



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

**DIFERENCIAS EN EL CURSO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON
LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO EN RELACIÓN A LA EXPRESIÓN
ÚNICA O SIMULTÁNEA DE LOS MARCADORES CICLINA D1 Y SOX11**

Protocolo de investigación para optar al título de especialistas en Patología

CÓDIGO DE ANTEPROYECTO

2018 089

INVESTIGADORES PRINCIPALES

VÍCTOR MANUEL GONZÁLEZ SALEBE

Médico Residente de Patología, Universidad Militar Nueva Granada

JULIÁN ANDRÉS BARRETO PLAZA

Médico Residente de Patología, Universidad Militar Nueva Granada

TUTOR TEMÁTICO

Dra. Yadira Astrid Vázquez Vizcaíno

Jefe de Servicio de Patología, Hospital Militar Central

ASESOR METODOLÓGICO

Diana Marcela López Orozco

Epidemióloga Universidad Militar Nueva Granada

Universidad Militar Nueva Granada

Bogotá enero de 2019



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

VÍCTOR MANUEL GONZÁLEZ SALEBE, Médico Universidad Libre de Barranquilla

Residente de Patología, Universidad Militar Nueva Granada

Tel: 3127265546

Email: vigosal.05@gmail.com

JULIÁN ANDRÉS BARRETO PLAZA, Médico Universidad Surcolombiana

Residente de Patología, Universidad Militar Nueva Granada

Tel: 3164348402

Email: jabarretop8790@gmail.com



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

INDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN	8
3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	9
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
5. JUSTIFICACIÓN	11
6. MARCO TEÓRICO	12
7. OBJETIVOS	19
7.1 General	19
7.2 Específico.....	19
8. HIPÓTESIS	20
9. METODOLOGÍA	21
9.1 Tipo y diseño general del estudio.....	21
9.2 Población y muestra.....	21
9.3 Selección y tamaño de muestra	21
9.4 Criterios de inclusión y exclusión	22
10. RESUMEN	23
10.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables ...	23
10.2 Gráfico de variables	23
10.3 Manual de variables	24
10.4 Técnicas y procedimientos para recolectar la información	25
10.5 Programas a utilizar para análisis de datos.....	26
10.6 Manejo de variables	26
10.7 Estrategia de comunicación	26
11. CRONOGRAMA	27
12. PRESUPUESTO	28
13. ASPECTOS ÉTICOS	29
14. RESULTADOS	30
15. DISCUSIÓN	38
16. CONCLUSIONES	41



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

17. RECOMENDACIONES	42
18. AGRADECIMIENTOS Y CONFLICTOS DE INTERES	43
19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44



LISTA DE TABLAS

1. Tabla 1: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)	13
2. Tabla 2: Variables	24
3. Tabla 3: Distribución de la muestra por género y edad	30
4. Tabla 4: Variables clínicas pronósticas cuantitativas	31
5. Tabla 5: Variables clínicas pronósticas cualitativas	32
6. Tabla 6: Variables histológicas pronósticas cualitativas	32
7. Tabla 7: Índice de proliferación celular	33
8. Tabla 8: Test exacto de Fisher para evaluación entre expresión de marcadores y variables de pronóstico	34
9. Tabla 9: Test ANOVA para evaluación entre expresión de marcadores e índice de proliferación celular (Ki67)	35



LISTA DE FIGURAS

1. Figura 1: Variantes Morfológicas del linfoma de células del manto.....	14
2. Figura 2: Alteraciones en las vías de reparación para el daño del DNA y el ciclo celular en el linfoma de células del manto.....	15
3. Figura 3: Expresión nuclear de Ciclina D1 en linfoma de células del manto	15
4. Figura 4: Expresión de SOX11 en Linfoma de células del manto Ciclina D1 negativo	16
5. Figura 5: Propuesta molecular de la patogénesis de LCM	17
6. Figura 6: Variables	23
7. Figura 7: Distribución de la muestra por género	31
8. Figura 8: Distribución de los perfiles de expresión inmunofenotípica de Ciclina D1 y SOX11.....	33
9. Figura 9: Plotbox, expresión de marcadores e índice de proliferación celular (Ki67)	36
10. Figura 10: Resultado de Test exacto de Fisher para evaluación entre expresión de marcadores y presentación extranodal	36
11. Figura 11: Resultado de Test exacto de Fisher para evaluación entre expresión de marcadores y variante morfológica blastoide	37



1. RESUMEN

El linfoma de células del manto es una neoplasia linfoproliferativa originada en células B maduras, su diagnóstico requiere la integración una morfología típica teniendo en cuenta todas sus variantes, junto con características inmunofenotípicas evaluadas por medio de marcadores de inmunohistoquímica específicos como CD5, Ciclina D1 y SOX11.

Los marcadores Ciclina D1 y Sox-11 son frecuentemente utilizados para el diagnóstico preciso de esta neoplasia, pero el impacto en el pronóstico entre los casos con expresión de ambos marcadores frente a los que solo expresan uno de ellos no está ampliamente definido en la literatura.

Teniendo en cuenta lo anterior determinamos sí existe una diferencia significativa entre el curso clínico de los pacientes dependiendo de la expresión de estos marcadores.

Esta determinación se hizo por medio de la evaluación de estudios de inmunohistoquímica llevada por patólogos con experiencia en hematopatología, sobre pacientes colombianos atendidos en el Hospital Militar Central, por medio de un estudio analítico con modelo retrospectivo cuyos datos fueron sometidos a un plan de análisis estadístico.



2. INTRODUCCION

El linfoma de células del manto es una neoplasia linfoliferativa originada en las células B maduras que está clasificada actualmente de acuerdo a la organización mundial de la salud junto con los linfomas B de bajo grado y su diagnóstico requiere la integración de características morfológicas típicas teniendo en cuenta todas sus variantes en conjunto con características de expresión de marcadores de inmunohistoquímica específicos como CD5, Ciclina D1 y SOX11. Es ampliamente conocido que el curso clínico de esta neoplasia es variable y en algunas ocasiones impredecible por lo cual es de sumo interés en la literatura la determinación de factores que nos permitan predecir de alguna forma el comportamiento que tendrá la enfermedad.



3. PROBLEMA DE INVESTIGACION

Los marcadores Ciclina D1 y Sox-11 son frecuentemente evaluados por medio de técnicas de inmunohistoquímica para el diagnóstico preciso del linfoma de las células del manto, pero el impacto en el pronóstico entre los casos con expresión de ambos marcadores frente a los que solo expresan uno de ellos no está ampliamente descrito en la literatura, no se encontraron, por medio de búsqueda en diferentes bases de datos publicaciones realizadas en poblaciones colombianas ni latinoamericanas.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una diferencia entre el curso clínico de los pacientes con linfomas de células del manto que expresen tanto Cyclin D1 como Sox-11 frente a los que solo expresan uno de estos dos marcadores?



5. JUSTIFICACIÓN

Los estudios para Ciclina D1 se realizan de forma rutinaria en todos los casos de linfoma de células del manto para su correcto diagnóstico, sin embargo, las pruebas para Sox-11 solo se realizan en los casos en los cuales el inmuno perfil es compatible pero no hay expresión para Ciclina D1, dicha prueba solo se ha empezado a utilizar en el Hospital Militar Central desde el año 2018. Con base en este fundamento teórico se hace necesario realizar un estudio en el cual se compare la expresión de estos dos marcadores y relacionarla con características clínicas con el fin de conocer la agresividad del linfoma, de tal forma que se pueda individualizar de una manera más específica los tratamientos de cada uno de los pacientes, aportando de esta forma una atención más personalizada y de mejor calidad.

