diferentes grupos se les ha reportado en la literatura una supervivencia global de 9.4, 4.9, 3.2 y 1.8 años; las incidencias encontradas en este estudio fueron menores con lo reportado previamente por Hoster y colaboradores de 44%, 34%, 1% y 5%,¹⁸ posiblemente por el número reducido de pacientes a los cuales se les pudo calcular este índice.

Al realizar el análisis multivariado se conservó la asociación de la hemoglobina, siendo menor en el grupo de alto riesgo frente al bajo; sin embargo, se perdió dicha asociación con los linfocitos y el porcentaje de células atípicas en el extendido de sangre periférica. En un estudio realizado en 2018 por Hu M y colaboradores, encontraron asociación de la supervivencia general con diferentes variables como la edad, el índice Ki-67, los síntomas B, la infiltración a médula ósea, el recuento de plaquetas, LDH, B2MG y el MIPI; conservándose dicha asociación en el análisis multivariado sólo con la edad, los síntomas B, la B2MG y el índice Ki-67, funcionando como factores independientes de la supervivencia general.⁵⁸

Actualmente, los factores clínicos y demográficos que se han asociado con un peor resultado clínico en pacientes con diagnóstico de LCM incluyen la edad avanzada, un mal estado funcional, estadios avanzados de la enfermedad (Ann Arbor III o IV), presencia de esplenomegalia, anemia, niveles elevados de B2M y LDH, citología blastoide, presentación extraganglionar y síntomas constitucionales.⁵³ Muchas de las variables anteriormente mencionadas confirmaron su asociación con el grupo de alto riesgo del MIPI en los pacientes con diagnóstico de LCM incluidos en este estudio.

Limitaciones

Las exploraciones pronósticas se vieron afectadas por el error (n); ya que, algunos de los exámenes de laboratorio incluidos en este estudio no se habían realizado en todos los pacientes o no se tenía acceso a la información por el sistema utilizado. Dada la limitación de la información disponible tampoco fue posible realizar seguimiento en el tiempo ni establecer respuesta a tratamiento.

En este estudio no se evaluó la frecuencia de la t(11;14), dado que este examen es remitido a otra Institución, limitándose el acceso a dicha información. Tampoco pudo ser evaluada la proteína TP53; ya que, este marcador no se encuentra actualmente

estandarizado como de rutina para el diagnóstico de LCM; sin embargo, es una propuesta tentativa de investigación, pues se ha demostrado que la evaluación de ese marcador por inmunohistoquímica, tiene un gran aporte al pronóstico como factor predictor e incluso independiente del MIPI y el Ki-67; correlacionándose con desenlaces menos favorables para los pacientes.³¹

CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio concuerdan con lo reportado en la literatura, siendo el LCM una neoplasia que se presenta en la séptima década de la vida afectando principalmente a hombres, los órganos primarios más afectados son los ganglios linfáticos, manifestándose predominantemente la variante clásica y la infiltración nodular. El porcentaje de infiltración a médula ósea fue mayor en el grupo de alto riesgo al igual que la leucemización, relacionando esto con un peor pronóstico y por ende con una respuesta al tratamiento más pobre.

Poder evaluar la afectación del SNC y el patrón de infiltración en un mayor número de pacientes, ayudaría a establecer la verdadera asociación de estas variables con el pronóstico. Los componentes del cuadro hemático, el ESP y la LDH son estudios sencillos, económicos y de rutina que nos brindan un panorama sobre el estado y evolución de estos pacientes. En este estudio, se encontró asociación del recuento alto de leucocitos, linfocitos, disminución de hemoglobina y aumento de LDH con un riesgo alto; por otra parte, no fue posible determinar la asociación de la B2M con la gravedad de la enfermedad por falta de datos, requiriendo realizar estudios adicionales.

