

**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.**



AUTORES:

Víctor Manuel González Salebe

Médico, Residente de Patología, Universidad Militar Nueva Granada

Julián Andrés Barreto Plaza

Médico, Residente de Patología, Universidad Militar Nueva Granada

Yadira Astrid Vázquez Vizcaíno

Médica Hematopatóloga, Docente de Patología, Hospital Militar Central

Diana Marcela López Orozco

Epidemióloga, Docente de Investigación, Universidad Militar Nueva Granada

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

Patólogo.

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA PATOLOGÍA

BOGOTÁ, 02/04/2019

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

Artículo de investigación científica

Autores:

Víctor Manuel González Salebe

Médico, Residente de Patología, Universidad Militar Nueva Granada

Julián Andrés Barreto Plaza

Médico, Residente de Patología, Universidad Militar Nueva Granada

Yadira Astrid Vázquez Vizcaíno

Médica Hematopatóloga, Docente de Patología, Hospital Militar Central

Diana Marcela López Orozco

Epidemióloga, Docente de Investigación, Universidad Militar Nueva Granada

Afiliación institucional:

Universidad Militar Nueva Granada.

Créditos:

Grupo de Hematopatología, residentes e histotecnólogos del Hospital Militar Central.

Grupo de epidemiología y estadística de la Universidad Militar Nueva Granada.

E-mail de contacto: vigosal.05@gmail.com, jabarretop8790@gmail.com

Teléfonos: 3127265546, 3164348402.

Dirección postal: K 14 # 50-49 A601, C 24F #85B-85 L3 I2 A310.

Título

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 SOX-11.

Title

Differences in the clinical course of the patients with mantle cell lymphoma related to the single or simultaneous expression of the markers Cyclin-D1 and SOX-11.

Resumen

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

Los marcadores Ciclina D1 y SOX11 son 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 si existe una diferencia significativa entre el curso clínico de los pacientes dependiendo de la expresión de estos marcadores.

Se realizaron estudios de inmunohistoquímica analizados por patólogos con experiencia en hematopatología, sobre pacientes atendidos en el Hospital Militar Central durante los años 2014 al 2018 y se correlacionaron los hallazgos con variables documentadas en historia clínica.

El modelo del estudio fue de cohorte retrospectivo, documentando mediante un censo de los LCM un total de 22 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 relacionados con un curso clínico más agresivo.

Concluimos con los resultados expuestos que se debe realizar en todos los casos de LCM, ambos marcadores de inmunohistoquímica con el fin de determinar la agresividad y probable curso clínico.

Abstract

Mantle cell lymphoma (MCL) is a lymphoproliferative neoplasm originated in mature B cells, its diagnosis requires the typical morphology and variants, together with the immunophenotypic characteristics evaluated by using markers of immunohistochemistry such as CD5, Cyclin D1 and SOX11.

The cyclin D1 and SOX11 markers are used for the accurate diagnosis of this neoplasm, but the impact on the prognosis in these cases is not widely described in the literature.

Taking into account the above, we determine if there is a significant difference between the clinical course of the patients and the expression of these markers. Immunohistochemistry studies were performed and analyzed by pathologists with experience in hematopathology in patients treated at the Hospital Militar Central between 2014 and 2018, and the findings were correlated with variables documented in the clinical history.

The study model was a retrospective cohort, documenting by census of MCL a total of 22 cases, of which 15 (66.00%) showed simultaneous expression for

Cyclin D1 as SOX-11. In this population an exact Fisher's test was performed, which showed a significant association with extranodal presentation and blastoid variant morphology, that are features related to a more aggressive clinical course. With these results we conclude that both of these immunohistochemical studies should be performed in all cases of MCL in order to determine the aggressiveness and probable clinical course.

Palabras Claves:

Linfoma de células del manto

SOX-11

Ciclina D1

Pronóstico

Key Words:

Mantle cell lymphoma

SOX-11

Cyclin-D1

Prognosis

Introducción.

El linfoma de células del manto es una neoplasia linfoproliferativa 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 (1,2, 3 y 4).