En el presente trabajo demostramos que existen diferencias en el pronóstico de estos pacientes con linfomas que tengan distintos perfiles de expresión de estos dos marcadores, aportando el fundamento teórico para realizar ambas pruebas en todos los casos de linfomas de células del manto para aportar mayor información no solo diagnóstica si no también con respecto al pronóstico.



6. MARCO TEÓRICO

Se realiza una revisión de la literatura en las bases de datos de Pub Med, Embase, Science Direct y Ovid; utilizando las palabras claves “mantle cell lymphoma”, “Sox-11”, “Cyclin D1”, “prognosis” entre los años 2000 al 2018, encontrando un total de 43 artículos que fueron revisados y de los cuales se encontró información relevante para nuestra síntesis con respecto al pronóstico en 21 de estos artículos. Cabe resaltar que la mayoría de los artículos mostraron sobreposición en la mayoría de la información con respecto a las características generales del linfoma, sin embargo, los resultados relacionados con el pronóstico no fueron conclusivos aun; aunque especialistas en el estudio de esta neoplasia como el doctor Elías Campo Güerri, investigador español especialista en neoplasias linfoides con amplio reconocimiento al nivel mundial, favorece implicación de SOX11 en el curso clínico agresivo del LCM, con base en los conocimientos actuales de la fisiopatogenia molecular que se mencionaran más adelante; por otra parte los estudios de los doctores Wang X y Nygren L con 53 y 168 pacientes, el SOX11 se asoció con una mejor supervivencia general.

El linfoma de células del manto (LCM) es un proceso neoplásico linfoproliferativo de células B maduras, monomorfas de tamaño pequeño a mediano con núcleos irregulares que presentan translocaciones 11q13 (q13; q32), lo que lleva a la sobreexpresión de ciclina D1, una proteína reguladora del ciclo celular que probablemente facilita la transformación de las células (1-2), El comportamiento biológico del LCM es muy agresivo con una supervivencia media de 3 a 4 años (11) y representa entre el 2 y el 10% de todos los linfoma no Hodgkin (LNH) (3), afecta principalmente a los hombres mayores con una edad media de 68 años (4-5). Desde la perspectiva clínica y práctica, es muy importante diferenciar el LCM del resto de los linfomas B maduros, ya que favorece la toma de decisiones terapéuticas más apropiadas y mejora de esta manera la sobrevida del paciente. El índice pronóstico Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI), que incluye la edad, el estado general (escala ECOG), el lactato deshidrogenasa sérica y el recuento leucocitario, divide la población con LCM en 3 grupos



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

pronósticos (bajo, intermedio y alto Riesgo) (ver Tabla 1) (19). Los pacientes generalmente tienen una enfermedad en estadio III / IV y presentan linfadenopatía extensa, compromiso de la sangre, médula ósea, esplenomegalia y hepatomegalia. Se reconocen cuatro variantes citológicas del LCM que son: célula pequeña, similar a zona marginal, pleomórfica, y blastoide (ver Figura 1) (1,6). La afectación de los ganglios linfáticos generalmente produce una alteración de la arquitectura, con tres posibles patrones de crecimiento; zona del manto, nodular o difusa, El inmunifenotipo es caracterizado por la expresión de marcadores de células B CD19, CD20, CD22, PAX5 y CD79a, con coexpresión frecuente de moderada a fuerte de inmunoglobulinas IgM e IgD con restricción de una cadena ligera preferentemente lambda, la mayoría de los casos presentan expresión aberrante del antígeno CD5 generalmente expresado por células T. Los marcadores de diferenciación centro germinal CD10 y BCL6 por definición no muestran reactividad (7). A nivel genético, el 90 al 95% de los casos se caracterizan por presentar la t (11;14) (q13; q32) sin embargo existe un 5 al 10% de casos ciclina D1 negativos (12-13).

Tabla 1: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)

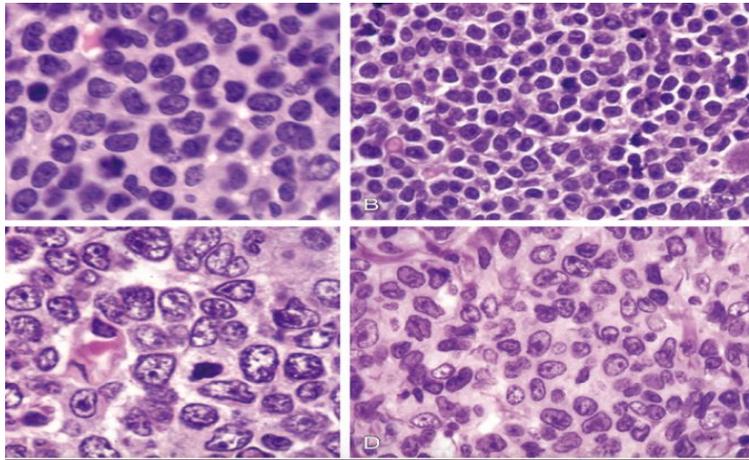
Puntos	Edad	ECOG	LDHULN	Leucocitos, 10 ⁹ /L
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.00-1.49	10.000-14.999
3	>=70	-	>= 1.50	>=15.000

Tomado de Eva Hoster et al.

Para cada uno de los factores pronósticos, 0 a 3 puntos fueron dados a cada paciente y los puntos fueron sumados hasta un máximo de 11. Pacientes con puntajes de 0 a 3 fueron clasificados como bajo riesgo, pacientes con 4 a 5 puntos como riesgo intermedio y pacientes con 6 a 11 puntos fueron clasificados como alto riesgo. La LDH esta medida de acuerdo a la proporción con base en el límite superior normal (ULN).



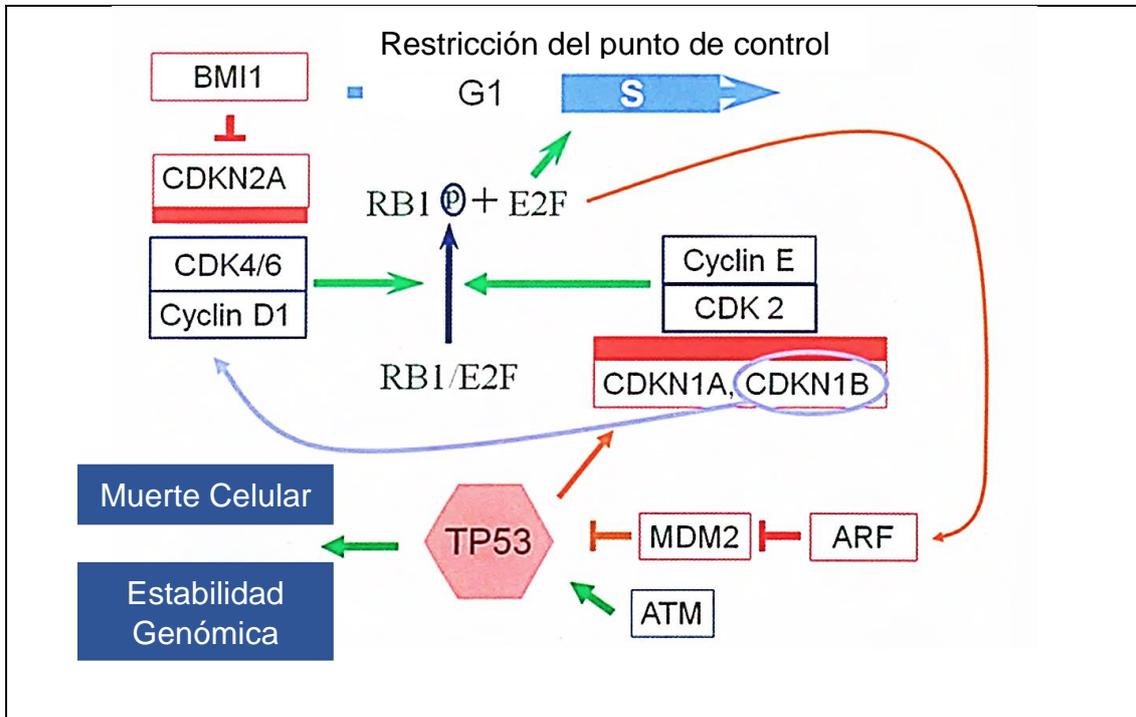
Figura 1: Variantes Morfológicas del linfoma de células del manto



