

doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i3.8907

Caracterización clínico-demográfica y evaluación de marcadores de pronóstico en pacientes diagnosticados con linfoma de células del manto en una institución de salud de Colombia, 2018-2021

Clinical-demographic characterization and evaluation of prognostic markers in patients diagnosed with mantle cell lymphoma in a health institution in Colombia, 2018-2021.

Jennifer Melissa Adams Parra,^{1,3} Angélica María Paola Jiménez Mejía,³ John Fredy Cuervo Pérez,^{2,3} Diana Mercedes Lozano Bohórquez⁴

Resumen

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.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo de corte transversal en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto de 2018 a 2021 de una institución de salud en Colombia. La información se recolectó a partir de historias clínicas y el análisis estadístico se realizó en SPSS versión 25.0.

RESULTADOS: Se incluyeron 50 pacientes. Se encontró mayor incidencia en hombres, con media de edad de 65 años, los ganglios linfáticos fueron los órganos más afectados y la variante clásica e infiltración mixta las más prevalentes. Entre los hallazgos más relevantes resaltó la asociación estadística entre la hemoglobina y el MIPI, mostrando que los pacientes con anemia tienen mayor probabilidad de pertenecer al grupo de riesgo alto.

CONCLUSIONES: Este estudio contribuye con datos de la incidencia de esta neoplasia en Colombia, identificando factores que afectan su evolución y gravedad; además de generar nuevas hipótesis para continuar en la búsqueda de marcadores de pronóstico que aporten al clínico mayor acercamiento a la realidad de cada paciente permitiendo una atención más personalizada.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de células del manto; diagnóstico; pronóstico; anemia; Colombia.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the clinical-demographic and pathological characteristics with prognostic value in the diagnosis of patients with mantle cell lymphoma in a tertiary health service provider institution in Colombia.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive cross-sectional study was carried out where patients diagnosed with mantle cell lymphoma from 2018 to 2021 of a health institution were included. The information was collected from medical records and the statistical analysis was performed in SPSS version 25.0.

¹ Unidad de biología molecular, Ayudas diagnósticas sura, Medellín, Colombia.

² Unidad de genética, Ayudas diagnósticas sura, Medellín, Colombia.

³ Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Departamento de patología, Clínica Somer, Rionegro, Colombia.

Recibido: septiembre 2023

Aceptado: octubre 2023

Correspondencia

Jennifer M Adams
jmadamp@sura.com.co.

Este artículo debe citarse como:

Adams-Parra JM, Jiménez-Mejía AMP, Cuervo-Pérez JF, Lozano-Bohórquez DM. Caracterización clínico-demográfica y evaluación de marcadores de pronóstico en pacientes diagnosticados con linfoma de células del manto en una institución de salud de Colombia, 2018-2021. Hematol Méx 2023; 24 (3): 113-127.

RESULTS: There were included 50 patients. A higher incidence was found in men, with a mean age of 65 years, with lymph nodes being the most affected organs and the classic variant and mixed infiltration being the most prevalent. Among the most relevant findings, the statistical association between hemoglobin and MIPI stood out, showing that patients with anemia were more likely to belong to the high-risk group.

CONCLUSIONS: This study contributes with data on the incidence of this neoplasia in Colombia, identifying factors that affect its evolution and severity. In addition, it generates new hypotheses to continue in the search for prognostic markers that provide the clinician with a greater approach to the reality of each patient, allowing more personalized care.

KEYWORDS: Mantle cell lymphoma; Diagnosis; Prognosis; Anemia; Colombia.

ANTECEDENTES

Los linfomas son neoplasias hematológicas malignas caracterizados por proliferaciones clonales que resultan de alteraciones genéticas;¹ entre éstos, las neoplasias de células B son las más comunes, representando aproximadamente el 90% de los casos.^{1,2}

En el 2019 el CDC reportó una incidencia de 18.1 casos por 100,000 habitantes de linfoma no Hodgkin, tasa superior a los casos de leucemia (13.2).³ En 2020 GLOBOCAN reportó 544,352 nuevos casos de linfoma no Hodgkin en el mundo, de los cuales 4242 ocurrieron en Colombia, representando el 3.7% de los casos de cáncer; ubicándose entre las diez neoplasias más frecuentes.⁴ Para 2021 hubo un registro en Colombia de 3712 casos de neoplasias hematológicas, de los cuales 1967 (52.9%) correspondieron a linfomas, con una proporción de 1519 casos nuevos reportados de linfoma no Hodgkin, observándose un aumento en la mortalidad con respecto a 2020.⁵