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 (7, 12, 13 y 19), 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 (5, 6 y 7).

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 (12 y 19), dicha prueba solo se ha empezado a utilizar en el Hospital Militar Central desde el año 2018. Con

base en este fundamento teórico se hizo necesario realizar un estudio en el cual se comparó la expresión de estos dos marcadores y se relacionó con características clínicas con el fin de conocer la agresividad del linfoma, con el fin de 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.

Materiales y métodos.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo recolectando por medio de censo todos los pacientes diagnosticados con linfoma de células del manto en el Hospital Militar Central durante los años 2014 al 2018, excluyendo los 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 y pacientes con procesos linfoproliferativos policlonales. Se realizaron estudios para Ciclina D1 y Sox-11 en dichos casos y se hizo un análisis estadístico para comparar la expresión de estos marcadores y el curso clínico.

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.

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.

Los datos fueron analizados utilizando el software libre **R v5.3 de julio de 2018**
Las variables descriptivas cuantitativas se analizaron por medias, desviaciones estándar, medianas y análisis de varianza según corresponda y a las cualitativas se le aplico el test exacto de Fisher.

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 1 resume los hallazgos de distribución por género y el promedio de edad con relación al género.

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).

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 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 2).

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 3).

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 1).

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

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 4).

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 5).

Las figuras 2 y 3 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 pronosticas de presentación extranodal y variante morfológica blastoide.

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 (8,9 y 10), 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 (16, 18 y 20).

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 (13); ambos factores de pronóstico adverso (17), 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 (2, 5, 7 y 11).

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 (17).

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 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 (6 y 15).

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 (2, 5 y 7).

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 (11, 16 y 20).

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 doctores Wang X y Nygren L, en los cuales la expresión de SOX11 no se asoció con un curso clínico agresivo (15, 16, 20).

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 (17).

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.

Los resultados mostrados anteriormente nos permite conocer de manera muy general que los linfomas de células del manto que presenta una expresión simultanea 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.

Agradecimientos.

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.

Conflictos de interés.

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

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.
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 IGK 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. Lina Nygren et al. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma; *Blood*. 2012 VOLUME 119, NUMBER 18.
17. 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.

18. Venera Kuci, Lena Nordström; Emerging role of SOX11 in mantle cell lymphoma, *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* 2015;5:35–42.
19. 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
20. Wang X, Asplund AC, Porwit A, et al. The subcellular Sox11 distribution pattern identifies subsets of mantle cell lymphoma: correlation to overall survival. *Br J Haematol.* 2008;143(2):248-252.

Tablas y Figuras.

Tabla 1: 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

Tabla 2: Variables clínicas pronosticas 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

Tabla 3: Variables histológicas pronosticas 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

Tabla 4: Test exacto de Fisher para evaluación entre expresión de marcadores y variables de pronóstico