A. Morfología clásica B. Célula pequeña C. Blastoide D. Pleomórfica

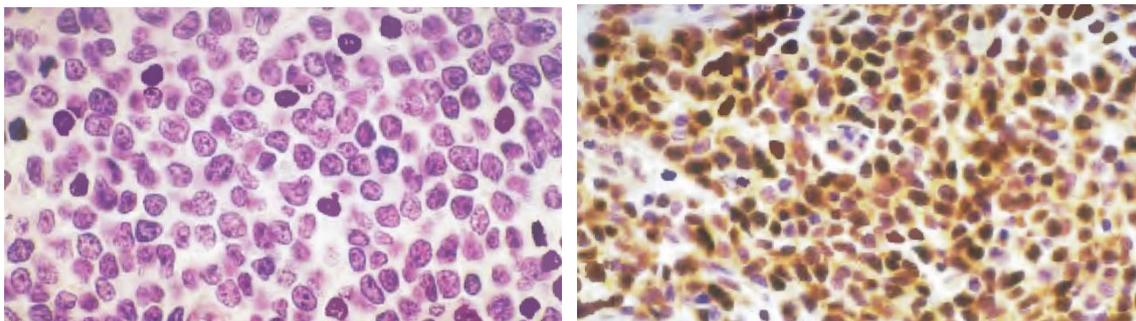
La proteína codificada por el gen CCND1 se conoce como Ciclina D1 y es una proteína que participa en el control del ciclo celular de la fase G1 por medio de su unión con CDK4 y CDK6, formando un complejo proteico que fosforila la proteína del retinoblastoma (RB) propiciando la activación de sus propiedades supresoras sobre la progresión del ciclo celular y la liberación de factores de transcripción importantes como E2F que participa en la regulación de numerosos genes involucrados con el ciclo celular entre ellos el P16/ARF y el MDM2 que actúan subsecuentemente sobre el gen supresor tumoral TP53 (1) (ver Figuras 2 y 3).

Figura 2: Alteraciones en las vías de reparación para el daño del DNA y el ciclo celular en el linfoma de células del manto



Tomado de "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms". Blood 2016

Figura 3: Expresión nuclear de Ciclina D1 en linfoma de células del manto.



A. Hematoxilina & Eosina

B. Inmunohistoquímica para Ciclina D1

Tomado de "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms". Blood. 2016.

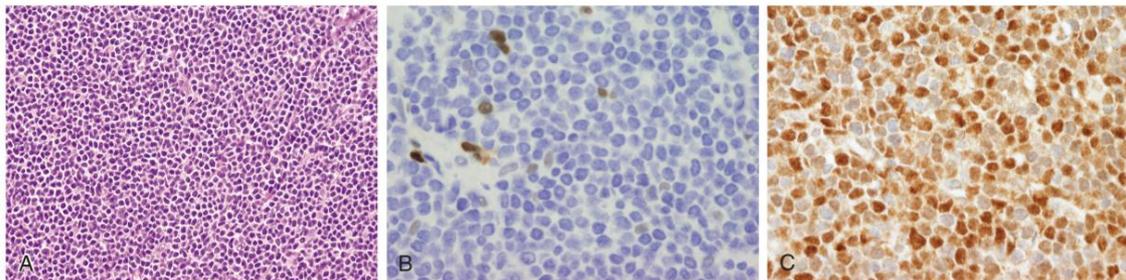
El SOX11 es un factor de transcripción neural expresado durante la organogénesis en el sistema nervioso central y periférico, pulmones, tracto



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

gastrointestinal, páncreas e hígado, no detectándose en los tejidos normales del adulto. presenta un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso central, especialmente en la supervivencia de las neuronas y el crecimiento de neuritas (16-17); Se expresa además en el núcleo de la mayoría de los LCM incluidos los ciclina D1 negativos por lo cual se considera como un marcador de diagnóstico muy específico para este tipo de linfoma (8-9-21) (ver Figura 4), SOX11 promueve el crecimiento tumoral de células LCM in vivo y regula un amplio programa de transcripción que incluye diferenciación de células B, proliferación celular, apoptosis y angiogénesis entre otros mecanismos oncogénicos (10-14).

**Figura 4: Expresión de SOX11 en Linfoma de células del manto
Ciclina D1 negativo.**



A. Hematoxilina & Eosina B. Inmunohistoquímica para Ciclina D1 C. Inmunohistoquímica para SOX11. Tomado de Hematopathology, Elaine Jaffe, second edition (2016).

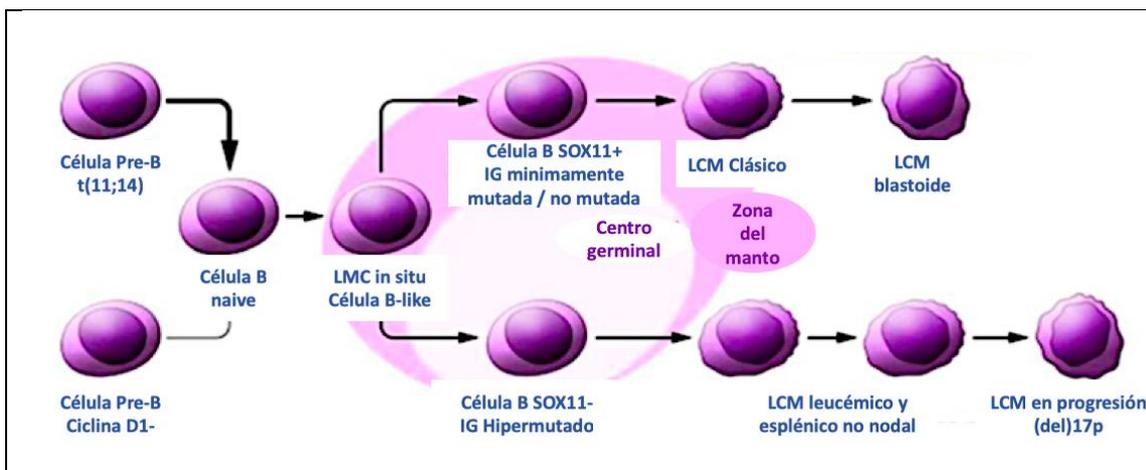
Existen 2 vías moleculares diferentes que configuran 2 subtipos clínicos y biológicos de la enfermedad. La forma clásica y más común de LCM deriva de células B maduras que no entran en el centro germinal folicular y presentan escasas o nulas mutaciones somáticas de IGHV; Estos tumores expresan el factor de transcripción SOX11, son genéticamente inestables por presentar alteraciones en los genes reguladores del ciclo celular, la vía de respuesta al daño del ADN y mecanismos de supervivencia celular se cree que estas alteraciones dan como resultado un comportamiento más agresivo, El segundo subtipo menos común de LCM se caracteriza por células que también llevan la t (11,14) y sobreexpresión CCND1 pero que han experimentado su paso por el



centro germinal folicular y portan IGHV con hipermutaciones somáticas. Estas células son genéticamente estables, la expresión de SOX11 es negativa o muy baja, y el tumor tiende a diseminarse a la sangre periférica y al bazo más que a los ganglios linfáticos. La enfermedad parece ser más estable y asintomática durante largos períodos de tiempo (2) (ver figura 5). El papel pronóstico del factor de transcripción SOX11 en el linfoma de células del manto (MCL) es controvertido y algunos estudios concluyen que no puede usarse como predictor de enfermedad ya que muchos estudios difieren en resultados ante el SOX11 positivo; algunos identificaron mejor sobrevida y otros presentaron peor pronóstico, sin embargo, ningún estudio ha cumplido completamente con los estándares investigativos y parece que la balanza se inclina más a un peor pronóstico (18-20).