El linfoma de células del manto representa del 3 al 10% de los linfomas no Hodgkin⁶ con una

incidencia de 1 a 2 casos por 100,000 habitantes;⁷ edad promedio de aparición entre 60 y 70 años y leve predominio en el sexo masculino.^{6,7} Entre años 2000 y 2006 en Bucaramanga, Colombia, un estudio reportó al linfoma de células del manto en el cuarto lugar (3.1%) entre los linfomas no Hodgkin.⁸ Sin embargo, a la fecha en el país no hay estadística reportada de la incidencia y mortalidad actual del linfoma de células del manto.⁵

Entre los factores causales asociados están las inmunodeficiencias, los factores ambientales, las infecciones por virus, el estilo de vida y el antecedente familiar de neoplasias hematológicas. No obstante, en la mayoría de los pacientes la causa sigue siendo desconocida.^{9,10,11}

El linfoma de células del manto es una neoplasia de células B maduras caracterizada principalmente por la t(11;14)(q13;q32)(IGH/CCND1).^{6,12} Ésta se encuentra presente en el 95% de los casos, afectando el gen de ciclina D1 (CCND1) y la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV), considerándose el primer evento implicado que conlleva a la desregulación del ciclo celular;

sin embargo, no es el único suceso desencadenante de la transformación maligna de los linfocitos,^{6,13} también existen otras alteraciones relacionadas con el pronóstico como mutaciones en el gen ataxia telangiectasia mutado (*ATM*), proteína tumoral p53 (*P53*), el inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A (*CDKN2A*) y *NOTCH1/2* en un 43.5, 26.8, 23.9 y 10%, respectivamente.^{14,15}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su última actualización¹⁶ reconoció tres subtipos de linfoma de células del manto: el tipo clásico es el más común y agresivo, son células B *SOX11*(+) mínimamente mutadas o no mutadas en el gen *IGHV*, que afectan nódulos linfáticos y sitios extranodales; el subtipo leucémico no ganglionar se caracteriza por ser menos agresivo, son células *SOX11*(-) y muestran la mutación para el gen *IGHV*, afectando principalmente la médula ósea, la sangre periférica y el bazo.^{6,12,17} Por último, está la neoplasia de células del manto *in situ* que tiene un significado clínico incierto y se caracteriza por células *CCND1*(+) que permanecen delimitadas en la zona del manto.^{16,17,18} El *SOX11* es un factor de transcripción muy útil que apoya el diagnóstico del linfoma de células del manto, ya que su sobreexpresión se encuentra en más del 90% de los casos, incluso en pacientes con ciclina D1 negativo.¹⁹

Los pacientes con linfoma de células del manto manifiestan síntomas B⁶ en aproximadamente el 50% de los casos;²⁰ este linfoma generalmente se diagnostica en estadios avanzados con poliadenopatías, esplenomegalia e infiltración a la médula ósea,¹² que sobreviene en un 50 a 91% de los casos. La afectación gastrointestinal se observa en un 10-25% y la afectación del sistema nervioso central en el 10 al 20%, asociándose con progresión de la neoplasia.^{21,22} El daño del sistema nervioso central es más frecuente en pacientes con variante blastoide y se ha asociado con mayor probabilidad de recaída y menor supervivencia.²³

El diagnóstico se establece por biopsia, inmunofenotipo y citogenética.²⁴ En la biopsia se identifica la morfología de los linfocitos y el tipo de infiltración; en la morfología se encuentra la clásica, blastoide y pleomórfica.^{6,25} En cuanto a los patrones de crecimiento están el difuso, nodular y tipo manto; es importante tener en cuenta que un mismo paciente puede mostrar una combinación de estos patrones "mixta".^{6,25} El inmunofenotipo característico es: CD20(+), CD43(+), CD5(+), CD10(-), CD23(-), CD200(-), Bcl6(-), *CCND1*(+) y *SOX 11*(+) y, finalmente, el diagnóstico citogenético realizado por hibridación *in situ* fluorescente (FISH) permite observar la *t*(11;14)(q13;q32).⁶

Para ayudar a predecir el riesgo y determinar el promedio de supervivencia se propuso en 2008 el Índice de Pronóstico Internacional para el linfoma de células del manto (MIPI), que se calcula teniendo en cuenta la edad, el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), relación de lactato deshidrogenasa (LDH) y glóbulos blancos (GB). El MIPI clasifica a los pacientes en tres grupos según el puntaje obtenido: riesgo bajo (0 a 3 puntos) con supervivencia reportada a 5 años del 60%, riesgo intermedio (4 a 5 puntos) con supervivencia de 51 meses y riesgo alto (6 a 11 puntos) con supervivencia de 29 meses.²⁰ Además, de forma complementaria se propuso la medición por inmunohistoquímica del Ki-67 como marcador pronóstico, que mide el porcentaje de infiltración de células tumorales;²⁶ éste se considera de alto riesgo cuando es mayor del 30% y de riesgo bajo cuando es menor a este valor.^{20,27}