VARIBLE PRONÓSTIC A	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	

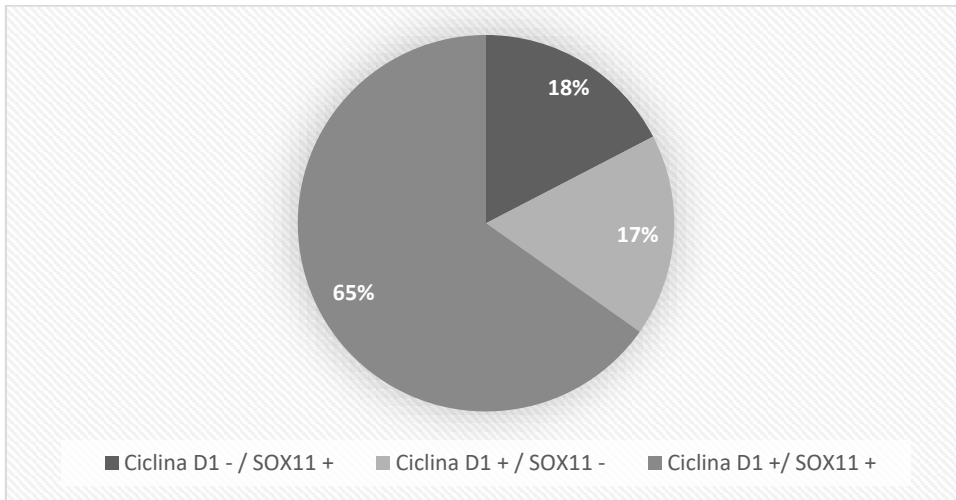
Realizado por los investigadores

Tabla 5: 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	

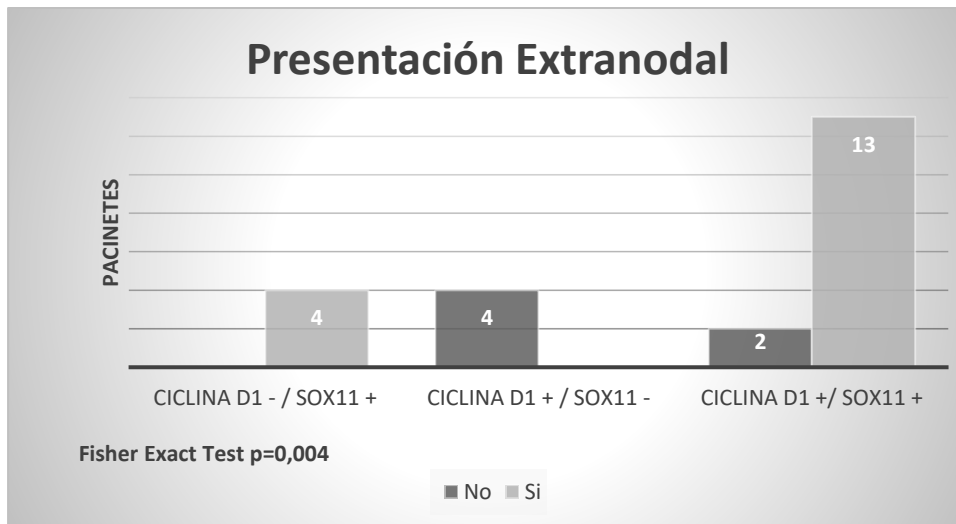
Realizado por los investigadores

Figura 1: Distribución de los perfiles de expresión inmunofenotípica de Ciclina D1 y SOX11



Realizado por los investigadores

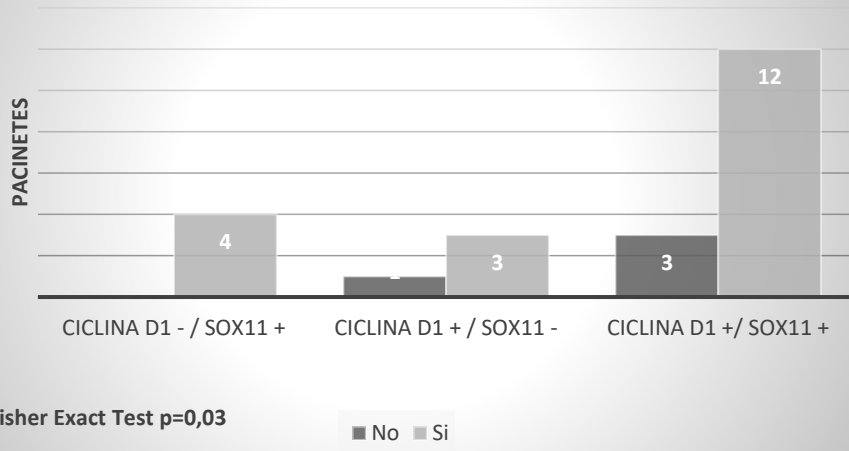
Figura 2: Resultado de Test exacto de Fisher para evaluación entre expresión de marcadores y presentación extranodal



Realizado por los investigadores

Figura 3: Resultado de Test exacto de Fisher para evaluación entre expresión de marcadores y variante morfológica blastoide.

Variante Morfológica Blastoide



Realizado por los investigadores