

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Linfomas cutáneos de células T (Micosis fungoide / síndrome Sezary):
estudio de factores predictivos de progresión y de remisión completa a
primer tratamiento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Leticia Calzado Villarreal

Directores

Pablo Luis Ortiz Romero
José Luis Rodríguez-Peralto

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T
(MICOSIS FUNGOIDE / SINDROME DE
SEZARY): ESTUDIO DE FACTORES
PREDICTIVOS DE PROGRESIÓN Y DE
REMISIÓN COMPLETA A PRIMER
TRATAMIENTO.

TESIS DOCTORAL

Autor:

Leticia Calzado Villarreal

Directores:

Pablo Luis Ortiz Romero

José Luis Rodríguez-
Peralto

Madrid 2015

A mis padres y mi hermano,

A Iván,

A nuestros hijos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Pablo Ortiz, por su tenacidad, su dedicación y su tesón. Por su capacidad de trabajo, infatigable, inimitable. Desde hace años, un modelo para mí. Un estímulo. Un maestro. Muchas gracias.

Al Dr. José Luis Rodríguez Peralto, por transmitirnos la pasión por la dermatopatología, por su buen hacer y su profesionalidad. Gracias, José Luis, por criar estas generaciones de dermatólogos.

A la Dra. Yolanda Rodríguez Gil, compañera de fatigas en el duro camino de esta tesis sin la cual no es que hubiera sido imposible, es que hubiera sido inimaginable. Gracias, Yolanda, por tu inestimable ayuda, tu capacidad de trabajo inigualable y tus rúbricas de palabras de ánimo.

A Marina Pollán, por ayudarnos con la parte “mágica” de este trabajo: la estadística.

A la Dra. Isabel Polo, por sus tardes de guardia de fin de semana revisando conmigo historias clínicas...

A toda mi familia del Servicio de Dermatología del Hospital 12 de octubre. A la Dra. Aurora Guerra y Dr. Javier Ortiz, mis tutores, en los que mi confianza en ellos y su palabra para mí después de 10 años están frescas. A todos los adjuntos y mis residentes, mayores y pequeños, de los que aprendí y aprendo. A Concha. Al Dr. Francisco Vanaclocha por su enseñanza directa y valiente, por su entusiasmo sin límites y, sobre todo, por su cariño.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Dermatología del Hospital Fundación de Alcorcón. A José Luis, por confiar en mí desde el principio. A Quique y a Reyes por animarme eternamente con este proyecto. A Goyo, Javier, Elena, Henar, Diana y los residentes, por todo lo que he aprendido de vosotros estos años. A Fernando...por estar siempre.

A mis compañeros del Hospital Universitario de Torrejón, por el día a día estupendo en esta nueva etapa en la que vuelvo a aprender. A Helena y Ángel. A Jesús y a Nacho.

A todos los amigos que me animado y ayudado en mi carrera, en mi desarrollo profesional y en este proyecto, que son muchos. A Esther, Paula, Miriam, Susana.

A mis padres, Carlos y Maribel, por su confianza y su apoyo infinito; a mi hermano. A Inés, Vanessa, Alfonso.

A Iván...él sabrá por qué.

A nuestros hijos, Nicolás, Claudia, María y Martín, motores de mi vida.

Y por último, pero no menos importante, a la persona que me enseñó a mirar sin él pretenderlo, al Dr. Luis Iglesias.

“Las técnicas evolucionan, los
tratamientos cambian, pero los enfermos...los enfermos son los mismos”

Dr. Luis Iglesias Díez.
Madrid, 2015.

Para Pablo, de nuevo.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	VIII
RELACIÓN DE TABLAS.....	XIV
RELACIÓN DE FIGURAS.....	XVII
RELACIÓN DE ABREVIATURAS.....	XIX
1 RESUMEN	1
1.1 TITULO	1
1.2 INTRODUCCIÓN	1
1.3 SÍNTESIS.....	3
1.3.1 HIPÓTESIS.....	3
1.3.2 MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
1.3.3 RESULTADOS	4
1.4 CONCLUSIONES.....	6
2. ABSTRACT	7
2.1 TITLE.....	7
2.2 INTRODUCTION.....	7
2.3 SYNTHESIS	9
2.3.1 HIPÓTHESIS	9

2.3.2 MATERIALS AND METHODS	9
2.3.3 RESULTS	10
2.4 CONCLUSIONS.	12
3 INTRODUCCIÓN	13
3.1 BASES DE ESTE PROYECTO	13
3.2 CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LCCT.	16
3.2.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LOS LCCT	16
3.2.2 CLASIFICACIÓN DE CONSENSO 2005	17
3.3 MICOSIS FUNGOIDE (MF)	21
3.3.1 CONCEPTO	21
3.3.2 BREVE INMUNOPATOGÉNESIS DE MF/SS.	21
3.3.3 EPIDEMIOLOGÍA DE MF	23
3.3.4 CLÍNICA DE MF	24
3.3.5 CRITERIOS HISTOLÓGICOS DE MF	25
3.3.6 DIAGNÓSTICO DE MF EN ESTADIOS PRECOCES.	29
3.3.7 SISTEMA DE ESTADIAJE DE MF/SS	32
3.3.8 FACTORES PRONÓSTICOS.	40
3.4 VARIANTES CLINICO-PATOLÓGICAS DE MF.	46
3.4.1 MF FOLICULOTROPA.....	46
3.4.2 RETICULOSIS PAGETOIDE.....	51
3.4.3 PIEL LAXA GRANULOMATOSA.....	52

3.5	SÍNDROME DE SEZARY (SS)	53
3.5.1	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	53
3.5.2	EPIDEMIOLOGÍA	54
3.5.3	PATOGENIA	54
3.5.4	CLÍNICA	54
3.5.5	HISTOPATOLOGÍA. LA CÉLULA DE SÉZARY	55
3.5.6	PRONÓSTICO	57
3.5.7	MF ERITRODÉRMICA	60
3.6	TRATAMIENTO DE MF/SS	61
3.6.1	GENERALIDADES	61
3.6.2	TERAPIAS DISPONIBLES	63
3.6.3	TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIAJE: ESTADIOS PRECOCES (IA, IB, IIA).	73
3.6.4	TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIAJE: ENFERMEDAD AVANZADA (IIB-IVB)	78
3.6.5	TRATAMIENTO DE LAS VARIANTES CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE MF	82
3.6.6	TRATAMIENTO DEL SS	83
3.7	MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS REPRESENTATIVOS EN MF/SS 85	
3.7.1	GENERALIDADES	85
3.7.2	DELECIÓN Y DISCORDANCIA ANTIGÉNICA	89
3.7.3	MARCADORES LINFOCITARIOS	90
4	HIPÓTESIS	121

5	OBJETIVOS.....	123
5.1	PRINCIPAL.....	123
5.2	SECUNDARIOS.....	123
6	MATERIAL Y MÉTODOS.....	125
6.1	TIPO DE ESTUDIO.....	125
6.2	SUJETOS DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	125
6.3	VARIABLES.....	127
6.3.1	VARIABLES RESULTADO.....	127
6.3.2	VARIABLES DETERMINANTES.....	128
6.4	PROCEDIMIENTOS.....	131
6.4.1	DATOS CLÍNICOS.....	131
6.4.2	MUESTRAS HISTOLÓGICAS.....	133
6.4.3	INTEGRACIÓN DE LOS DATOS.....	135
6.4.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	136
7	RESULTADOS.....	139
7.1	DESCRIPCION DE LA MUESTRA.....	139
7.1.1	VARIABLES CLÍNICAS.....	139
7.1.2	VARIABLES HISTOLÓGICAS.....	145
7.1.3	VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS.....	147
7.2	ANÁLISIS DE LA PROGRESIÓN.....	150
7.2.1	PROGRESIÓN Y VARIABLES CLÍNICAS (ESTADIO AL DIAGNÓSTICO)	150

7.2.2	PROGRESIÓN Y VARIABLES HISTOLÓGICAS.....	164
7.2.3	PROGRESIÓN Y VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS.....	168
7.2.4	RESUMEN DEL ANALISIS DE LA PROGRESIÓN EN NUESTRA SERIE .	179
7.3	ANÁLISIS DE LA REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO ...	180
7.3.1	PRIMER TRATAMIENTO TRAS EL DIAGNÓSTICO	181
7.3.2	RC A PRIMER TRATAMIENTO Y VARIABLES CLÍNICAS (ESTADIO AL DIAGNÓSTICO).....	191
7.3.3	RC A PRIMER TRATAMIENTO Y VARIABLES HISTOLÓGICAS	192
7.3.4	RC A PRIMER TRATAMIENTO Y VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS	196
7.3.5	RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE RC A PRIMER TRATAMIENTO	204
7.3.6	RC A PRIMER TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO	205
8	DISCUSIÓN	207
8.1	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	207
8.2	ANÁLISIS DE LA PROGRESIÓN.....	211
8.2.1	PROGRESIÓN POR ESTADIOS EN NUESTRA SERIE	211
8.2.2	MORTALIDAD POR LINFOMA EN NUESTRA SERIE.....	212
8.2.3	PROGRESIÓN Y SÍNDROME DE SÉZARY	212
8.2.4	PROGRESIÓN Y VARIABLES HISTOLÓGICAS.....	213
8.2.5	PROGRESIÓN Y VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS.....	215
8.3	ANÁLISIS DE LA REMISIÓN COMPLETA CON EL PRIMER TRATAMIENTO. 222	
8.3.1	REMISIÓN COMPLETA AL TRATAMIENTO Y PROGRESIÓN.....	222

8.3.2	REMISIÓN COMPLETA AL TRATAMIENTO Y ESTADIO AL DIAGNÓSTICO	223
8.3.3	REMISIÓN COMPLETA AL TRATAMIENTO Y VARIABLES HISTOLÓGICAS.....	224
8.3.4	REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO Y VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS.....	225
	LIMITACIONES DE ESTE TRABAJO	233
9	CONCLUSIONES	235
10	BIBLIOGRAFÍA.....	237

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación WHO-EORTC de los LCP.

Tabla 2. Algoritmo para el diagnóstico de MF en estadios precoces.

Tabla 3. Clasificación TNM de LCCT (Original Mycosis Fungoides Cooperative Group), 1979.

Tabla 4. Sistema de estadiaje de LCCT (Original Mycosis Fungoides Cooperative Group), 1979.

Tabla 5. Evaluación para estadiaje en pacientes con MF/SS (ISCL/EORTC) 2007.

Tabla 6. Clasificación TNMB de MF/SS (ISCL/EORTC) 2007.

Tabla 7. Estadiaje histopatológico de los ganglios linfáticos en MF/SS.

Tabla 8. Estadiaje revisado ISCL/EORTC en MF/SS.

Tabla 9. Factores de progresión de MF/SS.

Tabla 10.- Criterios de SS propuestos por ISCL 2002.

Tabla 11. Propuestas de estadiaje hematológico en LCCT-eritrodérmico / SS.

Tabla 12.- Criterios de SS propuestos por ISCL 2002.

Tabla 13.- Resumen del tratamiento de MF/SS.

Tabla 14. Tratamientos dirigidos directamente a la piel en MF/SS (SDT).

Tabla 15. Tratamientos sistémicos en MF/SS: Modificadores de respuesta biológico.

Tabla 16. Tratamientos sistémicos en MF/SS: Quimioterapia.

Tabla 17. Otros tratamientos en MF/SS.

Tabla 18.- Nuevos fármacos para el tratamiento de MF/SS.

Tabla 19. Tratamientos en estadios iniciales (IA, IB, IIA) de MF.

Tabla 20. Tratamientos en enfermedad avanzada: Estadio IIB.

Tabla 21. Tratamientos en enfermedad avanzada: Estadio III.

Tabla 22. Tratamientos en enfermedad avanzada: Estadio IV.

Tabla 23. Tratamiento del SS.

Tabla 24.- Marcadores inmunohistoquímicos representativos en la MF/SS.

Tabla 25. Variables clínicas.

Tabla 26. Tratamientos iniciales para MF/SS más frecuentemente utilizados en nuestra muestra.

Tabla 27. Variables histológicas.

Tabla 28.-Variables inmunohistoquímicas.

Tabla 29.- Antisueros utilizados en el estudio inmunohistoquímico.

Tabla 30.- Resultados de variables clínicas destacadas. Distribución por estadios al diagnóstico.

Tabla 31.- Casos de Síndrome de Sézary.

Tabla 32. Número de casos por estadios y porcentaje respecto al total.

Tabla 33.- Variables histológicas: distribución según estadios.

Tabla 34.- Variables inmunohistoquímicas: distribución según estadios.

Tabla 35. Distribución de los casos con progresión por estadio al diagnóstico.

Tabla 36.- Tasas de progresión y mortalidad por MF por estadio.

Tabla 37. Análisis de asociación entre progresión y estadio al diagnóstico.

Tabla 38. Análisis de la asociación entre la PROGRESIÓN y variables histológicas en TODOS los estadios.

Tabla 39. Análisis de la asociación entre la PROGRESIÓN y variables histológicas ELIMINANDO EL ESTADIO IVB.

Tabla 40. Análisis de la asociación entre la PROGRESIÓN y variables histológicas en estadios PRECOCES.

Tabla 41. Análisis de la asociación entre Progresión y variables IHQ en TODOS los estadios.

Tabla 42. Análisis de la asociación entre PROGRESIÓN y variables IHQ en TODOS los estadios, eliminando pacientes de peor pronóstico (IVb).

Tabla 43. Análisis de la asociación entre PROGRESIÓN y variables IHQ en ESTADIOS PRECOCES.

Tabla 44. Análisis combinado de CD30 y MAL para PROGRESIÓN en TODOS los estadios.

Tabla 45. Análisis combinado de CD30 y MAL para PROGRESIÓN en TODOS los estadios, eliminando pacientes de peor pronóstico (IVb).

Tabla 46. Análisis combinado de CD30 y MAL para PROGRESIÓN en ESTADIOS PRECOCES.

Tabla 47. Resumen de resultados en el análisis de la progresión.

Tabla 48. Distribución por estadios y por terapia de primera línea en aquellos pacientes que alcanzaron RC a primer tratamiento pautado tras diagnóstico.

Tabla 49. Primer tratamiento y respuesta en los casos de Síndrome de Sézary.

Tabla 50. Análisis de asociación entre RC a primer tratamiento y estadio al diagnóstico.

Tabla 51. Análisis de la asociación entre la RC a primer tratamiento y variables histológicas en TODOS los estadios.

Tabla 52. Análisis de la asociación entre la RC a primer tratamiento y variables histológicas ELIMINANDO EL ESTADIO IVB.

Tabla 53. Análisis de la asociación entre la RC a primer tratamiento y variables histológicas en estadios PRECOCES.

Tabla 54. Análisis de la RC a primer tratamiento en TODOS los casos.

Tabla 55. Análisis de la RC a primer tratamiento en TODOS los casos, eliminando pacientes de peor pronóstico (IVB).

Tabla 56. Análisis de la RC a primer tratamiento en ESTADIOS PRECOCES.

Tabla 57. Resumen de resultados en el análisis de la RC a primer tratamiento.

Tabla 58. Análisis de la asociación entre RC a 1er tratamiento y progresión.

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1. Supervivencia específica por linfoma: análisis estratificado por progresión de enfermedad.

Figura 2. Supervivencia global: análisis estratificado por remisión al primer tratamiento.

Figura 3. Bases y objetivos de este proyecto.

Figura 4.- Evolución de la respuesta inmunitaria en la progresión de MF/SS.

Figura 5.- Coexistencia de lesiones en el mismo pacientes: lesiones tipo mancha y placas en espalda (imagen izda) y tumores y placas inframamarios (imagen derecha).

Figura 6.- Microabceso de Pautrier (Hematoxilina-eosina).

Figura 7. m-SWAT score.

Figura 8. Supervivencia específica por enfermedad según estadio clínico.

Figura 9.- Localización de los principales marcadores inmunohistoquímicos en el linfocito T.

Figura 10.- Proceso de diferenciación del linfocito T.

Figura 11.- Detalle de los campos recogidos en los pacientes con MF/SS (File Maker Pro 8®).

Figuras 12 y 13. Distribución de la muestra por estadios al diagnóstico.

Figuras 14 y 15. Distribución de la muestra por estadios precoces y avanzados.

Figura 16. Diagrama de barras de los pacientes que progresan en cada estadio.

Figura 17. Comparativa del número de pacientes por estadio al diagnóstico y del porcentaje de pacientes que progresan.

Figura 18. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IA.

Figura 19. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IB.

Figura 20. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IIA.

Figura 21. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IIB.

Figura 22. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio III.

Figura 23. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IVA.

Figura 24. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IVB.

Figura 25.- MF tumoral: progresión de los casos IIB al inicio y en la evolución.

Figura 26.- Progresión en los casos de Síndrome de Sézary.

Figura 27.- Tasa de mortalidad por linfoma según estadio.

Figura 28. Curvas de progresión: variable CD30-dermis.

Figura 29. Curvas de progresión: variable MAL-epidermis.

Figura 30. Curvas de progresión: análisis combinado CD30-dermis y MAL-epidermis.

Figura 31. Distribución de tratamientos pautados como primera línea tras diagnóstico y casos en que se consiguió RC. Eje de ordenadas: número de pacientes. Cortis top: corticoides tópicos. Mostaza: mostaza nitrogenada. IFN α : interferon. RDT: radioterapia. C+P: clorambucil y prednisona. QMT: quimioterapia.

Figura 32. Comparativa del porcentaje de RC conseguidas con las primeras líneas de tratamiento en nuestra muestra.

Figura 33. Diagrama de barras de pacientes que alcanzan RC a primer tratamiento según estadio al diagnóstico.

Figura 34. Distribución del porcentaje de RC en cada estadio.

Figura 35. Distribución de las RC entre las primeras líneas de tratamiento.

Figura 36. Distribución de RC por estadio al diagnóstico.

Figura 37. Distribución de las RC según primeros tratamientos en estadios precoces (IA-IIA).

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

LCP Linfomas cutáneos primarios

LCCT Linfomas cutáneos de células T

LCCB Linfomas cutáneos de células B

MF Micosis fungoide

SS Síndrome de Sezary

MFF Micosis fungoide foliculotropa

NK Células Natural Killer

IL Interleuquina

RC Remision completa

RP Remisión parcial

NR No respuesta

RG Remisión global

PUVA Psoralen y UVA

TSEB Irradiación corporal total

RDT Radioterapia

BXT Bexaroteno

IFN Inferferón

ECP Fotoféresis extracorpórea

1 RESUMEN

1.1 TITULO

LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T (MICOSIS FUNGOIDE / SINDROME DE SEZARY): ESTUDIO DE FACTORES PREDICTIVOS DE PROGRESIÓN Y DE REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO.

1.2 INTRODUCCIÓN

La importancia de los linfomas cutáneos primarios (LCP) radica en que la piel supone la segunda localización más frecuente de los linfomas no Hodgkin extraganglionares después del tracto digestivo. Su clínica y evolución son diferentes de sus análogos ganglionares. Los LCP de células T (LCCT) se ordenan según la clasificación de consenso de la WHO / EORTC (World Health Organization / European Organization for Research and Treatment of Cancer) de 2005. La micosis fungoide (MF), sus variantes clinicopatológicas y su forma leucémica o síndrome de Sézary (SS) comprenden el 65% de los LCCT.

La MF es el tipo más prevalente de LCCT y afecta más frecuentemente a varones en la quinta década de la vida. Clínicamente, en fases iniciales aparece como lesiones tipo mancha o placas en tronco, miembros, sobre todo en zonas no fotoexpuestas. En un 25% de los casos, estas lesiones pueden evolucionar a tumores, afectación ganglionar específica, eritrodermia o incluso afectación visceral y muerte por linfoma. Histológicamente, en fases precoces, se demuestran un infiltrado de linfocitos atípicos de tamaño intermedio, habitualmente CD4⁺, localizados en epidermis y unión dérmoepidermica, para en fases avanzadas ocupar la dermis con pérdida del epidermotropismo. Desde el 2007 se utiliza un sistema de estadiaje revisado basado en la clasificación TNM, con la incorporación de la afectación de sangre periférica (B).

El pronóstico de la MF/SS tiene su piedra angular en el estadio de cada paciente. Así, se diferencian estadios precoces (IA, IB, IIA) con afectación cutánea tipo manchas y placas de menos de 80% de la superficie corporal total (SCT), y estadios avanzados (estadios IIB, IIIA, IIIB, IVA y IVB) según presenten lesiones tumorales, eritrodermia (lesiones que afectan >80% de la SCT), infiltración ganglionar específica o visceral. Además del estadio, se han demostrado otros factores predictivos de progresión: clínicos (edad), analíticos (LDH) e histológicos (foliculotropismo). Igualmente la remisión completa al primer tratamiento es un factor predictor de buen pronóstico.

La literatura actual sobre factores pronósticos en MF/SS es dinámica¹ y se dirige a la búsqueda de varios elementos predictivos que combinados deriven en un modelo de índice predictivo. Sin embargo, los estudios de factores predictivos de progresión o de respuesta a tratamiento con variables histológicas y sobre todo con marcadores inmunohistoquímicos linfocitarios aún son emergentes.

En trabajos previos de nuestro grupo², se determinaron en líneas celulares genes ligados a resistencia a determinados fármacos; estos genes también se demostraron en muestras cutáneas de un grupo reducido de pacientes con MF confirmando que su presencia estaba ligada a un retraso en la eficacia del tratamiento.

Estos trabajos impulsaron la idea de esta tesis: la de encontrar factores, fundamentalmente inmunohistoquímicos, de progresión y predicción de respuesta a tratamiento que se puedan aplicar en la práctica clínica para organizar la actitud terapéutica de determinados pacientes según su riesgo de progresión o posibilidad de respuesta.

1.3 SÍNTESIS

1.3.1 HIPÓTESIS

La expresión de determinadas proteínas en las células de lesiones cutáneas de pacientes con MF/SS es capaz de predecir el pronóstico y/o la respuesta al tratamiento inicial en este tipo de pacientes.

1.3.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Según la literatura revisada sobre factores predictivos de progresión y respuesta a tratamiento en la MF/SS y las proteínas implicadas en la biología del linfocito T, se seleccionaron variables clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas. Las variables resultado fueron progresión y remisión completa (RC) al primer tratamiento.

Los casos se recogieron de forma retrospectiva de la base de datos de la Unidad de linfomas cutáneos del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario 12 de Octubre, que contaba con 270 pacientes desde el año 1976 hasta Mayo del 2007. De los 270 pacientes de la base se seleccionaron 91 casos por presentar un seguimiento adecuado y una primera biopsia de MF óptima para la realización de estudios inmunohistoquímicos.

Las muestras histológicas de los pacientes se revisaron en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario 12 de Octubre, se ordenaron en macroarrays y se procesaron para las tinciones inmunohistoquímicas y su valoración, que se llevó a cabo en este departamento y en la Unidad de Inmunohistoquímica del CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas). Posteriormente se integraron los datos clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos para llevar a cabo el análisis estadístico en la Unidad de Epidemiología de Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III).

1.3.3 RESULTADOS

La edad media de los pacientes de nuestra muestra (N=91) fue 45.8 años, con un predominio del sexo masculino (50 hombres y 41 mujeres; 1.2:1). Un 7.7% de los casos (N=7) eran pacientes menores de 20 años. El tiempo medio de retraso desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico fue de 6.5 años.

Siete pacientes fueron diagnosticados de SS y un caso se consideró como MF foliculotropa.

De los 91 pacientes de la muestra, el 73.6% (N=67) pertenecían a estadios precoces y el 26.4% a estadios avanzados (N=24).

La progresión (evolución a T3 –tumores-, T4 –eritrodermia-, N3 –infiltración ganglionar específica- o M1- afectación visceral) se dio en el 24.2% (N=22) de la muestra. En los estadios precoces la progresión fue fundamentalmente hacia T3 y en los avanzados hacia el fallecimiento por linfoma. La progresión se asoció al estadio con una tendencia estadística clara: en el estadio IA la progresión fue del 10.7% de los casos y en el estadio IVB progresaron el 100%. La mortalidad específica por linfoma fue del 8.8% de la muestra (N=8).

En el caso de los pacientes con SS la progresión duplica a la global de la muestra (57%) con una mortalidad por linfoma del 14%. El caso con MFF no progresó.

En el análisis de la progresión y variables histológicas, se asociaron a progresión en estadios precoces aquellas variables que señalaban una menor infiltración epidérmica por los linfocitos atípicos e igualmente aparece una asociación estadísticamente significativa entre grado alto de atipia y progresión ($p=0.044$).

En el análisis de la progresión y las variables inmunohistoquímicas, apareció una asociación estadísticamente significativa con Ki67 positivo en dermis y MAL positivo en epidermis ($p=0.007$ y 0.011 , respectivamente). También existió una asociación

estadísticamente significativa entre progresión y CD30 positivo en dermis sobre todo en estadios precoces ($p=0.037$).

En cuanto a la RC al primer tratamiento, ésta se dio en un 40% de la muestra (N=36). Más del 50% de la muestra recibió tratamiento con fotoquimioterapia PUVA (se alcanzaron RC hasta en el 70%) y corticoides tópicos. Los pacientes en estadios precoces remiten completamente en un 47%, frente a un 21% de los pacientes en estadios avanzados. Sólo un paciente con SS presentó RC al primer tratamiento.

El estadio se asoció de forma estadísticamente significativa ($p=0.030$) con la RC a primer tratamiento.

Destacó en el análisis de la RC a primer tratamiento y las variables inmunohistoquímicas, una asociación estadísticamente significativa de ésta con CD54 positivo en epidermis ($p=0.047$) y una tendencia a la significación estadística con Bcl2 débilmente positivo en dermis ($p=0.085$).

1.4 CONCLUSIONES

- 1 La expresión de determinadas proteínas linfocitarias (Ki-67, MAL y CD30) en muestras cutáneas de pacientes con MF/ SS se asocia a progresión hacia estadios más avanzados o muerte por linfoma en estos pacientes. Su determinación por técnicas inmunohistoquímicas puede ayudarnos a predecir el pronóstico de estos pacientes y actuar consecuentemente. La combinación de varias de ellas (CD30 y MAL) igualmente se asocia a progresión, por lo que de forma individual o conjunta puede servir de punto de partida para modelos predictivos
- 2 La expresión de CD54, y probablemente la baja expresión de Bcl2 en linfocitos de muestras cutáneas de enfermos de MF/SS, se asocia a remisión completa al primer tratamiento pautado. Su estudio inmunohistoquímico, por lo tanto, nos da información sobre una mejor respuesta al primer tratamiento (remisión completa) y podemos programar en función a ello la actitud terapéutica con estos pacientes.
- 3 Algunos hallazgos histológicos que suponen escasa presencia de linfocitos atípicos en epidermis (ausencia de epidermotropismo, ausencia de linfocitos en halo y de linfocitos en epidermis de mayor tamaño que los localizados en dermis) se asocian con progresión en estadios precoces de MF/SS. Un alto grado de atipia linfocitaria igualmente predice progresión en casos de MF/SS precoces y avanzados.

2 ABSTRACT

2.1 TITLE

T-CELL CUTANEOUS LYMPHOMAS (MICOSIS FUNGOIDES / SÉZARY SYNDROME): A STUDY OF PREDICTIVE FACTORS FOR PROGRESSION AND RESPONSE TO FIRST TREATMENT.

2.2 INTRODUCTION

The importance of primary cutaneous lymphomas (PCL) is that the skin is the second most common site of extranodal non-Hodgkin lymphomas after the digestive tract. Their clinical characteristics and evolution are different from their node analogues. T-cells cutaneous lymphomas (CTCL) are sorted by the consensus classification of the WHO / EORTC (World Health Organization / European Organization for Research and Treatment of Cancer), 2005. Mycosis fungoides (MF) and its clinicopathological variants and its leukemic form or Sezary syndrome (SS) comprise the 65% of CTCL.

MF is the most prevalent type of CTCL and most often affects males in the fifth decade of life. Clinically, in the early stages it appears as patches lesions or plaques on the trunk, limbs, especially in non-sun-exposed areas. In 25% of cases, these lesions may develop into tumors, specific nodal involvement, erythroderma or visceral involvement and death from lymphoma. Histologically, at the beginning, an infiltrate of atypical lymphocytes of intermediate size, usually CD4⁺, is observed in epidermis and dermal-epidermal junction; in advanced stages the infiltrate usually occupies the dermis with loss of epidermotropism. Since 2007 revised staging system based on the TNM classification, with the addition of peripheral blood involvement (B) is used.

The outcome of MF / SS has its cornerstone in the stage of each patient. Therefore, IA, IB, IIA are early stages with skin involvement as patches and plaques that extent less than 80% of the total body surface area (BSA), and stages IIB, IIIA, IIIB, IVA and

IVB are advanced stages that present tumoral lesions, erythroderma (lesions affecting > 80% of the SCT), specific nodal or visceral infiltration. In addition to the staging, some authors have shown other predictors of progression: Clinical (age), analytical (LDH) and histological (foliculotropism) manifestations. Besides, first complete remission treatment is a predictor of good prognosis.

The current literature on prognostic factors in MF / SS is dynamic¹ and is aimed at finding that combining various predictors could derive into a model predictive index. However, studies of predictors of progression or response to treatment with histological variables, and especially lymphocyte immunohistochemical markers, are still emerging. In previous work by our group², they determined in cell lines some genes linked to resistance to certain drugs. These genes were also demonstrated in skin samples of patients with MF, confirming its presence was linked to a delay in treatment efficacy.

These studies prompted the idea of this thesis: to find factors, mainly immunohistochemical for progression and prediction of response to treatment that can be applied in clinical practice to organize the therapeutic approach for certain patients according to their risk of progression or likelihood of response .

2.3 SYNTHESIS

2.3.1 HIPÓTHESIS

The expression of certain proteins in the cells of cutaneous lesions of patients with MF / SS is able to predict prognosis and / or response to initial therapy in these patients.

2.3.2 MATERIALS AND METHODS

According to the revised predictors of progression and response to treatment in the MF / SS and taking into account some proteins involved in T cell biology literature, selected clinical, histological and immunohistochemical variables were considered. The outcome variables were progression and complete remission (CR) to the first treatment.

The cases were collected retrospectively from the database of cutaneous lymphomas Unit of Dermatology Department, University Hospital “12 de Octubre”, which included 270 patients from 1976 to May 2007. Of the 270 patients of the clinical base, 91 cases were selected as they presented an appropriate monitoring and optimal first biopsy for MF to perform immunohistochemical studies.

Histological samples of patients were reviewed in the Department of Pathology, University Hospital “12 de Octubre”, then they were ordered in macroarrays and processed for immunohistochemical staining and evaluation, which was carried out in this department and Immunohistochemistry Unit in CNIO (National Cancer Research Centre). Later clinical, histological and immunohistochemical data were integrated to perform statistical analysis at the Cancer Epidemiology Unit of the National Epidemiology Center (Carlos III Health Institute).

2.3.3 RESULTS

The average age of the patients in our sample (N = 91) was 45.8 years, with a predominance of males (50 men and 41 women; 1.2: 1). 7.7% of patients (N = 7) were patients younger than 20 years. The average time delay from onset of symptoms to diagnosis was 6.5 years.

Seven patients were diagnosed with SS and one case was considered to be folliculotropic MF.

Of the 91 patients in the sample, 73.6% (N = 67) were in early stages at diagnosis and 26.4% (N = 24).

Progression (T3 -tumors- evolution, -eritrodermia- T4, N3 - lymph node infiltration or -M1- specifically visceral involvement) occurred in 24.2% (N = 22) of the sample. In the early stages progression it was mainly to T3 and in advanced stages, death from lymphoma. Progression was associated to the staging with a clear statistical trend: in stage IA progression was 10.7% of cases and in the IVB, 100% progressed. Lymphoma-specific mortality was 8.8% of the sample (N = 8).

In the case of patients with SS, progression double the overall sample (57%) with a mortality caused by lymphoma of 14%. The MFF case did not progress.

In the analysis of progression and histological variables, some variables that indicate a lower epidermal infiltration by atypical lymphocytes were associated with early-stage progression, and also a statistically significant association between high degree of atypia and progression ($p = 0.044$) appeared.

In the progression analysis with immunohistochemical variables, a statistically significant association with positive Ki67 in dermis and epidermis MAL positive ($p = 0.007$ and 0.011 , respectively) appears. There is also a statistically significant association between CD30 positive in dermis in progression, especially in early stages ($p = 0.037$).

Complete remission (CR) to the first treatment was achieved by the 40% of the sample (N = 36). Over 50% of the sample was treated with PUVA photochemotherapy (with which CR is reached up to 70%) of the sample and topical corticosteroids. Patients in early stages fully referred a CR of 47%, versus 21% of patients in advanced stages. Only one patient with SS presented CR to the first treatment.

The stage was associated with statistical significance ($p = 0.030$) with the RC to first treatment.

We stressed on the analysis of the RC to first treatment and immunohistochemical variables: a statistically significant association between CR and positive CD54 in epidermis ($p = 0.047$) and a trend towards statistical significance related to weakly positive Bcl2 in dermis ($p = 0.085$).

2.4 CONCLUSIONS.

1. Expression of certain lymphocyte proteins (Ki-67, CD30, MAL) in skin samples from patients with MF / SS is associated with progression to more advanced stages or death from lymphoma patients. Its immunohistochemical determination can help to predict the prognosis of these patients and act accordingly. The combination of several of them (CD30 and MAL) also is associated with progression, which individually or collectively can serve as a basis for predictive models
2. The expression of CD54, and probably lower Bcl2 expression in lymphocytes from skin samples of patients with MF / SS is associated with the first prescribed treatment complete remission. Immunohistochemical study, therefore, gives us information about a better response to the first treatment (complete remission) and can be programmed according to this therapeutic approach to these patients.
3. Some histological findings posed little presence of atypical lymphocytes in the epidermis (epidermotropism absence, absence of lymphocytes and no lymphocyte halo larger in epidermis than those located in the dermis) are associated with progression in early stages of MF / SS. A high degree of lymphocytic atypia also predicts progression in early and advanced cases of MF/SS.

3 INTRODUCCIÓN

3.1 BASES DE ESTE PROYECTO

En las últimas décadas, una de las principales líneas de investigación de nuestro grupo de trabajo en linfomas cutáneos ha sido la exploración de los mecanismos moleculares implicados en la resistencia a determinadas terapias en los enfermos de linfomas cutáneos de células T (LCCT) tipo micosis fungoide /síndrome de Sézary (MF/SS). En trabajos previos se encontraron algunos genes responsables de estas resistencias en líneas celulares, genes que han sido validados posteriormente en grupos reducidos de pacientes (n: 20-60).²

El objetivo principal que impulsa este trabajo y sostiene nuestras hipótesis es validar estos datos prometedores en una serie mayor de pacientes; concretamente en 91 enfermos de MF/SS. Estos casos provendrían de los casi 300 pacientes con LCCT que a lo largo de más de tres décadas han sido estudiados y tratados en el Servicio de Dermatología del H. U. 12 de Octubre, y cuyas características clínicas, histológicas y evolutivas han sido desde entonces recogidas concienzudamente en una base de datos informatizada.

Por otra parte, esta base de datos ha servido de trampolín para estudios previos sobre factores clínicos de progresión tumoral y supervivencia en los LCCT. Uno de estos trabajos³, entre otros resultados, corroboró los hallazgos previos del grupo holandés sobre el impacto que la remisión completa al primer tratamiento tiene en la supervivencia⁴ y la progresión de los pacientes con MF/SS (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Supervivencia específica por linfoma: análisis estratificado por progresión de enfermedad³.