En estudios realizados se han reportado variaciones en el perfil inmunofenotípico, considerando algunos inmunomarcadores aberrantes, con un papel pronóstico poco conocido.^{28,29} Los patrones de infiltración también han mostrado asociación con el pronóstico y se ha encontrado relación de la infiltración difusa con otras variables consideradas de mal pronóstico, como la edad avanzada y la morfología blastoide.³⁰

Debido a la diversidad poblacional de países como Colombia, es importante estudiar el comportamiento de este tipo de neoplasias para comprender mejor su manifestación clínica y tener mayor conocimiento y descripción de los factores que pueden estar relacionados con el pronóstico, lo que ayuda a abordar de manera más eficiente el diagnóstico y tratamiento oportuno. Por lo 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 de 2018 a 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal, que incluyó pacientes con linfoma de células del manto diagnosticados en una institución de salud de acuerdo con los criterios de la OMS de enero de 2018 a julio de 2021 en las ciudades de Medellín, Bogotá, Cali y Barranquilla.

Recolección de la información

La información se recolectó de fuentes secundarias como registros médicos y del sistema de información de historias clínicas tras la aprobación del comité de ética en investigación y buenas prácticas clínicas; se diseñó una base de datos en la que se recolectó información, como datos demográficos (sexo y edad), variables clínicas como el órgano primario infiltrado, ECOG, GB, valor absoluto de linfocitos, plaquetas, hemoglobina, células atípicas en extendido de sangre periférica (ESP), LDH, beta 2-microglobulina (B2M), variante morfológica y patrón arquitectural. También se incluyó el inmunofenotipo CD20, CD5, CD10, CD23 y CD200 evaluados por citometría de flujo y *ciclina D1*, *SOX11*, CD10 y Ki-67 por inmunohistoquímica; así como la afectación a la médula ósea, el sistema nervioso central y el porcentaje

de infiltración a la médula ósea, evaluados por citometría de flujo.

Como variable dependiente se tomó el MIPI. Para calcular la relación LDH se tuvo en cuenta el límite superior de normalidad establecido por la institución según el sexo; siendo de 225 U/L en hombres y de 214 U/L en mujeres. El estado ECOG se calculó según el nivel de capacidad para realizar actividades o su capacidad para el autocuidado.³¹

Asimismo, se realizó relectura de las placas de biopsia de los órganos primarios infiltrados por parte de una patóloga experta, que determinó el tipo de morfología y el patrón de infiltración. Finalmente, se estableció si los pacientes continuaban vivos a la fecha de corte del estudio. Esta información se obtuvo a partir de los registros clínicos disponibles de los pacientes que tenían seguimiento posterior al diagnóstico.

Análisis estadístico

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

Por último, se realizó una regresión logística multinomial, tomando como categoría de referencia riesgo bajo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 25.0 y se consideró un valor de significación $\alpha \leq 0.05$.

Consideraciones éticas

Este proyecto fue revisado y aprobado por el comité de ética en investigación y buenas prácticas clínicas de la institución de salud y fue considerado sin riesgo según la resolución 8430 de 1993.

RESULTADOS

En el periodo evaluado se identificaron 56 pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto, de los cuales 6 se excluyeron por recaídas. De los 50 pacientes incluidos, 35 eran hombres y la edad promedio fue de 65 años.

El **Cuadro 1** muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes; 26/50 tuvieron afectación inicial en los ganglios linfáticos, 18/50 en la médula ósea y los 6 restantes en otros órganos, como el estómago, el intestino y la orofaringe. La variante morfológica pudo evaluarse en 43 casos siendo la más frecuente la clásica; el tipo de infiltración mixto fue el más común ($n = 17$), seguido de la infiltración nodular; por su lado, la infiltración a la médula ósea ($n = 35$) estuvo presente en el 64% y la infiltración del sistema nervioso central se encontró en 2 de 11 pacientes; la leucemización del linfoma se identificó en 11 de los 47 casos evaluados. Respecto al ECOG ($n = 32$), la mayoría de la población se clasificó de 0 a 1.