Este estudio nos ofrece la caracterización de algunos factores diagnósticos que se han asociado con el pronóstico del LCM; además, nos muestra diferentes exploraciones pronósticas realizadas frente al MIPI permitiendo evaluar asociaciones o tendencias, pero no afirmaciones sobre la causalidad. Después de obtener este abordaje principal sobre pacientes con LCM en población colombiana; se hace interesante ampliar el panorama, planteando futuros estudios sobre la respuesta a los tratamientos empleados actualmente, además de poder realizar seguimiento por un periodo prolongado identificando cuáles de estas variables presentan modificaciones durante el curso de la enfermedad o cuál es la sobrevida de los pacientes con esta neoplasia en Colombia.

BIBLIOGRAFIA

1. Jaffe ES, Campo E, Harris NL, et al. Introduction and overview of the classification of lymphoid neoplasms. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon France, 2017; 190 – 98.
2. Mugnaini E, Ghosh N. Lymphoma. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2016;43(4):661–73. doi: 10.1016/j.pop.2016.07.012
3. McKinney M and Dave S. Origins of Non-Hodgkin Lymphomas. In: Hoffman R, Benz E, Silberstein L, et al, editor. HEMATOLOGY: BASIC PRINCIPLES AND PRACTICE. 7ta edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. 1230 – 243.
4. 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. – 44. doi: 10.1586/14737140.2015.1023712.
5. Thandra K, Barsouk A, Saginala K, Padala S, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel).* 2021;9(1):267–75. doi: 10.3390/medsci9010005.
6. Swerdlow S, Campo E, Seto M, Muller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon France, 2017;285 - 90.
7. Rule S, Johns S. Advances in classification and treatment of non-hodgkin lymphoma: Mantle cell. *Cancer J.* 2020;26(4):348–56. doi: 10.1097/PPO.0000000000000462.
8. Acevedo C. Características clínico-patológicas y su implicancia en la sobrevida de pacientes con linfoma de células del manto. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2002 – 2012. 2015.
9. GLOBOCAN 2020. World Health Organization (WHO). Fecha de consulta 22 de febrero de 2022. Disponible en URL: <https://gco.iarc.fr/today/>
10. García Ramírez CA, Uribe Pérez CJ, Marina P, Vargas N, Sebastián D, Radi S, et al. Linfomas no Hodgkin: Área metropolitana de Bucaramanga. *Revista de la Universidad Industrial de Santander.* 2011;43(1):39–47.
11. Gobernación de Antioquia. Secretaria seccional de salud y protección social de Antioquia. SITUACIÓN DEL CÁNCER DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA. International Association of cancer registries. 2017.
12. Smedby KE, Sampson JN, Turner JJ, Slager SL, Maynadié M, Roman E, et al. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Mantle Cell Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014(48):76-86. doi: 10.1093/jncimonographs/lgu007.
13. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;153. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103038.
14. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2375. doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569.
15. Pinilla M and Moreno S. Neoplasia folicular in situ y neoplasia de células del manto in situ: incidencia y significado clínico. Tesis doctoral. España. 2017.