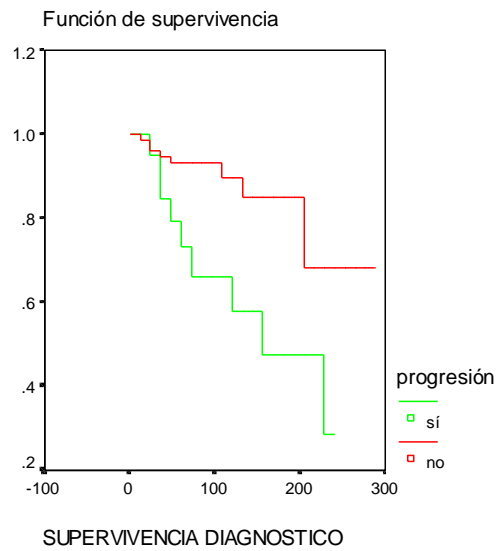
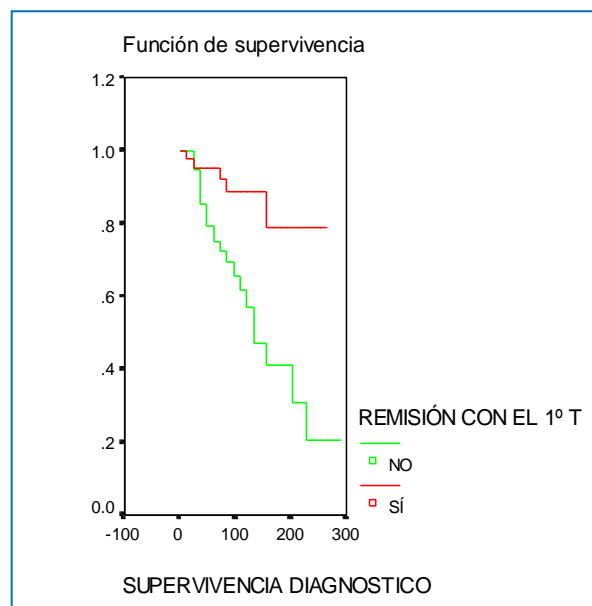
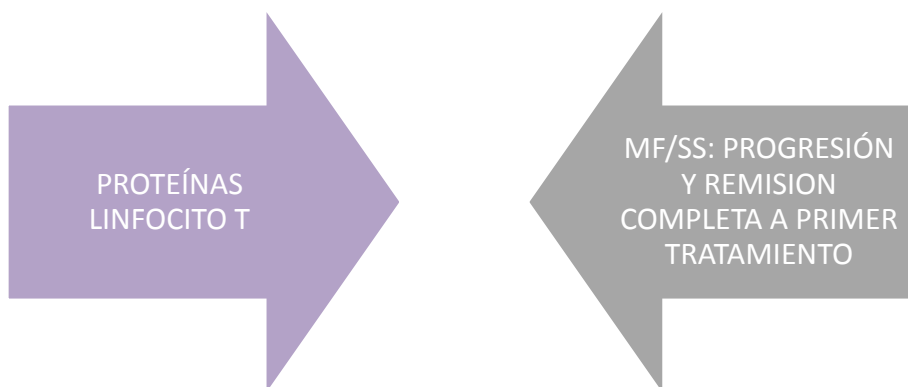


Figura 2. Supervivencia global: análisis estratificado por remisión al primer tratamiento³.



Estos datos preliminares nos invitan a investigar la asociación entre la expresión de las proteínas derivadas de estos genes implicados en la resistencia a diversas terapias en MF/SS, además de otras proteínas relacionadas con la función del linfocito T, y el pronóstico / respuesta al tratamiento de estos enfermos. Una asociación demostrada significaría que estas proteínas podrían ser elementos predictivos de progresión de MF/SS y de respuesta a tratamiento. Así, la positividad o negatividad de las determinaciones de estas proteínas en la práctica clínica diaria puede permitirnos identificar a pacientes con peor pronóstico / mala respuesta al tratamiento y encauzar nuestras decisiones sobre el futuro de estos enfermos de forma más objetiva y fundamentada. La aplicación clínica de esta idea constituiría el fin último de este trabajo, la meta futura (o no tanto) con la que se justificaría en último término, todo nuestro esfuerzo y entusiasmo.

Figura 3. Bases y objetivos de este proyecto.



A día de hoy, esta idea sigue siendo objeto de líneas de trabajo en nuestro grupo. Muy recientemente, miembros de nuestro grupo de trabajo han participado en un estudio multicéntrico del Consorcio Internacional de Linfomas Cutáneos (CLIC) donde se analizan parámetros pronósticos en MF avanzada y SS en 1275 pacientes. Se han conseguido identificar algunos marcadores pronósticos independientes que podrían ser útiles para elaborar un modelo de índice pronóstico. ¹

3.2 CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LCCT.

3.2.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LOS LCCT

La importancia de conocer los linfomas cutáneos primarios (LCP) radica en dos hechos fundamentales:

- La piel supone la segunda localización más frecuente de los linfomas no Hodgkin extraganglionares después del tracto gastrointestinal. La incidencia anual de los LCP en Estados Unidos en 2004-2005 fue de 12.7 /millón de personas-año.⁵ No existen fuentes claras donde encontrar la incidencia de estos linfomas en nuestro país.
- El curso clínico y el pronóstico de los LCP difieren de los de sus análogos de origen ganglionar o extraganglionar con afectación cutánea.

Conceptualmente son LCP de célula T (LCCT) o de célula B (LCCB) aquellos que están presentes únicamente en piel sin afectación extracutánea en el momento del diagnóstico. Este es un concepto reciente⁶ ya que previamente se consideraba que para establecer la categoría de “primario” debían de transcurrir al menos 6 meses desde el diagnóstico sin afectación extracutánea⁷.

Los LCCT representan un grupo heterogéneo de entidades cuyo diagnóstico se realiza en base a criterios clínicos, histopatológicos y de inmunofenotipo celular.

Durante el período de tiempo comprendido entre los años 1973-1984, se observó un incremento progresivo (más del doble) de la incidencia de los LCCT (sobre todo de enfermos de MF). Este aumento no se correspondió con un diagnóstico más precoz de estos linfomas y, además, fue mayor que el incremento en la incidencia de otros linfomas no Hodgkin detectado en esos años (y estimado en un 26%). Esta tendencia al alza se estabilizó en los siguientes 10 años (1983-1992), y se acompañó de una disminución en la mortalidad [8-10](#). Todos estos datos provienen de estadísticas

norteamericanas, que apuntaban 1000 nuevos casos/ año en 1995 ¹¹. Posteriormente, la mayor serie publicada en Estado Unidos sobre incidencia de linfoma cutáneo (3884 pacientes diagnosticados entre 2001-2005)⁵ estimó una incidencia de LCCT de 7.7 casos / millón de personas-año.

Parece que la incidencia en Europa, Australia y el sudeste asiático es menor que en los Estados Unidos. De cualquier manera, debido probablemente a la dificultad de diagnóstico que en muchas ocasiones presentan los LCCT, los índices de incidencia resultan muy variables: desde 0.13 a 0.90 casos / 100.000 habitantes / año¹². Lamentablemente, son escasos los datos publicados sobre la prevalencia/incidencia y mortalidad de LCCT o MF/SS en grandes poblaciones europeas.

Existen diferencias en cuanto a la incidencia entre razas: los LCCT son más frecuentes en la raza negra (10/ casos / millón de personas-año). En Estados Unidos se estima que la incidencia es menor entre hispanos y asiáticos que entre la población blanca de origen no hispano. ^{5,11} En relación con esto, destaca un estudio reciente de Desai y colaboradores que estudia la supervivencia y la progresión de un grupo de 393 pacientes con MF/SS, estadounidenses, con un 43.3% de pacientes de origen afroamericano. La raza se incluye en el estudio multivariante y obtienen que la raza afroamericana no se asocia a una menor supervivencia específica por linfoma.¹³

3.2.2 CLASIFICACIÓN DE CONSENSO 2005

La actual clasificación de los LCP (Tabla 1) surgió en 2005 gracias al consenso entre la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y la WHO (World Health Organization) y se retoma posteriormente en la clasificación de linfomas de la WHO 2008.^{6,14} Tiene sus orígenes en la clasificación previa de la EORTC⁷, que fue la primera clasificación específica de linfomas cutáneos, y en la clasificación de linfomas ganglionares de la WHO, que incluía algunos LCCT, como la MF y sus variantes. Esta clasificación de consenso emplea una nomenclatura compatible con una clasificación de linfomas sistémicos pero a la vez realiza las

particularidades específicas de los LCP. Además, intenta solventar muchos de los puntos conflictivos entre las dos clasificaciones previas, sobre todo en lo referente a la clasificación de LCCT distintos de MF/SS y en el campo de los LCCB¹⁵.

Tabla 3. Clasificación WHO-EORTC de los LCP*⁶.

Linfomas cutáneos de células T y células NK Micosis fungoides (MF) Variantes y subtipos de MF MF Folliculotropa Reticulosis pagetoide Piel laxa granulomatosa Síndrome de Sézary (SS) Linfoma/Leucemia de células T del adulto Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+ Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas Papulosis linfomatoide Linfoma de células T paniculítico o subcutáneo Linfoma de células NK/T extraganglionar, tipo nasal Linfoma cutáneo primario de células T periférico, inespecífico Linfoma cutáneo primario agresivo de células T CD8+ (provisional) Linfoma cutáneo de células T γ/δ (provisional) Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórficas de tamaño mediano / pequeño
Linfomas cutáneos de células B Linfoma cutáneo primario de células B marginal Linfoma cutáneo primario del centro folicular Linfoma cutáneo primario de células B grandes, tipo piernas Linfoma cutáneo primario de células B grandes, otros
Neoplasias de precursores hematológicos. Neoplasia hematodérmica CD4+ / CD56+ (lymphoma de células NK blásticas)

*Modificado de Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105(10):3768-85.

Destacamos de la clasificación de consenso:

LCCT CLÁSICOS

Corresponden al 65% de los LCCT. Se incluye la MF clásica, sus variantes (MF foliculotropa, reticulosis pagetoide y piel laxa granulomatosa) y el SS. Este grupo no se ha modificado en la actual clasificación de consenso respecto a previas revisiones.

SIDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CD30⁺ CUTÁNEOS PRIMARIOS

Son el segundo grupo en frecuencia, concretamente el 25% de los LCCT. Los síndromes linfoproliferativos CD30⁺ cutáneos primarios incluyen la papulosis linfomatoide (PL), los linfomas anaplásicos de células grandes (LACG) cutáneos primarios, y los casos *borderline*. Se considera que la PL y los LACG cutáneos primarios forman parte de un espectro, en el que no sólo intervienen criterios histológicos para establecer el diagnóstico definitivo, sino que la clínica y el curso de la enfermedad son realmente determinantes.

Hay que señalar que este grupo entra dentro del diagnóstico diferencial de procesos linfoproliferativos CD30⁺ cutáneos como son:

- MF con transformación a LACG.
- LACG sistémicos con afectación cutánea secundaria.
- Procesos cutáneos benignos, reactivos, con células CD30⁺ (Pseudolinfomas CD30⁺): infecciones virales (herpéticas...), picadura de artrópodos, escabiosis o toxicodermias.

OTROS TIPOS DE LCCT

Son menos del 10% de los LCCT. Este grupo incluye entidades menos frecuentes como:

- Linfoma de células T paniculítico o subcutáneo.
- Linfoma de células NK/T extraganglionar, tipo nasal.
- Linfoma cutáneo primario de células T, periférico (con las variantes ya señaladas en Tabla 1).

Comentar las características de cada una de estas entidades excede el propósito de esta tesis.

3.3 MICOSIS FUNGOIDE (MF)

3.3.1 CONCEPTO

La MF es el tipo más frecuente de LCCT, y corresponde a un 1% de todos los linfomas no Hodgkin. Ya se ha señalado que la MF y sus variantes, redefinidas en la clasificación de consenso del 2005, junto con los casos de SS, comprenden un 65% de todos los LCCT. Por ella misma llega a suponer casi el 50% de todos los LCP. ⁶

Conceptualmente, se trata de una proliferación de linfocitos de tamaño mediano o pequeño, con núcleo cerebriforme y marcado epidermotropismo. Clínicamente esta proliferación linfocitaria da lugar en la evolución de la enfermedad a una sucesión de lesiones características: manchas (*patch*), placas y tumores. ⁶ Los tumores se pueden formar a partir de un aumento en el número de linfocitos pequeños atípicos, cuyo infiltrado alcanza mayor profundidad en dermis, o por transformación de estos linfocitos a células grandes (MF transformada, ver más adelante). Por ello, es necesario el estudio histológico de toda lesión tumoral en un enfermo de MF.

3.3.2 BREVE INMUNOPATOGÉNESIS DE MF/SS.

Las características más importantes del linfocito T tumoral en MF/SS en cuanto a la inmunopatogénesis de la enfermedad se recogen en los siguientes puntos y en la figura 4. Kim y colaboradores¹⁶ amplían todos estos aspectos en su revisión del año 2005.

ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA TH2

Existe una respuesta Th2 incrementada en MF/SS, que resulta más evidente a lo largo de la progresión de la enfermedad. Esta respuesta se caracteriza por un incremento marcado de determinadas interleukinas (IL), detectables en piel y sangre periférica, como son IL4, IL5 e IL10, producidas todas ellas por el linfocito atípico. También

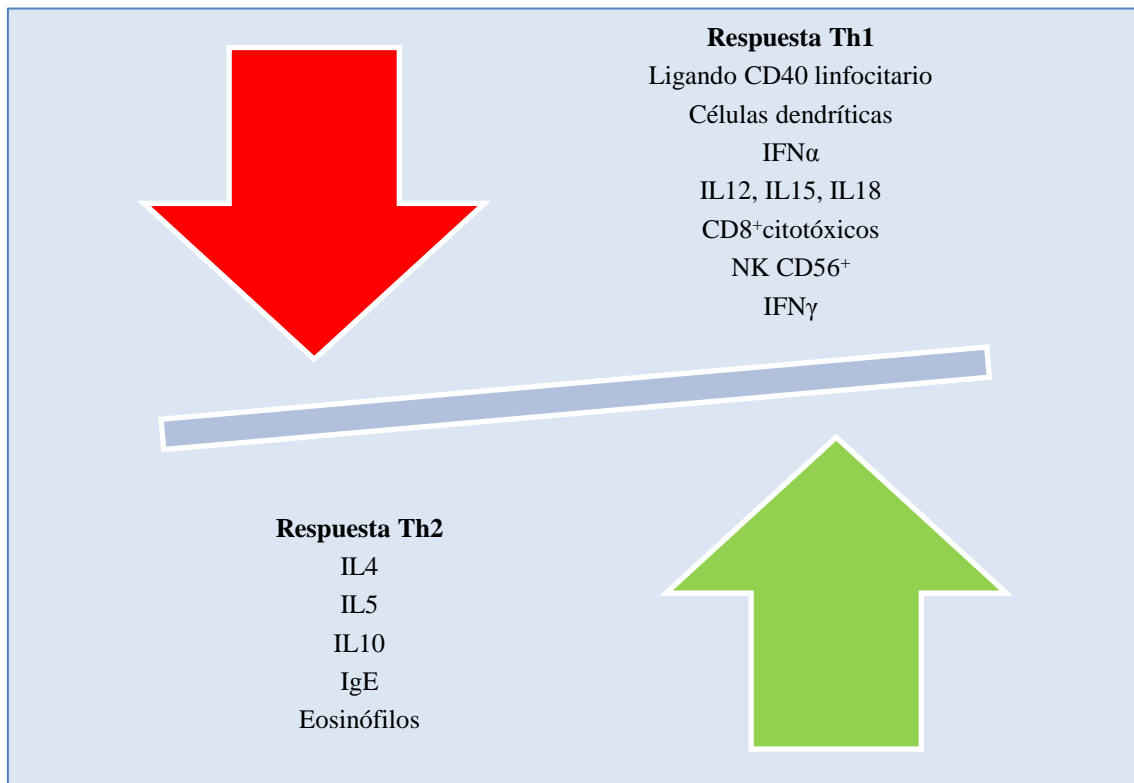
existe un aumento de aquellos factores de transcripción específicos de este tipo de respuesta (GATA-3, JunB). Estas IL generan una disminución en el número de células dendríticas y secundariamente, de células T CD8⁺ citotóxicas y células Natural Killer (NK) y de las citoquinas que éstas producen, como IFN α , IFN γ y de IL12. De forma individual, IL4 es responsable de una disminución de la respuesta Th1, así como de la mayor producción de IgE; IL5 causa eosinofilia e IL10, además de alterar la respuesta Th1, provoca una disminución de la inmunidad mediada por células y del número de células dendríticas.

RESPUESTA TH1 DEFECTUOSA

Como se ha comentado previamente, existe una disminución en la producción de las citoquinas propias de esta respuesta inmunitaria, debido a la alteración de las células dendríticas mieloides y plasmocitoides de sangre periférica responsables de su producción. Estas células presentadoras de antígenos expresan CD40 en su superficie, que es habitualmente activado por el ligando de CD40, expresado a su vez por linfocitos T. Los linfocitos T atípicos de la MF/SS no lo expresan, con lo que no se produce la activación de las células dendríticas y la subsiguiente producción de citoquinas. Estas citoquinas son el IFN α (producidos por las células dendríticas plasmocitoides) y las IL12, 15 y 18 (dendríticas mieloides) todas ellas implicadas en la activación de células NK CD56⁺ y células T CD8⁺ citotóxicas, productoras ambas de IFN γ .

Estos dos puntos son claramente responsables del estado de inmunosupresión propio de estos pacientes, con aparición de segundas neoplasias e infecciones, incluso en aquellos casos donde no ha existido inmunodepresión de origen iatrógeno.

Figura 4.- Evolución de la respuesta inmunitaria en la progresión de MF/SS.



CD: célula dendrítica

3.3.3 EPIDEMIOLOGÍA DE MF

Desde el punto de vista epidemiológico afecta mayoritariamente a adultos de entre 55 y 60 años, con una distribución ♂:♀ de 1.6-2:1.

En cuanto a los posibles factores de riesgo para padecer MF se sabe que: ⁸

- Puede haber una asociación entre trabajos industriales (construcción o manufacturación) y riesgo de MF.
- Otras dermatosis inflamatorias crónicas no parecen predisponer a la aparición de MF.

- Tras analizar una gran cantidad de datos provenientes de registros oncológicos de Estados Unidos, se demostró la ausencia de asociación entre la MF y neoplasias previas; esto no va en contra de los casos conocidos de MF asociados a enfermedad de Hodgkin o a linfomas de células B. Los pacientes con MF tienen un riesgo incrementado de segundas neoplasias, bien debido a los tratamientos administrados o a causa de la inmunosupresión secundaria al propio linfoma. Por otra parte, existen múltiples casos de MF en pacientes inmunosuprimidos (pacientes trasplantados, enfermos VIH...).
- Por último, no se considera a la MF un trastorno primariamente genético (escasez de casos familiares...), aunque esto, obviamente, no descarta cierto grado de predisposición genética.

3.3.4 CLÍNICA DE MF

Clínicamente, las lesiones iniciales aparecen generalmente en glúteos y áreas no fotoexpuestas, y siguen el patrón evolutivo descrito anteriormente (mancha → placa → tumor), con un curso indolente y lento a lo largo de meses o años en la mayoría de los casos. Se pueden encontrar en un mismo paciente lesiones en distinto estadio evolutivo (Figura 5). Si en un paciente en un momento dado sólo se detectan tumores hay que indagar si previamente ha presentado lesiones tipo mancha o placa o considerar otros tipos de LCCT. En la MF, las lesiones tumorales están presentes al diagnóstico en aproximadamente el 10% de los casos. Como se ha comentado previamente, es necesario biopsiar cualquier lesión tumoral para descartar transformación a célula grande, ya que el pronóstico empeora considerablemente, y, por ello, varía la actitud terapéutica.

Existen diversas variantes clínicas pero con comportamiento evolutivo en principio similar al de la MF clásica por lo que no se consideran subtipos reales de MF según la clasificación de consenso WHO/EORTC de 2005. Encontramos formas

hipopigmentas (más frecuentes en niños, adolescentes y pacientes de fototipos altos), poiquilodérmicas, ampollosas...

En general, la MF clásica es una enfermedad de instauración y evolución lenta a lo largo de años e incluso décadas; la progresión se da en el 25% de los casos¹⁷ hacia la aparición de tumores, la afectación ganglionar o, raramente, la enfermedad visceral. La mortalidad en estos pacientes generalmente aparece a causa de la enfermedad diseminada o secundariamente a infecciones.

Figura 5.- Coexistencia de lesiones en el mismo pacientes: lesiones tipo mancha y placas en espalda (imagen izda) y tumores y placas inframamarios (imagen derecha).



3.3.5 CRITERIOS HISTOLÓGICOS DE MF

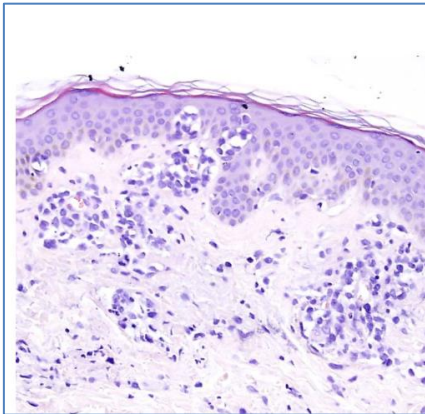
Histológicamente, hay que tener en cuenta 3 conceptos fundamentales a la hora de definir la MF: ¹⁸

1. En las fases tempranas de la enfermedad el diagnóstico histológico de MF es realmente difícil de establecer, ya que puede simular otras dermatosis.

2. El hallazgo histológico más específico son los microabcesos de Pautrier (presentes en el 10% de los casos), es decir, colecciones de linfocitos atípicos en epidermis (Figura 6).
3. Otros hallazgos típicos pero no específicos son:
 - Linfocitos de tamaño medio/grande, con núcleo cerebriforme rodeado de halo más claro (*haloed lymphocytes*) en epidermis de mayor tamaño que los linfocitos dérmicos.
 - Linfocitos alineados “en fila india” en la unión dermoepidérmica.
 - Linfocitos agrupados en nidos en dermis.

Se describen las características histológicas de la MF según el estadio evolutivo en el que se encuentre la enfermedad.^{6,18} Junto al infiltrado predominantemente linfocitario, aparecen otras células como eosinófilos y células plasmáticas.

Figura 6.- Microabceso de Pautrier (Hematoxilina-eosina)



FASES TEMPRANAS (MANCHA O *PATCH*)

En 2005, Massone et al estudiaron 745 biopsias de MF en fase inicial obtenidas de 427 pacientes, siendo ésta la mayor serie en la literatura que analiza la histología de la MF en fase de mancha. Sus conclusiones más importantes son: ¹⁹

- El patrón histológico más frecuente fue un infiltrado liquenoide parcheado o en banda. El 59% de las biopsias presentaban datos de dermatitis de interfase.
- En la mayoría de los casos (96%) se observó epidermotropismo de los linfocitos, bien como células aisladas en epidermis, formando microabcesos de Pautrier, bien dispuestos en la capa basal, en una distribución pagetoide o como linfocitos con halo.
- Linfocitos claramente atípicos se observaron sólo en un 9% de los casos.

FASE DE PLACA

Los hallazgos histológicos son claramente diagnósticos y se caracterizan por:

- Un denso infiltrado linfocitario dispuesto a lo largo de la unión dermoepidérmica; en placas gruesas puede constituir un verdadero infiltrado en banda. Estos linfocitos son generalmente de tamaño pequeño/ mediano, bien diferenciados. La proporción de linfocitos más atípicos de núcleo convolucionado o cerebriforme aumenta proporcionalmente en placas clínicamente más infiltradas.
- Epidermotropismo claro por parte de linfocitos atípicos; muchos de ellos son linfocitos con halo. El epidermotropismo es mayor cuando más evolucionada está la placa.

FASE TUMORAL

En esta fase:

- Existe un mayor infiltrado linfocitario dérmico, con linfocitos pequeños, pero muchos de ellos atípicos y formas blásticas.

- Pérdida del epidermotropismo, lo que puede dificultar el diagnóstico.
- Puede existir transformación a LACG CD30⁺ o CD30⁻, lo cual implicaría un claro peor pronóstico; esto se denomina MF con transformación a célula grande o MF transformada. Se define como la presencia de células grandes (≥ 4 veces el tamaño de un linfocito pequeño) en más del 25% del infiltrado o el hecho de que estas células grandes forman nódulos microscópicos.²⁰

MF GRANULOMATOSA

Aunque no es considerada a día de hoy como una variante de MF, estudios recientes apuntan que la presencia de granulomas en la histología se asocia a un peor pronóstico y una mayor progresión que en la forma clásica de MF.^{21,22}

Los granulomas están presentes en aproximadamente un 2% de las histologías de linfomas cutáneos. Se describen varios patrones (tuberculoide, epitelioides/sarcoide, perianexial, tipo granuloma anular). En ocasiones puede llegar a enmascarar el infiltrado linfocitario y retrasar el diagnóstico. No existen diferencias desde el punto de vista clínico con la MF clásica.²¹

INMUNOFENOTIPO CELULAR

En cuanto al inmunofenotipo, las células T neoplásicas son linfocitos T maduros CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD45RO⁺, CD8⁻, TCR- β ⁺ y CD30⁻. Los casos con células CD4⁻CD8⁺ son raros (5%), pero de igual pronóstico que los casos CD4⁺, aunque algunos autores encuentran en sus series una evolución más indolente.²³ Estos autores también describen que clínicamente es más frecuente la presencia de hiperpigmentación y poiquilodermia en los casos de MF CD8⁺ y que su población es de menor edad que en la MF clásica CD4⁺.²³ A menudo pueden aparecer células con inmunofenotipo

aberrante en la evolución de la enfermedad, fundamentalmente pérdida de CD2, CD5 y CD7 en las células epidermotrópicas cerebriformes. [6,18,23,24](#)

En muchos casos de MF en fase de placa o tumor es posible encontrar reordenamientos monoclonales para los genes γ del receptor de las células T (TCR- γ); menos frecuente es este hallazgo en estadios precoces (sólo en el 50%). No hay anomalías cromosómicas numéricas o estructurales específicas de MF, aunque no son excepcionales alteraciones en 10q (delección), p15, p16, o p53 (genes de supresión tumoral).⁶

3.3.6 DIAGNÓSTICO DE MF EN ESTADIOS PRECOCES.

El diagnóstico de MF en estadios precoces es tan importante (sobre todo en términos de pronóstico y de planteamiento terapéutico) como difícil, ya que fácilmente se confunde con otras dermatosis y frecuentemente en estos casos iniciales existe discordancia clínico-patológica. Una de las dermatosis benignas con las que existe conflicto a la hora del diagnóstico diferencial es la parapsoriasis en grandes placas. Esta entidad clínica se caracteriza por placas eritematosas, mínimamente descamativas, que generalmente se localizan, como en los casos de MF, en zonas no fotoexpuestas como glúteos, muslos, área lumbar e inframamaria, y que histológicamente corresponden a una infiltración linfocitaria similar a aquella que aparece en la parapsoriasis en pequeñas placas. El único punto discordante es que a menudo en estas placas se observan linfocitos de núcleo cerebriforme (células de Lutzner) equivalentes a las células de Sézary pero de menor tamaño.

En el año 2005, la Sociedad Internacional para los Linfomas Cutáneos (*Internacional Society for Cutaneous Lymphoma ISCL*) propuso un algoritmo diagnóstico²⁵ que tiene en cuenta criterios clínicos, histológicos, de reordenamiento genético y de inmunofenotipo para el diagnóstico de MF en estadios precoces (Tabla 2).

Tabla 4. Algoritmo para el diagnóstico de MF en estadios precoces*²⁵.

CRITERIOS	PUNTUACIÓN (SCORE)
CLÍNICA	
Básicos	2 puntos: criterio básico + 2 criterios adicionales.
1) Manchas (<i>Patch</i>) o placas finas persistentes o progresivas.	1 punto: criterio básico + 1 criterio adicional.
Adicionales	
1) Localización en áreas no fotoexpuestas.	
2) Variación en tamaño o forma.	
3) Poiquilodermia.	
HISTOPATOLOGÍA	
Básicos	2 puntos: criterio básico + 2 criterios adicionales.
1) Infiltrado linfocitario superficial.	1 punto: criterio básico + 1 criterio adicional.
Adicionales	
1) Epidermotropismo sin espongiosis.	
2) Linfocitos atípicos.	
BIOLOGÍA MOLECULAR	
1) Reordenamiento clonal TCR (T cell Receptor)	1 punto: clonalidad.
INMUNOFENOTIPO	
1) < 50% Células T CD2+, CD3+ y/o CD5+.	1 punto: 1 o más criterios.
2) < 10% Células T CD7+.	
3) Discordancia dermo-epidérmica de CD2, CD3, CD5 o CD7.	

*Modificado de Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2005;53(6):1053-63.

La atipia en los linfocitos se define como células con núcleos grandes hiper cromáticos o de silueta irregular o cerebriforme. Por otra parte, la discordancia dermo-epidérmica en el tercer criterio de inmunofenotipo se refiere a una deficiencia de antígenos de células T en la epidermis, fundamentalmente CD5 y CD7.

El diagnóstico de MF, según este algoritmo, se establece con la suma de 4 puntos que pueden provenir de cualquiera de los criterios mencionados (clínicos, histopatológicos, de biología molecular o inmunofenotipo).

Este algoritmo puede ser un primer paso para establecer el diagnóstico precoz de MF en muchos casos dudosos, aunque requiere clara validación para definir su

aplicabilidad. Hasta entonces, en estos casos de enfermedad temprana, aún serán necesarias múltiples biopsias de lesiones en distinto estadio evolutivo para acercarnos lo más posible al diagnóstico.

MF PAPULOSA

Se trata de una nueva variante de MF precoz descrita en 2005.²⁶ En algunos casos de MF se pueden observar pápulas, generalmente como un signo de progresión, como lo es la presencia de placas o tumores. Sin embargo, Kodama y colaboradores describen 6 pacientes con lesiones papulosas que muestran datos histológicos de MF y que aparecen desde el inicio del cuadro, sin ser precedidas de lesiones tipo *patch*. Clínicamente estas pápulas, que tienden a ser persistentes, no tienen datos de especificidad, por lo que el diagnóstico es básicamente histológico. Parece que se trata de una manifestación temprana de MF con buen pronóstico, superponible al que presentan los enfermos de MF con lesiones en forma de mancha, y con buena respuesta a la fototerapia (PUVA y UVB). Numerosos casos han sido publicados posteriormente.

Lo más importante es hacer el diagnóstico diferencial de este cuadro con la PL tipo B (pápulas y nódulos ulcerados, CD30 negativo en el estudio histológico) y con la pitiriasis liquenoide aguda (histología claramente diferente). En este sentido, Vonderheid y colaboradores se cuestionan si la MF papulosa realmente es una variante clínica atípica de PL tipo B (PL-B), en vez de una forma precoz de MF clásica,²⁷ dada la proximidad, sobre todo a nivel histológico, entre estas dos entidades. Las lesiones de PL-B, clínicamente se diferencian de aquellas de la PL tipo A (PL-A) por su menor tendencia a ulcerarse y su mayor persistencia. Además, histológicamente es escasa la expresión de CD30 entre los pequeños linfocitos atípicos que componen su infiltrado dérmico. Sin embargo, clínicamente, la PL tipo B son lesiones que cursan en brotes, autorresolutivas, mientras que las lesiones de la MF papulosas son persistentes.

3.3.7 SISTEMA DE ESTADIAJE DE MF/SS

En oncología en general, y en los LCCT y la MF/SS en particular, el estadio al diagnóstico es uno de los principales factores pronósticos. Clásicamente se ha utilizado para estadiar los casos de MF/SS la clasificación TNM de los LCCT que data de 1979 (Tablas 3 y 4).²⁸ Este sistema de estadiaje es el empleado en los pacientes de nuestra muestra, por lo que es el de referencia en este estudio.

Tabla 3. Clasificación TNM de LCCT (Original Mycosis Fungoides Cooperative Group), 1979.²⁸

Estadios TNMB	
T: PIEL*	
T0	Lesiones clínica y/o histológicamente sospechosas.
T1	Placas limitadas, pápulas o lesiones (<i>patches</i>) eczematosas que afectan a <10% superficie cutánea.
T2	Placas generalizadas, pápulas o manchas eritematosas que afectan a \geq 10% de la superficie cutánea.
T3	Uno o más tumores.
T4	Eritrodermia generalizada.
GANGLIO LINFÁTICO†	
N0	No ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología negativa para LCCT.
N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología negativa para LCCT.
N2	No ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología positiva para LCCT.
N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología positiva para LCCT.
VÍSCERA	
M0	No afectación visceral.
M1	Afectación visceral (necesaria confirmación histológica‡ o afectación específica del órgano)
SANGRE	
B0	Ausencia de células atípicas circulantes (< 5%).
B1	Presencia de células atípicas circulantes (> 5%); necesario recuento total de leucocitos y linfocitos y células atípicas/ 100 linfocitos.

*Histología de T1-4 diagnóstica de LCCT. Cuando existe más de un T en un mismo paciente, se recogen ambos y se emplea el mayor para el estadiaje (ej. T4(3)).

†Recoger el número de localizaciones de ganglios anómalos: cervicales (derecha \pm izquierda), axilares, inguinales, epitrocleares y submandibulares.

‡En las vísceras, la afectación esplénica y hepática puede diagnosticarse por criterios de imagen.

Tabla 4. Sistema de estadiaje de LCCT (Original Mycosis Fungoides Cooperative Group), 1979.²⁸

	T	N	M	SV a 5 años (100%) ²⁹
IA	1	0	0	96-100
IB	2	0	0	73-86
IIA	1, 2	1	0	49-73
IIB	3	0, 1	0	40-65
III	4	0, 1	0	40-57
IVA	1-4	2, 3	0	15-40
IVB	1-4	0-3	1	0-15

SV: supervivencia.

En este sistema lo más llamativo es que la afectación hematológica (“B”) no altera el estadio clínico. El SS se define como T4 N1/N3 M0 B1. La columna de la derecha, complementa la tabla original con la supervivencia a los 5 años.

En 2007, la ISCL, conjuntamente con la EORTC, elaboró un documento de revisión y actualización³⁰ de este sistema original de estadiaje de los LCCT (Tablas 6-8). Este mismo documento recoge una serie de recomendaciones para llevar a cabo este estadiaje (Tabla 5).

Los cambios más importantes que aporta esta revisión son:

- T0 es eliminado; es necesario un diagnóstico de certeza de MF/SS para aplicar el sistema de estadiaje.
- Tiene valor pronóstico y entra en el estadiaje la distinción entre las lesiones tipo mancha (“a”) o *patch* y las lesiones tipo placa ± mancha (“b”).
- Para T3 es suficiente con una lesión tumoral; el antiguo sistema de estadiaje requería al menos 3.
- La biopsia ganglionar sólo está indicada en aquellos casos con adenopatías patológicas claras, clínica o radiológicamente anormales. Ganglios periféricos clínicamente anormales se definen como los mayores de 1.5 cm en su diámetro transversal o aquellos que, independientemente de su tamaño, se presentan irregulares, no móviles o como conglomerado adenopático. En el estadiaje de los LCCT no MF/SS el tamaño patológico se reduce a 1 cm; en MF/SS es mayor debido a la frecuencia de adenopatías dermopáticas en estos pacientes.

- Aunque para el estadiaje ganglionar sólo se tienen en cuenta criterios histopatológicos, esta revisión ya aboga por diferenciar si en N2 existe o no clonalidad en los linfocitos atípicos. Queda por validar si el pronóstico de los casos N2b es equivalente a aquellos N3.
- Esta revisión añade la categoría Nx, para que quede constancia de la presencia de adenopatías en el caso de que la biopsia ganglionar no se lleve a cabo.
- Los ganglios centrales no se consideran en ninguna de las dos clasificaciones, aunque la revisión del 2007 recoge la situación excepcional de que se compruebe infiltración específica (N3) en uno de ellos.
- La presencia de esplenomegalia se considera M1, incluso en ausencia de biopsia, si se objetiva en la exploración física o en los estudios de imagen realizados. Sin embargo, la afectación hepática sí debe confirmarse mediante estudio histológico.
- Se recomienda el estudio de médula ósea en los casos de MF/SS que cumplan el estadio B2 (es decir, a partir de IVA1) o con alteraciones hematológicas de significado incierto. Por ello, no sirve para estadiar la afectación específica de médula ósea. Sin embargo, en un documento de consenso sobre linfomas cutáneos primarios, elaborado por la Academia Española de Dermatología, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Oncología Médica, se recomienda siempre biopsia de médula ósea salvo en pacientes MF en estadios IA o IB.³¹
- Probablemente, la mayor aportación de este nuevo sistema es considerar para el estadiaje los niveles de afectación hematológica. De hecho, B1 pasa a escindir los pacientes con MF eritrodérmica (III) en dos categorías (A y B), según presenten o no células atípicas en sangre, aunque la cuantía de estas sea moderada. Paralelamente, B2 y N3, permiten la separación de dos categorías dentro de los pacientes IVA (IVA1 y IVA2) según presenten afectación severa hematológica (B2) o ganglionar (N3).