las vías oncogénicas del SOX11 que conducen a la progresión del LCM son poco conocidas sin embargo estudios han demostrado que el SOX11 se une a regiones reguladoras de 2 genes importantes para señales de microambiente en el cáncer el CXCR4 y FAK regulando directamente su expresión y activando PI3K / AKT y ERK1 / 2 FAK (15).

Figura 5: Propuesta molecular de la patogénesis de LCM.



Tomado de Julie M. Vose (6).



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

No obstante, aunque las características histopatológicas e inmuistoquímicas del LCM se encuentran aceptablemente definidas en la literatura, el diagnóstico diferencial con otros linfomas B puede ser difícil, en este sentido el SOX 11 ha jugado un papel fundamental en el desarrollo de herramientas prácticas que permiten una aproximación más precisa y exacta en la identificación y caracterización del LCM; sin embargo, se desconocen muchas cosas aun sobre la función en la linfopoyesis, ya que este factor de transcripción no se expresa en las células B maduras normales ni en las progenitoras hematopoyéticas, y tampoco es claro su papel en el pronóstico. Estudiaremos el papel del factor de transcripción SOX11 en el LCM para ayudar a entender su papel pronóstico; con la intención de usarlo como herramienta practica en la identificación y caracterización del LCM.

El papel pronóstico del factor de transcripción SOX11 en el LCM no ha sido descifrado ni esclarecido completamente con pocos estudios en la literatura y la mayoría realizado en los últimos años; no se conocen estudios de este tipo en nuestro país con lo que pretendemos ser pioneros y precursores en este campo del conocimiento.



7. OBJETIVOS

7.1 General

Determinar si existe una diferencia significativa entre el curso clínico de los pacientes con linfomas de células del manto que expresen tanto Ciclina D1 como Sox-11 frente a los que solo expresan uno de estos dos marcadores, durante los años 2014 al 2018 en el Hospital Militar Central

7.2 Específicos

- Evaluar la supervivencia libre de progresión en los casos de pacientes con linfomas de células del manto que muestren coexpresión de Ciclina D1 Sox-11.
- Determinar si existe relación entre los diferentes perfiles de expresión de ambos marcadores y la variante morfológica.



8. HIPOTESIS

El curso clínico de los pacientes con linfomas de células del manto que expresen tanto Ciclina D1 como Sox-11 es peor frente a los que solo expresan uno de estos dos marcadores



9. METODOLOGIA

9.1 Tipo y diseño general del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo.

9.2 Población y muestra

9.2.1 Población

Pacientes diagnosticados con linfoma de células del manto en el Hospital Militar Central durante los años 2014 al 2018

9.2.2 Muestra

Recolección de los casos en el laboratorio por medio de bloques y láminas que presenten diagnóstico de linfoma de células del manto desde el 2014 hasta el 2018, se realizaron estudios para Ciclina D1 y Sox-11 en dicho material y se hizo un análisis estadístico para comparar la expresión de estos marcadores y el curso clínico.

9.3 Selección y tamaño de muestra

Todos los pacientes diagnosticados con linfoma de células del manto en el Hospital Militar Central durante los años 2014 al 2018.

9.4 criterios de inclusión y exclusión

9.4.1 Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados con linfoma de células del manto en el Hospital Militar Central durante los años 2014 al 2018



9.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes cuyos bloques no se encuentren archivados en el Hospital Militar Central.
- Pacientes cuyos bloques no se encuentren en condiciones óptimas para realización de estudios de inmunohistoquímica.
- Pacientes con neoplasias linfoproliferativas de alto grado.
- Pacientes con neoplasias linfoproliferativas de fenotipo T y NK.
- Pacientes con neoplasias linfoproliferativas B de bajo grado de fenotipo centro germinal.
- Pacientes con neoplasias linfoproliferativas B con expresión aberrante de CD23.
- Pacientes con procesos linfoproliferativos policlonales.



10. PLAN DE ANALISIS

10.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables

Se organizaron las variables en tres grupos, demográficas, clínicas e histopatológicas.

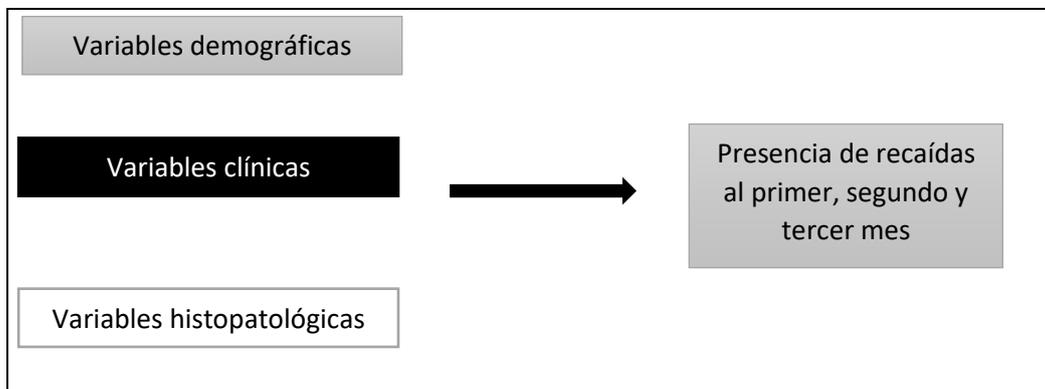
Variabes demográficas: edad y género.

Variabes clínicas: conteo leucocitario, niveles de LDH, presentación extra nodal, respuesta al tratamiento, sobrevida, recaídas al primer, segundo y tercer mes.

Variabes histopatológicas: variante morfológica blastoide, expresión de CD5, expresión de ciclina D1, expresión de SOX11, índice de proliferación celular.

10.2 Gráfico de variables

Figura 6: Variables.