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas ($n = 50$) (continúa en la siguiente columna)

Variables	Núm.
Sexo	
Masculino	35
Femenino	15
Órgano primario infiltrado	
Ganglio linfático	26
Médula ósea	18

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas ($n = 50$) (continuación)

Variables	Núm.
Otros	6
Subtipo citológico	
Clásico	27
Blastoide	11
Pleomórfico	5
Sin información	7
Tipo de infiltración	
Nodular	5
Difusa	4
Tipo manto	1
Mixto	7
Sin información	33
Infiltración a la médula ósea	
Presente	32
Ausente	3
Sin información	15
Infiltración al sistema nervioso central	
Presente	2
Ausente	9
Sin información	39
Leucemizado	
Sí	11
No	36
Sin información	3
ECOG	
0-1	32
2-4	9
Sin información	9
MIPI	
Riesgo bajo	15
Riesgo intermedio	10
Riesgo alto	13
Sin información	12
Estado final del paciente	
Vivo	35
Muerto	4
Sin información	11

De los 50 pacientes incluidos, 38 tenían la información completa para calcular el MIPI. De éstos, el 54% presentaron riesgo bajo, 20% intermedio y 26% alto. Por último, se evaluó el estado final de los pacientes ($n = 39$) que tenían seguimiento en registros clínicos, encontrando que, a la fecha de cierre de recolección de la información, 35 pacientes continuaban vivos, mientras que 4 habían fallecido, dos de ellos a causa de la pandemia por COVID-19.

En el **Cuadro 2** se muestra el inmunofenotipo, los marcadores más comunes encontrados en la población de estudio fueron CD20(+), CD10(-), CD200(-), CD23(-), CD5(+), ciclina D1 y SOX11 positivo. El Ki-67 se clasificó en menor y mayor del 30%; se encontró que 14 pacientes tuvieron un valor menor del 30% y 18 un valor mayor al 30%.

De acuerdo con la distribución de normalidad de las variables cuantitativas, se calcularon las medidas de tendencia central; en el **Cuadro 3** se muestra que la población de estudio tuvo una mediana de leucocitos, linfocitos, plaquetas y una media de hemoglobina dentro de los valores de referencia normal, estos datos se calcularon en 48 pacientes.

En el **Cuadro 4** se presentan las frecuencias de los inmunomarcadores en los 38 pacientes que fueron clasificados en los grupos MIPI. La distribución de las frecuencias fue muy similar en todos los grupos, sin encontrarse una tendencia de los datos ni asociaciones estadísticamente significativas.

En el **Cuadro 5** se observa la distribución y asociación estadística entre las variables clínicas y demográficas cualitativas con la clasificación MIPI; encontrándose asociaciones significativas con la infiltración a la médula ósea ($p = 0.038$), estado ECOG ($p \leq 0.001$) y leucemización ($p = 0.009$). Se encontró que el 100% de los casos

Cuadro 2. Variables de inmunofenotipo ($n = 50$)

Variable	Núm.
CD20	
Positivo	49
Negativo	1
CD10	
Positivo	3
Negativo	43
Sin información	4
CD200	
Negativo	25
Débil	1
Sin información	24
CD23	
Negativo	37
Débil	2
Sin información	11
CD5	
Positivos	31
Negativos	4
Débil	10
Sin información	5
Ciclina D1	
Positivo	42
Negativo	6
Débil	2
SOX 11	
Positivo	44
Negativo	2
Sin información	4
Ki-67	
< 30%	14
>30%	18
Sin información	18

clasificados en riesgo alto tuvieron infiltración a la médula ósea; por su lado, el estado ECOG 2-4 no se encontró en pacientes con riesgo bajo ni intermedio, pero el 61.5% de los pacientes con riesgo alto tenían este estadio; la mayoría

Cuadro 3. Medidas de resumen de variables demográficas y clínicas

Variable	Media $\pm$ desviación estándar	Mediana (rango intercuartílico)
Edad	65 $\pm$ 11	
Infiltración a la médula ósea (%)		9.61 (2.78-63.47)
Leucocitos (mm ³)		8255 (6190-13,600)
Linfocitos (mm ³)		1930 (1540-3875)
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	

Cuadro 4. Inmunomarcadores discriminados por grupo de riesgo MIPI

		Total	Grupos de riesgo MIPI Núm. (%)			Valor p*
			Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	
CD20	Positivo	38	15 (100)	10 (100)	13 (100)	0.503
CD10	Positivo	35	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	1 (16.7)	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	1 (10)	1 (7.7)	
SOX11	Positivo	34	11 (91.7)	9 (100)	12 (92.3)	1.000
	Negativo		1 (8.3)	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)	

* Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 5. Asociación entre variables cualitativas y riesgo MIPI