Tabla 5. Evaluación para estadiaje en pacientes con MF/SS (ISCL/EORTC) 2007.³⁰

<p>EXPLORACIÓN FÍSICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo(s) de lesiones cutáneas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Calcular porcentaje de superficie cutánea afectada y observar si existe ulceración si se trata de <i>patches</i> /placas o eritrodermia. ○ En el caso de los tumores, determinar su número, tamaño y localización. • Ganglios palpables, especialmente si diámetro transversal ≥ 1.5 cm o indurados, irregulares, no móviles o conglomerado adenopático. • Organomegalias.
<p>BIOPSIA CUTÁNEA</p> <ul style="list-style-type: none"> • De zona más infiltrada. • La inmunohistoquímica / inmunofenotipo debe incluir: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 y al menos un marcador B, como CD20. CD30 está indicado si se sospecha PL, LACG o transformación a célula grande. • Estudio de reordenamiento TCR.
<p>SANGRE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos y fórmula manual, perfil hepático, LDH. • Análisis de linfocitos atípicos: Sezarella y/o CMF (incluyendo CD4⁺/CD7⁻ o CD4⁺/CD26⁻) • Estudio de reordenamiento TCR y su relación con clonalidad en piel.
<p>IMAGEN</p> <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con estadio T1N0B0, sin otros antecedentes ni clínica órgano-específica, y en pacientes T2N0B0 seleccionados con enfermedad cutánea limitada, los estudios radiológicos se limitan a radiografía de tórax o ecografía de ganglios periféricos para descartar adenopatías. • En el resto de pacientes, se recomienda TAC* toraco-abdomino-pélvico \pm FDG-PET[†] para evaluación de adenopatías, afectación visceral o estudio de anomalías analíticas. En determinados pacientes se puede sustituir TAC por RMN[‡].
<p>BIOPSIA GANGLIONAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicada en pacientes con ganglios ≥ 1.5 cm de diámetro transversal o indurados, irregulares, no móviles o conglomerado adenopático. • De elección, biopsiar el ganglio de mayor tamaño que drene región cutánea con lesiones o si se dispone de información de FDG-PET, aquel de mayor captación. <ul style="list-style-type: none"> ○ Si existen múltiples adenopatías de gran tamaño, de características similares, y sin otros datos provenientes de pruebas de imagen, el orden de preferencia para biopsia es región cervical, axilar e inguinal. • Análisis: microscopía óptica, inmunohistoquímica, CMF, y estudio de reordenamiento TCR.

*Tomografía Axial Computerizada.

[†]¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

[‡]Resonancia Magnética Nuclear.

El citado documento de consenso de las sociedades españolas³¹, añaden a estos estudios: Hemograma completo y VSG, bioquímica con proteinograma y Fe, estudio básico de coagulación, beta-2 microglobulinas, inmunofijación y dosificación inmunoglobulinas, serologías hepatitis B y C y VIH, examen básico de orina, EKG,

además de criopreservación de semen en varones jóvenes y protocolos de infertilidad en mujeres jóvenes en caso de empleo de quimioterapia sistémica.

Tabla 6. Clasificación TNMB de MF/SS (ISCL/EORTC) 2007.³⁰

Estadios TNMB	
PIEL	
T1	Manchas (<i>patches</i>)* limitadas, pápulas y/o placas† que afectan a <10% superficie cutánea. Se puede subdividir en T1a (sólo manchas) y T1b (placas ± manchas).
T2	Manchas, pápulas o placas que afectan a ≥ 10% de la superficie cutánea. Se puede subdividir en T2a (sólo manchas) y T2b (placas ± manchas).
T3	Uno o más tumores‡ (≥ 1 cm de diámetro).
T4	Eritema confluyente que afecta a ≥ 80% de la superficie cutánea.
GANGLIO LINFÁTICO	
N0	No ganglios linfáticos periféricos§ clínicamente anormales; no precisa biopsia.
N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; grado histopatológico holandés 1 o NCI LN0-2.
N1a	Clonalidad negativa#.
N1b	Clonalidad positiva#.
N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; grado histopatológico holandés 2 o NCI LN3.
N2a	Clonalidad negativa#.
N2b	Clonalidad positiva#.
N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; grado histopatológico holandés 3-4 o NCI LN4; clonalidad positiva o negativa.
Nx	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; no confirmación histológica.
VÍSCERA	
M0	No afectación visceral.
M1	Afectación visceral (necesaria confirmación histológica¶ o afectación específica del órgano)
SANGRE	
B0	Ausencia de afectación significativa hematológica: ≤ 5% de linfocitos en sangre periférica son atípicos (células de Sézary) .
B0a	Clonalidad negativa#.
B0b	Clonalidad positiva#.
B1	Afectación hematológica leve: > 5% de linfocitos en sangre periférica son atípicos (células de Sézary) pero sin cumplir criterios de B2.
B1a	Clonalidad negativa#.
B1b	Clonalidad positiva#.
B2	Afectación hematológica severa: ≥ 1000 células de Sézary / μlitro con clonalidad positiva#.

*En piel, *patch* se define como una lesión cutánea de cualquier tamaño sin elevación o induración significativa. Se debe observar si existe presencia/ausencia de hipo o hiperpigmentación, escama, costra y/o poiquilodermia.

†En piel, placa se define como una lesión cutánea de cualquier tamaño elevada o indurada. Se debe observar si existe presencia/ausencia de escama, costra y/o poiquilodermia. Es importante documentar hallazgos clínicos como ulceración o histopatológicos como foliculotropismo, transformación a célula grande (> 25% de células grandes) o CD30⁺ / CD30⁻.

‡En piel, tumor se define como lesión nodular o sólida de al menos 1 cm de diámetro con evidencia de crecimiento vertical o en profundidad. Hay que considerar el número total de lesiones, el volumen total de lesiones, la lesión de mayor tamaño y las regiones corporales afectadas. También hay que tener en cuenta si hay evidencia histológica de transformación a célula grande. Se recomienda estudio de CD30⁺.

§Ganglios linfáticos periféricos anormales se definen como cualquier ganglio periférico palpable que resulta firme, irregular, conglomerado, fijo o mayor de 1.5 cm de diámetro transversal en exploración física. Los grupos ganglionares examinados en la exploración física incluyen las cadenas cervicales, supraclaviculares, epitrocleares, axilares e inguinales. Los ganglios “centrales”, que generalmente no son accesibles para el estudio histológico, no se consideran actualmente en la clasificación ganglionar salvo si sirven para establecer el grado histopatológico N3.

¶En las vísceras, la afectación esplénica y hepática puede diagnosticarse por criterios de imagen.

||En la sangre, las células de Sézary se definen como linfocitos con núcleo cerebriforme, convolucionado. Si no se pueden utilizar las células de Sézary para determinar la afectación hematológica para B2, entonces se pueden utilizar los siguientes criterios modificados de la ISCL junto con el reordenamiento monoclonal positivo para el TCR: (1) Aumento de células CD4⁺ o CD3⁺ con un ratio CD4/CD8 igual o mayor de 10; (2) Aumento de las células CD4⁺ con alteraciones en el inmunofenotipo, incluyendo pérdida de CD7 (≥40%) o CD26 (≥30%).

#Un clon de células T se define por un análisis del gen del receptor de la célula T mediante PCR o Southern Blot.

Tabla 7. Estadaje histopatológico de los ganglios linfáticos en MF/SS.

Clasificación actual ISCL/EORTC	Sistema Holandés*	Clasificación NCI-VA†
N1	Grado 1: Linfadenopatía dermatopática (LD).	LN0: No linfocitos atípicos. LN1: Linfocitos atípicos aislados, ocasionales (sin formar grupos). LN2: Numerosos linfocitos atípicos en grupos de 3-6 células.
N2	Grado 2: LD; afectación temprana por MF (presencia de núcleos cerebriformes > 7.5 µm)	LN3: Agregados de linfocitos atípicos: arquitectura ganglionar preservada.
N3	Grado 3: afectación parcial de la arquitectura ganglionar; numerosas células mononucleares cerebriformes. Grado 4: afectación total de la arquitectura ganglionar.	LN4: Afectación parcial / total de la arquitectura ganglionar por linfocitos atípicos o células claramente neoplásicas.

*El Sistema Holandés define las células neoplásicas cerebriformes en función de su diámetro (>7.5 µm). Su presencia en cualquier número implica infiltración patológica, aunque sea temprana.

†La clasificación NCI/VA no utiliza el tamaño de las células atípicas en su clasificación, sino su número relativo en la paracortical del ganglio linfático. Define las células atípicas como pequeñas (6-10 µm) o grandes (> 11.5 µm).

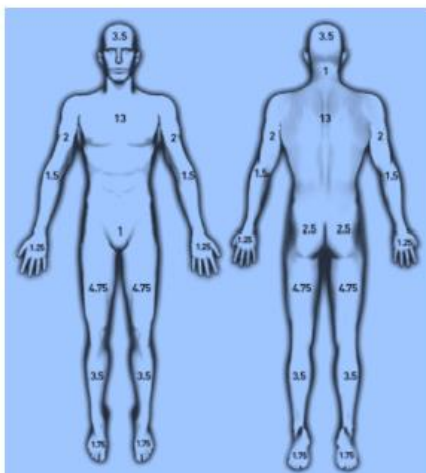
Tabla 8. Estadaje revisado ISCL/EORTC en MF/SS³⁰.

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1, 2	1, 2	0	0, 1
IIB	3	0-2	0	0, 1
III	4	0-2	0	0, 1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Este nuevo sistema de estadaje no está exento de limitaciones:¹⁷

- Es necesario validarlo de forma prospectiva como indicador pronóstico.
- El sistema no incluye una medida de la “carga tumoral” en piel. Esto sí que se consigue con el m-SWAT (modified Skin Weighted-severity Assesment Tool), sistema establecido para ensayos clínicos (figura 7).
- El sistema no considera hallazgos histopatológicos asociados con peor pronóstico como el foliculotropismo.

Figura 7. m-SWAT score. ^{32,33} Cálculo de la superficie corporal total (SCT) afectada utilizando la palma de la mano del paciente como referencia (representa un 1% de la SCT). Se estima por separado la SCT afectada en forma de parches, placas y tumores y se multiplica por un factor (1, 2 y 4, respectivamente).



3.3.8 FACTORES PRONÓSTICOS.

En líneas generales, el curso clínico de la mayoría de los casos de MF es indolente (los pacientes con enfermedad T1 presentan una supervivencia equivalente a la de un grupo control extraído de la población general), mientras que el SS se asocia a un claro peor pronóstico.

SERIES DE CASOS QUE ESTUDIAN FACTORES PRONÓSTICOS. MODELOS DE ÍNDICE PRONÓSTICO.

Son escasas las grandes series de pacientes con MF/SS seguidas durante largo tiempo. En esta línea destacan:

- Van Doorn et al (2000):⁴ realizan un estudio multicéntrico de cohortes retrospectivas sobre 309 pacientes del registro de MF/SS holandeses. Obtienen que el riesgo de progresión de enfermedad a los 5 y 10 años, respectivamente es para cada estadio como sigue: IA 4% y 10%, IB 21% y 39%, IIB 32% y 60% y III 70%.
- Kim et al (2003):³⁴ en esta serie de 525 pacientes, el análisis multivariante destacó como principales factores pronósticos independientes la edad al diagnóstico, la extensión y el tipo de lesiones cutáneas (T), fundamentalmente al diagnóstico, y la presencia o ausencia de afectación extracutánea (estadio IV). En esta serie N y B pierden protagonismo como factores pronósticos en relación con T. Esta T inicial, y la afectación extracutánea son los indicadores que presentan relevancia en la progresión a estadios mayores y en la mortalidad por linfoma de estos pacientes.
- Agar y colaboradores (2010):³⁵ el grupo de Whittaker elaboró un estudio de factores pronósticos en MF/SS teniendo en cuenta el sistema de estadiaje propuesto y revisado por la ISCL/EORTC en 2007. Agar y colaboradores realizan un análisis uni y multivariante sobre una cohorte de 1502 casos de

MF/SS. En el análisis multivariante, determinan una serie de factores asociados a la progresión de la enfermedad de forma significativa, que se recogen en la tabla 9 y que se detallan a continuación. En 2012, Talpur y colaboradores, estudian la evolución y los factores pronósticos de 1263 pacientes de un solo centro a lo largo de casi tres décadas y obtienen resultados similares. ³⁶

- Benton et al (2013):³⁷ Intentan crear un índice pronóstico internacional de linfoma cutáneo (CLIPi). Con la cohorte anterior de 1502 casos, establecen dos grupos (estadios precoces y avanzados) y dentro de cada uno tres niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto), creando así dos modelos pronósticos. Además de los factores de mal pronóstico ya conocidos (sexo varón, edad >60 años, placas, variante foliculotropa), en cada modelo estudian variables específicas (N1/Nx en los estadios precoces y N2/N3, B1/B2, M1 en los avanzados). Analizan supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Concluyen que este modelo pronóstico puede servir para predecir supervivencia global en estadios precoces y avanzados.
- Scarisbrick y colaboradores (2015):¹ recientemente han publicado un estudio multicéntrico (29 centros) con la mayor serie de casos de MF/SS (1275 pacientes) en estadios avanzados (IIB-IVB) donde analizan factores pronósticos para el desarrollo de un modelo de índice pronóstico. Analizan 10 variables: estadio, edad, sexo, foliculotropismo, positividad a CD30, índice proliferativo, transformación a célula grande, número de leucocitos/ linfocitos, niveles de LDH sérica y clon T idéntico en piel y sangre. Encuentran cuatro marcadores independientes de peor supervivencia: estadio, edad, foliculotropismo y niveles de LDH sérica. Combinan estos factores para crear un modelo de índice pronóstico que identifica tres grupos de riesgo con tasas de supervivencia a 5 años significativamente diferenciadas (riesgo bajo, intermedio y alto).

Tabla 9. Factores de progresión de MF/SS.³⁵ Subrayados aquellos con significación estadística para el modelo de índice pronóstico de Scarisbrick y colaboradores.¹

FACTORES DE PROGRESIÓN	
Estadio	
Factores clínicopatológicos:	
	<u>MF foliculotropa.</u>
	Transformación a células grandes.
	Distribución de las lesiones tumorales.
Factores demográficos:	
	<u>Edad.</u>
Factores analíticos:	
	<u>LDH.</u>

FACTORES PRONÓSTICO O DE PROGRESIÓN EN MF/SS

• Estadio

En cuanto al estadio, en el estudio de Agar et al³⁵, la presencia de placas extensas (T2b) implica un peor pronóstico respecto a los casos con sólo manchas/ *patches* (T2a). Esto no parece tan importante cuando la afectación cutánea es limitada (T1), lo que apoya el buen pronóstico de estos pacientes.

De forma clásica, N3 es un claro factor pronóstico de MF/SS³⁸; menos claro resulta que la afectación ganglionar fuera de la alteración parcial o total de su arquitectura por los linfocitos atípicos se relacionen claramente con la evolución de la enfermedad. Sin embargo, en el estudio de Agar y colaboradores³⁵, los pacientes con adenopatías dermopáticas (N1) presentan peor pronóstico comparados con aquellos sin adenopatías (N0). También Nx se asocia a peor pronóstico, lo que realza la importancia de la biopsia ganglionar en aquellas adenopatías clínica o radiológicamente significativas. Por otra parte, estos autores encuentran que los pacientes N2 presentan una mortalidad semejante a aquellos N3, a diferencia de lo descrito en la literatura, que intentan explicar por un menor número de estos pacientes en su serie.

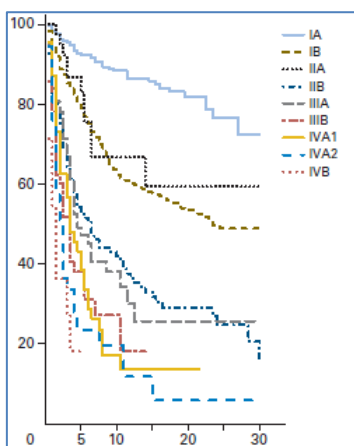
No se ha demostrado que la infiltración específica de la médula ósea en estos pacientes se relacione con un peor pronóstico. Sin embargo, la afectación hematológica sí tiene un valor pronóstico independiente y de hecho más de 1000 células de Sézary/mm³ y/o más de un 20% de estas células en sangre periférica se considera un criterio de peor pronóstico independientemente del estadio T o N.³⁴ Por otra parte la presencia de monoclonalidad en sangre periférica y la demostración del mismo clon de células en la piel, igualmente presenta valor pronóstico independiente.³⁹ Esto último también se demuestra en el estudio de Agar et al³⁵, incluso con aquellos casos donde el número de células de Sézary es menor del 5%, es decir, B0b frente a B0a. Además, en su serie observan la importancia de la afectación hematológica B1 en pacientes eritodérmicos, ya que esto marca un claro peor pronóstico en forma de mayor mortalidad y riesgo de progresión (IIIA frente a IIIB).

Otros estudios concluyen que los factores predictores de riesgo más importante en los pacientes con MF/SS son la afectación ganglionar y hematológica⁴⁰, por encima del grado de afectación cutánea (o la presencia de tumores) o la afectación visceral.

La figura 8 ilustra la relación entre supervivencia específica por enfermedad y estadio clínico.³⁵

Figura 8. Supervivencia específica por enfermedad según estadio clínico.

Modificado de Agar et al.³⁵ Eje de abcisas: Tiempo en años desde diagnóstico. Eje de ordenadas: Probabilidad de supervivencia (%).



- Factores clínico-patológicos: MFF y MF transformada.

En el estudio de Agar et al³⁵, las formas de MF foliculotropa presentaban un claro peor pronóstico, afectando en el estudio multivariante, de forma significativa e independiente, tanto a la supervivencia como a la progresión de la enfermedad.

La transformación a célula grande y la distribución de los tumores (únicos vs localizados vs en una región vs generalizados) influyeron de forma significativa en la progresión de la enfermedad, pero no en la supervivencia en el análisis multivariante.

En general, los casos de MF transformada tienen peor pronóstico (supervivencia media de 2 años) y éste es mucho peor si la transformación ocurre de forma temprana tras el diagnóstico o cuando la transformación es multifocal. Por el contrario, parece que cuando las células transformadas expresan CD30 el curso es más indolente. Factores de riesgo asociados a transformación son enfermedad avanzada y niveles elevados de β 2-microglobulina y LDH.^{41,42}

- Factores demográficos: edad.

Entre los factores demográficos, además de la edad avanzada (más de 60 años) como factor desfavorable, el sexo femenino fue un factor de pronóstico favorable en la serie de Agar et al³⁵, pero sólo de forma significativa en el estudio univariante. En el estudio multivariante, el sexo femenino sólo resultó un factor significativo en términos de supervivencia, no de riesgo de progresión de enfermedad. Una mayor supervivencia se ha descrito en mujeres en los linfomas ganglionares, tal vez debido al efecto estrogénico en el sistema inmune.

- Factores analíticos: LDH.

Una LDH elevada es un factor predictor independiente para supervivencia y progresión, tanto en linfoma cutáneo como en sistémico.

- Otros factores de progresión

Otros factores que aparecen como predictivos de mal pronóstico a lo largo de la literatura son el fenotipo TCR $\gamma\delta$ de los linfocitos atípicos⁴³, una proporción reducida de linfocitos CD8⁺ en el infiltrado tumoral⁴⁴, una presencia clara de linfocitos atípicos CD30⁺ indicativo de transformación tumoral de la MF, las formas granulomatosas,¹⁶ o una elevación en sangre periférica de la forma soluble de la cadena α del receptor de la interleukina 2 soluble en formas avanzadas de MF/SS⁴⁵.

SUPERVIVENCIA EN MF CLÁSICA

La supervivencia, como el pronóstico, es fundamentalmente dependiente del estadio. Así, los pacientes con afectación limitada en forma de manchas o placas (IA) tienen una supervivencia equivalente a aquellos individuos de la población general con sus mismas características en relación a edad, sexo y raza. Es decir aquellos pacientes en estadio IA pueden presentar una supervivencia a 10 años en torno al 97-98%.

La supervivencia a 10 años baja al 83% para casos con lesiones tipo manchas o placas con extensión mayor del 10%, a 42% en estadio tumoral y a 20% si existe afectación ganglionar.⁶

3.4 VARIANTES CLINICO-PATOLÓGICAS DE MF.

En este apartado se consideran aquellos subtipos de MF que presentan hallazgos clínico- patológicos específicos y una evolución clínica distinta. Otras formas de MF (ampollosa, granulomatosa, hiper o hipopigmentada), tienen características clínico-histopatológicas distintas, pero no aparecen como variantes en la clasificación del 2005 al tener una evolución superponible a la forma clásica de MF.

3.4.1 MF FOLICULOTROPA

DEFINICIÓN

La MF foliculotropa (MFF) se define por un infiltrado de linfocitos atípicos CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ foliculotrope, es decir, con infiltración variable del epitelio del folículo y con respeto de la epidermis (sólo un 25% asocian afectación de epitelio no folicular⁴⁶). Un porcentaje no desdeñable de estos casos (51% en la serie de Gerami⁴⁶, 60% en la española de Muniesa⁴⁷) presentan además degeneración folicular con presencia de mucina (MFF con mucinosis folicular).⁴⁸ Parece que la presencia de mucinosis folicular en los casos de MFF es un hallazgo histológico que no influye en la presentación ni en la evolución clínica.^{6,49,50} Previamente, van Doorn y colaboradores en el año 2000 habían realizado un estudio de factores pronósticos en 309 pacientes con MF clásica y sí objetivaron que la presencia de mucinosis folicular era un factor independiente que modificaba la supervivencia y que se asociaba con progresión.⁴ Sin embargo, estudios posteriores sobre factores pronósticos en MF no incluyen este hallazgo entre los elementos histológicos predictivos de mal pronóstico.³⁵

Aunque es la variante de MF más prevalente, es una forma poco frecuente de MF, que representa aproximadamente el 10% de los casos de MF, descrita inicialmente por Kim en 1985⁵¹ y con alrededor de 300 casos recogidos en la literatura hasta 2010.⁵⁰ La

serie más larga es la de Van Doorn (51 pacientes) en 2002⁴⁹ y la revisión más actual con 50 pacientes ha sido publicada por Lehman y colaboradores en 2010.⁵⁰

En ese mismo año, miembros de nuestro grupo publicaron un estudio descriptivo de 20 pacientes con MFF.⁴⁷

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clínicamente aparece en forma de pápulas foliculares agrupadas, lesiones acneiformes, placas o tumores generalmente localizados en cabeza y cuello (hasta en el 86% de los casos en algunas series^{47,52}) y característicamente muy pruriginosos (el 74% de los casos en la serie de Lehman⁵⁰). A menudo asocia alopecia (65%).⁵² Pueden presentar simultáneamente lesiones de MF clásica, incluso eritrodermia.

Hay que hacer diagnóstico diferencial, desde el punto de vista clínico, con la PL folicular (el epitelio folicular se rodea de un denso infiltrado dérmico compuesto de neutrófilos, eosinófilos, histiocitos y linfocitos atípicos con las características histológicas e inmunofenotípicas propias de la PL) y con la foliculitis pseudolinfomatosa (donde el infiltrado linfocitario resulta reactivo y generalmente no muestra clonalidad).⁵³ También podemos incluir en el diagnóstico diferencial el liquen plano folicular, el liquen espinuloso, la enfermedad de Favre-Racouchot, el acné vulgar o la linfocitosis foliculotropa de células T, cuadro con clínica superponible a la MFF pero sin presencia de linfocitos atípicos en la histología ni otros criterios de linfoma.⁴⁸

HISTOLOGÍA

Se caracteriza por un infiltrado perifolicular de linfocitos atípicos con respeto de la epidermis. Puede haber destrucción folicular y mucinosis folicular.

En 2007, Gerami y colaboradores⁴⁶ publicaron una serie de hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos en muestras de pacientes con MFF (47 muestras obtenidas de 34 pacientes). Añaden nuevos patrones que se pueden observar en la MFF: presencia de granulomas, cambios quísticos, comedones y pústulas, datos de foliculitis

eosinofílica, hiperplasia folicular linfoide basaloide e incluso patrones de dermatitis intersticial o de interfase. Estos autores comentan que la presencia de eosinófilos, células plasmáticas y de Langerhans en el infiltrado reactivo es mayor en la MFF que en casos de MF clásica.⁴⁶ de hecho la gran cantidad de eosinófilos encontrados de forma sistemática en estos pacientes puede explicar el prurito habitualmente asociado.⁵⁰ El predominio de células de Langerhans, por su parte, podría tener un papel en la patogénesis del foliculotropismo, aunque ésta permanece oscura y se duda si el origen se encuentra en los antígenos de superficie del linfocito T o en algún defecto de los queratinocitos foliculares.^{46,52} No es infrecuente la presencia de siringotropismo. Estos hallazgos los describen también Demirkesen y colaboradores en una serie reciente de 86 biopsias de 38 pacientes.⁵⁴

Hasta en un 57% de los casos de MF en estadio mancha/placa puede existir infiltración linfocítica más o menos significativa del epitelio folicular.⁵⁵

PRONÓSTICO

La localización más profunda del infiltrado sí determina que la respuesta al tratamiento, bien tópico o fototerapia, sea peor que en la MF clásica, con menor número de remisiones completas (RC); puede además, que aquellas características genéticas de los linfocitos que les hacen más foliculotropos también tengan que ver con esta resistencia.^{46,50}

Por estos dos motivos, el pronóstico y la supervivencia en los casos de MFF es claramente peor que en la MF clásica. Esto se cumple sobre todo en los estadios precoces (IA-IIA) de MFF, con una supervivencia global del 82% a los 10 años, que se reduce a la mitad (41% de los casos) a los 15 años (frente a una supervivencia global del 91% en los estadios iniciales de MF clásica, incluso a los 15 años).⁵² Así, el pronóstico de la MFF inicial es peor que el de los casos de MF en fase de placa, y se hace equivalente al de la MF tumoral (supervivencia específica por enfermedad del 68% a los 5 años y del 26% a los 10 años).^{6,49} En estadios avanzados de MFF, el pronóstico es ominoso, equivalente al de la MF clásica avanzada. De forma global, algunos autores resaltan que el 7% de los casos de MFF (frente al 3% de los casos de MF clásica)

progresan rápidamente, con presencia de adenopatías.⁵⁶ Van Doorn y colaboradores encuentran un riesgo de progresión (desarrollo de enfermedad extracutánea o muerte por linfoma) de hasta el 36% de los casos en los primeros 5 años (siendo del 24% en casos de MF en fase tumoral)⁴⁹.

MUCINOSIS FOLICULAR

Conviene aclarar, una vez expuestas las características de la MFF, la relación entre la MF y la mucinosis folicular. En general, la afectación folicular en la MF es en forma de mucinosis folicular. La mucinosis folicular⁵⁶ se caracteriza clínicamente por placas infiltradas (con presencia de tapones de queratina en las aperturas foliculares, que aparecen más marcadas), generalmente localizadas en cabeza y cuello, asociadas (o no) con alopecia, o, como pápulas foliculares en tronco, cabeza, cuello y región proximal de miembros. La traducción histológica de estas lesiones es un depósito de mucina en el epitelio de la vaina radicular externa del folículo piloso y la glándula sebácea, junto con un infiltrado inflamatorio folicular y dérmico variable constituido por linfocitos, histiocitos y eosinófilos, edema intercelular y destrucción de queratinocitos. Inicialmente a este cuadro se le denominó *alopecia mucinosa*, sustituyéndose posteriormente por el término más correcto de *mucinosis folicular*, dado que no siempre existe alopecia.^{57,58}

La mucinosis folicular puede ser primaria (idiopática), o secundaria a procesos benignos (dermatitis espongiforme, alopecia areata o lupus eritematoso) o malignos, principalmente procesos linfoproliferativos. Dentro de estos, encontramos LCCT o B, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloblástica aguda, linfoma cutis o enfermedad de Hodgkin. Destaca la asociación con la MF, que es la más frecuente y se estima hasta en el 15% de los casos.

Las lesiones de MF pueden preceder, coincidir en el tiempo o aparecer años después de las de mucinosis folicular en un mismo paciente. Por este motivo, en los pacientes con mucinosis folicular se recomienda seguimiento clínico (incluyendo exploración de cadenas ganglionares) y habitualmente múltiples biopsias de lesiones sospechosas para descartar la presencia de MF asociada.

Respecto a la relación entre mucinosis folicular y MF cabe destacar dos publicaciones.^{59,60} En la primera, Cerroni estudia 44 casos de mucinosis folicular: 16 casos de la forma idiopática y 28 asociados con LCCT (MF/SS). No encuentran datos concluyentes que permitan diferenciar claramente ambos tipos: aunque la forma idiopática aparece en gente más joven y con localización predominante en cabeza y cuello, éstos no resultan ser criterios discriminatorios, igual que ocurre con la histopatología o la clonalidad celular (hasta en el 50% de ambos grupos de pacientes se demuestra reordenamiento monoclonal para células T en las muestras histológicas). Respecto a esto último, ya en 1996, Pujol había demostrado monoclonalidad en casos de mucinosis folicular no asociados o sin progresión a linfoma.⁶¹ Cerroni⁵⁹ postula que las formas idiopáticas de mucinosis folicular pueden considerarse como formas localizadas, no agresivas, de MF, ya que en algunos casos se ha descrito la aparición posterior de lesiones de MF o LCCT. En la segunda publicación a la que nos referimos, Le Boit⁶⁰ analiza igualmente el origen de la mucinosis folicular, preguntándose si se trata de una dermatosis inflamatoria, de una forma de “neoplasia linfocítica benigna” o de una forma de MF. Mayores detalles de estas dos publicaciones exceden nuestros objetivos.

Así, aunque lo habitual es que la afectación folicular en la MF sea en forma de mucinosis folicular, no hay que perder de vista la infiltración folicular de linfocitos atípicos sin epidermotropismo, con o sin presencia de mucinosis, es decir, el diagnóstico de MFF.

En relación con la mucinosis en la MF, destacamos un trabajo reciente de miembros de nuestro grupo con la descripción de un caso de MF acral con presencia de mucina intraepidérmica.⁶²

MF o LCCT SIRINGOTROPA

También se ha descrito infiltración linfoide atípica de las glándulas sudoríparas ecrinas. Buró y Schmockel en 1992 fueron los primeros que consideraron que los casos descritos previamente en la literatura como hiperplasia siringolinfoide podían representar una forma siringotrópica de LCCT.⁶³ Existen unas 16 publicaciones acerca

de esta entidad⁶³⁻⁷⁸, siendo la mayor serie la de de Masson y colaboradores con 19 casos.⁷⁸ Algunos de estos casos asocian infiltración folicular e incluso epidermotropismo por linfocitos atípicos. Se puede observar mucinosis folicular en el estudio histológico. Es más frecuente en hombres de mediana edad. Clínicamente se localiza en cuero cabelludo, tronco y/o miembros como placas infiltradas (en el 42% de los casos son lesiones únicas), que pueden asociar alopecia (hasta en el 70%) y anhidrosis; también se manifiesta como lesiones foliculares y eritema puntiforme. Generalmente se demuestra una población T monoclonal cutánea. El pronóstico es difícil de predecir por los pocos casos en la literatura, aunque la serie de de Masson apunta a una mayor supervivencia de MFF sin siringotropismo.

3.4.2 RETICULOSIS PAGETOIDE

La reticulosis pagetoide es una variante indolente de MF que se presenta como una placa única o lesiones tipo *patch* o placa localizadas, descamativas, generalmente ubicadas en miembros.^{6,21}

Se caracteriza por una infiltración intraepidérmica de células atípicas pagetoides, dispuestas de forma aislada o en nidos. Son células de tamaño mediano o grande, núcleo hiper cromático cerebriforme, con inmunofenotipo CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ o CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺, e incluso CD4⁻ CD8⁻; a menudo son CD30⁺.^{6,21}

Clínicamente se manifiesta como una placa solitaria de aspecto psoriasiforme o hiperqueratósico en extremidades. Progresa muy lentamente y no existen casos de afectación extracutánea o mortalidad asociada.⁶

3.4.3 PIEL LAXA GRANULOMATOSA

También denominada *Granulomatous slack skin*, afecta habitualmente a pliegues axilares e inguinales en forma de placas eritematosas, de consistencia blanda, que dan apariencia de piel redundante.⁶

Histológicamente, se caracteriza por un denso infiltrado dérmico granulomatoso de células T atípicas monoclonales, junto con células gigantes mononucleares. Destaca una importante elastólisis con fagocitosis de linfocitos y de fibras elásticas, hecho que justifica el aspecto clínico.¹⁸

Es una variante muy rara, de lenta progresión y curso indolente. En un tercio de los casos se asocia con linfoma de Hodgkin, así como con cuadros de MF clásica.⁶

3.5 SÍNDROME DE SEZARY (SS).

3.5.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Desde un punto de vista histórico se define como un cuadro raro caracterizado por eritrodermia, adenopatías y células T neoplásicas (células de Sézary) en piel, ganglios linfáticos y sangre. Actualmente para el diagnóstico de SS, además de los hallazgos clínicos clásicos, es necesaria la presencia de uno o más de los criterios propuestos por la *ISCL* (Tabla 10).⁷⁹

Tabla 10.- Criterios de SS propuestos por ISCL 2002⁷⁹

CRITERIOS SS
Sezaremia ≥ 1000 células/ mm ³ .
Inmunofenotipo alterado: CD4 / CD8 > de 10 y / ó Pérdida de marcadores antigénicos T: CD2, CD3, CD4 y CD5.
Demostración de un clon de células T en sangre periférica (este criterio se refuerza si este clon se encuentra también en piel).

Para distinguir un caso de SS de otras dermatosis inflamatorias benignas se necesita la suma del tercer criterio con al menos uno de los previos. La WHO/EORTC considera que el SS es una entidad independiente de aquellos casos que cumpliendo los criterios expuestos para el SS, son precedidos de clínica característica de MF. Estos casos se denominan “SS precedido de MF” o “SS secundario”.

Se caracteriza este síndrome, que se puede considerar como una forma leucémica de LCCT (aunque en formas avanzadas de MF pueden aparecer células de Sézary en sangre y, por otra parte, las células de Sézary habitualmente están ausentes en pacientes con MF eritrodérmica), por su resistencia al tratamiento y por su mal pronóstico.

3.5.2 EPIDEMIOLOGÍA

Es una entidad rara, con una baja incidencia, correspondiendo al 3% de los LCCT y al 2% de todos los linfomas cutáneos.⁸⁰ Se estima que en USA aparecen 30-40 nuevos casos de este síndrome al año.⁸¹ Es por su baja prevalencia por lo que las series de pacientes en la literatura son escasas y no muy largas,^{80,81}; además algunas series importantes de pacientes con MF/SS no especifican el número de pacientes con este síndrome.³⁴ Las mayores series son las de MG Bernengo y colaboradores que estudia el pronóstico de 62 pacientes con SS y la más actual de Kubica y colaboradores de 176 casos en 2012.^{82,83}

3.5.3 PATOGENIA

Aunque la patogenia de este síndrome permanece oscura, se han intentado implicar a algunos agentes infecciosos, predominantemente virales: virus linfotrópico de células T humano (HTLV) tipos I y II, herpes virus humano tipo 6 y virus de Epstein-Barr (EBV).