16. Lee W, Shin E, Kim BH, Kim H. Diagnostic accuracy of SOX11 immunohistochemistry in mantle cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(11). doi: 10.1371/journal.pone.0225096.
17. Campo E and Jares P. Mantle Cell Lymphoma. In: Jaffe E, Arber E, Campo E, et al. editor. *Hematopathology*. 2th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 397–414.
18. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386–94. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8387.
19. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluijn-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*.;111(2):558–65. doi: 10.1182/blood-2007-06-095331.
20. Balagué O, Colomo L, Campo E. Linfoma de células del manto. *PATOL*. 2004; 37:159–72.
21. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutiérrez G, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(1):135–41. doi: 10.1093/annonc/mdm447.
22. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2017;92(8):806–13. doi: 10.1002/ajh.24797.
23. Hill HA, Qi X, Jain P, Nomie K, Wang Y, Zhou S, et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(13):2927–38. doi:10.1182/bloodadvances.2019001350.
24. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma – advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol*. 2021;195(2):162–73. doi: 10.1111/bjh.17419.
25. Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, et al. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol*. 1993;123(3):513-522. doi:10.1083/jcb.123.3.513
26. He X, Chen Z, Fu T, Jin X, Yu T, Liang Y, et al. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014; 14:153. doi: 10.1186/1471-2407-14-153.
27. Aqil B, Triska G, Frater J, Hassan A, Ruzinova MB, Cashen A, et al. Immunophenotypic Variations in Mantle Cell Lymphoma and Their Impact on Clinical Behavior and Outcome. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(10):1268–74. doi: 10.5858/arpa.2017-0368-OA.
28. Hu Z, Sun Y, Schlette EJ, Tang G, Li S, Xu J, et al. CD200 expression in mantle cell lymphoma identifies a unique subgroup of patients with frequent IGHV mutations, absence of SOX11 expression, and an indolent clinical course. *Mod Pathol*. 2018;31(2):327–36. doi: 10.1038/modpathol.2017.135.
29. Cortada I. Papel del factor de transcripción SOX11 en la caracterización del linfoma de células del manto. Barcelona; 2016.

30. Kuci V, Nordström L, Jerkeman M, Ek S. Emerging role of SOX11 in mantle cell lymphoma. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 2015;5
31. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, Canoni D, Delfau-Larue MH, Rymkiewicz G, et al. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood*. 2018;131(4):417–20. doi: 10.1182/blood-2017-07-797019.
32. Haydaroglu Sahin H. Can the prognosis of mantle cell lymphoma be predicted by simple CBC counts? *Medicine*. 2019 1;98(30):e16180. doi:10.1097/MD.00000000000016180.
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Mantle Cell Lymphomas. B-Cell Lymphomas. Version 2. 2022. Fecha de consulta: 7 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.nccn.org>
34. Jaffe ES. Diagnosis and Classification of Lymphoma: Impact of Technical Advances. *Semin Hematol*. 2019;56(1):30-36. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.007.
35. Ardaiz G, Basquiera M, Castro Rios A, de Dios Soler M, Dragosky M, Enrico M, et al. Linfomas. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. 2017;447–570.
36. Enciso LJ, Suarez ML, Arango M. Resultados del tratamiento del linfoma de células del manto con varios regímenes de inmunoterapia: estudio retrospectivo. *Revista Colombiana de Cancerología*. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.; 2015; 19:71–80.
37. Pérez-Cruz PE, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol latinoam*. 2014;25(3):219–26.
38. Okay M, Meletli O, Kelkitli E, Malkan UY, Turgut M, Buyukasik Y, et al. Mantle cell lymphoma: a Turkish Multi-Center Study. *J BUON*. 2019;24(5):2084-2089. PMID: 31786879.
39. Wang Y, Ma S. Racial differences in mantle cell lymphoma in the United States. *BMC Cancer*. 2014; 14:764. doi: 10.1186/1471-2407-14-764.
40. Zhou P, Shi Y, He X, Zhou S, Liu P, Dong M, et al. [Clinical features and prognostic analysis of mantle cell lymphoma patients]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2014 Dec;36(12):928-32. Chinese. PMID: 25623769.
41. Jo JC, Kim SJ, Lee HS, Eom HS, Lee SI, Park Y, et al. Clinical features and treatment outcomes of limited-stage mantle cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma report. *Ann Hematol*. 2020;99(2):223-228. doi: 10.1007/s00277-019-03803-x.
42. He JS, Chen X, Wei GQ, et al. Simplified MIPI-B prognostic stratification method can predict the outcome well-retrospective analysis of clinical characteristics and management of newly-diagnosed mantle cell lymphoma patients from China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(1):e13741. doi:10.1097/MD.00000000000013741
43. Mehmet Ali U, Simten D, Murat A, Osman S, Funda C, Mesude F, et al. Prognostic Significance of MIPI and MIPI-B Scoring Systems for Mantle Cell Lymphoma in the Turkish Population. *Clinical Hematology and Research*. Turquía. 2019;2(1). doi: 10.36959/831/379.
44. Rojas G. Descripción clínico patológica y expresión del inmunomarcador SOX11 en pacientes con linfoma del manto. Universidad Nacional de Colombia. 2012.