	Total	Grupo de riesgo MIPI Núm.			Valor p*
		Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	
Sexo	38				
Masculino		10	8	9	0.817
Femenino		5	2	4	
Órgano primario infiltrado	38				
Ganglio linfático		9	5	7	0.766
Médula ósea		3	4	5	
Otros		3	1	1	
Infiltración a la médula ósea	29				
Presencia		6	8	12	0.038
Ausencia		3	0	0	
Infiltración al sistema nervioso central	11				
Presencia		0	0	2	0.073
Ausencia		6	2	1	
ECOG	38				
0-1		15	10	5	< 0.001
2-4		0	0	8	
Subtipo citológico	32				
Clásico		11	6	6	0.082
Blastoide		0	3	4	
Pleomórfico		1	0	1	
Tipo de infiltración	14				
Difusa		1	0	2	0.175
Nodular		0	2	2	
Tipo manto		0	0	0	
Mixta		4	0	3	
Leucemización	38				
Sí		1	1	7 (53.8)	0.009
No		14	9	6 (46.2)	
Estado final de paciente	33				
Vivo		15	7	9 (81.8)	0.144
Muerto		0	0	2 (18.2)	

* Prueba exacta de Fisher.

de los pacientes en riesgo bajo e intermedio no mostraron leucemización, mientras que el 53.8% de los pacientes en riesgo alto sí.

Los pacientes clasificados en el grupo de riesgo alto mostraron aumento en variables como leucocitos, linfocitos, LDH, porcentajes de células

atípicas en ESP, porcentaje de infiltración a la médula ósea y disminución de la hemoglobina, mostrando asociaciones estadísticamente significativas. **Cuadro 6**

Al aplicar la prueba *post hoc* de Bonferroni, se observó que la edad fue significativamente

Cuadro 6. Asociación del MIPI con variables cuantitativas

	Grupo de riesgo MIPI - mediana (rango intercuartílico) - media $\pm$ desviación estándar			
	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Valor p
Leucocitos (mm ³)	6110 (5330-9090)	7790 (6230-9460)	19,500 (10,500-27,340)	< 0.001^a
Linfocitos (mm ³)	1700 (1550-2219)	1995 (1200-3660)	7550 (2730-18,910)	0.016^a
Células atípicas en extendido de sangre periférica (%)	0	0	2 (0-33)	0.010^a
Edad	55 $\pm$ 10	66 $\pm$ 10	65 $\pm$ 6	0.003^b
B2M (mg/L)	4.21 (2.71-4.60)	6.01 (2.53-9.48)	5.40 (2.59-10.18)	0.707 ^a
LDH (U/L)	192 (155-211)	215 (198-245)	295 (257-333)	0.001^a
Infiltración a la médula ósea (%)	1.30 (0.38-2.16)	4.80 (2.88-15.70)	17.62 (8.60-65.10)	0.022^a
Hemoglobina (g/dL)	13 $\pm$ 2	13 $\pm$ 3	10 $\pm$ 2	0.001^b
Plaquetas (mm ³)	262,000 (186,000-457,000)	150,000 (125,000-215,000)	202,000 (151,200-316,000)	0.086 ^a
Ki-67 (%)	33 $\pm$ 21	38 $\pm$ 21	51 $\pm$ 37	0.322 ^c

^a Prueba de Kruskal Wallis. ^b Prueba de Bonferroni. ^c Prueba de ANOVA.

diferente al comparar el grupo de riesgo bajo con el intermedio y alto, sin evidenciarse discrepancias entre el grupo de riesgo intermedio y alto ($p = 0.003$). En cuanto a la hemoglobina, hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de riesgo alto con el bajo e intermedio, pero no entre el bajo y el intermedio ($p = 0.001$).

El recuento de leucocitos, la edad, el LDH y el estado ECOG mostraron una asociación fuerte con el MIPI debido a que son las variables que lo conforman; por tanto, aunque se incluyeron para permitir realizar la descripción de la población y confirmar su aumento en el grupo de riesgo alto, éstas no se incluyeron en el análisis multivariado.

Para realizar el análisis multivariado se incluyeron los linfocitos, la hemoglobina y el porcentaje de células atípicas en extendido de sangre periférica. El modelo se ajustó significativamente ($p < 0.001$) y al evaluar las estimaciones de los parámetros se observó que esa asociación

solo se mantuvo con la hemoglobina en el riesgo alto frente al riesgo bajo (IC95% 0.562-0.939), estableciendo que por cada unidad de hemoglobina (g/dL) que aumente en el paciente, hay menos probabilidades de que éste pertenezca al riesgo alto comparado con el riesgo 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 la médula ósea, ya que no hubo un número representativo de comparación entre los grupos, lo que afectó la validez del ajuste del modelo.