3.5.4 CLÍNICA

Clínicamente afecta a adultos, generalmente en la 5ª década y es algo más prevalente en el sexo masculino (♂:♀, 1.5:1). Se manifiesta en forma de eritrodermia con importante prurito, a la que se pueden asociar edema, liquenificación, queratodermia palmoplantar e implicación de anejos en forma de alopecia y onicodistrofia. La presencia de linfadenopatías es característica, mientras que la incidencia de afectación de la médula ósea es más bien baja (20.7%).⁸⁰

3.5.5 HISTOPATOLOGÍA. LA CÉLULA DE SÉZARY

Hasta en un tercio de los pacientes los hallazgos histológicos cutáneos son inespecíficos, y en el resto de los casos son superponibles a aquellos descritos para la MF, aunque en ocasiones puede faltar el epidermotropismo. En el SS la acantosis y la presencia de microabcesos de Pautrier son más frecuentes que en la MF, aunque estos hallazgos no tienen relevancia para realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

Las células de Sézary son células T atípicas de gran tamaño y con núcleo cerebriforme o convolucionado. Aparecen en sangre (Sezaremia), infiltran los ganglios linfáticos y ocasionalmente la médula ósea. Además de hallarse en pacientes con la clínica clásica del SS, es decir, pacientes eritrodérmicos, las células de Sézary se pueden encontrar en sangre hasta en un 25% de pacientes con tumores cutáneos y aproximadamente en el 10% de los casos con placas generalizadas.⁸⁴

Desde el punto de vista del inmunofenotipo, la célula de Sézary es CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻, y, en ocasiones, aquellas circulantes en sangre periférica resultan CD7⁻ y CD26⁻. Washington y colaboradores²⁴ recogen 100 muestras de sangre periférica de 44 pacientes con MF/SS y realizan estudios inmunofenotípicos de linfocitos T mediante citometría de flujo (CMF). Describen alteraciones en dichos inmunofenotipos en el 93% de los pacientes, alteraciones que permanecen estables a lo largo de la evolución de la enfermedad en la mayoría de los casos y que no se modifican a pesar de diversos tratamientos (salvo en el caso de CD7, que puede sufrir variaciones en su expresión). En general, se considera que la CMF es una técnica más sensible y más reproducible para el estudio inmunofenotípico de los linfocitos tumorales que los estudios inmunohistoquímicos llevados a cabo en muestras de sangre periférica.

Por otra parte, es característico en estos pacientes observar una expresión de citoquinas secundarias al tipo de respuesta inmune Th2.

Diversas anomalías cromosómicas¹⁸, generalmente numéricas más que estructurales, aparecen en los enfermos de SS. Ejemplos de ellas son las que afectan a 1p, 10q, 14q y 15q. Las causas de la inestabilidad cromosómica en estos pacientes aún están poco claras. Dos apuntes respecto a estos hechos. Se ha comprobado que muestras de células de Sézary de sangre periférica de estos enfermos expresan un patrón genético claramente distinto de aquellas células T CD4+ de muestras de pacientes con eritrodermia de otros orígenes (dermatitis crónicas o atópica). Por otra parte, dentro de los enfermos de SS, aquellos con baja supervivencia expresan patrones genéticos diferentes de aquellos otros que experimentan mejor pronóstico, independientemente incluso de la carga tumoral detectada.

En 2006, Mehta y colaboradores⁸⁵ y posteriormente Gerami y colaboradores⁸⁶ describieron 3 casos de pacientes con SS y datos histológicos de foliculotropismo por parte de las células linfoides atípicas, sin epidermotropismo. Estos infiltrados se correspondían clínicamente con pápulas foliculares en los dos casos de Gerami y con placas y nódulos en el caso de Mehta. En los 3 casos los linfocitos atípicos eran CD30⁺. Gerami destaca que es importante tener en cuenta esta nueva variante denominada “SS folicutropo”, ya que se asocian dos formas de LCCT (foliculotropa y leucémica) con particular mal pronóstico y mala respuesta a tratamientos, aunque queda por ver si estos pacientes tienen peor evolución y/o menor supervivencia que aquellos con SS y una histología inespecífica (o de MF) sin foliculotropismo. Independientemente, estos hallazgos histopatológicos sostienen la relación entre MF y SS y la idea de que ambas entidades forman parte de un mismo espectro nosológico.

3.5.6 PRONÓSTICO

El pronóstico es pobre con una supervivencia media de 2.5 a 5 años (supervivencia media a los 5 años en registros centroeuropeos del 24%, en otros incluso del 11%⁸⁰), estando la mortalidad relacionada con infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión que presentan estos pacientes (atribuida a la propia enfermedad o por iatrogenia).

FACTORES PRONÓSTICOS EN SS.

En cuanto a los factores pronósticos en el SS, tres son las series que estudian diversas variables pronósticas en un número considerable de pacientes.⁸⁰⁻⁸² Generalmente resulta difícil su estimación por las escasas series de pacientes con SS y porque frecuentemente se estudia la supervivencia de pacientes con MF y SS como un grupo único.

Bernengo y colaboradores⁸² encuentran en una serie de 51 pacientes tres características de las células de Sézary presentes en sangre periférica como factores independientes de mal pronóstico:

- Tamaño: aquellas de mayor tamaño se asocian a peor pronóstico.
- Fenotipo CD7⁻: parece que estas células pueden reducir la respuesta inmune – celular y humoral- contra el tumor, o al menos no potenciarla.
- Presencia de inclusiones citoplasmáticas PAS+: este hecho otorga a las células mayor capacidad de crecimiento.

Posteriormente, en 2003, Martí y colaboradores⁸⁰ señalan en su serie de 29 casos de SS los siguientes factores clínicos con implicación en la supervivencia:

- Tiempo de retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de SS: cuanto menor es este tiempo, más rápida es la evolución de la enfermedad y el pronóstico es peor.

- Niveles de LDH y beta-2-microglobulina en sangre periférica: cuanto mayor sean estos niveles, peor pronóstico. Los niveles de LDH están en relación directa con la afectación de ganglios linfáticos y parece que es un factor implicado en la supervivencia. Niveles elevados de beta-2-microglobulina aparecen característicamente en enfermedades autoinmunes, infecciones virales (como la infección por VIH) y síndromes linfoproliferativos.

En la serie de Foulc y colaboradores⁸¹ de 28 pacientes con SS (2003), se añade como factor pronóstico la edad (mejor pronóstico para aquellos pacientes menores de 65 años) y, por primera vez en la literatura, la presencia de genoma viral del EBV en los queratinocitos de las muestras de piel de estos pacientes, que puede reflejar el déficit inmune asociado. En su serie, estos autores ratifican el papel del tiempo pre-diagnóstico como factor pronóstico negativo, así como la presencia de niveles séricos elevados de LDH como indicador de masa tumoral (aunque deja de ser relevante en su análisis multivariante). Así mismo, señalan que el número de células de Sézary no parece constituir un factor pronóstico.

Sin embargo, en relación a este último punto, en 2009, Viludich y colaboradores⁸⁷, realizan un interesante estudio donde analizan los factores pronósticos, entre ellos el grado de afectación hematológica, de una serie de 124 pacientes de LCCT eritrodérmico, término que engloba casos de MF eritrodérmica (con o sin afectación hematológica) y SS. Una de las bases de este trabajo es el hecho de que el porcentaje de células de Sézary necesario para definir un SS genera gran controversia en la literatura y esto es fruto de diversos intentos de sistemas de estadiaje hematológico en pacientes con LCCT eritrodérmico / SS (Tabla 11).

Tabla 11. Propuestas de estadiaje hematológico en LCCT-eritrodérmico / SS.⁸⁷

Clasificación Británica/STU 2001 ^{83,82}	ISCL 2002 ⁸⁰	Vonderheid 2006 ²¹ (ISCL revisada)
H0 No clon en sangre periférica eritrodérmica	B0 MF eritrodérmica (=MF)	B0 Células Sézary < 1000 cel/μL
H1 Clonalidad por PCR	B1 >20% células atípicas Ó >5% células atípicas + clon*	
H2 >5% células atípicas + clon*		
H3 ‡ Células Sézary > 1000 cel/μL	B2 ‡ Células Sézary > 1000 cel/μL Ó Clon citogenético Ó Linfocitosis absoluta + clon Ó CD4/CD8 > 10 Ó Células circulantes aberrantes†.	B1 ‡ Células Sézary ≥ 1000 cel/μL
H4 ‡ Células Sézary > 10.000 cel/μL		B2 ‡ Células Sézary > 5000 cel/μL

ISCL: International Society of Cutaneous Lymphomas; PCR: Polymerase Chain Reaction; STU: Skin Tumor Unit.

*Mediante Southern Blot o PCR.

†Fenotipo aberrante por citometría de flujo.

‡Estadios equivalentes al diagnóstico de SS por la ISCL.

En este trabajo el porcentaje de pacientes con LCCT-eritrodérmico respecto a un total de 1197 pacientes con LCCT es de un 10.3%, equivalente a lo encontrado en otras series. En el análisis univariante, determinan que el sistema británico (H) es el que mejor predice la supervivencia global en estos pacientes, aunque tal vez resulte más práctico el sistema de estadiaje B. Estos autores encuentran como claros factores pronósticos, relacionados con la supervivencia global en estos pacientes, la edad, el número de leucocitos y los niveles de LDH al diagnóstico, así como una sezaemia mayor de 10.000 cel/μL (H4). De hecho proponen que B2 se divida en B2 y B3 para destacar los casos de clara leucemia con sezaemias en este rango (>10.000 cel/μL) y sostienen que el término SS se debería reservar para este subgrupo de pacientes con LCCT-eritrodérmico con clara afectación hematológica en términos leucémicos (sezaemia > 10.000 cel/μL).⁸⁷

3.5.7 MF ERITRODÉRMICA

La MF eritrodérmica junto con el SS comprenden los llamados LCCT eritrodérmicos. Clínicamente los LCCT eritrodérmicos se caracterizan por presentar una eritrodermia descamativa con queratodermia y fisuración palmoplantar. Además, asocian alopecia, ectropión y alteraciones electrolíticas e hipotermia secundarios a la eritrodermia. La tabla 12 comprende un diagnóstico diferencial básico.

Tabla 12.- Criterios de SS propuestos por ISCL 2002⁷⁹

LCCT eritrodérmicos	MF preexistente	Sangre periférica	Estadio TNM
SS	Raro	Leucemización	T4, N0-3, M0-1, B2
MF Eritrodérmica	Siempre	Mínimos o nulos hallazgos	T4, N0-3, M0-1, B0-1
LCCT eritrodérmico no especificado	No	Mínimos o nulos hallazgos	T4, N0-3, M0-1, B0-1

La MF eritrodérmica se considera una forma de progresión de la MF y la diferencia fundamental con el SS es su mínima expresión en la sangre periférica. Pueden identificarse células de Sézary en sangre, pero sin alcanzar los niveles del SS.

Igual que en el SS, la histopatología es variable, con infiltrados linfocitarios que pueden ir desde mínimos perivasculares superficiales a densos infiltrados linfocitarios en banda, pero en general son menos llamativos que aquellos de las lesiones tipo *patch* o placa de la MF. El epidermotropismo, los microabcesos de Pautrier y los linfocitos con halo son menos marcados.⁷⁹

3.6 TRATAMIENTO DE MF/SS

3.6.1 GENERALIDADES

El elemento más importante para planificar el tratamiento en los pacientes con MF/SS es el estadio de la enfermedad. En general, se consideran estadios precoces con claro mejor pronóstico, y por ello candidatos a tratamientos menos agresivos, los estadios IA, IB y IIA, mientras que hablamos de enfermedad avanzada ante casos en estadios IIB, III, IV y SS. Algunos autores además puntualizan dentro de los casos en estadios iniciales un “grupo de riesgo intermedio”⁹², constituido por aquellos pacientes con MFF IIA/IB⁹³ y aquellos otros con placas gruesas, muy infiltradas, que no llegan a constituir tumores; en este “grupo de riesgo intermedio” la buena respuesta a los tratamientos dirigidos a la piel (ver siguiente párrafo) que caracteriza a los estadios precoces está claramente disminuida.

Como idea general, en el tratamiento de MF/SS, para las fases iniciales de la enfermedad existen diversos tratamientos que directamente actúan sobre la superficie cutánea (*skin-directed therapies*), eficaces, con respuestas en un alto porcentaje de pacientes, aunque también con frecuentes recurrencias. Los pacientes en estadio IA habitualmente presentan una esperanza de vida equivalente a la de la población general, por lo que en estos estadios hay que evitar terapias agresivas que conlleven importantes efectos secundarios.

Frente a este grupo de pacientes, están los casos con enfermedad avanzada y los pacientes con SS, para los que no existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que deriven en unas guías de tratamiento estandarizadas; por ello, estos pacientes son subsidiarios de tratamientos sistémicos y, ante el fracaso de estos, se les debe proponer participar en ensayos clínicos para su tratamiento. La inclusión en estos ensayos supone en muchos casos una alternativa al uso de la quimioterapia.⁹²

Tabla 13.- Resumen del tratamiento de MF/SS.⁹²

TERAPIA	MF		SS /	COMENTARIOS
	Estadios iniciales	Enfermedad avanzada	MF eritrodérmica	
Corticoides tópicos	++++	++	+++	Tratamiento sintomático
PUVA	++++	+	+++	Disponibilidad limitada en áreas no metropolitanas
UVB	+++	+	++	Más accesible que PUVA
Quimioterapia tópica (Mostaza nitrogenada, BCNU)	+			Número de lesiones limitado
Imiquimod	+			Número de lesiones limitado y de pequeño tamaño
Terapia fotodinámica	+			Número de lesiones limitado. Disponibilidad limitada
Retinoides	+	+	+	Segunda línea; menor uso desde entrada de bexaroteno
Bexaroteno	++	+++	+++	Segunda línea; puede combinarse con PUVA o IFN α .
Interferon-α (IFNα)	++	+++	++++	Segunda línea; puede combinarse con PUVA, retinoides, bexaroteno.
HDACi (Vorinostat, Romidepsina)	+	+++	++++	Más allá de 2ª línea
Metotrexate	+	+++	++	Dosis bajas semanales
Radioterapia localizada	+	+++		Placas y tumores localizados
TSEB	+	++	+	Lesiones diseminadas
Quimioterapia sistémica		++	++	Más allá de 2ª línea
ECP		++++		Si clon en sangre periférica detectable
Transplante autólogo / alogénico		+	+	Casos muy seleccionados
Denileukin-diftitox		++	++	Más allá de 2ª línea
Alemtuzumab		+	+	Más allá de 2ª línea; inmunosupresor.
Inhibidores proteasomas		+		Ensayos clínicos
Agentes inmunomoduladores (lenalidomida)		+		Ensayos clínicos
Pralatexato⁹⁴		+		Antifolatos.
Zanolimumab (HuMAxCD4)⁹⁵		+		Ensayos clínicos
Mogamulizumab (anti-CCR4)⁹⁶		+		Ensayos clínicos

HDACi: histone deacetylase inhibitors o inhibidores de la deacetilasa de las histonas; TSEB: Total Skin Electron Beam Therapy; ECP: Extracorporeal Photopheresis;

Para intentar paliar la falta de guías unificadas, se publican en 2006 las recomendaciones consensuadas de la EORTC sobre el tratamiento de MF/SS.⁹⁷ Éstas siguen la clasificación de consenso EORTC / WHO, el sistema de estadiaje de estos linfomas, y los niveles de evidencia clásicos y los grados de recomendación de los centros prototipo de la medicina basada en la evidencia. Habitualmente en la literatura, y, por ende, en este trabajo, como respuesta a los diferentes tratamientos, consideraremos las remisiones completas (RC) o desaparición total de las lesiones clínicas, las remisiones parciales (RP) como las remisiones mayores del 50%, y la respuesta global (RG) que es la suma de RC y RP. La tabla 13 recoge un resumen de las opciones terapéuticas para el tratamiento de MF/SS en función del estadio.⁹²

3.6.2 TERAPIAS DISPONIBLES.

Los tratamientos empleados para el tratamiento de MF/SS son fundamentalmente tópicos y sistémicos.^{97,98}

TRATAMIENTOS TÓPICOS / DIRIGIDOS DIRECTAMENTE A LA PIEL (*Skin Directed Therapy SDT*)

Se recogen en la Tabla 14 y son:

- Corticoides tópicos (CT).
- Mostaza nitrogenada (NH₂, mecloretamina tópica) /
- BCNU tópico (carmustina).
- Bexaroteno gel (BXT gel).
- Fototerapia:
 - PUVA (320-400 nm).
 - UVB:
 - banda ancha (-BA): 290-320 nm./ banda estrecha (-BE): 311 nm.
- Radioterapia:
 - Irradiación corporal total (*TSEB: Total Skin Electron Beam Therapy*).
 - Radioterapia superficial/localizada (RDT).

Tabla 14. Tratamientos dirigidos directamente a la piel en MF/SS (SDT)⁹⁷.

MECANISMO ACCIÓN	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	RESPUESTA
<p>CT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inducen apoptosis de linfocitos T - Inhiben activación linfocitos T al disminuir el número de células de Langerhans. - Modifican microambiente. 	<p>1-2 veces/ día. Clase I, Potencia muy alta (clobetasol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Atrofia cutánea. - Posibilidad de absorción sistémica en grandes extensiones. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadios precoces (lesiones <i>patch</i>). RC 63% (T1) RC 25% (T2)⁹⁹ - En combinación en resto estadios.
<p>NH2*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agente alquilante: daño DNA celular e inducción apoptosis. 	<p>Base acuosa o pomada (0.01%-0.02%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bien tolerado. - Dermatitis de contacto alérgica (10-67%); base acuosa>pomada. - Dermatitis de contacto irritativa. - Hiperpigmentación y telangiectasias cutáneas, xerosis. - Carcinogénesis (cáncer cutáneo no melanoma) 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadios precoces RC 51%, RG 88% (T1) RC 26%, RG 69% (T2)¹⁰⁰ - RG 49% (T4)¹⁰¹ - Se puede continuar hasta 6 meses tras aclaramiento de las lesiones. - Repigmentación en MF hipopigmentada
<p>BCNU*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agente alquilante: daño DNA celular e inducción apoptosis. 	<p>Solución de 10 mg diluidos en 60 mL de alcohol 95%. Pomada al 40%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mielosupresión (leve en 10-30%). Hemogramas periódicos. † - Reacciones de hipersensibilidad (menos frecuentes que con NH2). - Eritema: lo más frecuente. - Poiquilodermia de por vida. - Toxicidad digestiva 2 h tras aplicación. - Alteraciones renales tras grandes dosis acumuladas. 	<ul style="list-style-type: none"> - RC 86% (T1). RC 48% (T2)¹⁰².
<p>BXT gel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unión RXR (nucleares). - Inhibe crecimiento tumoral (líneas celulares y modelos animales). Inductor apoptosis. 	<p>Gel 1% 1-2 aplicaciones/ día.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bien tolerado (eritema, prurito) 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadios precoces y lesiones limitadas RP ≥ 50%. RC 21%¹⁰³ - Casos refractarios.

INTRODUCCIÓN

PUVA	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibición ciclo celular (daño replicación DNA) - Alteración citoquinas y sus R - Inducción apoptosis linfocitos T - Disminuye número de células de Langerhans. - Estimulación melanogénesis 	Desde 0.5 J/cm ² incrementando hasta RC o dosis máxima tolerada. 3 sesiones/semana.	<ul style="list-style-type: none"> - Náusea (más frecuente, 10%). - Eritema leve, transitorio. - Prurito. - Cáncer cutáneo no melanoma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadios precoces RC 58%¹⁰⁴. - 71%¹⁰⁵ (100% en IA¹⁰⁶) - RC mantenidas ≥ 50%¹⁰⁷ - No como mantenimiento: no previene recidivas, carcinogénesis. - Retratar en recidivas. - ¿Mejora supervivencia global?
UVB	<ul style="list-style-type: none"> - Apoptosis linfocitos T - Alteración función células Langerhans - Alteración producción citoquinas y moléculas adhesión por queratinocitos 	3 sesiones/semana.	<ul style="list-style-type: none"> - Menor riesgo carcinogénesis que PUVA. - Eritema (BE<BA). 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadios precoces sólo lesiones patch.‡ - UVB-BE equivalente a PUVA§ RC 81%¹⁰⁵ - Menos eficaz en fototipos altos.
TSEB	<ul style="list-style-type: none"> - Haz de electrones generado por un acelerador lineal, posteriormente atenuado (penetración limitada en piel).¶ - Aplicación en toda la superficie cutánea. - Linfocitos de MF muy radiosensibles. - Inductor apoptosis. 	30-36 Gy x 8-10 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad visceral (medular) limitada. - Alopecia, alteraciones ungueales, anhidrosis, telangiectasias. - Leve eritema en piel normal, edema manos y pies. - Largo plazo (raras): infecciones cutáneas. - Infertilidad masculina. - Segundas neoplasias cutáneas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadios precoces RC 90%^{108,109} - Avanzados RC 60% -75%¹⁰⁸ (IIB 36%¹¹⁰, III 60%). - Retratamientos en recidivas si fracasan otras líneas (3 máximo).
RDT localizada	<ul style="list-style-type: none"> - Daño DNA, sobre todo células con mayor tasa de replicación. 	10-30 Gy. Se puede fraccionar.	<ul style="list-style-type: none"> - Radiodermitis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones únicas o muy localizadas. - Placas o tumores. - RC 100%^{111,112}

R: receptor; RXR: Receptores del Retinoide X (segunda familiar de receptores nucleares que ligan derivados del ácido retinoico, diferentes –estructural y funcionalmente- de los Receptores del Ácido Retinoico); RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; RG: Respuesta global o tasa de respuesta (RC+RP); TSEB: Total Skin Electron Beam Therapy; RDT: Radioterapia; Gy: Greys.

*No existen ensayos clínicos aleatorizados para estos tratamientos ni estudios comparativos entre ambos.

†Hemogramas periódicos hasta 6 meses después de finalizar tratamiento con BCNU. La toxicidad medular es un fenómeno acumulativo, por lo que es necesario ajustar las dosis según hemograma durante el tratamiento.

‡UVB sólo se recomienda en lesiones tipo mancha o *patch* debido a la penetrancia de esta longitud de onda sólo en las capas más superficiales de la piel.

§Si consideramos respuesta a tratamiento e intervalo libre de enfermedad.

¶Menos del 5% de la dosis se extiende más allá de 2 cm de la zona de aplicación y en una profundidad de menos de 5 mm. La dosis total requerida es mínima.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Descritos en las Tablas 15 y 16:

- Modificadores de respuesta biológica.
 - Interferón alfa (IFN α)
 - Retinoides: acitretino, isotretinoína.
 - Rexinoides: bexaroteno (BXT)
 - Denileukin-diftitox.
- Quimioterapia:
 - Metotrexate a dosis bajas.
 - Gemcitabina.
 - CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona).
 - Clorambucil.
 - Doxorrubicina liposomal pegilada.
 - Análogos de las purinas (fludarabina, 2-clorodeoxiadenosina, deoxicofomicina/pentostatina).

Tabla 15. Tratamientos sistémicos en MF/SS: Modificadores de respuesta biológica⁹⁷.

	MECANISMO ACCIÓN	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	RESPUESTA
IFNα	<ul style="list-style-type: none"> - Unión R IFN tipo I (células tumorales). - Regulación ciclo celular, inhiben proliferación células tumorales y su producción de citoquinas Th2¹⁶. Supresión oncogenes. - Modificación adhesión celular. - Activación citotoxicidad mediada por células (CD8⁺ y NK), aumento producción IFNγ¹⁶. 	<p>3-18 MU/ día. Recomendado: 3 MU x 3 veces/semana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sd. Pseudogripal: dosis dependiente (causa más frecuente de interrupción de tratamiento). - Reducción de dosis. - Leucopenia. - Trombocitopenia. - Hipertransaminasemia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Independiente de dosis. - Monoterapia: RC 27-35%^{113,114} - RG 73% (Estadios precoces)¹¹³ - RG 66% (Avanzada)¹¹³ - + retinoides RC 38%¹¹⁵ - + PUVA RC 75%¹¹⁵⁻¹¹⁷
Retinoides	<ul style="list-style-type: none"> - Unión RAR (nucleares). - Intervienen en proliferación y diferenciación celular. - Sobre células epiteliales e infiltrado mononuclear. - Apoptosis células tumorales. - Estimulan producción IFNγ dependiente de IL12¹⁶. 	<p>25-50 mg/día (acitretino) 1 mg/kg/día (isotretinoína)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Xerosis mucocutánea (más frecuente). - Hipertrigliceridemia. - Teratogenicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - RC 19% - RG 58%¹¹⁸ - + PUVA RC 72% (Estadios precoces)¹¹⁹
Bexaroteno	<ul style="list-style-type: none"> - Unión RXR (nucleares). - Inhiben crecimiento tumoral (líneas celulares y modelos animales). Apoptosis células tumorales. - Inhibe la producción de IL4 por las células tumorales y con ello sus efectos negativos sobre la inmunidad celular.¹⁶ 	<p>300 mg/m2/día</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrigliceridemia* 79%. - Hipercolesterolemia 48%. - Hipotiroidismo central 40%. - Leucopenia 28%. - Hipertransaminasemia. - Teratogenicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadios precoces: RC 7% - RG 26%¹²⁰-54%¹²¹ - Enfermedad avanzada: RC 51%¹²⁰ - RG 32-40% (T4)¹²¹ - RG 24% (SS)¹²¹ - + PUVA RC 44%-62.5% - RG 67-100%¹²²⁻¹²⁴ - Tratamiento

INTRODUCCIÓN

							continuo en respondedores.
Denileukin- Diftitox	-	Proteína fusión recombinante: fragmentos toxina diftérica + secuencias IL2.	9-18 µg/kg/día x 5 días cada 8-21 días	-	Sd. de fragilidad vascular: ≥ 2 de hipotensión, edema, hipoalbuminemia (25% de los casos).†	-	Pacientes CD25 + (determinación previa al tratamiento). ‡
	-	Ligando del R de alta afinidad de IL2 (subunidad α del R IL2, CD25): internalización de la toxina diftérica, con inhibición de síntesis proteica y muerte celular.		-	Prevalencia de anticuerpos anti-toxina diftérica: 40% basales, 100% tras 2 ciclos.	-	RC 21% en estadios iniciales (I) con dosis mínima ¹²⁵
				-	Pretratamiento con esteroides: disminución número de efectos adversos.	-	RG 44% (IA-III) ¹²⁶
				-	Sd pseudogripal leve-moderado (91%).	-	RG 32% (IIB) ¹²⁵
				-	Gastrointestinales (9%).	-	No clara relación dosis-respuesta.
						-	Independiente de la presencia de anticuerpos.
						-	Pretratamiento con esteroides: aumento de RG (del 30 al 60%).
						-	+ BXT RG 70% ¹²⁷

R: receptor; MU: millones de unidades; RAR: Receptores ácido retinoico; RXR: Receptores del Retinoide X (segunda familiar de receptores nucleares que ligan derivados del ácido retinoico, diferentes –estructural y funcionalmente- de RAR); IL2: interleukina 2; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; RG: Respuesta global o tasa de respuesta (RC+RP).

*Contraindicado gemfibrozilo como hipolipemiante: por inhibición del citocromo P450 3A4 aumenta la concentración plasmática de bexaroteno y con ello genera más hipertrigliceridemia.

† Denileukin-diftitox está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial mal controlada, insuficiencia cardíaca, renal o hepatopatía.

‡ Algunos pacientes con tumores CD25 negativos pueden responder, al unirse el fármaco a la subunidad $\beta\gamma$ del R de IL2.

Tabla 16. Tratamientos sistémicos en MF/SS: Quimioterapia⁹⁷.

	MECANISMO ACCIÓN	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	RESPUESTA
Metotrexate dosis bajas.	- Antagonista de folatos. - Inhibidor síntesis purinas y pirimidinas.	25-75 mg/ semana VO	- Dosis dependiente. - Interrupción tratamiento en 9%. - Más frecuentes: estomatitis aftosa, leucopenia, dolor abdominal, astenia. - Gastrointestinales, hepáticos, pulmonares, mielosupresión.	- RC 12% (T2) - RG 33% (T2) ¹²⁸ - RP 14% (T3) ¹²⁸ - RC 41% (T4) - RG 58% (T4) ¹²⁹
Gemcitabina	- Análogo pirimidinas (citosina) - Tras fosforilación, inhibe ribonucleótido reductasa y síntesis DNA.	1200 mg/m ² IV Días 1, 8 y 15 (ciclo de 28 días) 3 ciclos	- Mielosupresión, Neutropenia - Toxicidad (rash, infecciones) mayor en pacientes LCCT.	- RG 70% - RC 10% (T3,T4) ¹³⁰
CHOP	- Citotóxicos, inmunosupresores		- Mielosupresión - Infecciones	- RG 66% (IIB) ¹³¹ - Remisiones poco duraderas
Clorambucil	- Agente alquilante (derivado mostaza nitrogenada).	4 mg/día VO	- Mielosupresión.	- + prednisona - RC 7.4% (SS) ⁸⁰
Doxorrubicina liposomal pegilada	- Antraciclinas. - Daño DNA.	20-40 mg/m ² IV Cada 2-4 semanas 1-8 ciclos	- Bien tolerado	- RC y RP 44% - RG 88% ¹³² - RG 60% (SS) ¹³³
Análogos de Purinas	- Citotóxicos, inmunosupresores.		- Infecciones - Hematológica	- Fludarabina - RG 20% - Pentostatina - RC 16% (IIB) ¹³⁴ - RG 70% (SS) ¹³⁵ - 2Clorodeoxi-adenosina - PR 25% (≥IIB) ¹³⁶

RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; RG: Respuesta global o tasa de respuesta (RC+RP); VO: vía oral; IV: intravenoso.

OTROS TRATAMIENTOS

Se recogen en la Tabla 17:

- Inmunoterapia: alemtuzumab.
- Fotoinmunoterapia/ fotoféresis extracorpórea (ECP).

Tabla 17. Otros tratamientos en MF/SS⁹⁷.

	MECANISMO	ACCIÓN	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	RESPUESTA
Alemtuzumab	-	Ac monoclonal IgG1κ recombinante humanizado.	-30 mg IV x 3 veces/semana Escalando dosis las primeras 12 semanas.	- Infecciones oportunistas. - Neutropenia (incluso severa). - Cardiotoxicidad (incluso severa).	- Enfermedad avanzada y SS RG 38% ¹³⁸ 55% ¹³⁹ RC 32% ¹³⁹
	-	Ligando específico de CD52*	-Pauta dosis bajas: 3mg SC dosis única, luego 10 mg/ días alternos. ¹³⁷		
ECP	-	Extracción linfocitos de sangre periférica + 8-MOP + radiación UV. Retorno a paciente.	2 días consecutivos /4 semanas x 6 meses Terapia de mantenimiento según evolución.	- Bien tolerado. - Control volemia en pacientes cardíopatas.	- RG 31%-80% RC 0-25% (III) ¹⁴⁰⁻¹⁴³ - RG 57% (SS) ¹⁴⁴
	-	Apoptosis linfocitos tumorales circulantes ¹⁶ .			
	-	Induce diferenciación de monocitos a células dendríticas para fagocitosis de linfocitos apoptóticos. ¹⁶			

ECP: Extracorporeal Photopheresis; Ac: anticuerpo; IV: intravenoso; 8-MOP: 8-metoxipsoralen;

RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; RG: Respuesta global o tasa de respuesta (RC+RP)

*Glicoproteína de superficie celular en células T y B normales y tumorales; no se expresa en granulocitos ni células de estirpe eritroide o mieloide de médula ósea.

Fuera de estas guías de la EORTC también hay que mencionar: [16,31,92](#)

- Imiquimod y terapia fotodinámica, para MF muy localizada.
- Vorinostat: Inhibidor de la deacetilasa de las histonas aprobado en 2007 por la FDA americana (*Food and Drug Administration*) para su uso en LCCT refractario, persistente o recurrente a dos tratamientos sistémicos (uno de ellos bexaroteno). Es un fármaco oral, con dosis de 400 mg/día, o menores (300 mg/día) si aparece toxicidad (fundamentalmente trombocitopenia). Induce RG en el 24%-30% de los casos tratados, independientemente de la fase de la enfermedad, aunque el 41% de los pacientes en el estudio piloto eran casos de SS. El tiempo hasta respuesta son 12 semanas y esta respuesta puede ser mantenida. Es efectivo en el control del prurito en estos pacientes.
- IFN- γ recombinante: mejor tolerado que el IFN- α , sobre todo en ancianos. Estimula la función de los linfocitos citotóxicos, aumenta la producción de IL12 por las células dendríticas y su expresión del antígeno CD40 y además, suprime el predominio de la respuesta Th2. Se puede utilizar en casos de SS refractarios a IFN- α , o se puede añadir a otros tratamientos como bexaroteno o ECP, ya que tiene escasa eficacia en monoterapia. Se utiliza de forma subcutánea como su homólogo alfa o de forma intralesional, con resolución de lesiones a distancia. Parece que el aumento de los niveles de esta citoquina influye positivamente para frenar la progresión de la enfermedad.
- Trasplante alogénico de médula ósea (TXMO): valoración individual en cada caso, ya que aunque es capaz de inducir remisiones mantenidas en LCCT, hay escasos estudios en pacientes con MF y conlleva una alta morbimortalidad. En general, se recomienda para aquellos casos de pacientes jóvenes, con enfermedad avanzada y refractaria a tratamientos como IFN α , bexaroteno, denileukin diftitox o vorinostat. El autotrasplante de médula ósea no se recomienda por ineficacia.

Por último, la siguiente tabla recoge algunos nuevos fármacos para el tratamiento de MF/SS, algunos en ensayos clínicos en la actualidad.⁹²

Tabla 18.- Nuevos fármacos para el tratamiento de MF/SS.^{92,94-96}

Grupo farmacológico	Fármacos	Comentarios
HDACi	Romidepsin Panobinostat Belinostat	Tasas de respuesta y toxicidad similar a Vorinostat
Anticuerpos monoclonales	Zanolimumab (HuMax-CD4) Alemtuzumab Mogamulizumab(anti-CCR4)	RG 50%, corta duración. Bien tolerado, mínimo riesgo de infección. RG 40%, corta duración. Inmunosupresor. Estudios en combinación con otros fármacos. RG 47.1% en SS y 28.6% en MF.
Inhibidor de la fosforilasa de las purinas	Forodesina (BCX-1777)	RG 30%, duraderas. Bien tolerado. Oral
Inhibidor de proteasomas	Bortezomib	RG 70%, pacientes multitratados ¹⁴⁵ . Bien tolerado. Mínima mielosupresión
IMiDs	Lenalidomida	Respuestas en pacientes multitratados Bien tolerado, astenia limita dosis.
CpG-ODN	PF-3512676	Potente inmunoestimulador, activador de células presentadoras de antígeno que expresan el receptor diana (Toll-like receptor 9)
Retinoides	Tazaroteno	Retinoide sintético
Toxinas de fusión	Anti-Tac (Fv)-PE38 (LMB-2)	Combinación de dominio de célula diana y toxina bacteriana
Antifolatos	Pralatrexate	Nuevo antifolato con gran afinidad para el transportador de folatos reducido tipo 1, sobreexpresado en células tumorales.

HDACi: histone deacetylase inhibitors o inhibidores de la deacetilasa de las histonas; *IMiDs: immunomodulatory drugs*; *CpG-ODN: cytosine-phosphate-guanosine oligodeoxynucleotide* u oligonucleótidos sintéticos que contienen dinucleótidos CG no metilados.

3.6.3 TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIAJE: ESTADIOS PRECOCES (IA, IB, IIA).

Para los estadios precoces (IA-IIA) de MF, las recomendaciones de tratamiento (primera y segunda línea) de la EORTC⁹⁷ se recogen en la Tabla 19. Estas guías son sólo aplicables a pacientes con MF, no se extienden a otros tipos menos frecuentes de LCCT.

Tabla 19. Tratamientos en estadios iniciales (IA, IB, IIA) de MF.⁹⁷

Tratamientos recomendados		
Primera línea	Observación <i>SDT</i>	PUVA UVB (sólo patches) Corticoides tópicos RDT localizada. <i>TSEB</i> (≤ 3 tratamientos). NH2 BCNU
Segunda línea	Tratamientos sistémicos	BXT oral IFN α monoterapia IFN α + Retinoides Denileukin-diftitox MTX dosis bajas
	Tratamientos sistémicos + <i>SDT</i>	IFN α + PUVA Retinoides + PUVA BXT + PUVA

SDT: Skin-directed therapy; RDT: radioterapia; *TSEB*: Total Skin Electron Beam Therapy; NH2. Mostaza nitrogenada; BCNU: carmustina; BXT: bexaroteno, MTX: Metotrexate.