Realizado por los investigadores



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

10.3 Manual de variables

Tabla 2: Variables

Nombre	Descripción	Tipo de Variable	Escala de Medición	Codificación
Edad	Edad del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa Continua	Intervalo	Edad en años cumplidos
Género	Género del paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino: 0 Masculino: 1
Conteo leucocitario	Número de leucocitos por decilitro (dl) de sangre posterior al diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	Células por decilitro (dl)
LDH	Valor de LDH posterior al diagnóstico.	Cuantitativa	Continua	Microgramos por litro
Presentación extranodal	Compromiso extranodal por tumor maligno	Cualitativa	Nominal	Si: 1 No: 0
Respuesta al tratamiento de primera línea	Ausencia de tumor maligno posterior al tratamiento de primera línea	Cualitativa	Nominal	Si: 1 No: 0
Recaída al primer mes.	Evidencia de compromiso por tumor maligno un mes después de respuesta completa	Cualitativa	Nominal	Si: 1 No: 0
Recaída al segundo mes.	Evidencia de compromiso por tumor maligno un mes después de respuesta completa	Cualitativa	Nominal	Si: 1 No: 0
Recaída al tercer mes.	Evidencia de compromiso por tumor maligno un mes	Cualitativa	Nominal	Si: 1 No: 0



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

	después de respuesta completa			
Variante Morfológica Blastoide	Presencia de células de tamaño intermedio con bordes nucleares irregulares y presencia de nucléolo	Cualitativa	Nominal	Si: 1 No: 0
Expresión de CD5	Expresión de CD5 por inmunohistoquímica	Cualitativa	Nominal	Si: 1 No: 0
Expresión de SOX11	Expresión de SOX11 por inmunohistoquímica	Cualitativa	Nominal	Si: 1 No: 0
Expresión de Ciclina D1	Expresión de Ciclina D1 por inmunohistoquímica	Cualitativa	Nominal	Si: 1 No: 0
Índice de proliferación celular	Porcentaje de expresión nuclear de Ki67 por inmunohistoquímica	Cuantitativa	Continua	Porcentaje de núcleos de células tumorales que expresan el marcador.

Realizado por los investigadores

10.4 Técnicas y procedimientos para recolectar la información

La información se recolectó en su totalidad a partir de la historia clínica del Hospital Militar Central. Los estudios de inmunohistoquímica adicionales se realizaron en una entidad externa avalada para la realización de dichos estudios con anticuerpos monoclonales fabricados por la casa comercial CellMarque con clon MRQ-58 y fueron evaluados por dos patólogos con experiencia en hematopatología. Dentro de los datos que se utilizaron para la realización de los estudios en esta entidad, cada paciente fue representado con un número de registro, sin aportar ningún otro tipo de información con el fin de respetar la privacidad y reserva.



10.5 Programa para análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el software libre **R v5.3 de julio de 2018**

10.6 Manejo de variables

Las variables descriptivas cuantitativas se analizaron por medias, desviaciones estándar, medianas y análisis de varianza según corresponda y a las cualitativas se le aplicó el test exacto de Fisher.

10.7 Estrategia de comunicación

Al finalizar la recolección, tabulación y análisis de los datos, se socializaron los resultados y conclusiones con todos los equipos médicos interesados como medicina familiar, medicina interna y hemato-oncología; así como con los demás entes encargados de la auditoría del proyecto. Por último, se entregaron los resultados y conclusiones obtenidas al departamento de investigación de la Universidad Militar Nueva Granada y posteriormente a los editores de una revista médica determinada para su publicación.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

11. CRONOGRAMA

Mes	1				2				3			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Semana												
Diseño del Protocolo	x	x	x	x								
Presentación del Protocolo					x							
Recolección de Datos						x	x	x				
Presentación de resultados									x			
Entrega del Informe escrito										x		
Socialización del Estudio											x	



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

12. PRESUPUESTO

Los gastos del proyecto serán asumidos en su totalidad por los investigadores.



13. ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del presente estudio se ajustó a los principios señalados en la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, Informe Belmont y pautas CIOMS y la normativa Colombiana establecida por la Resolución 8430 de 1993 por la que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y para este caso en particular, la protección de datos clínicos derivados del manejo de la historia clínica reglamentada por la Resolución 1995 de 1999 y la ley Estatutaria de habeas data 1581 de 2012 por lo cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales sancionada mediante la ley 1581 de 2012 y reglamentada por el Decreto Nacional 1377 del 2013 que regula el manejo adecuado de datos sensibles.

Es una investigación sin riesgo de acuerdo a la Resolución 8430 de 1993. La investigación sin riesgo son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Se declara que este trabajo de investigación no tuvo ningún impacto clínico, ni ambiental debido a que se evaluaron los aspectos clínicos tomados de datos de Historia Clínica y de los informes de patología tomadas por protocolo de seguimiento clínico. Se declara que en este trabajo de investigación NO se realizó ninguna intervención al paciente.

De acuerdo con su perfil de riesgo y el tipo de variables que se pretende medir, se considera que el estudio no requiere consentimiento informado, tal como lo contempla el artículo 16 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. El presente trabajo fue avalado por el comité de ética médica del Hospital Militar Central.



14. RESULTADOS.

Se realizó un censo del total de informes de anatomía patológica en el Hospital Militar Central por medio del sistema Dinámica Gerencial entre los años 2014 a 2018.

Se analizaron un total de 31 casos con diagnóstico de Linfoma de Células del Manto, de los cuales 23 cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizó revisión de historias clínicas de los 23 casos evaluados registrando posteriormente los valores de las variables en una base de datos codificada para su posterior análisis estadístico.

La Tabla 3 y la figura 7 resumen los hallazgos de distribución por género y el promedio de edad con relación al género.

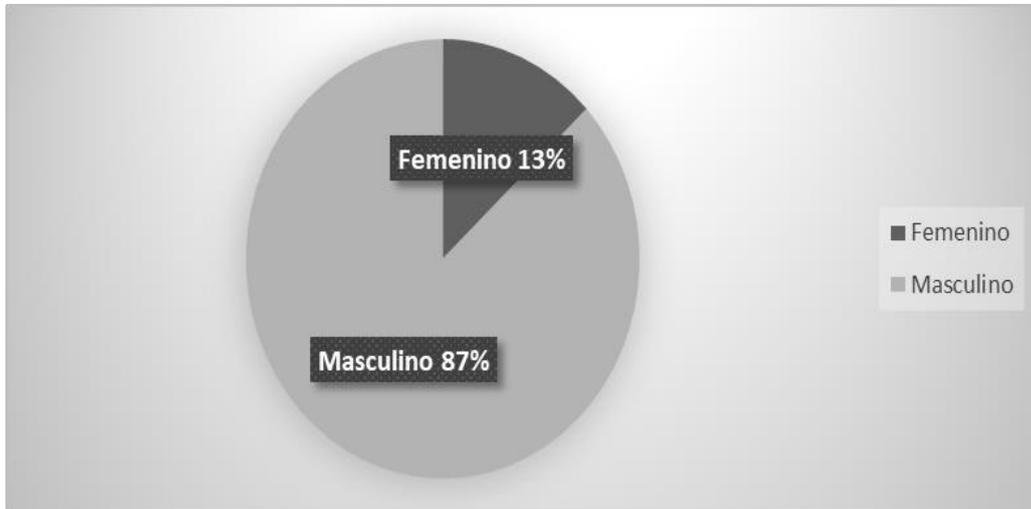
Tabla 3: Distribución de la muestra por género y edad.

GÉNERO	n	%	EDAD PROMEDIO (años)
Femenino	3	13.04%	79.3
Masculino	20	86.96%	73.8
Total	23	100.00%	74.5

Realizado por los investigadores



Figura 7: Distribución de la muestra por género.



Realizado por los investigadores

El 87% de los pacientes fueron de género masculino, el 13% de los pacientes de género femenino. La edad promedio de la totalidad de la población fue de 74.5 años (SD 11.6), la de los hombres fue 79.3 años (SD 11.6) y la de las mujeres fue 73.8 años (SD 12.7).