DISCUSIÓN

El linfoma de células del manto es de las neoplasias de células B de peor pronóstico, con un curso clínico variable, corta supervivencia y alta

probabilidad de recaída;^{1,14} aunque su supervivencia ha aumentado en los últimos años gracias a los nuevos enfoques terapéuticos, el linfoma de células del manto sigue siendo una enfermedad incurable.³² En Colombia no existen datos concretos de la incidencia de esta neoplasia; sin embargo, se ha reportado que corresponde al 3.1% de los linfomas no Hodgkin.⁸

En este estudio se encontró que el linfoma de células del manto fue más frecuente en hombres (2.3:1), con una proporción similar a la de otros estudios;³³ sin embargo, al realizar la distribución entre los grupos de riesgo no se observaron diferencias, mostrando que no hay una tendencia entre éste y la agresividad de la enfermedad.²⁰ La edad media fue de 65 ± 11 años,^{34,35} lo que confirma que esta neoplasia afecta predominantemente a personas en la séptima década de la vida.^{1,25}

Al evaluar los órganos infiltrados en los cuales se estableció el diagnóstico, se encontró una distribución similar a lo reportado por He y colaboradores,³⁶ donde las infiltraciones extramedulares a la médula ósea y el tubo digestivo fueron las más comunes.

En una publicación realizada en 2019 que describió 54 pacientes, no se encontró asociación entre el sitio de diagnóstico y la mortalidad;³⁷ en este estudio no hubo asociación entre el órgano infiltrado y la clasificación del MIPI. Sin embargo, la afectación extranodal se describe como un factor de riesgo importante;³⁷ este estudio mostró asociación con el MIPI cuando hubo infiltración a la médula ósea, ésta estuvo presente en el 64% de los pacientes como afectación inicial o secundaria, datos que concuerdan con lo reportado en otros estudios colombianos (73.6³⁴ y 79%³⁸). Estos altos porcentajes pueden deberse al momento en que se establece el diagnóstico; ya que, de acuerdo con el comportamiento de la enfermedad, generalmente se diagnostica en estadios avanzados.³⁴

La afectación leucémica incorpora un grado de linfocitosis con características morfológicas e inmunofenotípicas atípicas de las células en sangre periférica.³⁹ La leucemización estuvo presente en el 22%, cifra poco menor a lo reportado por otro estudio colombiano en el que la incidencia fue del 42%.³⁴ La mayoría de los pacientes con células atípicas en el extendido de sangre periférica se clasificaron en riesgo alto, mostrando asociación significativa. Sin embargo, se ha reportado que las características clínicas de la población sin leucemización del linfoma son muy similares frente a los pacientes que sí la muestran, difiriendo solo en la edad.³⁴

La variante morfológica más común fue la clásica (54%), seguida de la blastoide (22%) y en menor proporción la pleomórfica (10%), datos que difieren con un estudio realizado por Tiemann y colaboradores,⁴⁰ en el que la morfología clásica estuvo presente en el 87.5% de los casos, seguida de la pleomórfica con un 5.9% y la blastoide con solo el 2.6%. Aunque los porcentajes difieren, se conserva la variante clásica como la más frecuente.¹

La transformación a la variante blastoide y pleomórfica ocurre por mutaciones adicionales principalmente en *TP53* y éstas afectan negativamente el pronóstico.¹⁷ En un estudio realizado por Vogt y colaboradores,⁴¹ con un tamaño de muestra similar, se encontró que el 22% de los pacientes con citología clásica podían transformarse a blastoide durante el progreso de la enfermedad y el 50% de los casos con citología blastoide tenían recaída con morfología clásica.

En este estudio no se encontró asociación entre morfología y MIPI. Jain y su grupo⁴² describieron una supervivencia de 33 meses para la variante blastoide, asociándolo también con la edad, un *Ki-67* > 50% y un estado funcional deficiente; sugiriendo una heterogeneidad clínica y genómica significativa en estos pacientes. Aunque esta variable puede revelar información frente

al pronóstico, su valor clínico se conserva de manera independiente al MIPI, lo cual explicaría dicha falta de asociación.

El patrón de infiltración más frecuente fue el mixto (14%) y entre éstos la difusa-nodular fue la más común, seguida de la infiltración nodular, la difusa y en menor porcentaje el tipo manto; información similar a lo reportado por Tiemann y colaboradores⁴⁰ quienes, además, encontraron relación del crecimiento nodular con un pronóstico más favorable para los pacientes en comparación con la difusa. Hoster y colaboradores³⁰ relacionaron la infiltración difusa con una supervivencia ligeramente más corta. En 33 de los 50 pacientes estudiados no fue posible obtener esta información, debido al tipo de muestra, la calidad de fijación o coloración de la placa.