Los pacientes con MF en estadio IA presentan una esperanza de vida equivalente a aquellos individuos con características similares obtenidos aleatoriamente de la población general. Es por este motivo, por el que una actitud expectante se convierte en la principal recomendación terapéutica en este estadio, siempre bajo el seguimiento oportuno.

Por otra parte, aunque, en términos generales, los tratamientos quimioterápicos pueden inducir remisiones en pacientes con MF/SS, éstas habitualmente son cortas y parecen no influir en la supervivencia. Si unimos este hecho a la toxicidad considerable

que presentan, las pautas de quimioterapia o radioterapia agresiva no están indicadas en estos estadios iniciales. Además, no mejoran el pronóstico si se comparan con aquellos pacientes que reciben tratamientos tópicos o dirigidos directamente a las lesiones cutáneas.

ESTADIOS PRECOCES: PRIMERA LÍNEA

Lo básico son los tratamientos dirigidos a la piel (*SDT*) que actúan directamente sobre la población neoplásica cutánea, siendo mínimos los efectos secundarios sistémicos. Sobre estos tratamientos, hay que realizar algunas consideraciones:

- **PUVA:** existen numerosos estudios sobre su empleo en MF/SS, fundamentalmente retrospectivos. Las RC en estadios precoces (IA, IB) se dan entre el 58%¹⁰⁴ y el 71%¹⁰⁵ de los casos tratados, llegando al 100% de los pacientes IA en algunos estudios.¹⁰⁶ Lo más característico es que este tratamiento es capaz de inducir RC prolongadas (más de 44 meses) tras su suspensión en más de la mitad de los pacientes IA (55%) y en un 39% de aquellos IB.¹⁰⁷ No está indicado este tratamiento como mantenimiento, por el riesgo de carcinogénesis, aunque se puede elegir para tratar las recurrencias. Se duda si interviene en modificar la supervivencia de estos enfermos.
- **UVB:** destaca la gran proximidad de RC entre el UVB-BE y PUVA (81% versus 71%) en el estudio comparativo de Diederer y colaboradores¹⁰⁵, con menor riesgo de carcinogénesis por parte del primero. Está indicado fundamentalmente para las lesiones tipo *patch*.
- **Corticoides tópicos:** Las RC son considerablemente mayores en T1 frente a T2 (63% versus 25%)⁹⁹, por lo que, como en el caso anterior, se prefiere su utilización en enfermedad limitada y con lesiones tipo *patch*.
- **Radioterapia localizada:** Micaily y colaboradores¹¹² obtienen RC en la totalidad de casos de MF unilesional tratados con radioterapia.

- **Irradiación corporal total:** En estadios precoces, las RC llegan al 90% de los casos tratados y se sitúan en el 95% para los pacientes en estadio IA. [108,109](#)
- **NH₂ y BCNU tópicos:** no existen ensayos clínicos randomizados para ninguno de estos dos tratamientos, ni estudios comparativos entre ambos. Respecto a la mecloretamina, las RC descritas por Hoppe y colaboradores [100](#) en una serie de 123 pacientes con MF tratados con NH₂ son del 51% para T1 y el 26% para T2, con RG de 88% y 69%, respectivamente. En una serie mayor (N=203) y más reciente, se mantiene una RG de 83% y una RC de 50%, a pesar de incluir pacientes en estadios I-III. [146](#) En cuanto al BCNU, destaca el estudio retrospectivo de Zackheim y colaboradores que obtienen en una serie de 143 casos tratados una RC de 86% en T1 y de 48% en T2. [102](#)

ESTADIOS PRECOCES: SEGUNDA LÍNEA.

- **Bexaroteno oral:** En el ensayo clínico fase II/III de Duvic y colaboradores con este fármaco a dosis de 300 mg/m²/d en estadios iniciales, se lograron RG en el 54% de los pacientes, con RC en el 7%. [121](#) Sólo recurrieron el 13.3% de los casos. En estudios retrospectivos más recientes, se observa una RG menor en estos estadios iniciales (26%) y llamativamente por debajo de la alcanzada en pacientes con enfermedad avanzada (51%). [120](#)
- **Denileukin-diftitox:** En el estudio de Olsen y colaboradores [125](#) se trataron 26 pacientes en estadios iniciales, pero el porcentaje de RC fue mínimo y sólo en pacientes en estadio I, aparentemente independiente de la dosis. Más recientemente, Prince y colaboradores [126](#) realizan un ensayo fase III de tratamiento con denileukin-diftitox frente a placebo, donde tratan a 144 pacientes con MF/SS en estadios IA-III. Obtienen RG de 44% (mayores con la dosis de 18 µg/kg/d) con RC de 10%. Esta tasa de RG asciende al 70% si se asocia con bexaroteno, ya que éste potencia la expresión del receptor de IL2 CD25. Esto fue demostrado por Foss y colaboradores en un ensayo fase I en 14 pacientes de todos los estadios con MF/SS refractaria a otros tratamientos [127](#).

- MTX dosis bajas: Zackheim y colaboradores obtienen RC del 12% y RP del 22% en pacientes T2.¹²⁸

ESTADIOS PRECOCES: TRATAMIENTOS COMBINADOS

En cuanto a los tratamientos combinados que se pueden emplear en segunda línea (tras el fracaso de aquellos considerados de primera elección) hay que destacar que⁹⁷:

- Aunque la combinación IFN α + retinoides es capaz de inducir remisiones en estos pacientes (RC 38%)¹¹⁵, las respuestas que se obtienen son similares a las del IFN α en monoterapia (27%-35%).^{113,114}
- La combinación IFN α + PUVA induce mayor porcentaje de remisiones que el IFN α en monoterapia (75% frente a 35%). Esto se ha demostrado en varias series de pacientes.^{116,117} donde los casos en estadios iniciales rondaban el 50% de la muestra. Quedaría por comprobar la superioridad de esta combinación frente a tratamiento sólo con fototerapia PUVA. Además, Stadler¹¹⁵ demostró la superioridad de esta combinación frente a IFN α + retinoides (RC 70% versus 38%) de forma prospectiva en una cohorte de 82 pacientes, la mayoría de ellos en estadios iniciales.
- Otra combinación posible con RC demostradas de hasta el 72% de pacientes con MF en fase de placa es el empleo conjunto de retinoides + PUVA, que permite además reducir la dosis de radiación UVA¹¹⁹.
- En un estudio reciente, Singh y Lebwohl¹²² utilizan bexaroteno + PUVA para tratar 8 pacientes en estadios IA-IIB, en los que habían fracasado otras terapias de primera línea. Obtienen respuesta en todos ellos, con RC en el 62.5% de la serie. En una serie más reciente¹²⁴, en 9 pacientes en estadios I-III obtienen una RG del 67% (RC 44% y RP 22%). En esta línea fueron los resultados de una serie de 6 pacientes en diferentes estadios clínicos (IA, IB, IIB) tratados con

PUVA + bexaroteno y analizados por miembros de nuestro equipo (RG 83%, RC 50%, RP 33%)¹²³.

3.6.4 TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIAJE: ENFERMEDAD AVANZADA (IIB-IVB).

En estos estadios de peor pronóstico, salvo la radioterapia y de forma puntual el BCNU o la mostaza nitrogenada, los tratamientos empleados son sistémicos, bien en monoterapia o como combinación, habitualmente con PUVA. Las siguientes tablas (20-22) recogen, según el estadio, las recomendaciones terapéuticas actuales.

ESTADIO IIB.

Tabla 20. Tratamientos en enfermedad avanzada: Estadio IIB.⁹⁷

Tratamientos recomendados	
Primera línea	PUVA + IFN α TSEB / RDT superficial Retinoides + IFN α PUVA + Retinoides
Segunda línea	BXT oral Quimioterapia Denileukin-diftitox

TSEB: Total Skin Electron Beam Therapy; RDT: radioterapia; BXT: bexaroteno.

En primera línea, seguimos encontrando la combinación PUVA + IFN α . El estudio ya citado de Chiarion-Sileni¹¹⁶ incluye 3 pacientes en este estadio; salvo en los pacientes con SS, en todos los estadios encuentran casos con RC (de forma global un 75% de los pacientes tratados). Anteriormente, Jumbou y colaboradores¹⁴⁷ habían encontrado en 30 pacientes en estadio IIB tratados con IFN α en monoterapia con un 33% de RC, aunque la mitad de ellos recurrió en el primer año. Otros autores recomiendan en enfermedad avanzada, iniciar tratamiento con IFN α en monoterapia, añadir posteriormente PUVA si existe prurito importante y después BXT si no se consigue la respuesta apropiada.⁹²

En el metanálisis de Jones y colaboradores¹¹⁰, las RC en pacientes con MF en estadio IIB tratados con irradiación corporal total llegaron al 36%. Paralelamente, la

radioterapia superficial de lesiones tumorales concretas en estos pacientes genera RC de más del 90%.¹¹¹

Si consideramos las terapias de segunda línea, los pacientes en estadio IIB tratados con bexaroteno en monoterapia logran RG de hasta el 57%;¹²¹ estas tasas de RG descienden al 32% si consideramos pacientes en el mismo estadio tratados con denileukin diftitox.¹²⁵

En cuanto a la quimioterapia, nos referiremos aquí a todos los estadios de la enfermedad avanzada (IIB-IV). En general, los fármacos se pueden utilizar en monoterapia o como combinación, las tasas de RG pueden ser esperanzadoras (hasta el 70%-80% de los casos tratados)¹⁴⁸, pero las RC se mueven en rangos inferiores al 20% y las duraciones de estas respuestas son cortas, y los efectos secundarios considerables. La Tabla 16 resume las características y las respuestas con estos fármacos de forma individual, de los que destaca la doxorubicina liposomal pegilada por su mayor índice de respuesta.¹³² En general, se recomienda la utilización de monoquimioterapia, salvo en caso de importante afectación ganglionar o visceral o casos muy refractarios. En los tratamientos combinados empleados de forma anecdótica también se cumplen estas tasas de respuesta y no se ha observado que ningún régimen de poli-quimioterapia sea mejor que otro. Ejemplos de esto son los trabajos de Tirelli y colaboradores¹⁴⁹, que emplea el esquema CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) en 16 pacientes con MF avanzada con una RG del 50% y una RC del 25%, y el de Fierro *et al*¹⁵⁰ que utiliza VICOP-B (idarubicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina) en 25 casos de MF avanzada y obtiene una RG del 84%.

En los pacientes con tumores hay que considerar la posibilidad de MF transformada a célula grande, que necesita de un tratamiento más agresivo. En estos casos, se prefiere tratamiento quimioterápico instaurado de forma temprana o incluso TXMO en pacientes jóvenes. La radioterapia local en el caso de tumores únicos en pacientes jóvenes o ancianos sigue siendo una buena alternativa en estos casos.⁹²

ESTADIO III.

Tabla 21. Tratamientos en enfermedad avanzada: Estadio III.⁹⁷

Tratamientos recomendados	
Primera línea	PUVA + IFN α IFN α MTX TSEB / RDT NH2 o BCNU ECP PUVA + Retinoides
Segunda línea	BXT oral Quimioterapia

TSEB: Total Skin Electron Beam Therapy; RDT: radioterapia NH2. Mostaza nitrogenada; BCNU: carmustina; BXT: bexaroteno; ECP: fotoféresis extracorpórea.

Para la MF eritrodérmica, entre los tratamientos de primera línea, sigue de manera sobresaliente la combinación PUVA + IFN α , avalada por el citado estudio de Chiarion-Sileni *et al*¹¹⁶, donde obtienen RC de hasta el 75% de forma global en los pacientes con MF (no en SS) a pesar de que estas tasas de RC no están desglosadas por estadios. Para el IFN α como monoterapia, Olsen y colaboradores obtuvieron una RG del 66% en estos pacientes T4.¹¹³

Zackheim y colaboradores destacan en un estudio retrospectivo de 29 pacientes con LCCT eritrodérmico unas tasas de RC del 41% y de RP del 17% tras tratamiento con metotrexate a dosis bajas.¹²⁹ Esta RG del 58% es mayor que la que obtienen estos mismos autores en un estudio posterior donde incluyen pacientes T1, T3 y T2, siendo el grueso del tamaño muestral éstos últimos; la RG en estos pacientes con enfermedad menos avanzada es de 33%.¹²⁸ Este hecho llamativo, lo explican los autores porque el MTX actúa directamente en la fase S del ciclo celular y por ello, es más activo en aquellas células que se dividen más rápidamente, con un ciclo celular más corto, hechos que caracterizan a las células propias de una dermatitis exfoliativa como es la MF/SS T4.

En este estadio III, las remisiones con TSEB pueden llegar al 75%¹⁰⁸, aunque la supervivencia posterior se ve mermada si existe afectación hematológica. En estos casos

se hace necesaria la combinación de *TSEB* con otras opciones terapéuticas o el re-tratamiento. Otra SDT en este estadio es la mecloretamina tópica aplicada durante al menos 2 años, con la que Ramsay y colaboradores¹⁰¹ obtuvieron RG de hasta el 49%.

La fotoféresis extracorpórea logra en los pacientes en estadio III unas RG que van desde el 31% al 80%, con unas RC de 0-25%, con mínimos efectos secundarios.¹⁴⁰⁻¹⁴³

En cuanto al bexaroteno, como fármaco de segunda línea en este grupo de pacientes, las RG en 29 pacientes tratados fueron de 32-40% según la dosis inicial (≥ 300 mg/m²/día).¹²¹

ESTADIO IV.

Tabla 22. Tratamientos en enfermedad avanzada: Estadio IV.⁹⁷

Tratamientos recomendados
Quimioterapia
<i>TSEB</i> / RDT
BXT oral
Denileukin-diftitox
IFN α
Alemtuzumab
MTX dosis bajas

TSEB: Total Skin Electron Beam Therapy; RDT: radioterapia; BXT: bexaroteno; MTX: metotrexate.

En el estadio IV de MF el tratamiento es, sobre todo, paliativo, y se pueden emplear cualquiera de las terapias descritas anteriormente, siempre teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios, para minimizarlos en estos pacientes. Como también se ha comentado, siempre que sea posible se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos.

3.6.5 TRATAMIENTO DE LAS VARIANTES CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE MF.

MF FOLICULOTROPA

Como se ha comentado previamente, la respuesta de la MFF a los tratamientos dirigidos directamente a la piel (corticoides tópicos, fototerapia) es pobre, siendo difícil que se consigan RC con ellos. Por ello, incluso en estadios iniciales, es recomendable el tratamiento sistémico, más agresivo. Algunos autores⁵² obtienen en estadios \leq IIA buenos resultados con tratamientos combinados con PUVA+ bexaroteno, retinoides o IFN α . La fototerapia UVB no está indicada por encontrarse el infiltrado tumoral más profundo que en la MF clásica. En el tratamiento de la MFF avanzada, además de la quimioterapia con uno o varios fármacos (Gemcitabina, Doxorubicina liposomal pegilada o CHOP) también hay que valorar en estos pacientes la irradiación corporal total, el alemtuzumab o el trasplante alogénico de médula ósea⁵², aunque la respuesta es mala en general y el pronóstico ominoso.

Para lesiones tumorales únicas y para el tratamiento de lesiones aisladas de MF siringotropa hay que considerar la radioterapia localizada. En algunas series, como la reciente de Muniesa y colaboradores⁴⁷, se considera la radioterapia y la irradiación corporal total como el tratamiento más efectivo en estos pacientes.

RETICULOSIS PAGETOIDE. PIEL LAXA GRANULOMATOSA

Para la reticulosis pagetoide el tratamiento de elección es la radioterapia, y como alternativas se pueden considerar la cirugía, los corticoides tópicos o la mostaza nitrogenada.⁶

La radioterapia también puede ser útil en el tratamiento de la piel laxa granulomatosa, aunque la experiencia aquí es limitada.⁶

3.6.6 TRATAMIENTO DEL SS.

Las recomendaciones para el tratamiento del SS se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 23. Tratamiento del SS.⁹⁷

Tratamientos recomendados	
Primera línea	ECP IFN α Denileukin-diftitox Clorambucil + prednisona
Segunda línea	BXT oral Quimioterapia Alemtuzumab MTX dosis bajas

ECP: fotoféresis extracorpórea; BXT: bexaroteno; MTX: metotrexate.

TRATAMIENTO DEL SS: PRIMERA LÍNEA

En primera línea de tratamiento destaca la fotoféresis. Además de los estudios citados anteriormente¹⁴², donde el porcentaje de casos con células T malignas circulantes en sangre periférica no era desdeñable, destaca el estudio retrospectivo de Evans y colaboradores¹⁴⁴ que describen un RG del 57% en 23 pacientes con SS tratados con fotoféresis. Se puede combinar con BXT o IFN α .

Uno de los tratamientos clásicos del SS es la pauta de Winkelmann, es decir, la combinación de clorambucil y prednisona (de elección hasta en el 69% de los casos en algunas series⁸⁰) siendo la respuesta bastante pobre, con sólo un 7.4% de casos que alcanzan RC y con una supervivencia media de 3.5 años.

TRATAMIENTO DEL SS: SEGUNDA LÍNEA

Si consideramos los tratamientos de segunda línea, con el bexaroteno se han obtenido unas RG en estos enfermos de hasta el 24%.¹²¹

La quimioterapia con un único agente, como gemcitabina o pentostatina o el trasplante de médula ósea en pacientes más jóvenes también se tienen que tener en cuenta.⁹² Por otra parte, las asociaciones de fármacos quimioterápicos, como EPOCH¹⁵¹ (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona), VICOP-B¹⁵⁰ o fludarabina y ciclofosfamida¹⁵², arrojan resultados dispares (RG del 80%, 0% y 62.5%, respectivamente), no exentos de elevada toxicidad y sin mejorar en modo alguno la supervivencia de estos pacientes.

Por su parte, el tratamiento con alemtuzumab se ve avalado por 2 estudios en el año 2003.^{138,139} El primero trata a 22 pacientes con MF/SS avanzada y logra RG del 55%, con RC del 32%. En los pacientes con SS, la sezaemia remite en el 86% de ellos y los ganglios linfáticos desaparecen completamente en el 55%. El segundo estudio trata a 8 pacientes con MF/SS avanzada, obteniendo una RG del 38%, y progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento.

Por último, mencionar al metotrexate (dosis bajas) como un tratamiento clásico de segunda línea para el SS. Zackheim y colaboradores¹⁵³ trataron a 17 pacientes, algunos incluso durante 5 años, con una RG del 76% y una RC del 41%. Destacar que la supervivencia a los 5 años fue del 71%.

3.7 MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS REPRESENTATIVOS EN MF/SS

3.7.1 GENERALIDADES

La tabla 24 resume los marcadores que nos ocupan y las principales estirpes celulares donde los encontramos. Posteriormente se describirá cada uno de ellos de forma individualizada. La figura 9 localiza estos marcadores en el linfocito T y la figura 10 esquematiza como se van expresando los CDs más significativos del linfocito T a lo largo de la diferenciación de esta estirpe celular.

Tabla 24.- Marcadores inmunohistoquímicos representativos en la MF/SS. [154,155](#)

Marcador	Población celular	Función
CD7	Linfocitos T (Pan-T), Linfomas T, Leucemia/linfoma linfoblástico de células T. Neoplasias de células NK. Leucemia mieloide.	Marcador Pan-T
CD2	Linfocitos T (Pan-T) , Linfomas T.	Marcador Pan-T
CD5	Linfocitos T (Pan-T), Linfomas T. Algunas células B (>5%, manto), Leucemia linfocítica crónica de células B/Leucemia células pequeñas, Linfoma del manto.	Marcador Pan-T
CD3	Linfocitos T (Pan-T), Linfomas T. Células NK (CD3 citoplasmático)	Marcador Pan-T
CD4	Linfocitos T-helper, MF, Linfoma T periférico, Leucemia/Linfoma de células T del adulto asociado a HTLV-1. Monocitos-macrófagos activados, células de Langerhans	Marcador linfocitos T helper.
CD8	Linfocitos T supresores /citotóxicos, Linfomas T (subcutáneo/ paniculítico). Células NK Linfoma T CD8 epidermotropo agresivo	Marcador linfocitos T citotóxicos.
CD30	Células linfoides activadas (B o T), Papulosis linfomatoide, Linfoma anaplásico de células grandes. Células de Reed-Stenberg y de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin clásica).	Marcador linfocitos T activados.
CD25 (IL-2Rα)	Linfocitos T o B activados. Linfocitos T reguladores. Linfoma/leucemia células T del adulto, MF/SS, linfomas/ leucemias linfoblásticas. Macrófagos activados Células NK	Receptor IL2 Maarcador linfocitos T activados.
CD54 (ICAM-1)	Queratinocitos epidérmicos dañados, células endoteliales, fibroblastos. Células linfomonocitarias y de Langerhans LCCT	Regulación función inmune.

CD95 (Fas)	Linfocitos T	Via caspasas. Apoptosis celular.
CD123 (IL-3Rα)	Stem cells. Células precursoras hematopoyéticas eritroides, del sistema monocito-macrófago, polimorfonucleares y megacariocitos. Algunos linfocitos B y células endoteliales. Leucemia mieloide. Procesos linfoproliferativos B. Linfoma de células dendríticas blásticas plasmocitoides.	Receptor IL3. Transmisión de señales.
FOXP-3	Linfocitos T reguladores Leucemia/Linfoma T del adulto.	Factor de transcripción.
TIA-1	Linfocitos T citotóxicos (CD8 ⁺ o CD4 ⁺), Linfoma T paniculítico, Linfoma cutáneo primario de células T CD8 ⁺ citotóxicas, epidermotropo. Células NK, Linfoma T/NK extranodal, Leucemia agresiva de células NK.	Lisis celular
TCRβF1	Linfocito T maduro. MF/SS	Receptor antigénico. Transmisión de señales.
TCL-1	Linfocito T y B (en desarrollo) Leucemia prolinfocítica T Neoplasia B: Linfoma B linfoblástico, Leucemia linfática crónica, Linfoma de células del manto, Linfoma folicular, Linfoma Burkitt, Linfoma difuso de células B grandes, Linfoma cutáneo primario de células B.	Patogénesis linfomas.
Bcl-2	Linfocitos T (la mayoría). Linfocitos B del centro no germinal, Linfomas foliculares (salvo linfomas del centro folicular cutáneos), Linfoma de la zona marginal y Linfoma tipo piernas.	Antiapoptótico, favorece supervivencia celular.
p-16	Proteína nuclear. Mutada en melanoma, ca páncreas, linfomas (implicada en progresión MF)	Regulación ciclo celular: inhibición. Supresión tumoral.
MAL	Linfocitos T, tímidas, tiroides, renales, cerebrales.	Transmisión de señales.
Ki-67	Proteína nuclear. Marcador de proliferación tumoral.	Regulación ciclo celular: proliferación celular.
IκBα	Proteína citoplásmica transitoria.	Inhibe NF- κ B. Pro-apoptótico.
ZAP-70	Linfocitos T, células NK, precursores B MF y otros linfomas T. Leucemia linfática crónica, Linfoma de precursores B linfoblástica, Linfoma de células del manto, Linfoma Burkitt	Asociado a CD3. Transmisión del TCR.
STAT-1	Linfocitos T, Macrófagos.	Factor de transcripción. Via del IFN- α (jak-STAT). Regulación activación macrófagos.
STAT-4	Linfocitos T	Factor de transcripción.
STAT-3	Linfocitos T Activación constitutiva en MF	Factor de transcripción. Activación bcl-. Antiapoptótico, favorece supervivencia celular.

NK: Natural Killer; ICAM: *Intercellular adhesion molecule*;

Figura 9.- Localización de los principales marcadores inmunohistoquímicos en el linfocito T.

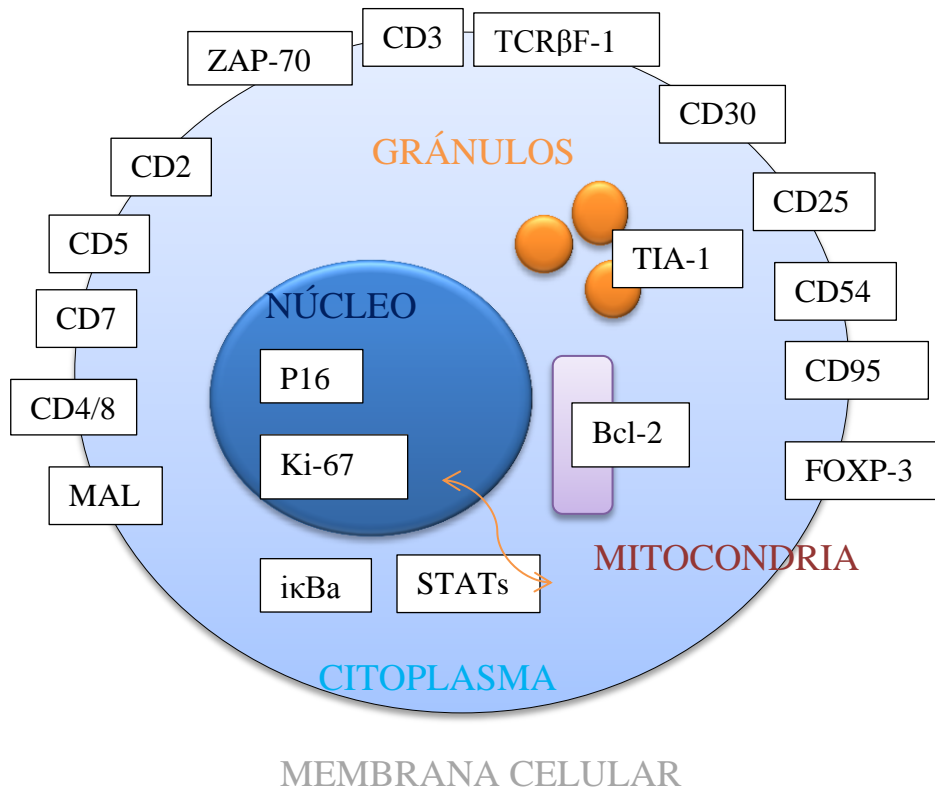
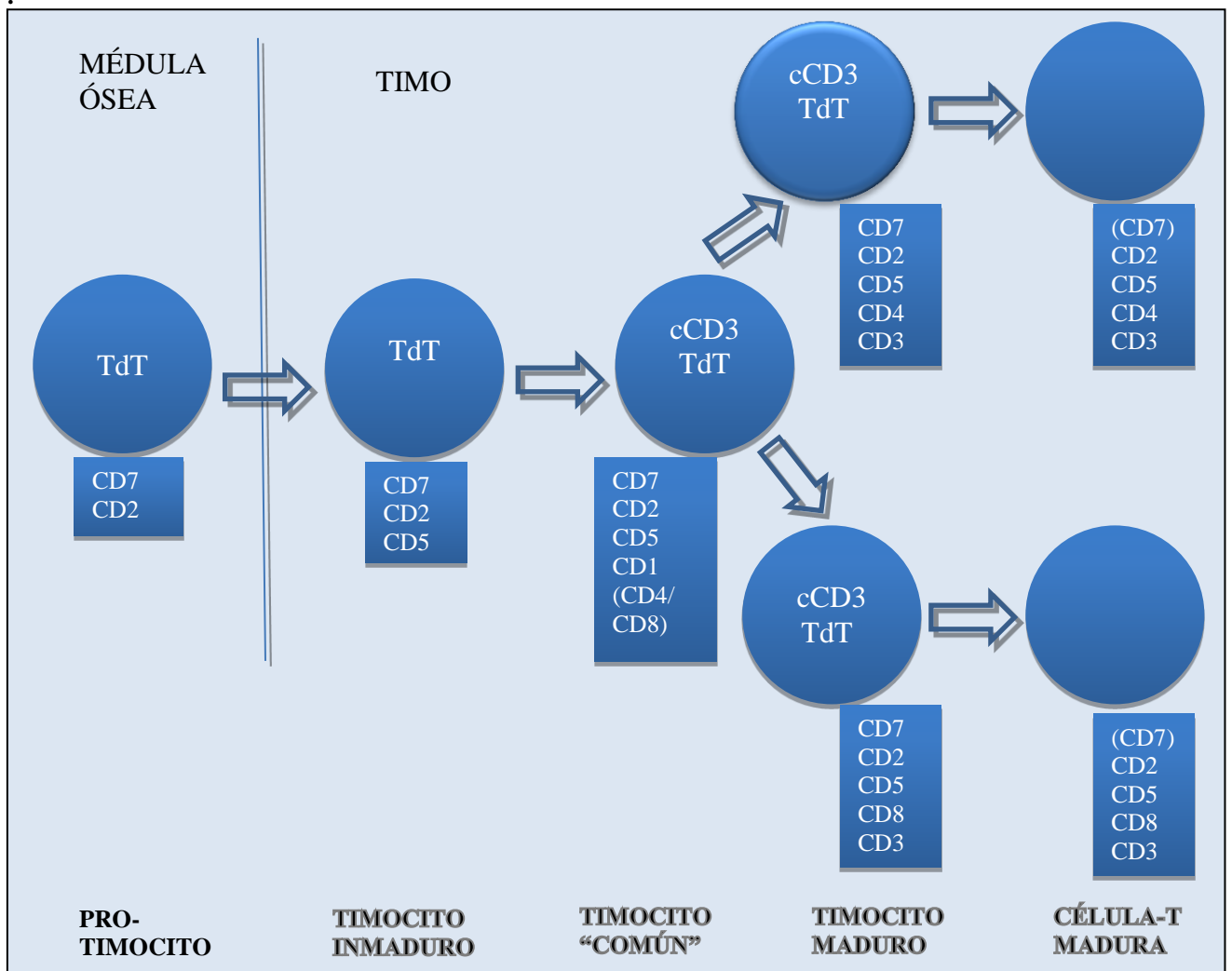


Figura 10.- Proceso de diferenciación del linfocito T.



TdT: deoxinucleotidil transferasa terminal

Modificado de Knowles et al.¹⁵⁶

Las células características de los LCCT son TdT y CD10 negativas, es decir, la célula neoplásica corresponde a un linfocito T maduro. Además, más del 90% de los casos de MF/SS presentan como célula tumoral el linfocito maduro CD4⁺CD8⁻; son raros los casos de MF/SS con fenotipos CD4⁻CD8⁻ o CD4⁻CD8⁺ en sus células tumorales.¹⁵⁶

3.7.2 DELECIÓN Y DISCORDANCIA ANTIGÉNICA

Como se comentará más adelante, en dos tercios de los casos de MF en estadios precoces y en el SS, así como en prácticamente la totalidad de los casos de MF avanzada, existe pérdida al menos un antígeno T en las células tumorales. En los casos de MF temprana y SS en los que hay pérdida de antígenos, generalmente existe delección de CD7, mientras que CD2, CD3 y CD5 se mantienen. En la MF avanzada, la delección suele afectar a todos estos antígenos.

Estas alteraciones inmunofenotípicas son muy útiles para el diagnóstico de neoplasias de células T; sobre todo cuando la afectación del inmunofenotipo aparece en más del 50% de una población de células T en estudio.¹⁵⁶ Así, en una población de linfocitos T dada, la ausencia de los antígenos pan-T (CD3, CD2, CD5), TCR- β o los antígenos que marcan el tipo de linfocito T (CD4 y CD8) sugieren el diagnóstico de MF/SS frente a una dermatosis inflamatoria. Las alteraciones de CD7 son las menos discriminativas, ya que aparecen en dermatosis inflamatorias hasta en el 10-20% de los casos (frente al 60-70% de los casos de MF/SS). Estas delecciones antigénicas pueden ser secundarias a mutaciones en la expresión de determinados genes o bien a nuevos clones tumorales emergentes.¹⁵⁷

Habitualmente estas deficiencias antigénicas afectan a la mayoría de las células T del infiltrado tumoral en piel. Sin embargo, algunos estudios han descrito la discordancia antigénica, que consiste en que esta pérdida antigénica aparece fundamentalmente en los linfocitos intraepidérmicos, mientras que no se da en los linfocitos T dérmicos.¹⁵⁷ Michie et al encuentran esta discordancia antigénica hasta en el 9% de una serie de 177 biopsias obtenidas de 124 casos de MF. Apuntan que esta diferencia no parece estar favorecida por los tratamientos recibidos, ya que incluso en algunos de los casos se mantiene o disminuye en biopsias seriadas tras haber recibido tratamiento con PUVA o mostaza nitrogenada. Los antígenos afectados por esta discordancia, es decir, aquellos que habitualmente dejarían de expresar los linfocitos tumorales intraepidérmicos, coinciden en su mayoría con aquellos que se delecionan habitualmente en la MF/SS: CD5, CD7 y TCR- β . Quedaría por aclarar hasta qué punto ayuda esta observación a discriminar la MF/SS de patología inflamatoria benigna,

donde generalmente no aparecen estas diferencias entre los linfocitos intraepidérmicos y dérmicos en cuanto a su inmunofenotipo.¹⁵⁷ En esta línea, Florell y colaboradores¹⁵⁸ estudian el valor del análisis del inmunofenotipo linfocitario en muestras cutáneas de MF, infiltrados cutáneos atípicos y dermatosis de origen benigno. Encuentran que cuando existen múltiples deleciones antigénicas, sólo aquellas que afectan a linfocitos epidérmicos están asociadas significativamente con el diagnóstico de MF, mientras que las deleciones en los linfocitos dérmicos no apoyan este diagnóstico.

3.7.3 MARCADORES LINFOCITARIOS

CD7

CD7 es una glicoproteína de membrana de los linfocitos T, entre otras células (también monocitos y células NK). Su ligando es la galectina-1. Las galectinas son proteínas de la familia de las lectinas que ligan carbohidratos de superficie celular (glicoproteínas o glicolípidos) e intervienen en el crecimiento, adhesión y muerte celular. En la piel destacan la galectina-1, implicada en la apoptosis de los linfocitos T (de forma independiente a Fas) y la galectina-7, cuya sobreexpresión se ha implicado en la apoptosis de queratinocitos dañados por fotoexposición solar. Esto explicaría que la ausencia de CD7 en los linfocitos atípicos de la MF, y característicamente en las células de Sézary, ayudara a su resistencia a la apoptosis mediada por la galectina-1, aunque parece que para la actuación de ésta son necesarios otros sustratos además de la presencia de CD7. Galectina-1 es producida por macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, e incluso las propias células de Sézary CD7⁻, lo que favorecería la apoptosis de la población linfocitaria T no tumoral.¹⁵⁹

CD7 es el antígeno celular en los linfocitos T que se detecta de forma más temprana. Aparece ya en las células precursoras de los linfocitos T, las células TdT (deoxinucleotidil transferasa) positivas o protimocitos en la médula ósea. Parece que en estas células actúa como receptor para permitir su migración al timo, donde se produce su maduración (Figura 10).¹⁵⁶ El antígeno CD7, que se mantiene a lo largo de toda la diferenciación de la célula T, se encuentra hasta en el 85% de los linfocitos T maduros.

Ya se ha comentado que este marcador puede perderse en las células tumorales de linfomas T hasta en el 68% de los casos.¹⁶⁰ Las células de Sézary son típicamente CD7⁻.

En el estudio de Washington y colaboradores²⁴, estos observan que la expresión de CD7 en los linfocitos T tumorales de sangre periférica es la única que sufre variaciones a lo largo de la evolución de la enfermedad; hallan alteraciones en la expresión de este antígeno hasta en el 61% de los casos analizados. Esta variabilidad puede ser debida a que sea un antígeno muy regulado por el microambiente tumoral o por los tratamientos utilizados. Así mismo, estas variaciones en su expresión hacen que no sea un marcador fiable para identificar a las células tumorales en MF/SS, a diferencia de otros marcadores, como el CD26, que resulta negativo de forma sistemática en las células tumorales T en MF/SS y se mantiene así durante el curso de la enfermedad, lo que permite la identificación del clon tumoral.

Como se ha comentado previamente, en el estudio de Michie et al¹⁵⁷ se encontró una pérdida de este antígeno en los linfocitos tumorales intraepidérmicos hasta en el 6% de los casos de MF y hasta en el 70% de los casos con discordancia antigénica marcada. Sin embargo, la pérdida de CD7, bien epidérmica o en linfocitos dérmicos, puede verse en patología inflamatoria benigna, por lo que no es un buen elemento discriminatorio.