- 45.** Caballero D, Campo E, López-Guillermo A, Martín A, Arranz-Sáez R, Giné E, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Hematol.* 2013. 92 (9): 1151-79. doi: 10.1007/s00277-013-1783-4.
- 46.** Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *British Journal of Haematology.* 2005; 131:29–38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x.
- 47.** Vogt N, Klapper W. Variability in morphology and cell proliferation in sequential biopsies of mantle cell lymphoma at diagnosis and relapse: clinical correlation and insights into disease progression. *Histopathology.* 2013;62(2):334-42. doi: 10.1111/his.12009. PMID: 23240716
- 48.** Jain P, Zhang S, Shamanna R, Ok CY, Nomie K, Gonzalez GN, et al. Genomic profiles and clinical outcomes of de novo blastoid/pleomorphic MCL are distinct from those of transformed MCL. *Blood Adv.* 2020;4(6):1038-1050. doi: 10.1182/bloodadvances.
- 49.** Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Nelemans HC, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol.* 2013 (8):2119-23. doi: 10.1093/annonc/mdt139.
- 50.** Leux C, Maynadié M, Troussard X, Cabrera Q, Herry A, Peyrou S, et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol.* 2014;93(8):1327-33. doi: 10.1007/s00277-014-2049-5.
- 51.** Yoo C, Yoon DH, Kim S, Huh J, Park CS, Park CJ, et al. Serum beta-2 microglobulin as a prognostic biomarker in patients with mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2016;34(1):22-7. doi: 10.1002/hon.2188.
- 52.** Dreyling M , Hoster E , Unterhalt M , Rosenwald A , Kluin-Nelemans H , Hermine O , et al. Clinical Outcome of Mantle Cell Lymphoma Patients with High Risk Biology (high Ki-67, blastic MCL, or high p53 expression). *Blood.* 2019 ; 134 (1): 3996. doi:org/10.1182/blood-2019-130068.
- 53.** Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol.* 2021;195(2):162-173. doi: 10.1111/bjh.17419.
- 54.** Mishra P, Padhi S, Ayyanar P, Samal S, Majumdar S, Panigrahi A, et al. Clinicopathological and Immunohistochemical Profile of Mantle Cell Lymphoma: An Institutional Experience. *Cureus.* 2021;13(7):e16534. doi: 10.7759/cureus.16534.
- 55.** Garcia M, Navarro A, Mas R, Clot G, Abril J, Prieto M, et al. CCND2 and CCND3 hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1- mantle cell lymphoma. *Blood.* 2019;133(9):940-951. doi: 10.1182/blood-2018-07-862151.
- 56.** Miao Y, Lin P, Saksena A, Xu J, Wang M, Romaguera J, et al. CD5-negative Mantle Cell Lymphoma: Clinicopathologic Correlations and Outcome in 58 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(8):1052-1060. doi: 10.1097/PAS.0000000000001278.
- 57.** Akhter A, Mahe E, Street L, Pournazari P, Perizzolo M, Rad M, et al. CD10-positive mantle cell lymphoma: biologically distinct entity or an aberrant

immunophenotype? Insight, through gene expression profile in a unique case series. *J Clin Pathol*. 2015;68(10):844-8. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202955.

58. Hu MW, Lou YJ, Yang M, Wang HF, Wang L, Jin J. [Clinical analysis of 140 cases of mantle cell lymphoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. Chinese. 2018;40(5):390-395. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.05.013.