Con respecto a las variables relacionadas con el curso clínico, el promedio de conteo leucocitario fue de 5502.86 (SD 3009.51) y el promedio de LDH fue 348.95 (SD 273.52), estas se resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Variables clínicas pronósticas cuantitativas.

Variable	Valor	SD
Promedio de Conteo leucocitario	5502.87	3009.51
Promedio de LDH	348.96	273.52

Realizado por los investigadores

Para las variables clínicas se obtuvo que de los pacientes diagnosticados 6 (26.09%) tuvieron una fase leucémica, 17 (73.91%) tuvieron presentación extranodal, 16 (69.57%) tuvieron respuesta al tratamiento de primera línea, de



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

estos 7 (30.43%) tuvieron recaída al primer mes, 3 (13.04%) tuvieron recaída al segundo mes y 3 (13.04%) tuvieron recaída al tercer mes (tabla 5).

Tabla 5: Variables clínicas pronósticas cualitativas

Variable	Valor	Porcentaje
Fase leucémica	6	26.09%
Presentación Extranodal	17	73.91%
Respuesta al tratamiento de primera línea	16	69.57%
Recaída al primer mes	7	30.43%
Recaída al segundo mes	3	13.04%
Recaída al tercer mes	3	13.04%

Realizado por los investigadores

En las variables histológicas de la totalidad de los pacientes con linfoma de células del manto 11 (47.83%) fueron de variante morfológica blastoide, 19 (82.61%) mostraron expresión aberrante para CD5, 19 (82.61%) mostraron expresión para Ciclina D1 y 4 (17.39%) no mostraron expresión para dicho marcador; 19 (82.61%) mostraron expresión para SOX-11 y 4 (17.39%) no mostraron expresión para dicho marcador (tabla 6).

Tabla 6: Variables histológicas pronósticas cualitativas.

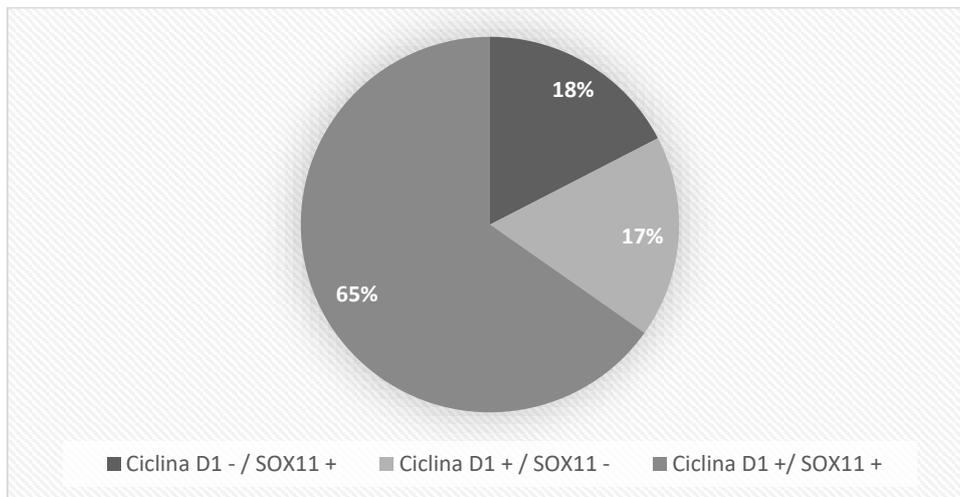
Variable	Valor	Porcentaje
Variante morfológica Blastoide	11	47.83%
Expresión de CD5	19	82.61%
Expresión de Ciclina D1	19	82.61%
Expresión de SOX11	19	82.61%

Realizado por los investigadores



Los casos que mostraron reactividad para ambos marcadores fueron 15 (65.22%), los que solo mostraron expresión para Ciclina D1 fueron 4 (17.39%) y los que solo mostraron expresión para SOX-11 fueron 4 (17.39%) (figura 8).

Figura 8: Distribución de los perfiles de expresión inmunofenotípica de Ciclina D1 y SOX11



Realizado por los investigadores

El índice de proliferación celular Ki67 fue en promedio de 65.3% (SD 28.18%) siendo el valor máximo 100% y el mínimo 2% (Tabla 7).

Tabla 7: Índice de proliferación celular

Índice de Proliferación Celular (Ki67)	Porcentaje
Promedio	65.30%
SD	28.18%
Valor Máximo	100.00%
Valor Mínimo	2.00%

Realizado por los investigadores



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Se realizó una prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación de la expresión de los marcadores con respecto a las variables de pronóstico, encontrando una asociación significativa con la expresión simultánea de Ciclina D1 y SOX-11 frente a los que solo mostraron expresión aislada de uno de los dos marcadores en los grupos de presentación extranodal (Exact Fisher's test $p=0.004$) y variante morfológica blastoide (Exact Fisher's test $p=0.030$) (tabla 8).

Tabla 8: Test exacto de Fisher para evaluación entre expresión de marcadores y variables de pronóstico

VARIBLE PRONÓSTICA	Presencia	Ciclina D1 - / SOX11 +	Ciclina D1 + / SOX11 -	Ciclina D1 + / SOX11 +	Total, general	Fisher Exact Test
Presentación extranodal	No		4	2	6	0.004
	Si	4		13	17	
Fase leucémica	No	1	4	12	17	0.990
	Si	3		3	6	
Resp. tratamiento de primera línea	No	1		6	7	0.250
	Si	3	4	9	16	
Recaída al primer mes	No	3	4	9	16	0.250
	Si	1		6	7	
Recaída al 2o mes	No	3	4	13	20	0.990
	Si	1		2	3	
Recaída al 3er mes	No	3	4	13	20	0.990
	Si	1		2	3	
Variante morfológica blastoide	No	3	4	5	12	0.030
	Si	1		10	11	
Expresión de CD5	No		1	3	4	0.990
	Si	4	3	12	19	

Realizado por los investigadores



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

Se realizó una prueba d'Agostino-Pearson para determinar si el índice de proliferación celular encontrando una distribución normal. Se realizó un Anova de una vía para comparar el índice de proliferación celular con los grupos de expresión de los marcadores, sin encontrar una asociación significativa (ANOVA: Single Factor p value = 0.179) (Tabla 9- figura 9).

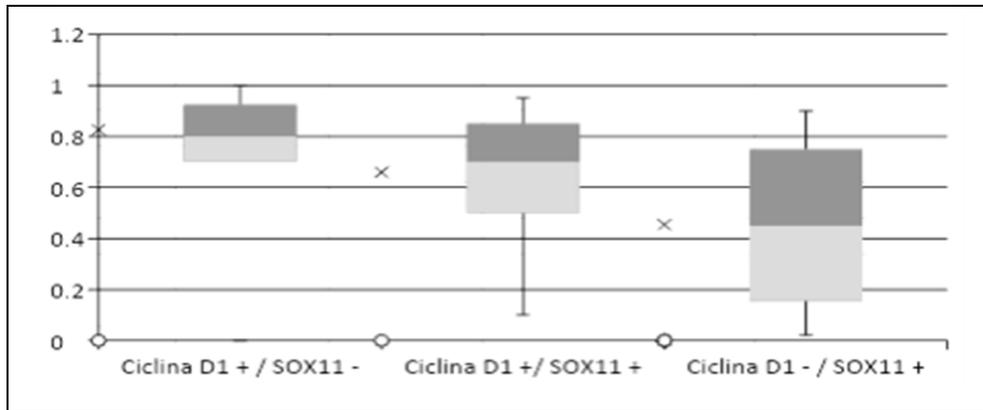
Tabla 9: Test ANOVA para evaluación entre expresión de marcadores e índice de proliferación celular (Ki67)

ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN CELULAR						
EXPRESIÓN DE MARCADOR	n	Mean	Standard Error	Median	d'Agostino-Pearson p-value	ANOVA: Single Factor p value
Ciclina D1 + / SOX11 -	4	82.5%	7.5%	80.0%	0.3084	0.179
Ciclina D1 +/- SOX11 +	15	66.0%	6.5%	70.0%	0.3957	
Ciclina D1 - / SOX11 +	4	45.5%	20.7%	45.0%	0.3059	

Realizado por los investigadores



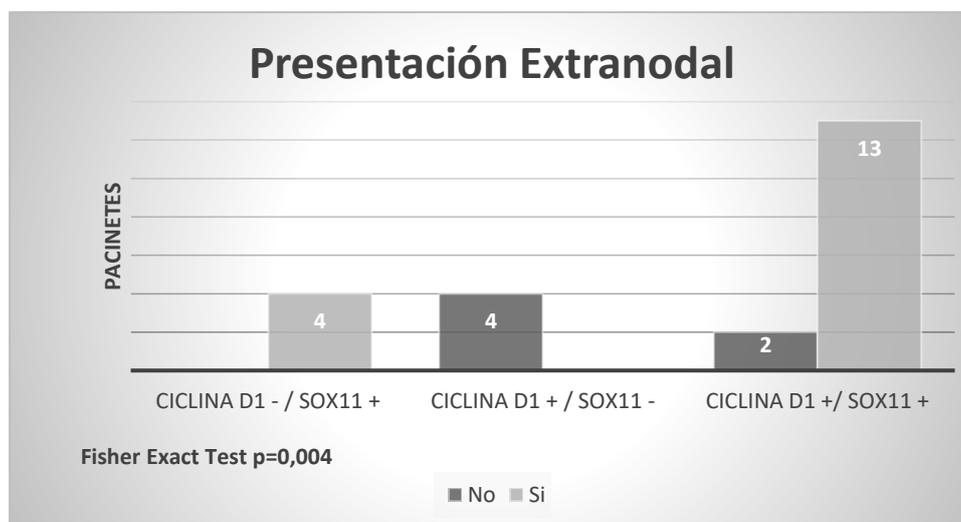
Figura 9: Plotbox, expresión de marcadores e índice de proliferación celular (Ki67)



Realizado por los investigadores

Las figuras 10 y 11 representan esquemáticamente la asociación significativa de la expresión simultánea de Ciclina D1 y SOX-11 frente a los que solo mostraron expresión aislada, frente a las variables pronósticas de presentación extranodal y variante morfológica blastoide.

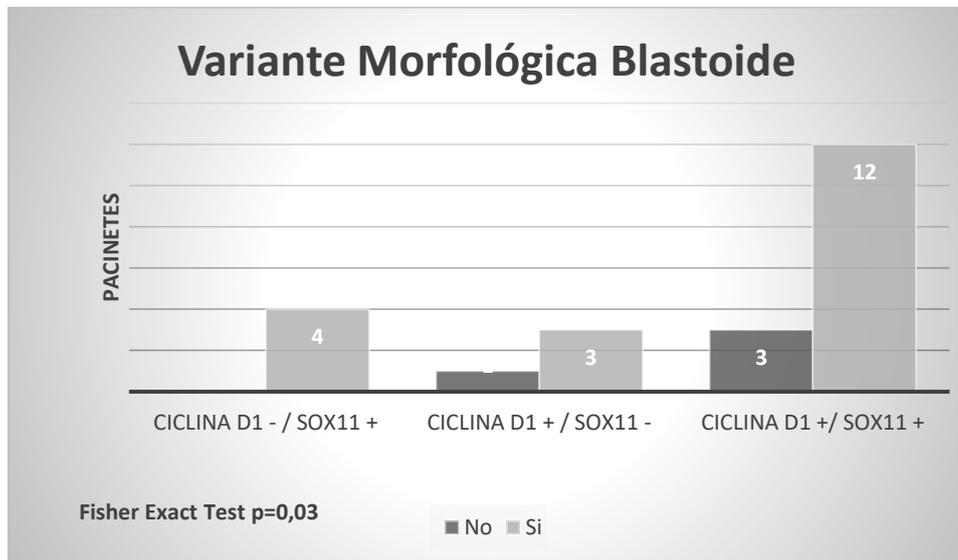
Figura 10: Resultado de Test exacto de Fisher para evaluación entre expresión de marcadores y presentación extranodal



Realizado por los investigadores



Figura 11: Resultado de Test exacto de Fisher para evaluación entre expresión de marcadores y variante morfológica blastoide.



Realizado por los investigadores



15. DISCUSIÓN.

El hallazgo clave de este análisis de cohorte retrospectivo fue la presencia de un subgrupo de pacientes con linfoma de células del manto los cuales presentan un peor curso clínico al presentar la expresión simultánea de SOX11 y Ciclina D1.

Desde hace muchos años se sabe que existen linfomas de células del manto agresivos y otros más indolentes; que la supervivencia y tratamiento depende de estas circunstancias, sin embargo el criterio médico prevalece siempre ante la dificultad de predecir este curso, aunque se conoce poco sobre el papel funcional del SOX11 en el LCM, sabemos que existe un interés mundial por que su expresión puede correlacionarse con el curso de la enfermedad.

En nuestra cohorte encontramos la presencia de una relación estadísticamente significativa entre la expresión simultánea de SOX11 y Ciclina D1 con la presentación extranodal y la variante morfológica blastoide; ambos factores de pronóstico adverso, lo cual se ajusta a nuestra hipótesis inicial basada en la literatura mundial en la que una parte importante de los estudios especialmente los del Doctor Elías Campos indican que la expresión simultánea de los marcadores SOX11 y Ciclina D1 está relacionada con un subtipo tumoral más agresivo con respecto a los que solo expresan uno de los dos marcadores.

En dichos estudios se utiliza el índice pronóstico Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI), dentro del cual se incluyen características como la edad, el estado general (escala ECOG), el lactato deshidrogenasa sérica y el recuento leucocitario; dividiendo la población en 3 grupos pronósticos (bajo, intermedio y alto Riesgo) y se describe la existencia de dos vías moleculares diferentes que configuran dos subtipos clínicos y biológicos de la enfermedad.

Una forma clásica, de linfoma de células del manto deriva de células B maduras que no han llevado a cabo la mutación somática del centro germinal folicular, esto se refleja en la presencia de escasas o nulas mutaciones somáticas de



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

IGHV; Estos tumores generalmente expresan el factor de transcripción SOX11, lo cual los hace genéticamente inestables por presentar alteraciones en los genes reguladores del ciclo celular, la vía de respuesta al daño del ADN y mecanismos de supervivencia celular. Concluyen que estas alteraciones dan como resultado un comportamiento más agresivo.

El segundo subtipo menos común de LCM se caracteriza por células que también llevan la t (11,14) y sobreexpresión CCND1 pero que han experimentado la mutación somática con recombinación e hipermutación de IGHV característico del paso por el centro germinal folicular haciendo que las células resultantes sean genéticamente estables, la expresión de SOX11 es negativa o muy baja en este tipo de tumores que a su vez tienden a diseminarse a la sangre periférica y al bazo más que a los ganglios linfáticos. Concluyen que la enfermedad parece ser más estable y asintomática durante largos períodos de tiempo.