CD2 y CD5

CD2 se expresa también en fases iniciales de la diferenciación de los linfocitos T. Se adquiere por parte de los protimocitos en su maduración hacia los timocitos inmaduros, que lo expresan junto con CD5 (Figura 10)¹⁵⁶.

En el citado estudio de Florell y colaboradores, la delección parcial de CD2 (es decir la negatividad para este antígeno en más de un 30% de los linfocitos) tanto en las células epidérmicas como en el infiltrado dérmico, resultó un hallazgo específico del diagnóstico de MF.¹⁵⁸

CD3

En la diferenciación del linfocito T, CD3 se expresa inicialmente en el citoplasma celular en la célula denominada “timocito común”. Posteriormente en el timocito maduro, esta forma citoplásmica coexistirá con la expresión en la superficie celular, que es la que se mantiene en el linfocito T maduro (Figura 10).¹⁵⁶ Constituye, junto a los antígenos CD2 y CD5, los antígenos pan-T, expresados por la práctica totalidad de los linfocitos T maduros en sangre periférica y tejido linfoide; otros como CD7 lo hacen en menor proporción, aproximadamente en el 70-90% de la población linfocitaria.¹⁵⁶

Corresponde a uno de los marcadores de células T que más frecuentemente se utilizan para el diagnóstico en cuadros linfoproliferativos T, junto con el análisis de TCR- α/β , CD4, CD8 y, en ocasiones, CD45 (fosfatasa que regula la activación de TCR). Todos ellos son componentes del complejo de receptor de antígenos y son regulados durante la activación / maduración del linfocito T.

Ya se ha comentado que, tanto estos antígenos relacionados con TCR como otros propios del linfocito T, sufren variaciones en su expresión (generalmente pérdidas) en muchos linfomas T. Estas variaciones son detectables por inmunohistoquímica o CMF, técnica, esta última, con mayor sensibilidad. Jones y colaboradores¹⁶⁰ encuentran mediante estudios inmunohistoquímicos en pacientes con diversos linfomas T una frecuencia en las deleciones del 18% en el caso de CD2, 26% para CD3, 30% para CD5 y 68% para CD7.

En el estudio, ya mencionado, de Washington y colaboradores²⁴ sobre el inmunofenotipo de linfocitos T en sangre periférica de pacientes con MF/SS, encuentran, mediante CMF, que los niveles (expresión disminuida o negativa) de CD3 (expresión alterada en el 34% de los casos) se correlacionan con aquellos de TCR- α/β (expresión aberrante en el 31% de los casos), y, sin embargo, no lo hace con las variaciones que puede presentar la expresión de CD4. Parece que estas variaciones en antígenos relacionados con el TCR, indican que los linfocitos tumorales presentan

alguna alteración en la formación / regulación de este TCR. CD3 es una molécula coestimuladora de TCR.

CD4

CD4 es expresado junto con CD8 por primera vez en el llamado timocito común. Posteriormente, en el timocito maduro se retiene uno de los dos antígenos, suprimiéndose el otro, y así se forman los linfocitos T helper ($CD3^+CD4^+$) y los citotóxicos o supresores ($CD3^+CD8^+$) (Figura 10).¹⁵⁶

Ya se ha comentado que el linfocito atípico en la MF/SS es un linfocito maduro $CD4^+$. Generalmente, la presencia de células $CD4^+$ puede incluso duplicar a las $CD8^+$ en los infiltrados cutáneos de MF.

En el estudio de Washington y colaboradores²⁴, la expresión aberrante de este antígeno en linfocitos tumorales de sangre periférica se da en el 54% de los casos.

CD8

El antígeno CD8 se expresa en el timocito común a la vez que el antígeno CD4; en el transcurso de la diferenciación celular pasa a formar parte sólo de los linfocitos citotóxicos o supresores CD3⁺CD8⁺ y se suprime en aquellos helper o CD3⁺CD4⁺ (Figura 10).¹⁵⁶

La presencia de linfocitos CD8⁺ en el infiltrado neoplásico ha sido considerada un hallazgo de buen pronóstico por su carácter protector, por formar parte de forma crítica en la respuesta inmune antitumoral.¹⁶¹ De hecho, en la enfermedad MF/SS avanzada se produce una disminución de la presencia de estas células citotóxicas en sangre periférica, lo que disminuye la actividad inmunitaria celular antitumoral y antimicrobiana en estos pacientes.¹⁶ Vermeer y colaboradores también demostraron una mayor presencia de estas células en muestras cutáneas de placas de MF en comparación con lesiones tumorales.¹⁶¹ De hecho, estos autores demuestran que un mayor porcentaje de células CD8⁺ en el infiltrado de lesiones tumorales de MF se relaciona de forma estadísticamente significativa con una mayor supervivencia; en las lesiones tipo placa este hecho no resulta significativo, aunque se observa una clara tendencia a que así sea.¹⁶¹ Por ello, señalan que el número de células T CD8⁺ resulta un factor pronóstico independiente en MF.¹⁶¹ Parcialmente en contra de estas observaciones, está el estudio posterior de Goteri y colaboradores,¹⁶² que encuentra una menor proporción de células CD8⁺ (dérmicas) en aquellas biopsias cutáneas de MF en estadios iniciales con un menor infiltrado neoplásico en dermis. Una posible explicación de los autores a este hallazgo es que en estos estadios incipientes no haya aún suficiente activación de linfocitos citotóxicos CD8⁺, por parte de los antígenos de las células tumorales MF, aún escasas. Los mismos autores sí encuentran un porcentaje de células CD8⁺ no desdeñable en lesiones con gran infiltrado de linfocitos neoplásicos, como imagen de la clara activación de estas células en lesiones de MF avanzada.

Ortonne y colaboradores¹⁶³ demostraron la baja presencia de linfocitos CD8⁺ en epidermis y sobre todo en dermis de muestras de pacientes con MF al ser comparadas con biopsias cutáneas de otras dermatosis inflamatorias.

La actividad antitumoral mediada por los linfocitos CD8⁺ se realiza a través de dos vías:

- Exocitosis de gránulos intracitoplasmáticos de perforina, granzimas A y B (son serinproteasas) y, fundamentalmente TIA-1 (*T-cell restricted intracellular antigen*).
- Vía mediada por Fas, donde Fas-Ligand expresado por las células citotóxicas se une a CD95 de las células diana.

Ambas vías promueven una serie de procesos celulares que derivan en la activación de las caspasas y la lisis de la célula diana.¹⁶¹

Además, las células CD8⁺/ TIA-1⁺ son las encargadas de producir IFN γ , citoquina implicada en la respuesta del huésped frente a células tumorales y agentes infecciosos exógenos. Es una citoquina característica de la respuesta inmune Th1, respuesta que aparece profundamente alterada en los pacientes con MF/SS; este hecho constituye una de las causas de la inmunosupresión característica de las fases más avanzadas de la enfermedad, como se ha comentado previamente.

CD25

Corresponde a la cadena α del receptor linfocitario para interleukina 2 (IL-2); el complejo comprende además la cadena β (CD122) y γ (CD132). Las cadenas β y γ son subunidades obligatorias en el receptor, mientras que la cadena α se expresa de forma variable, estando muy influida por el microambiente celular. Así, CD25 sólo compone un receptor para IL-2 de baja afinidad; la unión de las otras dos cadenas, un receptor de afinidad intermedia, y cuando se expresan las tres subunidades juntas, el receptor es de alta afinidad.¹⁶⁴

CD25 se expresa en los linfocitos T normales como un marcador de actividad tras estimulación por citoquinas y también se encuentra en las células NK en menor cuantía. Encontramos estos linfocitos T activados en dermatosis inflamatorias, y linfomas como la MF, la leucemia/linfoma de células T del adulto y algunas leucemias/linfomas linfoblásticos.¹⁶⁴

Jones y colaboradores demostraron que la expresión de CD25 es variable en los LCCT: la máxima expresión se da en las células tumorales epidérmicas y de sangre periférica, y es menor en dermis y los ganglios linfáticos. En su serie más del 76% de los casos de LCCT presentaban linfocitos atípicos CD25⁺ en piel (fundamentalmente epidérmicos) en un porcentaje $\geq 5\%$ (con una mediana del 20%). Esta expresión es mayor que la de otros marcadores linfocitarios como CD30. Los mismos autores también comprobaron la expresión de CD25 en linfocitos no atípicos de muestras cutáneas de dermatosis inflamatorias y en linfadenitis dermopáticas.¹⁶⁵

Los linfocitos T reguladores o Tregs son un grupo de células CD4⁺ (aproximadamente un 5-10% de los linfocitos CD4⁺ de sangre periférica) con alta expresión de CD25, y que también expresan FOXP3 como factor de transcripción. Su principal función es mantener la tolerancia inmunológica, es decir, suprimir la actividad de otras células del sistema inmune. Esto tiene su importancia en prevenir la autoinmunidad; por otra parte, la presencia de estas células Tregs puede mermar la vigilancia y el aclaramiento efectivo de proliferaciones celulares atípicas o tumorales. De hecho, hay estudios que sugieren que la progresión tumoral puede estar asociada a

un aumento en el número de linfocitos CD4⁺CD25⁺Tregs, que incluso pueden tener su origen en el propio tumor.¹⁶⁶ Sin embargo, existe controversia respecto al papel de estas células en las neoplasias hematológicas, que parece ser más complejo: no sólo actúan sobre las células citotóxicas que infiltran el tumor, sino sobre las propias células tumorales.¹⁶⁷ De hecho, Tiemessen y colaboradores encuentran una disfunción de estas células en sangre periférica de pacientes con MF avanzada.¹⁶⁸ En el apartado dedicado a FOXP3 se comentan más estudios sobre la presencia de estas células en MF/SS.

Se demostró una relación directamente proporcional entre la forma soluble de esta cadena (sIL-2 α R) y el estadio en los casos de MF/SS avanzada, sobre todo en aquellas formas eritodérmicas, por lo que su determinación en sangre periférica constituiría un importante predictor pronóstico. No se ha objetivado la misma relación para el CD25 de membrana en linfocitos, sean éstos de localización cutánea o circulantes.⁴⁵

CD25 es una diana terapéutica en el tratamiento de la MF/SS; denileukin-diftitox se une a todas las formas del receptor de IL-2, aunque sólo cuando lo hace a aquellas de alta o intermedia afinidad penetra dentro de la célula.¹⁶⁴ Los resultados del trabajo de Jones y colaboradores pueden sugerir una mayor eficacia de denileukin-diftitox sobre aquellos infiltrados tumorales que expresen en mayor medida CD25, es decir, que este tratamiento sería más eficaz sobre las lesiones cutáneas o la expresión leucémica de la MF/SS que sobre la infiltración ganglionar.¹⁶⁵ La relación entre la expresión de CD25 en piel y la efectividad de denileukin-diftitox ha sido corroborada en estudios posteriores.¹⁶⁴

CD30

CD30 es una proteína transmembrana de 120 kDa, codificada por un gen localizado en el cromosoma 1p36. Se expresa en los linfocitos T y B activados, en las células de Reed-Stenberg y en las células de Hodgkin; en condiciones normales, CD30 sólo se encuentra en blastos T y B localizados en ganglios linfáticos y en menor medida en timo y bazo. Pertenece a la superfamilia de receptores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Su ligando, CD30L, es igualmente una proteína transmembrana, con una región extracelular estructuralmente muy similar a TNF α y β y a CD40L; se expresa en los linfocitos activados. La unión de CD30 con su ligando juega un papel en términos de activación, proliferación y diferenciación linfocitaria, pero también de apoptosis, según la intervención de otros receptores o la estirpe celular.¹⁶⁹

Desde el punto de vista de células tumorales, CD30 caracteriza a las células propias de la enfermedad de Hodgkin. Además, las células CD30⁺ aparecen hasta en un 30% de los linfomas T (células de gran tamaño) y hasta en el 15-20% de los linfomas B (centroblastos e inmunoblastos). Dentro de los LCCT, CD30 da nombre a los síndromes linfoproliferativos CD30⁺, y, dentro de ellos, constituye el principal marcador del LACG. Además, encontramos células CD30⁺ en los denominados pseudolinfomas CD30⁺, es decir, procesos inflamatorios-reactivos (pitiriasis liquenoide aguda, toxicodermias, infecciones) y neoplasias no hematológicas (carcinoma embrionario, tumores mesenquimales); estos linfocitos, a diferencia de los tumorales, generalmente son pequeños o medianos, en escaso número y de carácter policlonal.¹⁶⁹

En el estudio ya citado de Jones y colaboradores, la expresión de CD30 en los linfocitos tumorales de muestras de piel de pacientes con LCCT se da en el 29% de los casos (positividad en $\geq 5\%$ de linfocitos), con una mediana de 15% y sin existir diferencia alguna con la expresión de dicho marcador en los linfocitos tumorales de los ganglios linfáticos. Es decir, resulta un antígeno linfocitario más estable en su expresión, menos influido por el microambiente tisular, si tenemos en cuenta distintas localizaciones de infiltración tumoral, a diferencia de lo que ocurre con CD25. Cuando se sobreexpresa CD30 en los linfocitos neoplásicos, esta mayor expresión se asocia con

otros cambios importantes en el fenotipo linfocitario, como la producción de proteínas citotóxicas (perforinas) o de receptores para citoquinas.¹⁶⁵

En la MF en estadios iniciales (mancha, placa) es raro encontrar linfocitos CD30⁺. Sin embargo, en casi la mitad de los casos de MF/SS que sufren transformación a linfoma de células grandes existe presencia clara de células CD30⁺. Este fenómeno de transformación ocurre fundamentalmente en fases avanzadas de MF/SS.^{41,169} En el trabajo de Talpur y colaboradores, que estudia la expresión de CD25 y CD30 en biopsias cutáneas de 113 casos de MF/SS y correlacionan la positividad de estos marcadores con el estadio T, la histología y la respuesta a denileukin-diftitox, la expresión de CD30 en los linfocitos atípicos de MF es significativamente más prevalente en la MF avanzada que en los estadios iniciales.¹⁶⁴

Florell y colaboradores demuestran que la positividad para CD30 es variable entre los casos de MF, y es similar en epidermis y dermis. Aunque, en general, es algo mayor en la MF frente a las dermatosis benignas, no sirve este marcador como elemento discriminatorio.¹⁵⁸

CD54

CD54 o ICAM-1 (*InterCellular Adhesion Molecule-1*) es una molécula de adhesión celular que se encuentra en varios tipos celulares: queratinocitos epidérmicos dañados, células endoteliales, fibroblastos, células de estirpe linfomonocitaria y células de Langerhans. Se trata de una glicoproteína inducible, cuya expresión en estos tipos celulares se ve promovida por citocinas proinflamatorias como TNF- α o IFN- γ . Pertenece, junto a otras moléculas de adhesión como ICAM-3 (CD50, expresado por queratinocitos epidérmicos sanos) y VCAM-1 (*Vascular-Cell Adhesion Molecule-1*, CD106), a la superfamilia de inmunoglobulinas. Sus ligandos son una integrina linfocitaria, la α L β 2 o LFA-1 (*Lymphocyte Function associated Antigen-1*) y Mac-1, expresada en monocitos.^{170,171}

La unión de ambas moléculas (ICAM-1 y LFA-1) es crucial para el normal funcionamiento del sistema inmune. Además, en el endotelio, ICAM-1 está implicado en el reclutamiento y adhesión de leucocitos.^{170,171}

La expresión de ICAM-1 por los queratinocitos epidérmicos se ha descrito en dermatosis inflamatorias benignas como psoriasis¹⁷², dermatitis de contacto, liquen plano, exantemas, urticaria y en neoplasias, como los LCCT.

En este último grupo, parece que existe una correlación entre la expresión de CD54 en los queratinocitos epidérmicos y la presencia de epidermotropismo marcado.¹⁷³ Nickoloff y colaboradores comprueban en muestras cutáneas de un enfermo de SS, con infiltrados de linfocitos atípicos predominantemente dérmicos, que la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos está muy disminuida; los autores lo explican por una disminución en la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos neoplásicos. Existiría una disminución progresiva de la expresión ICAM-1 en los queratinocitos según evoluciona la MF hacia estadios más avanzados; este hecho permitiría que los linfocitos neoplásicos no quedasen confinados a la epidermis y sería más fácil, por tanto, su diseminación hemática, linfática y visceral.¹⁷⁴

CD95

CD95/Fas/Apo-1 es un receptor de superficie de muerte celular. Pertenece a la familia del Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), junto con otras 6 moléculas de igual función. Estructuralmente, como todos los miembros de esta familia, presenta una región citoplasmática (“dominio de muerte”) que unida al receptor de superficie está implicada en la vía de las caspasas cuya activación deriva finalmente en apoptosis celular. [175](#)

CD95 está implicado en una de las 2 vías de citólisis mediada por los linfocitos CD8⁺: se une a Fas-Ligand en la superficie de estas células citotóxicas. Su presencia en los linfocitos tiene un papel importante en la homeostasis linfocitaria, para inducir la apoptosis del linfocito T cuando éste ya no es necesario.

Parece que en la patogénesis de los LCCT, como en tantas otras neoplasias, juega un papel importante la resistencia de los linfocitos neoplásicos a la apoptosis, y no sólo su proliferación descontrolada. Se ha comprobado que en no pocos casos de LCCT esta resistencia a la apoptosis esta mediada por alteraciones en el CD95/Fas; existiría una señalización defectuosa desde el complejo CD3/TCR que daría lugar a niveles alterados de IL-2, Fas y Fas-Ligand. Aunque la expresión de Fas en los linfocitos cutáneos de LCCT, y en concreto de MF/SS, resulta variable a lo largo de diversos estudios, parece que su pérdida sí está asociada con progresión del linfoma a estadios más avanzados. De hecho, IFN- α e IFN- γ , tratamientos de MF en estadios avanzados, son inductores de Fas en las células tumorales. La resistencia mediada por Fas en aquellos casos con linfocitos Fas⁺ se explica por una mayor presencia de diversas moléculas intracitoplasmáticas promotoras de la apoptosis. Igualmente, la positividad para CD95 es heterogénea en las células tumorales de sangre periférica. [154,155](#)

CD123

CD123 corresponde a la subunidad α del receptor de la IL-3. Se trata de una glicoproteína transmembrana tipo 1 que pertenece a la superfamilia de los receptores de citoquinas. Éstos se caracterizan por presentar en su estructura una región homóloga a la fibronectina tipo III. En concreto, el receptor de la IL-3 es un heterodímero que presenta dos cadenas, α (CD123), responsable de la especificidad de citoquina, y β (CDw131), subunidad que comparten los receptores de citoquinas IL-3, IL-5 y GM-CSF, y que está implicado en la transducción de señales. Es por ello que IL-3, IL-5 y GM-CSF tienen funciones equivalentes cuando actúan sobre células similares.¹⁷⁶

CD123 se expresa de forma constitutiva en los progenitores hematopoyéticos, esto es, las células stem CD34⁺. En ellas, interviene en funciones de proliferación y diferenciación; de hecho, la expresión es distinta según el nivel de diferenciación de estas células, es decir, en las células más primitivas e indiferenciadas la expresión de CD123 es menor que en aquellas más evolucionadas. Igualmente, se expresa en monocitos-macrófagos y polimorfonucleares, donde también ejerce funciones de activación, además de hacerlo en sus precursores y en precursores eritrocitarios y megacariocitos, así como en una subpoblación de linfocitos B, que también coexpresa CD5, y en algunas células endoteliales. Linfocitos T periféricos, células NK, plaquetas y eritrocitos no expresan CD123. Fuera de las células sanguíneas, encontramos CD123 en las células de Leydig testiculares, la placenta y el cerebro.¹⁷⁶

Parece que IFN y TNF estimulan la expresión de CD123.¹⁷⁶

CD123 se emplea en estudios inmunohistoquímicos y de inmunofenotipo de diversas estirpes celulares en el diagnóstico y tratamiento de procesos linfoproliferativos B y leucemia mieloide aguda.¹⁷⁶

FOXP-3

FOXP3 (forkhead box P3) pertenece a la familia de los factores de transcripción y es el marcador más específico de las células T reguladoras (Tregs), descritas en el apartado dedicado a CD25. Su superioridad frente a CD25 radica en que hay células Tregs CD25⁻; igualmente, hay células CD25⁺ (linfocitos T y B, macrófagos) que no son Tregs.¹⁷⁷

Poco se conoce de la expresión de FOXP3 en los LCCT y de hecho existe controversia sobre la presencia de células Tregs y sus marcadores en los LCCT. Parece que las células neoplásicas de LCCT son habitualmente negativas para FOXP3^{167,178} y que la positividad para este marcador en los casos de LCCT proviene de células Tregs reactivas, aunque hay autores que postulan por estudios *in vitro* que los linfocitos T atípicos de MF/SS son realmente células Tregs.¹⁶⁶ FOXP3 sí es un marcador diagnóstico en la leucemia/linfoma de células T del adulto, donde su expresión por las células tumorales sí se encuentra bien establecida.¹⁷⁹

Existen estudios que describen que Tregs pueden tener un papel en el pronóstico de LCCT, ya que su número en el infiltrado tumoral es inversamente proporcional al estadio y la carga tumoral; de hecho, Klemke y colaboradores en 2006¹⁷⁸ obtienen una mayor positividad para FOXP3 en biopsias cutáneas de casos de MF frente a aquellos de SS; también entre sus resultados hay una disminución de linfocitos Tregs en sangre periférica, siendo el primer estudio que describe disminución de estas células en un contexto tumoral. Gjerdrum y colaboradores demuestran por primera vez que una presencia importante de Tregs FOXP3⁺ en el infiltrado tumoral de 86 casos de LCCT (MF y LCCT no especificado) se asocia a una mayor supervivencia; el número de las células Tregs en las muestras de MF en placa resultó mayor que en los casos de MF más avanzada o transformada.¹⁶⁷ En condiciones normales, Tregs suprimen la activación y proliferación de los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺, lo que afecta a la función antitumoral, pero en el caso de LCCT, hay hipótesis que sostienen que Tregs sí son capaces de inhibir la función de las células T neoplásicas.¹⁶⁷

Recientemente, Wada y colaboradores estudian la expresión de FOXP3 en biopsias cutáneas de 20 casos de LCCT (13 MF y 7 SS) y 22 pacientes con dermatosis inflamatorias (espongiótica y liquenoide). Encuentran que la expresión de FOXP3 es en el infiltrado reactivo, no en las células neoplásicas, y fundamentalmente en aquel localizado en dermis, con apenas celularidad positiva en localización epidérmica. Además, en aquellos casos con alta frecuencia de positividad para FOXP3, ésta se acompaña de gran cantidad de células T CD8⁺, probablemente reactivas.¹⁷⁷

Respecto a los estudios que comparan la positividad de FOXP3 en dermatosis inflamatorias frente a LCCT, Fujimura y colaboradores describen por primera vez de forma cuantitativa estas diferencias de expresión: en epidermis, la presencia de células FOXP3 positivas es mayor en psoriasis frente a dermatosis eccematosas, y esta relación se invierte cuando se contemplan las positividades en el infiltrado dérmico. Frente a estas dermatosis inflamatorias, los casos de MF presentan mayor positividad para FOXP3 en el infiltrado dérmico y similar a los casos de psoriasis al estudiar las células epidérmicas.¹⁸⁰ Otros autores encuentran menos positividades para FOXP3 en los infiltrados cutáneos de LCCT frente a dermatosis inflamatorias o pre-linfomatosas.¹⁸¹ En este último grupo, Wada y colaboradores encuentran una menor expresión epidérmica de células FOXP3 en LCCT al comparar con dermatosis liquenoides y eccematosas.¹⁷⁷

TIA-1

TIA-1 (*T-cell restricted intracellular antigen*) forma parte de los gránulos intracitoplasmáticos que caracterizan a las células citotóxicas (fundamentalmente linfocitos CD8⁺ pero también linfocitos CD4⁺ y células NK). Su secreción por parte de estas células, junto con otras moléculas como perforinas, granzima B o la expresión de Fas-Ligand (Fas-L), forma parte de una de las vías de lisis celular, función principal de las células citotóxicas. TIA-1 se expresa en los linfocitos citotóxicos activados y en reposo, mientras que las otras proteínas citotóxicas - perforinas, granzimas- lo hacen sólo en las células activadas. Es muy rara su expresión fuera de los linfocitos CD8⁺. ¹⁶¹

En el trabajo de Vermeer y colaboradores¹⁶¹, se demuestra que entre un 60-80% de las células CD8⁺ de infiltrados cutáneos de MF (indistintamente de origen en placa o tumor) expresan TIA-1, mientras que granzima B o Fas-L alcanzan una menor proporción (25% y 50%, respectivamente).

En un trabajo anterior de estos mismos autores, ¹⁸² se estudia la expresión de TIA-1 en 74 muestras cutáneas de 54 pacientes con MF. Este es el primer estudio que demuestra la presencia de estas moléculas citotóxicas en algunas células neoplásicas de MF. La expresión de TIA-1 en más del 10% de infiltrado neoplásico se obtuvo hasta en el 45% de todas las biopsias y es mayor en las muestras de pacientes con estadio T3N0M0 al diagnóstico comparado con aquellos T2N0M0, y sobre todo en aquellos casos con tumores cutáneos con transformación hacia célula grande en la histología. Sin embargo, esta clara asociación con mayor estadio, no se correlacionó con un peor pronóstico como se podría pensar *a priori*: no existe diferencia en términos de progresión ni diferentes hallazgos clínicos entre los pacientes T2 TIA-1⁺ y sus homólogos TIA-1⁻.

TCR-βF1

TCR o Receptor de la Célula T se expresa en el 95% de los linfocitos T maduros y es equivalente a las inmunoglobulinas de superficie que actúan como receptores antigénicos en las células B. Es un receptor de superficie compuesto de 2 cadenas polipeptídicas glicosiladas unidas por dos puentes disulfuro, α y β , de 49 y 43 kDa, respectivamente. Cada cadena está codificada por distintos genes en distintas cromosomas, concretamente los cromosomas 14 y 7. TCR α/β siempre se expresa asociado al antígeno transmembrana CD3. Además de los genes TCR- α y TCR- β , existen también los genes TCR- γ y TCR- δ , que codifican las cadenas γ y δ del receptor de superficie TCR γ/δ . Éste se expresa igualmente junto con CD3 y aparece en una pequeña proporción de linfocitos T maduros (aproximadamente el 2-5%) que no expresan TCR α/β y, además, también se detecta en un pequeño número de neoplasias linfoblásticas. Los linfocitos portadores de este receptor alternativo parecen más involucrados en actividades citotóxicas. [156](#)

TCL-1

Los genes de TCL-1 (*T-cell lymphoma breakpoint-1*) y TCL-1/MTCP-1 like (*Mature T-cell Proliferation-1* o TCL-1b) se encuentran en el brazo corto del cromosoma 14 y están implicados en la patogénesis de leucemias y linfomas T y B. TCL-1 se expresa de forma constitutiva en los linfocitos B y T en desarrollo; en el primer caso, de forma muy intensa por una parte de los linfocitos B del manto, y en menor medida, por las células B centrofoliculares. Es un marcador de neoplasia B (linfoma linfoblástico, leucemia linfática crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma Burkitt, linfoma difuso de células B grandes y LCCB -en el 55% de los casos-) y, además, se expresa en el 90% de los casos de leucemia prolinfocítica T. TCL-1 es negativo en los linfomas de células B más maduras (linfoma B de la zona marginal, mieloma múltiple/plasmocitoma extramedular), la MF, el LACG CD30⁺ y la enfermedad de Hodgkin.¹⁸³

Bcl-2

La familia de genes Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) engloba diversos genes que codifican proteínas cuyo fin último es la apoptosis o la supervivencia celular. Esta familia estructuralmente se divide en 3 subclases: subfamilia bcl-2, antiapoptóticos (bcl-2, bcl-x, mcl-1), subfamilia Bax, pro-apoptóticos (Bax, Bak), y subfamilia BH3, pro-apoptótico (BID). Concretamente el gen *BCL2* codifica una proteína de membrana mitocondrial, bcl-2, capaz de bloquear la apoptosis inducida por determinados agentes citotóxicos y perpetuar, por lo tanto, la vida celular. El equilibrio entre las proteínas bcl-2/bax es fundamental para el control de la apoptosis celular. [184,185](#)

En las neoplasias T y B existe generalmente una sobreexpresión de bcl-2; de hecho en los linfomas B no Hodgkin su expresión se ha asociado con un peor pronóstico. Este incremento en la expresión de bcl-2 puede ser secundario a la traslocación 14:18 (linfomas ganglionares foliculares) donde en 1985 se identificó el gen Bcl-2 que da nombre a la familia; también puede originarse por otros mecanismos (trisomía 18 en el LCCB). Además, bcl-2 es diana de IL-7 e IL-15, que favorecen la supervivencia celular de las células neoplásicas T. [184-187](#)

En los LCCT, los estudios sobre bcl-2 son escasos. A pesar de lo comentado previamente para otras neoplasias, Mao y colaboradores encuentran menor expresión del gen *BCL2* hasta en el 40% de una serie de muestras de DNA de pacientes y líneas celulares de MF/SS, y secundariamente, una baja expresión de su proteína. [187](#) En el estudio de Weshahy y colaboradores sobre la expresión de bcl-2 en 15 casos de MF, estos encuentran positividad en el 53% de los casos. [188](#)

Por otro lado, uno de los factores que intervienen en el equilibrio bcl-2/bax es STAT-3; su activación inclina la balanza a favor de bcl-2 y, por ello, disminuye la apoptosis celular. Se conoce que las células neoplásicas en los LCCT, incluyendo MF, tienen activada la molécula STAT-3 de forma constitutiva, lo que explicaría el fenómeno anti-apoptótico que promueve la progresión celular. [189,190](#)

p16

p16 o p16^{INK4a} (inhibidor 4A de kinasa dependiente de ciclina-D) es una proteína que juega un importante papel en el ciclo celular y tiene una labor de supresión tumoral. Está codificada por el gen p16 (locus INK4) que se encuentra en el cromosoma 9p21. Esta región génica codifica las proteínas supresoras tumorales p16^{INK4a}, p15^{INK4b} y p14^{ARF}; p16 y p14 intervienen en el mantenimiento de las vías supresoras de tumores de la proteína del Retinoblastoma (Rb) y p53, respectivamente, mientras que p15 media en las señales inhibitorias extracelulares de crecimiento celular. p16 es una proteína nuclear de 18.1 kDa que bloquea el ciclo celular en G1/S, al unirse e inactivar las kinasas dependientes de ciclina-D 4 y 6. Estas kinasas fosforilan e inactivan Rb, con lo que activan el ciclo en G1 y estimulan la expresión de genes promotores de la progresión del ciclo celular.¹⁹¹⁻¹⁹³

Como se deduce fácilmente de todo lo anterior, las alteraciones en la región cromosómica 9p21 son las alteraciones más frecuentes observadas en la patogénesis tumoral en el ser humano y, de hecho, la inactivación de p16 aparece en el melanoma maligno familiar, el cáncer de páncreas y las neoplasias linfoides. La inactivación de estos genes se produce por diversos mecanismos (delección, mutación, metilación) y desencadena diferentes estirpes tumorales (los anteriormente citados son los característicos de las neoplasias linfoides).¹⁹¹

Se ha descrito una menor expresión de p16 en muestras de MF, así como un elevado porcentaje de casos donde aparece inactiva y que coincide con pacientes con MF transformada. En el trabajo de Navas y colaboradores, se estudia la presencia de alteraciones en el gen de p16 en muestras cutáneas de una serie de 11 casos de MF agresiva y otra serie de 39 casos de MF estable. Concluyen que las alteraciones génicas de p16 son más frecuentes que las de p15 o p14 y que la inactivación de este gen (en forma de metilación) es más prevalente en las lesiones tumorales de MF agresiva que en las lesiones de MF estable, sobre todo si estas últimas son placas.¹⁹¹ Scarisbrick y colaboradores estudian estos genes en 76 casos de MF/SS y encuentran alteraciones en el gen 9p21 en 63% de los pacientes, y en el gen p16 en particular en el 45% de los casos, con una distribución similar entre pacientes con MF y con SS, y sin diferencias

en los distintos estadios de la enfermedad. La anomalía génica más frecuente fue la metilación (55% de los casos). Secundariamente la expresión de la proteína p16 también se vio afectada, hasta en el 59% de los pacientes que presentaban alteraciones genéticas. Los autores concluyen que es probable que la inactivación de p16 sea un hecho temprano en la patogénesis de la MF/SS.¹⁹²

Ki-67

Ki-67 (MIB-1) es una proteína reguladora del ciclo celular, concretamente un marcador de proliferación celular, que se negativiza cuando la célula entra en reposo. Se trata de una proteína nuclear que contiene diversos locus de fosforilación para quinasas. Sus funciones aún no están totalmente aclaradas; parece que interviene en la organización y mantenimiento de la estructura del DNA y en la síntesis de ribosomas durante la mitosis. Se expresa de forma importante en patología inflamatoria y tumoral; por este motivo no es útil para discriminar entre fases iniciales de MF y dermatosis inflamatorias crónicas, como han demostrado recientemente algunos estudios.¹⁵⁸ Es un claro indicador pronóstico estudiado en multitud de linfomas, aunque se sabe poco de su papel en la progresión de los pacientes con MF/SS.^{194,195}

Nickoloff y colaboradores en 1990, estudian la expresión de Ki-67 en 4 biopsias cutáneas de 2 pacientes con SS y en otras 14 de 13 casos de MF fase mancha/placa. Encuentran que en estas biopsias, sólo las células T epidérmicas son positivas para dicho marcador, en comparación con las que se localizan en dermis, que están, por lo tanto, en fase de reposo. Esta positividad en las células T epidérmicas se da en el 83% de los casos de MF.¹⁹⁶ Sin embargo, Florell y colaboradores encuentran mayor expresión de Ki-67 en el “compartimento” dérmico que en los linfocitos epidérmicos, aunque concluyen que la expresión de este antígeno en MF es bastante variable de una muestra a otra; Edinger y colaboradores encuentran la expresión de Ki-67 similar en ambos compartimentos.^{158,194} En este sentido una limitación del estudio de Ki-67 en epidermis puede ser la dificultad para diferenciar si la positividad proviene de linfocitos o de queratinocitos, ya que hasta el 8% de los queratinocitos basales pueden mostrar positividad para este marcador en condiciones normales.

Está descrita la relación entre la expresión de Ki-67 y el tipo de lesión en MF/SS: una expresión en más del 10% de los linfocitos del infiltrado se observa en un 5% de pacientes con lesiones tipo patch/ placas finas, un 38% en casos de placas gruesas y en el 100% de los tumores.¹⁹⁷

En esta línea, Gambichler y colaboradores confirman en 29 pacientes con MF que la expresión de Ki-67 es significativamente mayor en el caso de la MF avanzada en comparación con la MF en estadios precoces, por lo que resulta útil como indicador pronóstico. [195](#)

IκBα

IκBα pertenece a la familia IκB de proteínas inhibidoras, que incluye además IκBβ, IκBγ e IκBε. Son proteínas relacionadas con la familia del factor nuclear NF-κB, factores de transcripción que intervienen en la regulación de genes necesarios para la apoptosis y diferenciación celular, los procesos inflamatorios y el cambio de clase de inmunoglobulina durante la respuesta inmune. Inicialmente NF-κB se describió como un elemento nuclear presente de forma constitutiva en los linfocitos B y determinante en la expresión del gen de la cadena ligera κ; posteriormente se comprobó que se encuentran en el citoplasma de la mayoría de las células, aunque en éstas de forma transitoria.¹⁹⁸

Habitualmente, NF-κB está en forma latente localizado en el citoplasma celular unido a estas proteínas inhibitorias IκB. Cuando la célula es estimulada por diversos agentes (TNF-α, IL-1, endotoxinas, radiación...) la proteína IκB se fosforila y libera a NF-κB que, liberado, se activa. La proteína IκB es degradada rápidamente por los proteosomas. NF-κB activado viaja al núcleo celular para ejercer su función sobre los genes que correspondan, esto es, aquellos que expresan moléculas de adhesión, proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad y citoquinas como IL-2, IL-6, TNF-α, TGF-β o IFN-β. NF-κB, además, induce la transcripción de los genes que codifican IκB, con lo que promueve su secuestro en el citoplasma, y, por lo tanto, este feedback negativo contribuye a su regulación.¹⁹⁸

NF-κB se ha relacionado con la proliferación, progresión y la resistencia a la apoptosis de determinadas neoplasias, incluidas algunas líneas celulares linfoides, como líneas de células de linfomas B y T, de mieloma múltiple y de linfoma de Hodgkin. Izban y colaboradores describen por primera vez la expresión constitutiva de NF-κB en muestras (piel y ganglio) de enfermos de MF.¹⁹⁸ La literatura acerca de IκBα en los LCCT es prácticamente nula.