Al evaluar la infiltración al sistema nervioso central, no se encontró una tendencia de esta variable con el MIPI posiblemente por los pocos pacientes a los cuales fue realizado este examen; sin embargo, esta infiltración es clínicamente importante. Los dos pacientes con infiltración al sistema nervioso central tenían como común denominador concentraciones de LDH elevadas, ECOG 2, anemia y MIPI alto, esto concuerda con otros estudios en los que se han encontrado, además, asociaciones con citología blastoide.^{23,43} Actualmente este examen no forma parte del panel principal de diagnóstico del linfoma de células del manto debido a que su afectación inicial es baja aumentando con las recaídas, su incidencia es del 4.1% durante el curso de la enfermedad y del 0.9% al momento del diagnóstico.⁴³ Los pacientes con esta complicación tienen supervivencia reportada de 4.8 meses.²³

Diferentes biomarcadores se han relacionado con el pronóstico del linfoma de células del manto; en este estudio la leucocitosis, la linfocitosis, la anemia y valores elevados de LDH tienden a aumentar en el grupo de alto riesgo, mientras que la trombocitopenia conservó la media muy

similar en los tres grupos.²⁰ Sin embargo, en otro estudio se encontró que las concentraciones bajas de hemoglobina, los valores altos de LDH y menor recuento de plaquetas se asocia significativamente con mayor riesgo de muerte.⁴²

El aumento y asociación de los linfocitos con el grupo de riesgo alto puede explicarse por la fisiopatología de la enfermedad, ya que el linfoma de células del manto afecta los linfocitos B incrementando su proliferación,⁶ esto conlleva, a su vez, al aumento de leucocitos, llevando al desplazamiento de las otras líneas celulares, explicando la anemia y trombocitopenia en algunos casos.

La B2M al momento del diagnóstico tuvo una mediana por encima de lo reportado en otro estudio (2.7 mg/L); aunque no hubo asociación de éste con el MIPI, la B2M se ha asociado con etapas avanzadas de la enfermedad.^{20,44} La relevancia pronóstica de este biomarcador aún requiere validaciones adicionales. No obstante, se ha reportado una supervivencia de 30.22 meses cuando está normal y de 17.6 cuando está aumentada.²¹

El estado funcional de 0-1 mostró predominio en los grupos de riesgo bajo e intermedio y el 100% de los ECOG 2-4 pertenecían al riesgo alto. Estos resultados muestran que el aumento del ECOG tiende a hallarse en pacientes con peor pronóstico. En otro estudio se determinó una supervivencia media de 27.9 *versus* 18.4 meses, respectivamente.²¹

El Ki-67 se ha relacionado en diferentes reportes con la capacidad de predecir el pronóstico, utilizándose actualmente como único marcador independiente del MIPI en la práctica clínica.^{20,27,30} No fue posible obtener el Ki-67 en todos los pacientes, puesto que 18 de los 50 tenían infiltración de la médula ósea como órgano primario de afectación y esta muestra no es idónea para evaluar dicho marcador. La media de Ki-67

encontrada fue del 43%, cifra superior a la reportada en otro estudio colombiano (26%), en el que reportaron que la mediana de supervivencia de los pacientes con *Ki-67* mayor o menor de 30% fue de 32.9 y 38.6 meses, respectivamente, sin mostrar valores estadísticamente significativos.³⁴ Recientemente se demostró que *p53* y *Ki-67* mayor del 30% y morfología blastoide pueden definir un alto riesgo con supervivencia más corta.^{45,46,47}

En cuanto al estado final, de los cuatro pacientes que fallecieron, dos estaban clasificados en riesgo alto. Aunque dos de los pacientes tuvieron como causa de muerte la enfermedad por COVID-19, es innegable el papel predisponente que jugó el linfoma de células del manto en el desenlace de dichos pacientes. La supervivencia reportada de estos pacientes es de 3 a 5 años,¹ con mediana de supervivencia libre de evento de 16 meses según el Instituto Nacional de Cancerología.³⁴

El panel inmunofenotipo más común fue: CD20(+), CD23(-), CD200(-), CD5(+), CD10(-), *CCND1*(+) y *SOX11*(+), lo que concuerda con lo descrito por la OMS.¹ Entre los marcadores aberrantes, se observó un paciente CD5(-) con morfología pleomórfica, dos pacientes CD10(+) con morfología blastoide y uno con CD23(+) y CD200 débil también con morfología blastoide, lo que sugiere asociación entre la morfología blastoide y la existencia de marcadores aberrantes.⁴⁸ Asimismo, algunos pacientes fueron ciclina D1 negativo; sin embargo, respaldado su diagnóstico con *SOX11*(+), ya que se han reportado casos de linfoma de células del manto negativos para *CCND1* que expresan *CCND2* o *CCND3*.⁴⁹ Otro pequeño porcentaje de pacientes mostró positividad débil, esto puede explicarse por problemas en la preservación antigénica por el descalcificador.