El papel pronóstico del factor de transcripción SOX11 en el linfoma de células del manto es controvertido y algunos estudios definen que no puede usarse como predictor de enfermedad ya que muchos estudios difieren en resultados ante el SOX11 positivo; algunos identificaron mejor sobrevida y otros presentaron peor pronóstico, sin embargo, ningún estudio ha cumplido completamente con los estándares investigativos y parece que la balanza se inclina más a un peor pronóstico.

Las vías de señalización celular relacionadas con la oncogénesis que involucran el SOX11 y conducen a la progresión del linfoma de células del manto son poco conocidas, sin embargo, otros estudios dentro de los revisados han demostrado que el SOX11 tiene sitios de unión en regiones reguladoras de dos genes importantes para la generación de señales que alteran el microambiente tumoral que son el CXCR4 y FAK. Por medio de la unión con estas regiones se realiza la regulación directa de la expresión de dichos genes activando de forma secundaria múltiples vías de señalización dentro de las que encontramos PI3K / AKT y ERK1 / 2 FAK. Estos resultados contrastan con los estudios de los



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

doctores Wang X y Nygren L, en los cuales la expresión de SOX11 no se asoció con un curso clínico agresivo.

Otro de los hallazgos importantes obtenidos a partir del análisis realizado fue la ausencia de relación entre la expresión de los marcadores evaluados con la respuesta al tratamiento y las recaídas, que en nuestra población se presentaron una proporción significativa de los casos.

Sin embargo cabe resaltar que otros factores pronósticos como el Ki67 y la LDH, factores reconocidos y utilizados desde hace muchos años no presentaron una relación estadísticamente significativa en nuestro estudio.

Entre las limitaciones del estudio expuesto encontramos que una proporción de los casos diagnosticados en el Hospital Militar Central no cumplieron con los criterios de inclusión planteados, específicamente con respecto a la calidad de los bloques, además este estudio conto con una población pequeña en un intervalo corto de tiempo por lo que los resultados podrían ser influenciados por un sesgo de selección, cabe resaltar que en los estudios revisados el mayor número de pacientes fue 168, por lo que nuestra población para ser de un solo hospital es significativa.

Dentro de los puntos positivos más importantes de este estudio están el ser uno de los primeros en evaluar estas características inmunofenotípicas en la población colombiana y la evaluación de material correspondiente a un período de cuatro años.



16. CONCLUSIONES

Se documentó mediante un censo de los linfomas de células del manto en pacientes atendidos en el Hospital Militar Central entre los años 2014 al 2018 un total de 23 casos, de los cuales 15 (66.00%) mostraron expresión simultánea tanto para Ciclina D1 como SOX-11. En esta población se realizó una prueba exacta de Fisher la cual demostró una asociación significativa con los grupos de presentación extranodal y variante morfológica blastoide que se relacionan con un curso clínico más agresivo.

No se observó una diferencia significativa con respecto a la supervivencia libre de progresión en los casos de pacientes con linfomas de células del manto que muestren coexpresión de Ciclina D1 Sox-11 frente a los que solo expresan uno de los dos marcadores.

Siendo el presente un estudio retrospectivo y con un pequeño número de casos, se espera servir de base para estudios prospectivos que permitan conocer mejor la implicación del SOX11 en el curso clínico del linfoma de células del manto.



18. RECOMENDACIONES

Los resultados mostrados anteriormente nos permite conocer de manera muy general que los linfomas de células del manto que presenta una expresión simultánea de marcadores SOX11 y CICLINA D1; constituyen un riesgo para la población adulta mayor del hospital militar central, trayendo además consecuencias desfavorables para la salud y evolución clínica de la enfermedad, por lo tanto se requieren de muchos más estudios en especial prospectivos que permitan evaluar adecuadamente este problema en nuestra región.

Se requiere de la implementación de proyectos y políticas de salud, por parte de las administraciones locales de atención integral para el grupo de población afectado por esta neoplasia, destinados a mejorar la atención asistencial y educativa; que permitan la solicitud y realización de los dos marcadores al momento del diagnóstico y que estos se reflejen en resultados de calidad al momento del tratamiento.

Dada la dificultad que los investigadores hemos tenido para la recolección de algunos datos, que son importantes en este tipo de investigaciones como son los bloques de parafina y láminas de histología; se sugiere implementar un banco de tejidos así evitar el subregistro de información que es importante para el desarrollo de proyectos de investigación.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

17. AGRADECIMIENTOS Y CONFLICTOS DE INTERES.

Agradecemos la colaboración prestada por el grupo de sistemas de información y al grupo de histotecnología del Hospital Militar Central, sin quienes la realización del presente trabajo de investigación no hubiese sido posible.

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés de ninguna clase con la industria médica o farmacéutica.



18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swerdlow SH, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390.
2. Elias Campo and Simon Rule, Mantle cell lymphoma: evolving management strategies, *Blood*. 2015, VOLUME 12.
3. Karin E. Smedby, Henrik Hjalgrim; Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Seminars in Cancer Biology* 21 (2011) 293–298.
4. Andersen NS, Jensen MK, de Nully Brown P, Geisler CH. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *Eur J Cancer*. 2002;38:401-408.
5. Caballero D, Campo E, Lopez-Guillermo A, 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):1151–1179.
6. Julie M. Vose, Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management, *Am J Hematol*. 2017;92:806–813.
7. Elias Campo and Pedro Jares, Mantle Cell Lymphoma, Hematopathology, Second Edition, capítulo 22, Copyright © 2017 by Elsevier.
8. Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1 negative subtype. *Haematologica*. 2009;94:1555-1562.
9. Dictor M, Ek S, Sundberg M, et al. Strong lymphoid nuclear expression of SOX11 transcription factor defines lymphoblastic neoplasms, mantle cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Haematologica*. 2009;94:1563- 1568.
10. Vegliante MC, Palomero J, Perez-Galan P, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2175-2185.



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
DIRECCIÓN GENERAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

11. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122:3416-23.
12. Gesk S, Klapper W, Martín-Subero JI, et al. A chromosomal translocation in cyclin D1-negative/cyclin D2-positive mantle cell lymphoma fuses the *CCND2* gene to the IGH locus. *Blood* 2006; 108: 1109-10.
13. Zeng W, Fu K, Quintanilla-Fend L, Lim M, Ondrejka S, Hsi ED. Cyclin D1-negative blastoid mantle cell lymphoma identified by SOX11 expression. *Am J Surg Pathol* 2012;36:214–9.
14. Ting-Xun Lu, Jian-Yong Li, The role of SOX11 in mantle cell lymphoma, *Leukemia Research* 37 (2013) 1412–1419.
15. Patricia Balsas et al. SOX11 promotes tumor protective microenvironment interactions through CXCR4 and FAK regulation in mantle cell lymphoma; *Blood*. 2017;130(4):501-513
16. Haslinger A, Schwarz TJ, Covic M, Lie DC. Expression of Sox11 in adult neurogenic niches suggests a stage-specific role in adult neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2009; 29: 2103-14.
17. Sock E, Retting SD, Enderich J, et al. Gene targeting reveals a widespread role for the high mobility - group transcription factor Sox11 in tissue remodeling. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 6635-4
18. Lina Nygren et al. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma; *Blood*. 2012 VOLUME 119, NUMBER 18.
19. 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; 111:558–65.
20. Venera Kuci, Lena Nordström; Emerging role of SOX11 in mantle cell lymphoma, *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* 2015:5 35–42.
21. Roshni Narurkar, Mohammad Alkayem and Delong Liu, SOX11 is a biomarker for cyclin D1- negative mantle cell lymphoma; Narurkar et al. *Biomarker Research* (2016) 4:6