ZAP-70

ZAP-70 o *zeta-associated proteín-70* es una proteína tirosin-kinasa, perteneciente a la familia Syk, de 70 kDa de peso molecular, asociada a la cadena ζ (Z) del receptor CD3. Se expresa de forma constitutiva en los linfocitos T, las células NK y los precursores de linfocitos B. Tiene un papel importante en el inicio de la cascada de señales de la célula T, la activación de las células NK y en el paso de células pro-B a pre-B. [199,200](#)

Admirand y colaboradores realizan estudios inmunohistoquímicos en diversas muestras tumorales (aspirados y biopsias de médula ósea, ganglios) para detectar ZAP-70 en 341 casos de linfomas no Hodgkin y Hodgkin. Encuentran una positividad para dicho marcador en el 75% de los casos de MF estudiados. Estos autores abogan por la utilidad de la negatividad de ZAP-70 en el diagnóstico del inmunofenotipo aberrante T asociado a linfomas, al expresarse de forma constitutiva en toda la población T normal. [199](#)

Como dato a añadir para este marcador, se sabe que la positividad para ZAP-70 es un factor independiente de mal pronóstico en los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), ya que se asocia con mayor estadio de la enfermedad, con infiltración difusa de la médula ósea, y con niveles séricos aumentados de LDH y β 2-microglobulina. Es capaz, por tanto, de seleccionar a un grupo de pacientes de peor pronóstico por relacionarse con un menor tiempo hasta progresión y una menor supervivencia global. [200](#)

MAL

El gen MAL (*Myelin And Lymphocyte*) fue clonado en 1987 por un investigador español, Miguel A. Alonso, del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, dentro de una investigación sobre nuevos genes expresados de forma selectiva durante la formación de linfocitos T. Este gen, que se encuentra en el cromosoma 2, codifica una proteína de 17 kDa que se caracteriza por ser muy hidrófoba; por ello se considera dentro de un grupo heterogéneo de proteínas solubles en los disolventes orgánicos que se utilizan para la extracción de los lípidos celulares y que se denominan proteolípidos.²⁰¹

Los microdominios GEM o microdominios de membrana enriquecidos con glicolípidos, son estructuras en las membranas celulares de los linfocitos T (también en células formadoras de mielina y células epiteliales renales y tiroideas) donde se anclan diversas proteínas que intervienen en recoger estímulos extracelulares (aquellas que se orientan hacia la parte externa de la membrana celular) y otras proteínas (orientadas hacia el citosol) que ponen en marcha la maquinaria citosólica necesaria para la endocitosis de moléculas y la transmisión de señales. Parece que la proteína MAL se encuentra incluida en el interior del microdominio y sirve de puente a estos dos tipos de proteínas.²⁰¹

Aunque el hallazgo del gen MAL se realizó en células T en desarrollo y en sangre periférica, también se ha observado su expresión en células tímicas, tiroideas, renales e incluso cerebrales. En un artículo se describe en células B, aunque los autores consideran esta expresión como aberrante.²⁰² Es un gen supresor tumoral.²⁰³

STAT1

La familia de proteínas STAT (*Signal transducer and Activator of Transcription*) se encuentra implicada en la transmisión de señales de la mayoría de receptores de citoquinas y factores de crecimiento celular.^{189 190} Está formada por las proteínas STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6.

Se trata de factores de transcripción citoplasmáticos, latentes, que tienen que activarse para viajar al núcleo. Se fosforilan por las Jak (*Janus kinase*), se dimerizan tras fosforilarse y entonces se activan. Las proteínas Jak a su vez han sido activadas por citoquinas. Existen 4 tipos de tirosin- kinasas Jak: Jak 1-3 y Tyk2, asociadas a las regiones citoplásmicas de varios receptores de membrana de citoquinas. En el núcleo, los dímeros STAT se unen a regiones del DNA, concretamente a genes promotores de citoquinas, activando la transcripción de los mismos. Estudios recientes también describen dímeros STAT no fosforilados en el citoplasma celular, sin que exista estimulación previa por citoquinas. Estos viajan entre el citoplasma y el núcleo celular, pero sólo aquellos que posteriormente se fosforilan tiene la capacidad de quedarse en el núcleo y promover la transcripción de genes. Para ejecutar la transcripción de estos genes es necesario que la cromatina nuclear esté previamente modificada por enzimas cuya función sea la deacetilación/acetilación de histonas. Concretamente, la promoción de la transcripción por parte de STAT1, STAT2 y STAT5 inducida por citoquinas como el IFN- α , el IFN- γ o la IL2 requiere de la presencia de histonas deacetilasas (HDAC) y su tratamiento de la cromatina. Paralelamente, también existe una regulación negativa de las proteínas STAT, a nivel citoplásmico y nuclear, con fosfatasa y proteínas inhibidoras.²⁰⁴

Una activación alterada de las proteínas STAT conlleva un incremento de la angiogénesis y una mayor supervivencia de las células tumorales. La alteración de la vía Jak/STAT es un hecho conocido de varias neoplasias hematológicas.

Concretamente, STAT1 es un elemento esencial en la señalización de la vía del IFN- α . Está implicado en la regulación de la función de los macrófagos e interviene en la función antitumoral del sistema inmune.²⁰⁵

STAT3

STAT3 tiene como función la regulación de genes implicados en el ciclo celular, la diferenciación celular y la apoptosis; de hecho, STAT3 es necesario para la inducción de la expresión de bcl-2 en las células pre-B. Su déficit es incompatible con la vida.¹⁹⁰ Está asociado a la kinasa Jak3 de forma invariable.

Parece que una alteración en la regulación de STAT3 y STAT 5 tiene que ver con la supervivencia de las células tumorales en los LCCT, aunque la sobreexpresión de STAT5, a diferencia de la de STAT3, no juega un papel patogénico fundamental en aquellos LCCT de bajo grado.^{168,189,190}

En individuos sanos, la activación de STAT3 es transitoria y está regulada en varios puntos. Característicamente, los linfocitos atípicos de la MF presentan una fosforilación constitutiva de STAT3; esto aparece incluso en aquellos linfocitos de lesiones muy incipientes de enfermedad (*patch* y *placa*).^{189,190} Estudios más recientes indican que es un hallazgo propio de los linfocitos atípicos dérmico de lesiones tumorales, donde la tinción nuclear de STAT3 es muy intensa en comparación con una positividad menos marcada en lesiones tipo *patch* y *placa*, y que incluso los linfocitos atípico intradérmicos de los microabcesos de Pautrier pueden ser negativos.²⁰⁶ La fosforilación de STAT3 genera una activación permanente de la vía STAT, que funciona independientemente del control que puedan ejercer determinados factores de crecimiento y citoquinas, como IFN- α . Además se produce una apoptosis defectuosa de estas células tumorales, fundamentalmente por un desbalance celular de elementos anti- y pro-apoptóticos, es decir, un desequilibrio del binomio bcl-2/bax a favor del primero. Los mecanismos que intervienen en esta activación constitutiva de STAT3 en las células MF se desconocen.^{16,189,190}

STAT4

Se ha descrito una menor expresión de la proteína STAT4 en los linfocitos atípicos de sangre periférica de enfermos de SS; ésta es paralela a la pérdida de la respuesta Th1 de estas células en beneficio de la respuesta Th2. La respuesta Th1 se caracteriza por la producción de citoquinas como IL-12 o IFN- γ , y la IL-12 es imprescindible en la diferenciación de las células Th1. IL-12 favorece, entre otras, la fosforilación y activación de STAT4 en las células normales. En los linfocitos atípicos del SS, la menor producción de IL-12 hace caer la respuesta Th1 y la actuación de STAT4. Showe y colaboradores describieron este fenómeno en 1999 y fue la primera publicación que relacionaba alteraciones en la regulación de la proteína STAT4 con una enfermedad (en este caso SS); los autores postulan que esta alteración de STAT4 puede tener que ver con la patogenia y/o la progresión de SS.²⁰⁷ Posteriormente, van Doorn y colaboradores encuentran una menor expresión del gen de STAT4 en linfocitos de sangre periférica de enfermos de SS al compararlos con sujetos sanos y con eritrodermias de origen benigno.

[208](#)

4 HIPÓTESIS

La expresión de determinadas proteínas en las células de lesiones cutáneas de pacientes con MF/SS es capaz de predecir el pronóstico y/o la respuesta al tratamiento inicial en este tipo de pacientes.

5 OBJETIVOS

5.1 PRINCIPAL

1. Determinar marcadores inmunohistoquímicos predictores de pronóstico y respuesta a primer tratamiento en una serie de pacientes con MF/SS.
2. Esbozar modelos predictivos basados en estos marcadores.

5.2 SECUNDARIOS

1. Describir las características clínico-evolutivas de esta serie de pacientes.
2. Describir los tratamientos iniciales empleados en este tipo de pacientes.
3. Describir la respuesta tipo RC a este primer tratamiento establecido tras el diagnóstico.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Este trabajo es un estudio de cohortes históricas, es decir, el estudio de una cohorte de pacientes de MF/SS con recogida retrospectiva de datos clínicos y muestras histológicas cutáneas para análisis de progresión y respuesta a tratamiento.

6.2 SUJETOS DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se consideraron todos los pacientes con diagnóstico de MF / SS, según criterios clínicos e histológicos generalmente aceptados⁶, incluidos en la base de datos informatizada de la Unidad de Linfomas del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (Dr. Pablo L. Ortiz) desde el año 1976 hasta Mayo del 2007, es decir, un total de 270 pacientes. Estos pacientes provenían en su mayor parte del Área Sanitaria 11 del IMSALUD de Madrid, aunque algunos de ellos eran de otras áreas o de fuera de la provincia.

Se consideraron aquellos pacientes con Síndrome de Sézary según los hallazgos clínicos habituales (eritrodermia, adenopatías palpables) y presencia de células de Sézary en piel o ganglio o sangre, y al menos uno de los criterios analíticos considerados por la ISCL⁶, es decir,

- a. Células de Sézary en sangre ≥ 1000 células / mm³.
- b. Alteraciones inmunofenotípicas (CD4/CD8 >10 ; pérdida antigénica T CD2, CD3, CD4, CD5).
- c. Clon T en sangre periférica.

De estos 270 con diagnóstico de MF/SS pacientes se seleccionaron 91 casos según los siguientes criterios:

- Pacientes con un seguimiento adecuado de su enfermedad. Un 67% de estos pacientes fueron seguidos en dicho Servicio durante 8 años o más (n=61), mientras que el resto se reparte casi equitativamente entre un seguimiento de 5-8 años (n=16) y menor a 5 años (n=14). Dos pacientes presentaron un seguimiento menor a un año.
- Pacientes cuya primera biopsia de MF fuera adecuada para llevar a cabo estudios inmunohistoquímicos.

6.3 VARIABLES

6.3.1 VARIABLES RESULTADO

PROGRESIÓN

Se consideró progresión si:

- Aparecen en la evolución:
 - Lesiones tumorales (T3).
 - Eritrodermia (T4).
 - Afectación ganglionar específica en adenopatías palpables (N3).
 - Metástasis (M1),

y/o

- Se produce exitus por linfoma.

REMISIÓN COMPLETA (RC)

Se define la RC (Sí/No) en MF/SS como la desaparición completa de todas las lesiones clínicamente objetivables. En este trabajo no se hace distinción entre respuesta parcial (RP) y no respuesta (NR).

6.3.2 VARIABLES DETERMINANTES

CLÍNICAS

Las variables clínicas y su categorización (N=13) se recogen en la tabla 25. Los tratamientos iniciales se desglosan en la tabla 26.

Tabla 25. Variables clínicas

VARIABLES CLÍNICAS	
Sexo (Hombre/ Mujer)	Estadio al diagnóstico (IA, IB, IIA, IIB, III, IVA, IVB)
Edad de comienzo de enfermedad	Cambio en estadio (a T3, T4, N3, M1) (Variable resultado)
Edad de diagnóstico de enfermedad	Exitus por linfoma (Sí/No) (Variable resultado)
Fecha de comienzo de enfermedad (clínico)	Remisión con primer tratamiento (Sí/No) (Variable resultado)
Fecha de diagnóstico de enfermedad	Tratamientos iniciales más frecuentes (tabla 23)
Variante de MF (MFF, reticulosis pagetoide, piel laxa granulomatosa) o SS.	Otros tratamientos iniciales (metotrexate, IFN α +retinoides, IFN α +fotoféresis) Tratamiento con el que alcanza RC

Puntualizaciones sobre las variables clínicas:

- Generalmente, la fecha de la primera biopsia diagnóstica coincide cronológicamente con el momento de diagnóstico clínico, y este binomio es lo que se ha considerado como fecha de diagnóstico de MF / SS. También se ha tenido en cuenta la fecha de inicio de la enfermedad recogida en la historia según datos clínicos.
- El estadio al diagnóstico se define según la Clasificación TNM de 1979. [28](#)

Tabla 26. Tratamientos iniciales para MF/SS más frecuentemente utilizados en nuestra muestra

TRATAMIENTOS INICIALES	
Corticoides tópicos	PUVA+ IFN- α
PUVA	IFN- α
Sol	RDT
Mostaza Nitrogenada	QMT
BCNU	Clorambucil + Prednisona
RePUVA	

RDT: Radioterapia; QMT: quimioterapia.

HISTOLÓGICAS

Las variables histológicas (N=13) y su categorización se recogen en la tabla 27.

Tabla 27. Variables histológicas

VARIABLES HISTOLÓGICAS	
Linfocitos con halo perinuclear (Abundantes / Escasos)	Actividad mitótica (número mitosis/10 CGA): Grado alto: < 5 mitosis / 10 CGA Grado bajo: > 5 mitosis / 10 CGA
Linfocitos en cadena en unión dermo-epidérmica (Presente / Ausente)	Espongiosis (Presente / Ausente)
Epidermotropismo desproporcionado (Presente/ Ausente)	Foliculotropismo (Presente/ Ausente)
Microabcesos de Pautrier (Presente / Ausente)	Afectación perivascular (Presente / Ausente)
Linfocitos atípicos epidermis mayor tamaño que en dermis (Si/No)	Densidad del infiltrado en dermis (Intenso / Leve)
Colágeno “en alambre” en dermis papilar (Presente / Ausente)	Mucinosiis folicular (Presente / Ausente)
Atipia linfocitaria (Grado alto/ grado bajo)	

CGA: campos de gran aumento

INMUNOHISTOQUÍMICAS

Las variables inmunohistoquímicas (N=25) se recogen en la tabla 28. Se consideró la positividad o negatividad para las proteínas testadas (ver Procecimientos).

Tabla 28.-Variables inmunohistoquímicas.

VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS		
CD3	CD54	p16
CD2	CD95	Ki-67
CD4	CD123	Ikba
CD8	FOXP-3	ZAP-70
CD5	TIA-1	MAL
CD7	TCR β F-1	STAT-1
CD25	TCL-1	STAT-3
CD30	Bcl-2	STAT-4

6.4 PROCEDIMIENTOS.

6.4.1 DATOS CLÍNICOS

BASE DE DATOS

Destacan las siguientes características de la base de datos empleada:

- Utiliza el software FileMaker Pro 8.0 v1 (FileMaker Inc®, 2005).
- El acceso a la información que contiene está debidamente asegurado, respetando la confidencialidad de estos datos y de cada paciente. Para ello, sólo se accede mediante una contraseña conocida únicamente por el personal médico autorizado que habitualmente atiende a este tipo de pacientes.
- Almacena datos de cada paciente fundamentalmente de tipo clínico, aunque también de filiación, anatomopatológicos, inmunohistoquímicos y/ o genéticos. Esta información, correctamente fechada y detallada, se distribuye en sucesivos campos que se han creado de acuerdo a las necesidades y los objetivos que se persiguen en la unidad, siempre en beneficio del paciente y de la calidad asistencial (Figura 11).
- Los datos se actualizan en cada visita del paciente.

Figura 11.- Detalle de los campos recogidos en los pacientes con MF/SS (File Maker Pro 8®).

DATOS PERSONALES		VARIANTES MF	
NOMBRE		Iniciales	
Hº GENERAL	TLF		
Fecha de nacimiento	SEXO		1:V. 2:H
ANTECEDENTES PERSONALES			
PROFESION			
EXPOSICION TOXICOS AMBIENTALES			1: SI; 2 NO
EXPOSICION RADIACIONES IONIZANTES			
OTROS TUMORES			
INMUNOSUPRESIÓN			
MEDICACIÓN CONCOMIT. AL DX			
ENFERMEDADES ASOCIADAS			
ANTECEDENTES FAMILIARES			
OTROS TUMORES FAMILIARES			
EVOLUCIÓN CLÍNICA			
Fecha comienzo	EDAD COMIENZO		(y año entre paréntesis)
Fecha diagnóstico	EDAD Dx		
Manchas			
Fecha manchas			fecha hoy
Placas MF			
Fecha placas MF			
Lesiones foliculares			
Fecha lesiones foliculares			
Tumores MF >1cm			
Fecha tumores MF >1cm			TIEMPO HASTA TUMORES
Eritrodermia			TIEMPO HASTA G. CLIN
Fecha eritrodermia			TIEMPO HASTA G AP.
Ganglios palpables			
Fecha ganglios palpables			fecha hoy
Ganglios afectos AP			
Fecha ganglios afectos AP			
Tipo ganglios afectos			
Médula ósea			
Fecha médula ósea			

Se actualizó toda la información correspondiente a estos pacientes a través de:

- Revisión de las historias clínicas.
- Consulta a la intranet del hospital para corroborar datos analíticos, histológicos y, en ocasiones, de filiación.
- Llamadas telefónicas a los pacientes que vivían fuera de Madrid o hacía tiempo que no acudían a revisión.

CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Se cotejaron un 10% de los registros informáticos con las historias clínicas para valorar la fiabilidad de los datos clínicos de la base de datos. La revisión y actualización se llevó a cabo por dos dermatólogos, ya que se contó con la colaboración de la Dra. Isabel Polo Rodríguez, del Servicio de Dermatología de dicho hospital.

SELECCIÓN DE CASOS Y RECOLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS

De los 270 pacientes con MF/SS de la base de datos, inicialmente fueron seleccionados 108 pacientes según los criterios clínicos anteriormente expuestos. De éstos, 17 casos fueron desestimados al revisar las muestras histológicas ya que no resultaban aptas para los ulteriores estudios. Finalmente se consideraron como definitivos para el estudio 91 casos.

6.4.2 MUESTRAS HISTOLÓGICAS

SELECCIÓN DE MUESTRAS HISTOLÓGICAS CUTÁNEAS

Se recuperaron las muestras histológicas de los pacientes seleccionados. Estas se encontraban incluidas en parafina y archivadas en el Departamento de Anatomía Patológica del H.U. 12 de Octubre.

Se seleccionó una muestra por paciente, específicamente la primera biopsia diagnóstica de la enfermedad, siempre que se dispusiera de suficiente material para llevar a cabo el estudio. Las biopsias seleccionadas fueron revisadas por la Dra. Yolanda Rodríguez Gil y el Dr. José Luis Rodríguez Peralto, miembros del Departamento de Anatomía Patológica del H.U. 12 de Octubre, valorando y confirmando en ellas los criterios diagnósticos validados de MF/SS.

ELABORACIÓN DE MACRO-ARRAYS

Se desmontó el bloque antiguo de parafina y se ordenaron los casos en macroarrays. Cada uno de los macroarrays corresponde a un nuevo bloque de parafina que contiene al menos 20 casos, dos biopsias de control y dos cilindros de tejido amigdalino y ganglionar como control de las reacciones antígeno-anticuerpo.

Se hicieron cortes histológicos y cortes para tinciones inmunohistoquímicas.

ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

El estudio inmunohistoquímico se llevó a cabo en la Unidad de Inmunohistoquímica del CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) y el Departamento de Anatomía Patológica del H. U. 12 de Octubre. Estos estudios se realizaron utilizando los antisueros contra las proteínas seleccionadas (Tabla 29).

Las proteínas se eligieron en función de que:

- Se dispusiese de un anticuerpo monoclonal que funcionase en parafina.
- Fueran proteínas del inmunofenotipo propio de linfocitos normales, con importancia en su biología o proteínas propias del infiltrado tumoral.
- Su papel en estudios previos de nuestro grupo y en base a una meticulosa búsqueda en la literatura.

En el estudio inmunohistoquímico se valoró el porcentaje de células positivas y la intensidad de la tinción (considerando para este parámetro el control interno de los linfocitos no neoplásicos presentes en la muestra). Combinando estos dos puntos, inicialmente se estimaron tres categorías (en función del significado biológico y la bibliografía):

- “0”: Negativo (células positivas son $\leq 5\%$ del total de células neoplásicas).
- “1”: Positivo débil (células positivas entre 5-30% de células neoplásicas).
- “2”: Positivo intenso (células positivas $>30\%$ de células neoplásicas).

Posteriormente, para el análisis estadístico se agruparon los resultados en dos categorías con el fin de aumentar la potencia estadística.

Se estudiaron los marcadores linfocitos epidérmicos y dérmicos.

Por otra parte, según la localización de la proteína en el linfocito (en el caso de los STAT) se consideró la positividad nuclear y citoplasmática.

Tabla 29.- Antisueros utilizados en el estudio inmunohistoquímico.

ANTISUERO	DILUCIÓN	MARCA
CD3	1:200	Dako®
CD2	1:300	Novocastra®
CD4	1:3	Master diagnostica®
CD8	1:25	Dako®
CD5	1:200	Novocastra®
CD7	1:25	Novocastra®
CD25	1:125	Novocastra®
CD30	1:01	CNIO®
CD54	1:25	Novocastra®
CD95	1:50	Novocastra®
CD123	1:25	Ebioscience (clon 6H6)
FOXP-3	1:1	CNIO®
TIA-1	1:2	Master diagnostica®
TCRBF-1	1:50	Endogen®
TCL-1	1:100	Cell-Signaling®
Bcl-2	1:25	Dako®
p16	1:200	Santa cruz®
Ki-67	1:100	Dako®
Ikba	1:500	Cell signaling®
ZAP-70	1:50	Lab vision. Thermo Fisher®
MAL	1:500	Miguel A Alonso®
STAT-1	1:25	Santa Cruz®
STAT-3	1:250	Santa Cruz®
STAT-4	1:50	Santa Cruz®

6.4.3 INTEGRACIÓN DE LOS DATOS

Junto con la Dra. Y. Rodríguez Gil (Departamento de Anatomía Patológica), se realizó la integración de los datos clínico-histológicos-inmunohistoquímicos para el posterior análisis estadístico. Éste corrió a cargo de la Dra. Marina Pollán, de la Unidad de Epidemiología del Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III).

6.4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Comprende parámetros de tendencia central (media, mediana...) y parámetros de dispersión (desviación típica, desviación Standard...).

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

-
- Estimación de asociaciones:
-

Se estudiaron asociaciones univariantes y bivariantes entre los resultados (variables) de los estudios clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos y las variables resultado mencionadas previamente, midiendo la significación estadística (p), la magnitud de la asociación (en forma de odds ratio) y la precisión de la asociación (intervalo de confianza). Es decir, se llevó a cabo:

- Análisis de progresión de la enfermedad: se consideró desde la fecha de inicio de la enfermedad a la fecha de progresión según el caso (paso a T3, T4, N3 o M1 o exitus por linfoma). Este análisis, que tiene en cuenta el tiempo, se ha realizado con el modelo de regresión de Cox, utilizado de forma univariante, empleando el test de Wald para obtener la significación estadística.
- Análisis de remisión completa con primer tratamiento: no se ha tenido en cuenta el tiempo. Se ha realizado con un modelo de regresión logística y, de nuevo, para la significación estadística se ha realizado el test de Wald.

El programa estadístico empleado ha sido el STATA, versión 10.

- Elaboración de modelos pronósticos

Se realizó un análisis combinado y bivalente con las variables destadas en el análisis de estimación de asociaciones para la aproximación a modelos predictivos pronósticos.

7 RESULTADOS

Los resultados en este trabajo se desglosan en 3 apartados:

- Estadística descriptiva.
- Análisis de la progresión.
- Análisis de la remisión completa con el primer tratamiento.

En todas las tablas de resultados estadísticos se representa en color rojo la asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) y en color azul una asociación muy llamativa, próxima a la significación estadística.

7.1 DESCRIPCION DE LA MUESTRA

7.1.1 VARIABLES CLÍNICAS

Las características clínicas de la muestra más importantes para nuestro estudio se recogen en la Tabla 30 y se detallan posteriormente en los apartados correspondientes. Éstas se han distribuidos por estadios.

Tabla 30.- Resultados de variables clínicas destacadas. Distribución por estadios al diagnóstico.

Variable	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB	Total / (%)
Nº Pacientes	28	31	8	8	7	7	2	91
Progresión	3	6	4	2	2	3	2	22 (24.2%)
Muerte por linfoma	1	1	0	1	0	3	2	8 (8.8%)
Muerte otras causas	3	3	1	0	2	0	0	9 (9.8%)
RC 1er tratamiento	18	11	2	2	3	0	0	36 (40%)

SEXO Y EDAD DE COMIENZO / DIAGNÓSTICO.

La muestra de 91 casos está compuesta por pacientes de raza caucásica españoles, en concreto, 50 hombres (55% de la muestra) y 41 mujeres (45%). Es decir, una prevalencia masculina de 1.2:1.

El retraso medio hasta el diagnóstico fue de 6.5 años. Los tiempos hasta diagnóstico comprenden desde escasos meses (menos de 1 año) hasta 34 años, como valor máximo en nuestra muestra. Los 4 casos donde el retraso hasta el diagnóstico fue 30 años o mayor, se presentaron al diagnóstico como estadios iniciales de MF.

La edad media de comienzo de la enfermedad se situó en 45.8 años (oscilando entre 10 y 91 años), mientras que la media de edad de diagnóstico de MF/SS es de 52.3 (edades entre 12 y 91).

En nuestra serie, siete pacientes (7.7% de la muestra) tenían menos de 20 años en el momento del inicio de los síntomas (media 16.3 años, con un rango de edades entre los 10 y los 19 años). El tiempo medio hasta diagnóstico fue 1 año menos que si consideramos todas las edades, es decir, 5.7 años, oscilando entre los 2 y los 14 años.

Todos estos pacientes más jóvenes se encontraban en estadios iniciales al diagnóstico: tres casos en IA, dos en IB y los 2 restantes en IIA.

De estos pacientes menores de 20 años, dos se encontraban en edad pediátrica cuando comenzaron las lesiones cutáneas (10 y 14 años), y fueron diagnosticados con 12 y 14 años, respectivamente. Ambos se estadiaron como IA en el momento del diagnóstico.

VARIANTES DE MF

De los 91 casos, 84 casos (92% de la muestra) correspondieron a pacientes con MF clásica y 7 casos fueron diagnosticados de SS (8%).

-
-
- MF clásica: características clínicas.
-
-

Dentro de los pacientes con MF clásica, ningún caso fue declarado en su momento claramente como MFF, aunque en algunas de las primeras biopsias diagnósticas, y sobre

todo en una de ellos, la presencia de mucina y la afectación folicular de células atípicas fue llamativa, por lo que realmente se trataría de una MFF. Se diagnosticó en un estadio Ib y no progresó a lo largo de todo el seguimiento según los criterios de este estudio, aunque temporalmente pasó a IIA, y al final del seguimiento seguía en Ib. No respondió al primer tratamiento pautado (Retinoides orales + Interferon).

En 2 casos las lesiones clínicas se describieron como poiquilodérmicas, y como dishidrosiformes en otro. En dos casos, se trató de una MF con lesión única.

Cuatro de los casos de MF (4.4%) asociaron lesiones de PL. Concretamente 2 de los casos fueron diagnosticados de PL antes del diagnóstico de MF (La PL precedió a la MF en 2 y 6 años, respectivamente), mientras que en otros dos casos el diagnóstico de PL fue posterior al de MF (en un caso en escasamente un año después del diagnóstico de MF y en el otro 5 años).

Por otra parte, diez pacientes (9.1%) presentaron, entre sus antecedentes o en su evolución, una segunda neoplasia. En tres de ellos se trató de un cáncer cutáneo no melanoma. Dos pacientes presentaron neoplasias de origen linfoide extracutáneo (linfoma Hodgkin y Linfoma anaplásico cerebral). Las otras neoplasias fueron: cáncer de pulmón, carcinoma urotelial, cáncer de cavum, y cáncer ginecológico (mama y endometrio en un caso y ovario en otro).

• Síndrome de Sézary

La tabla 31 resume las características de los 7 pacientes con diagnóstico de SS.

El paciente referido como “3”, aunque inicialmente se estadio como T2, en menos de 1 año desde su diagnóstico pasó a T4. Por ello y por la afectación ganglionar específica y la presencia de células de Sézary en número mayor de 1000 células/mm³, se diagnosticó como SS.

Tabla 31.- Casos de Síndrome de Sézary.

CASO	ESTADIO AL DIAGNÓSTICO	RC a 1er TTO	PROGRESION ESTADIO	MUERTE POR LINFOMA
70	III (T4N1B2M0)	Sí	No	No
8	IVa (T4N3B2M0)	No	No	No
85	IVa (T4N3B2M0)	No	No	No
3	IVa (T2N3B2M0)	No	No (Sí a T4)	No
33	III (T4N1B2M0)	No	a IVa (T4N3B2M0)	No
46	III (T4N0B2M0)	No	a IVa (T4N3B2M0)	No
41	IVb (T4N3B2M1)	No	-	Sí

ESTADIO AL DIAGNÓSTICO

Respecto al estadio al diagnóstico, la mayor parte de los pacientes del estudio se encuentran en los llamados estadios precoces de la enfermedad (IA, IB, IIA), concretamente son 67 casos (73.6% de la muestra). En cuanto a los estadios avanzados (IIB, III, IVA y IVB) en ellos se incluyen 24 pacientes, es decir, un 26.4% de la muestra (Tabla 32 y Figuras 12-15).

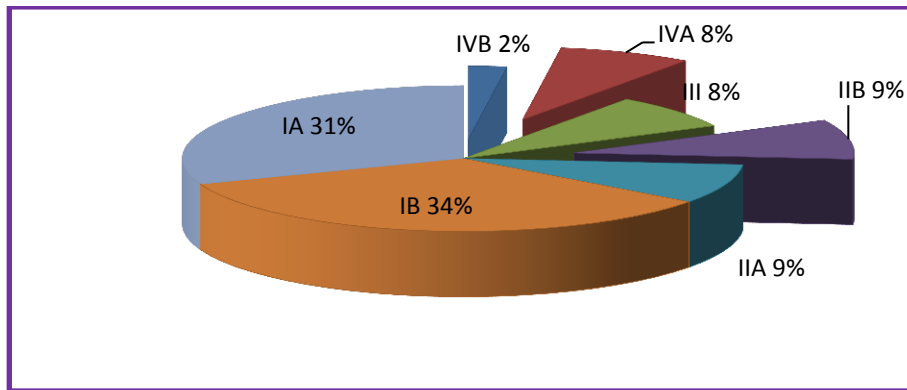
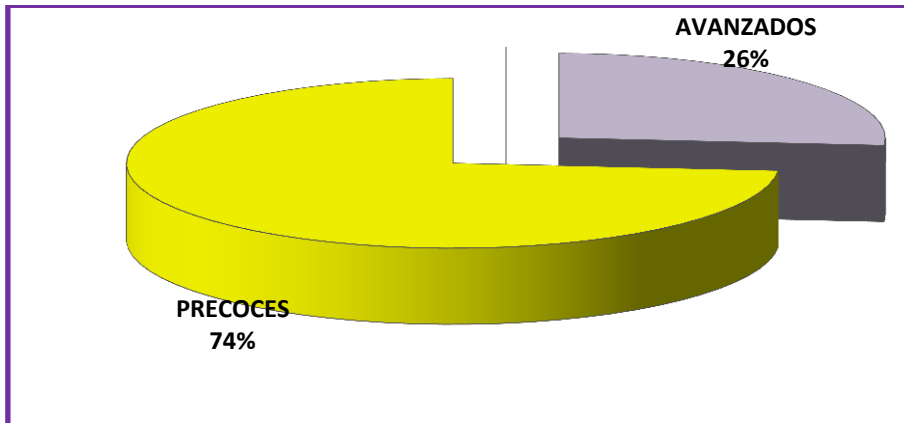
Tabla 32. Número de casos por estadios y porcentaje respecto al total.

ESTADIO	NÚMERO CASOS	% DEL TOTAL (n=91)
IIA	28	30.8%
IB	31	34%
IIA	8	8.8%
IIB	8	8.8%
III	7	7.7%
IVA	7	7.7%
IVB	2	2.2%

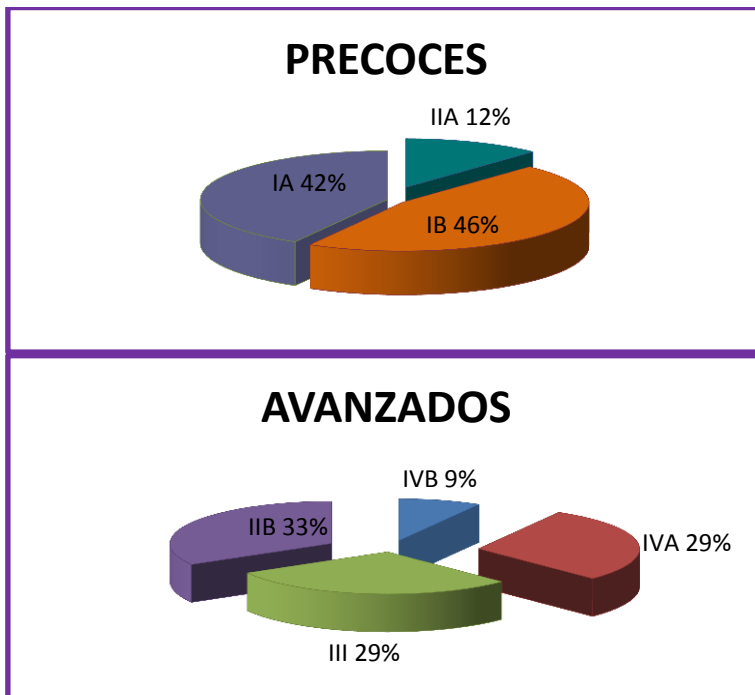
Dentro de los estadios precoces, la mayoría (59 de 67 pacientes, un 88% de los casos en estadios iniciales) son enfermos diagnosticados en estadios IA y IB.

Las características de progresión y respuesta al tratamiento en cada estadio se detallan en los apartados correspondientes.

Figuras 12 y 13. Distribución de la muestra por estadios al diagnóstico.



Figuras 14 y 15. Distribución de la muestra por estadios precoces y avanzados.



7.1.2 VARIABLES HISTOLÓGICAS

DISTRIBUCIÓN POR ESTADIO AL DIAGNÓSTICO

La distribución de las variables histológicas según estadios precoces (IA-IIA) o avanzados (IIB-IVB) se detalla en la tabla 33.

Tabla 33.- Variables histológicas: distribución según estadios.