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 relaciona con mejor supervivencia, aunque las características clínico-patológicas son similares a la de los pacientes CD5(+).⁵⁰ Por otro lado, aunque CD10(+) se considera marcador aberrante para esta neoplasia, no se han encontrado diferencias significativas en las características clínico-patológicas o implicaciones de pronóstico frente a los CD10(-).⁵¹

El MIPI, aunque 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, a veces se dificulta la correcta discriminación entre el grupo de bajo riesgo y el intermedio.^{20,52}

Al realizar el análisis multivariado se conservó la asociación de la hemoglobina, siendo menor en el grupo de alto riesgo frente al bajo. Hu y colaboradores⁵³ encontraron asociación de supervivencia general con edad, *Ki-67*, síntomas B, infiltración a la médula ósea, recuento de plaquetas, LDH, B2MG y MIPI, conservándose dicha asociación en el análisis multivariado con la edad, síntomas B, B2MG y *Ki-67*, funcionando como factores independientes de la supervivencia general.

CONCLUSIONES

Es importante continuar en la búsqueda de variables clínicas que ayuden a predecir el pronóstico de estos pacientes, permitiendo tener una atención más personalizada e independiente, la cual se verá reflejada en la correcta elección del tratamiento y, por ende, en la supervivencia. Actualmente la morfología, *Ki-67* y delecciones o mutaciones *TP53* juegan un papel importante en la determinación del pronóstico, por lo que se recomienda que sean evaluadas al momento del diagnóstico.⁴⁷

Este estudio nos ofrece la caracterización de algunos factores diagnósticos del linfoma de células

del manto; además, muestra exploraciones de pronóstico frente al MIPI, permitiendo evaluar asociaciones o tendencias, pero no afirmaciones sobre la causalidad. Después de obtener este abordaje sobre pacientes con linfoma de células del manto en población colombiana, se hace interesante ampliar el panorama, planteando futuros estudios que permitan conocer la supervivencia actual en Colombia, la respuesta a los tratamientos actuales y realizar seguimiento identificando cuáles de estas variables muestran modificaciones durante el curso de la enfermedad.

Limitaciones

Algunas exploraciones de pronóstico se vieron afectadas por el tamaño muestral, 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.

REFERENCIAS

- 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.
- Mugnaini E, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care* 2016; 43 (4): 661-73. doi: 10.1016/j.pop.2016.07.012.
- Centers for Disease Control and Prevention. United States Cancer Statistics: Data Visualizations. 2019. <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/AtAGlance/>.
- GLOBOCAN 2020. World Health Organization (WHO). <https://gco.iarc.fr/today/>.
- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2021. Cuenta de Alto Costo. 2022.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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; 2014 (48): 76-86. doi: 10.1093/jncimonographs/lgu007.
- 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*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018: 1230-243.
- Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 153. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103038.
- 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.
- 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.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. Springer Nature; 2022; 36: 1720-48.
- 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; 127 (20): 2375. doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569.
- 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.
- 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.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111 (2): 558-65. doi: 10.1182/blood-2007-06-095331.
- 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.

22. Balagué O, Colomo L, Campo E. Linfoma de células del manto. *Patol* 2004; 37: 159-72.
23. 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.
24. 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.
25. Campo E and Jares P. Mantle Cell Lymphoma. In: Jaffe E, Arber E, Campo E, et al. editor. *Hematopathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017: 397-414.
26. Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, 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
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Lodenkemper 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.
31. Pérez-Cruz PE, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol Latinoam* 2014; 25 (3): 219-26.
32. 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.
33. 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; 36 (12): 928-32.
34. 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 ESE*; 2015; 19: 71-80.
35. 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.
36. He JS, Chen X, Wei GQ, Sun J, 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.
37. 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. *Clin Hematol Res* 2019; 2 (1). doi: 10.36959/831/379.
38. Rojas G. Descripción clínico patológica y expresión del inmunomarcador SOX11 en pacientes con linfoma del manto. Universidad Nacional de Colombia. 2012.
39. 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.
40. 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. *Br J Haematol* 2005; 131: 29-38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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:10.1182/blood-2019-130068.

46. 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.
47. Campo E, Jaffe E, Cook J, Quintanilla L, Swerdlow S, Anderson K, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140 (11): 1229-1253. doi/10.1182/blood.2022015851.
48. 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.
49. 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.
50. Miao Y, Lin P, Saksena A, Xu J, Wang M, Romaguera J, et al. CD5-negative mantle cell lymphoma: Clinico-pathologic correlations and outcome in 58 patients. *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (8): 1052-1060. doi: 10.1097/PAS.0000000000001278.
51. 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.
52. 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.
53. 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* 2018; 40 (5): 390-395. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.05.013.