VARIABLE	CAT	N°	PRECOCES(IA-IIA)		AVANZADOS (IIB-IVB)		p
			N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)	
Linfocitos con halo	Abundantes	73	54 (74.0%)	19 (26.0%)			0.727
	Escasos	12	8 (66.7%)	4 (33.3%)			
Linfocitos en cadena en UDE	Ausentes	53	37 (69.8%)	16 (30.2%)			0.613
	Presentes	30	23 (76.7%)	7 (23.3%)			
Epidermotropismo desproporcionado	Presente	52	38 (73.1%)	14 (26.9%)			1.000
	Ausente	32	23 (71.9%)	9 (28.1%)			
Microabcesos de Pautrier	Presente	53	41 (77.4%)	12 (22.6%)			0.314
	Ausente	32	21 (65.6%)	11 (34.4%)			
Linfocitos epidermis mayor tamaño que en dermis	Sí	59	48 (81.4%)	11 (18.6%)			0.016
	No	26	14 (53.8%)	12 (46.2%)			
Colágeno “en alambre” en dermis papilar	Ausente	62	48 (77.4%)	14 (22.6%)			0.170
	Presente	23	14 (60.9%)	9 (39.1%)			
Atipia linfocitaria	Grado bajo	45	36 (80.0%)	9 (20.0%)			0.146
	Grado alto	40	26 (65.0%)	14 (35.0%)			
Actividad mitótica	Grado bajo	47	39 (83.0%)	8 (17.0%)			0.045
	Grado alto	37	23 (62.2%)	14 (37.8%)			
Espongiosis	Presente	51	38 (74.5%)	13 (25.5%)			0.804
	Ausente	34	24 (70.6%)	10 (29.4%)			
Foliculotropismo	Presente	19	14 (73.7%)	5 (26.3%)			1.000
	Ausente	42	30 (71.4%)	12 (28.6%)			
Afectación perivascular	Leve	66	49 (74.2%)	17 (25.8%)			0.514
	Intenso	14	9 (64.3%)	5 (35.7%)			

CAT: Categoría; UDE: Unión dermo-epidérmica.

Las variables histológicas no se ven afectadas en general por el estadio al diagnóstico en su distribución, salvo en el caso de “Linfocitos de mayor tamaño en epidermis que en dermis” y “Actividad mitótica”. En el primer caso, la aparición de un mayor número de casos con linfocitos atípicos de mayor tamaño en epidermis en

aquellos estadios precoces corresponde a una asociación estadísticamente significativa ($p=0.016$). En el caso del número de mitosis por campo, el hecho de que en estos estadios precoces el índice mitótico sea bajo también es estadísticamente significativo ($p=0.045$).

Fuera de estas variables estudiadas, comentar la presencia de granulomas (MF granulomatosa) en 2 casos.

7.1.3 VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS

DISTRIBUCIÓN POR ESTADIO AL DIAGNÓSTICO

La tabla 34 recoge la distribución de los distintos marcadores inmunohistoquímicos estudiados según los estadios clínicos al diagnóstico.

Tabla 34.- Variables inmunohistoquímicas: distribución según estadios.

VARIABLE	% células +	Nº	PRECOCES (IA-IIA)	AVANZADOS (IIB-IVB)	p
			Nº (%)	Nº (%)	
CD4-e	>30%	34	25 (73.5%)	9 (26.5%)	1.000
	<30%	40	30 (75.0%)	10 (25.0%)	
CD4-d	>30%	59	46 (78.0%)	13 (22.0%)	0.253
	<30%	20	13 (65.0%)	7 (35.0%)	
CD8-e	<30%	65	49 (75.4%)	16 (24.6%)	0.767
	>30%	18	13 (72.2%)	5 (27.8%)	
CD8-d	<30%	56	42 (75.0%)	14 (25.0%)	0.799
	>30%	29	21 (72.4%)	8 (27.6%)	
CD5-e	<30%	41	26 (63.4%)	15 (36.6%)	0.084
	>30%	38	31 (81.6%)	7 (18.4%)	
CD5-d	>30%	57	42 (73.7%)	15 (26.3%)	0.614
	<30%	28	19 (67.9%)	9 (32.1%)	
CD7-e	<30%	73	54 (74.0%)	19 (26.0%)	0.453
	>30%	10	6 (60.0%)	4 (40.0%)	
CD7-d	>30%	25	18 (72.0%)	7 (28.0%)	1.000
	5-30%	39	28 (71.8%)	11 (28.2%)	
	<5%	23	17 (73.9%)	6 (26.1%)	
CD25-d	>30%	76	56 (73.7%)	20 (26.3%)	0.657
	<30%	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)	
CD30-e	<30%	69	49 (71.0%)	20 (29.0%)	0.333
	>30%	15	13 (86.7%)	2 (13.3%)	
CD30-d	<30%	76	56 (73.7%)	20 (26.3%)	1.000
	>30%	11	8 (72.7%)	3 (27.3%)	
CD54-e	<5%	54	40 (74.1%)	14 (25.9%)	1.000
	>5%	23	17 (73.9%)	6 (26.1%)	
CD54-d	<5%	36	26 (72.2%)	10 (27.8%)	0.947
	>5%	33	24 (72.7%)	9 (27.3%)	
CD95	>30%	53	38 (71.7%)	15 (28.3%)	1.000
	<30%	10	7 (70.0%)	3 (30.0%)	
CD123-d	<30%	77	56 (72.7%)	21 (27.3%)	1.000
	>30%	8	6 (75.0%)	2 (25.0%)	
FOXP3-e					

RESULTADOS

	<5%	29	22 (75.9%)	7 (24.1%)	0.899
	5-30%	37	27 (73.0%)	10 (27.0%)	
	>30%	16	11 (68.8%)	5 (31.3%)	
FOXP3-d	<5%	66	49 (74.2%)	17 (25.8%)	0.755
	>5%	16	11 (68.8%)	5 (31.3%)	
TIA1	<5%	55	40 (72.7%)	15 (27.3%)	1.000
	>5%	26	19 (73.1%)	7 (26.9%)	
TCRβF1	>30%	62	47 (75.8%)	15 (24.2%)	0.314
	<30%	13	8 (61.5%)	5 (38.5%)	
BCL2-e	>30%	53	42 (79.2%)	11 (20.8%)	0.129
	<30%	30	19 (63.3%)	11 (36.7%)	
BCL2-d	>30%	74	55 (74.3%)	19 (25.7%)	0.738
	<30%	13	9 (69.2%)	4 (30.8%)	
p16	>30%	61	43 (70.5%)	18 (29.5%)	0.427
	<30%	9	8 (88.9%)	1 (11.1%)	
MAL-e	<30%	53	38 (71.7%)	15 (28.3%)	0.777
	>30%	23	18 (78.3%)	5 (21.7%)	
MAL-d	>30%	40	28 (70.0%)	12 (30.0%)	0.468
	<30%	44	34 (77.3%)	10 (22.7%)	
STAT1-en	<5%	39	28 (71.8%)	11 (28.2%)	0.796
	>5%	39	30 (76.9%)	9 (23.1%)	
STAT1-ec	<5%	36	26 (72.2%)	10 (27.8%)	0.796
	>5%	42	32 (76.2%)	10 (23.8%)	
STAT1-dn	>30%	63	49 (77.8%)	14 (22.2%)	0.270
	<30%	23	15 (65.2%)	8 (34.8%)	
STAT1-dc	>30%	64	48 (75.0%)	16 (25.0%)	0.778
	<30%	21	15 (71.4%)	6 (28.6%)	
STAT3-ec	>30%	34	24 (70.6%)	10 (29.4%)	0.384
	5-30%	20	16 (80.0%)	4 (20.0%)	
	<5%	22	19 (86.4%)	3 (13.6%)	
STAT3-en	<5%	23	19 (82.6%)	4 (17.4%)	0.564
	>5%	53	40 (75.5%)	13 (24.5%)	
STAT3-dc	>30%	72	51 (70.8%)	21 (29.2%)	0.335
	<30%	14	12 (85.7%)	2 (14.3%)	
STAT3-dn	<30%	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	0.026
	>30%	72	57 (79.2%)	15 (20.8%)	
STAT4-en	>30%	63	49 (77.8%)	14 (22.2%)	0.728
	<30%	14	10 (71.4%)	4 (28.6%)	
STAT4-dn	>30%	71	54 (76.1%)	17 (23.9%)	1.000
	<30%	12	9 (75.0%)	3 (25.0%)	

“% células +: porcentaje de células positivas para ese marcador”

“dn”: dermis/ nuclear; “-dc”: dermis/citoplásmico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estadios precoces y avanzados en cuanto a la positividad o negatividad de los marcadores inmunohistoquímicos testados, salvo en el caso de STAT3dn cuando su positividad es de baja intensidad (<30% de la celularidad)

7.2 ANÁLISIS DE LA PROGRESIÓN.

El análisis de la progresión se llevó a cabo en tres grupos de pacientes:

- Todos los casos.
- Todos los casos salvo aquellos incluidos en el estadio de peor pronóstico (IVb).
- Estadios iniciales de la enfermedad (IA-IIA).

7.2.1 PROGRESIÓN Y VARIABLES CLÍNICAS (ESTADIO AL DIAGNÓSTICO)

La distribución de los casos que progresan por estadios, de forma global y desglosada se recoge en la tabla 35.

Tabla 35. Distribución de los casos con progresión por estadio al diagnóstico.

	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB	Total
Nº Pacientes	28	31	7	7	8	8	2	91
PROGRESIÓN GLOBAL	3	6	4	2	2	3	2	22
PROGRESIÓN DESGLOSADA								
-a T3	3	6	3	-	0	-	-	12
-a T4	0	0	1	0	-	-	-	1
-a N3	1	2	0	0	2	-	-	5
-a M1	0	1	0	2	0	0	-	3
-Muerte por linfoma	1	1	0	1	0	3	2	8

PROGRESION GLOBAL SEGÚN ESTADIO

La progresión aparece de forma global en 22 pacientes (24.2% de la muestra).

La Figura 16 refleja el número de pacientes que progresan dentro del total de pacientes de cada estadio. En términos porcentuales, dentro del estadio IA progresan un 10.7% de los casos, en el IB un 19.3%, en el IIA el 50% de los pacientes, en el estadio IIB lo hace el 25% de los pacientes, en el estadio III el 28.6%, en el IVA el 42.8% y en el IVB el 100% de los casos. La Figura 17, expone la evolución de menor a mayor estadio del número de pacientes de la muestra y del porcentaje de pacientes que sufren progresión. Existe una clara tendencia a una mayor progresión según se incrementa el estadio en el que nos encontremos, salvo en el caso del estadio IIA, que rompe esta evolución con una progresión del 50% de sus pacientes, a pesar de encontrarse entre los llamados estadios iniciales de la enfermedad. En términos absolutos, sólo son 4 los casos que progresan en el estadio IIA, pero dentro de los estadios iniciales, es el grupo que cuenta con menor número de pacientes totales (n=8, frente a 28 casos en el estadio IA y 31 pacientes IB).

Figura 26. Diagrama de barras de los pacientes que progresan en cada estadio.

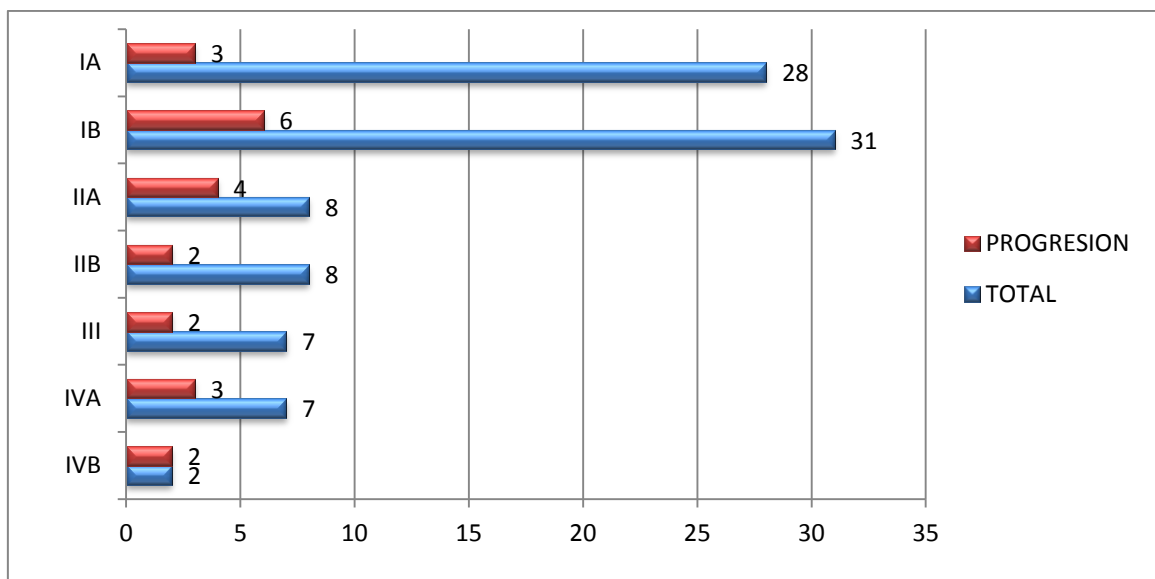
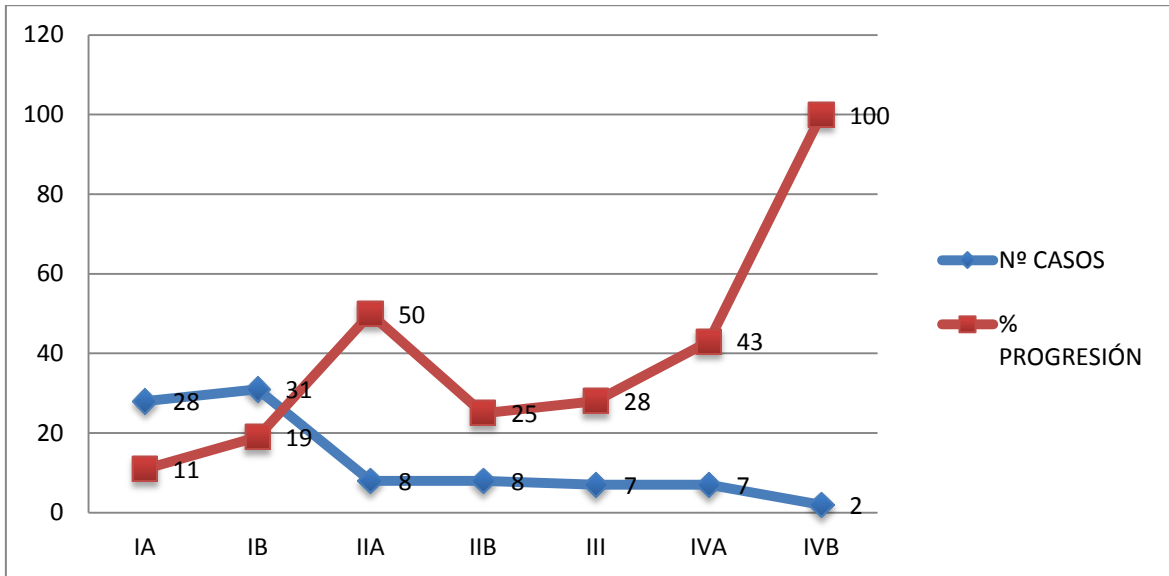


Figura 27. Comparativa del número de pacientes por estadio al diagnóstico y del porcentaje de pacientes que progresan.



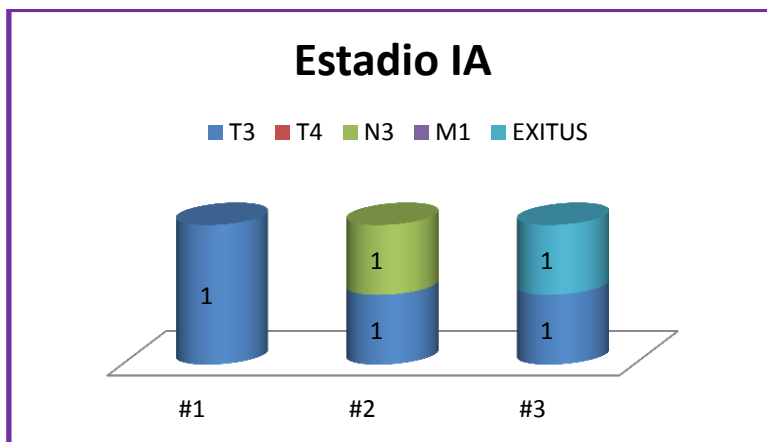
En resumen, aunque los pacientes que progresan provienen en un 59% de los grupos de pacientes en estadios iniciales de MF/SS, al analizar el porcentaje de pacientes de cada estadio al diagnóstico que sufren progresión, éste tiende a ser mayor según se incrementa el estadio, con la única excepción del estadio IIA.

PROGRESION DESGLOSADA SEGÚN ESTADIO

- Progresión desglosada en estadio IA

La figura 18 recoge los tipos de progresión de los 3 pacientes en estadio IA al diagnóstico que progresaron en algún momento de la evolución.

Figura 18. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IA.

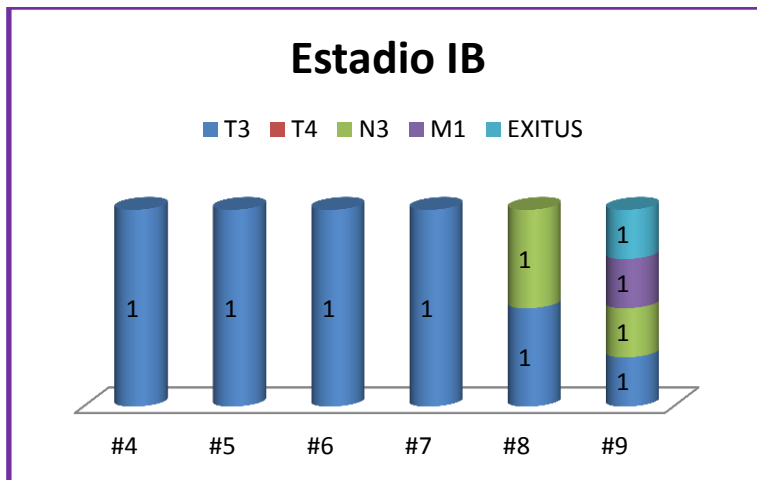


En total progresaron 3 de un total de 28 pacientes en este estadio. La tasa de progresión fue, por lo tanto, de 10.7%. Un 7.1% de los pacientes IA sufrieron más de un fenómeno de progresión. La mortalidad en este estadio fue de un 3.6% (1 de 28).

El 100% de los pacientes en estadio IA que progresaron lo hicieron a T3 y 2/3 de ellos sufrieron un segundo fenómeno de progresión en su evolución. De estos 2 pacientes con peor evolución, uno de ellos evolucionó a N3 y el otro presentó una evolución fatal falleciendo a causa del linfoma cutáneo.

• Progresión desglosada en estadio IB

Figura 19. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IB.

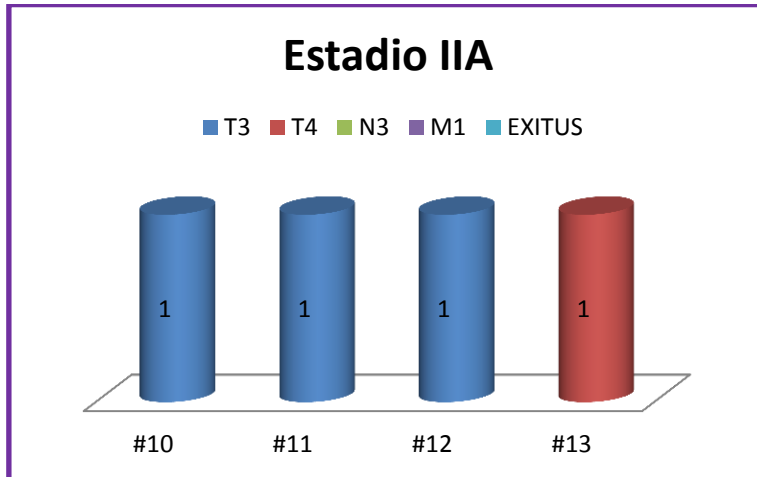


De los 31 pacientes pertenecientes al estadio IB al diagnóstico, 6 progresaron en algún momento del seguimiento (tasa de progresión 19.3%). Dos de estos pacientes presentaron más de un caso de progresión (6.4% de los pacientes del grupo IB). La mortalidad por MF/SS en este grupo fue del 3.2% (Figura 19).

Como en el caso del estadio IA, el 100% de estos pacientes que progresaron lo hicieron a T3. Un tercio (2 pacientes) de los pacientes que progresaron lo hicieron más de una vez, y uno de estos 2 pacientes progresó hasta 4 veces y tuvo una evolución pésima falleciendo finalmente a causa del linfoma cutáneo (1 paciente de 6, un 16.7% de los pacientes IB que progresan). Los dos pacientes con más de un evento de progresión lo hacen a N3 (#8 y 9) y el paciente de peor pronóstico además presentó linfoma extracutáneo (M1) y muerte por linfoma.

- Progresión desglosada en estadio IIA

Figura 20. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IIA.

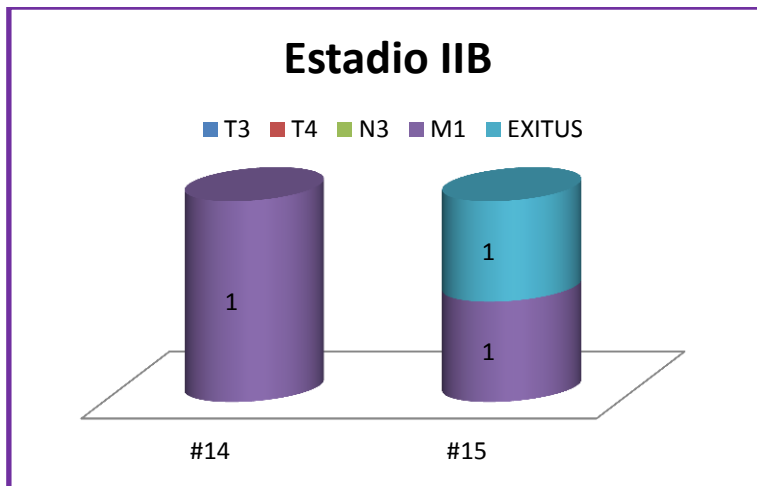


De los 8 pacientes estadiados como IIA en el momento del diagnóstico, 4 progresan (50%). El 100% sufren sólo un fenómeno de progresión. Ningún paciente fallece por MF/SS (Figura 20).

Tres de los 4 pacientes que progresan lo hacen a T3 (75%) y uno de ellos a MF eritrodérmica.

- Progresión desglosada en estadio IIB

Figura 21. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IIB.

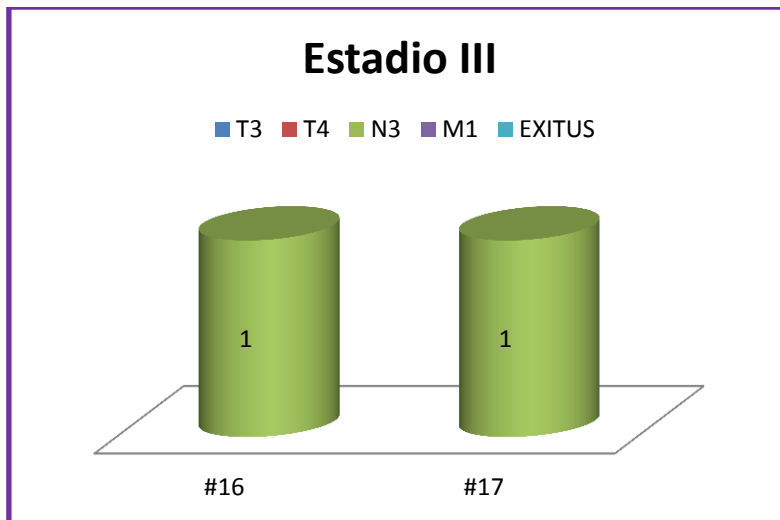


De los 8 pacientes con estadio IIB al diagnóstico, 2 progresan (25%). Uno de ellos lo hace en dos ocasiones (linfoma cerebral y exitus por este motivo). El otro paciente que progresa lo hace por la aparición de linfoma extracutáneo (M1).

La mortalidad en este estadio es del 12.5% (1 de 8 pacientes). Se recogen en la figura 21.

- Progresión desglosada en estadio III

Figura 22. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio III.

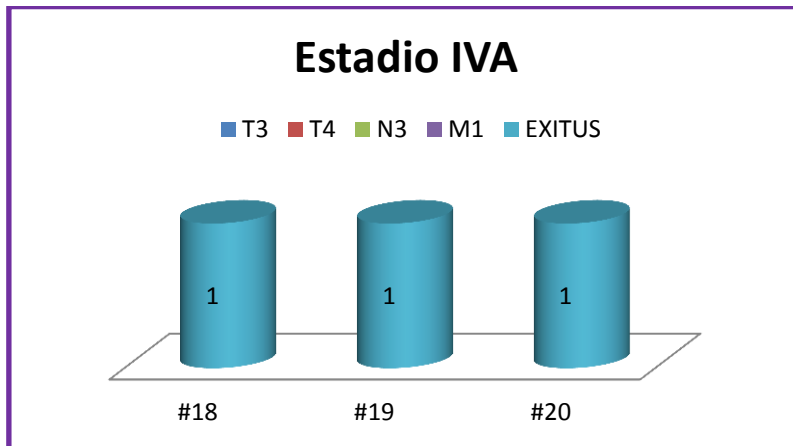


De los 7 pacientes en estadio III, dos progresan (28.6%). Ninguno de ellos fallece por MF/SS (Figura 22).

Ambos pacientes en estadio III progresan a N3 y ambos son casos de Síndrome de Sézary.

- Progresión desglosada en estadio IVA

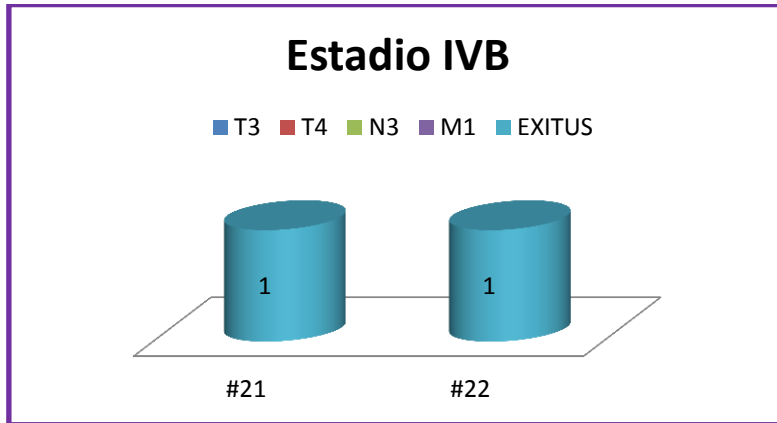
Figura 23. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IVA.



De los 7 pacientes en estadio IVA al diagnóstico, 3 de ellos progresan (42.8%). La progresión en este estadio es hacia el exitus por MF/SS; la mortalidad específica en este estadio, es por lo tanto, del 42.8% (figura 23).

- Progresión desglosada en estadio IVB

Figura 24. Pacientes que progresan y tipos de progresión en el estadio IVB.



En este estadio de peor pronóstico, la progresión, que equivale a la mortalidad por linfoma, es del 100% (figura 24).

PROGRESIÓN EN LA MF TUMORAL

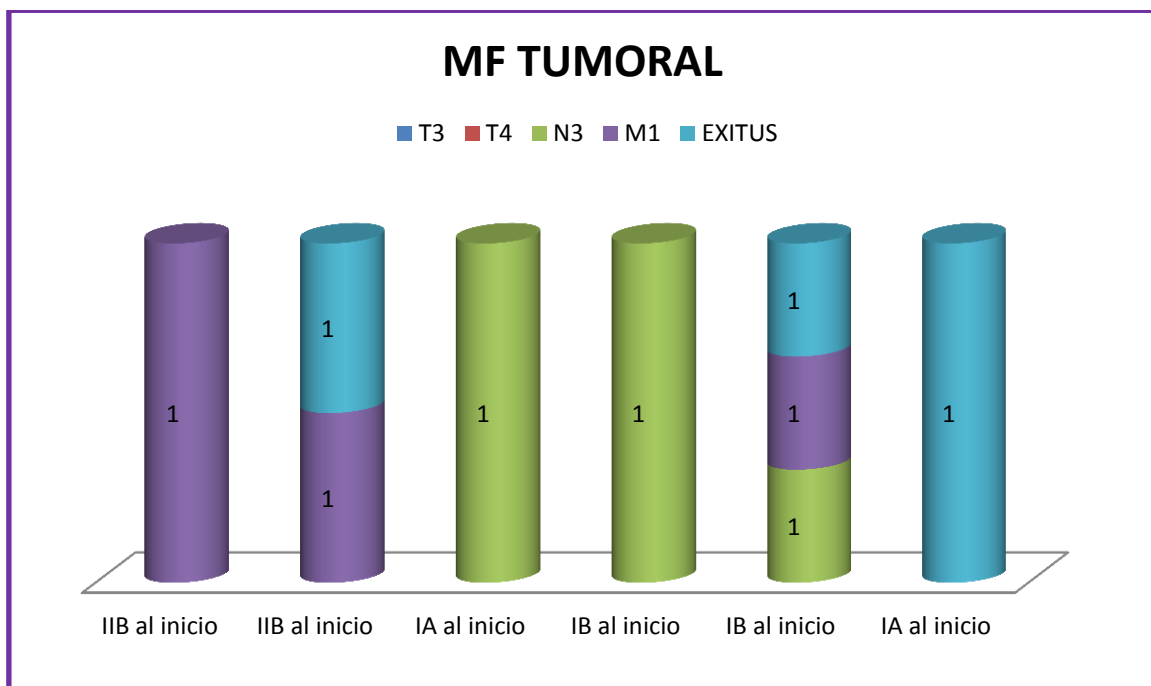
Si tenemos en cuenta todos los pacientes con MF tumoral (IIB), tanto aquellos en estadio IIB al diagnóstico (8) como aquellos en otros estadios que progresaron a IIB (12), observamos que de los 20 casos totales en la muestra de MF tumoral, progresan 6 casos (30%).

De estos 6 casos de MF tumoral de peor pronóstico, la mayor parte (66%, n=4) provienen de aquellos pacientes en otros estadios menores que ya habían progresado.

La progresión en estos 6 pacientes se representa en la figura 25.

La mortalidad por linfoma asciende en estos casos al 50% (respecto al 36.4% de evolución a muerte por linfoma global de toda la muestra). Los 3 casos de MF tumoral que fallecieron por linfoma no presentaron RC al primer tratamiento, frente a los que progresaron sin fallecimiento que sí remitieron completamente con el primer tratamiento pautado.

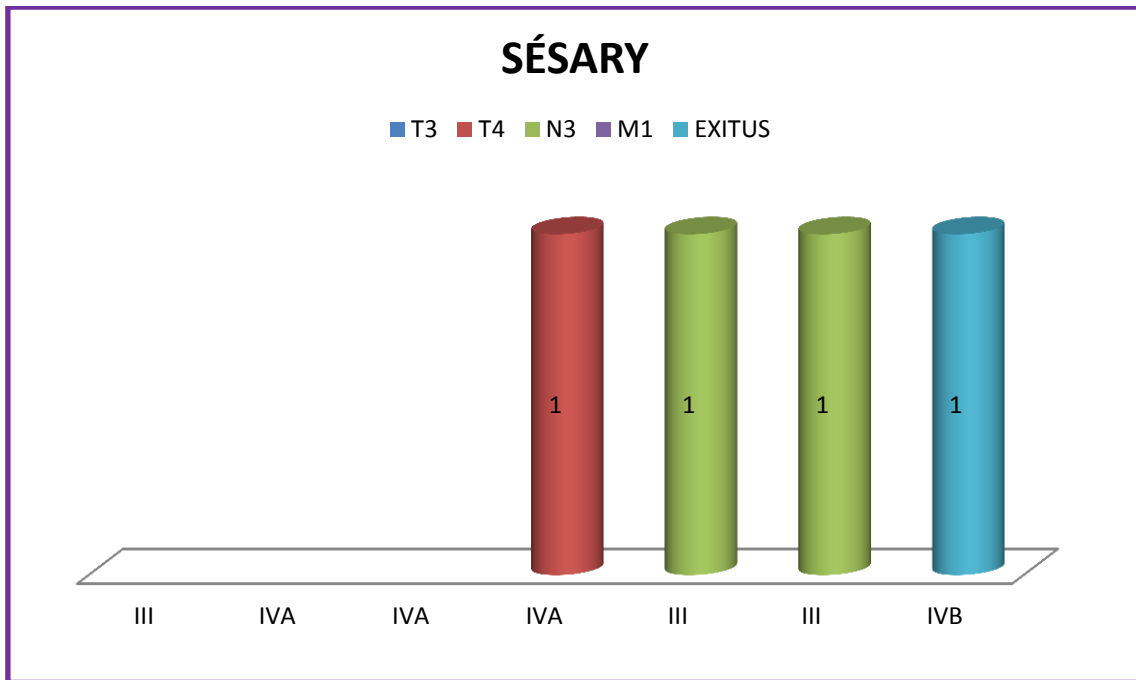
Figura 25.- MF tumoral: progresión de los casos IIB al inicio y en la evolución.



PROGRESIÓN EN EL SÍNDROME DE SÉZARY

La evolución de los 7 casos de Síndrome de Sézary se recoge en la Figura 26. Globalmente la progresión se da en más de la mitad de los casos (57%), con una mortalidad por linfoma de 14%.

Figura 26.- Progresión en los casos de Síndrome de Sézary.



MORTALIDAD

La tasa global de mortalidad es de 8.8% (8 pacientes de 91). De los 22 pacientes que progresan, 8 fallecen a causa del linfoma cutáneo (36.4%). Las tasas de mortalidad por estadio se recogen en la figura 27 y tabla 36.

Figura 27.- Tasa de mortalidad por linfoma según estadio.

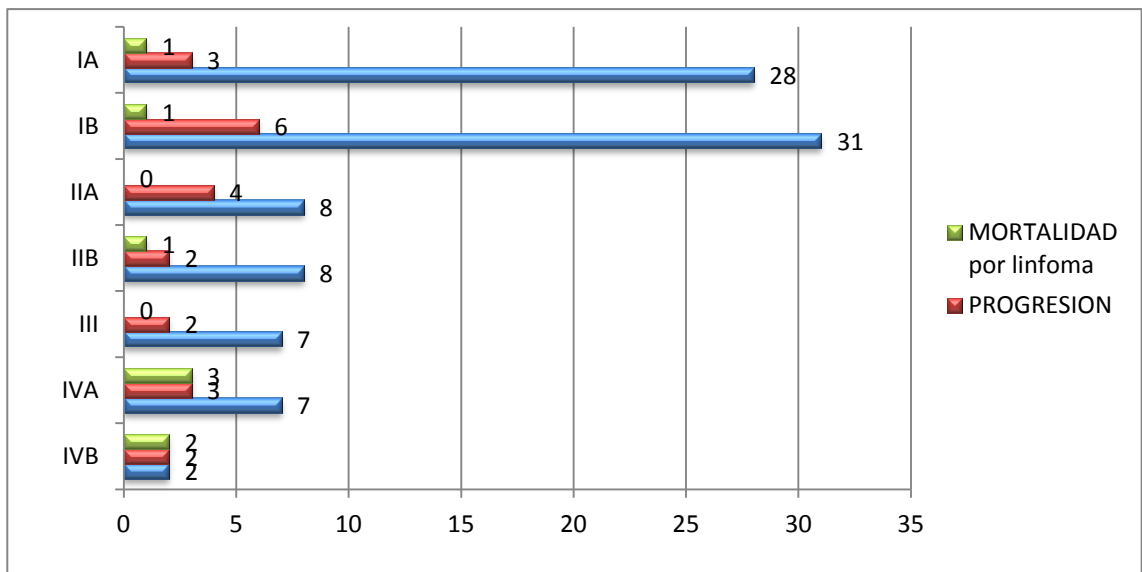


Tabla 36.- Tasas de progresión y mortalidad por MF por estadio.

ESTADIO	Nº pacientes	Nº pacientes que progresan	TASA PROGRESIÓN	Nº pacientes que fallecen por linfma.	TASA MORTALIDAD POR LINFOMA
IA	28	3	10.7%	1	3.6%
IB	31	6	19.3%	1	3.2%
IIA	8	4	50%	0	0
IIB	8	2	25%	1	12.5%
III	7	2	28.5%	0	0
IVA	7	3	42.8%	3	42.8%
IVB	2	2	100%	2	100%

Así, mientras que en el estadio IA y IB los fallecidos por linfoma son 1/3 y 1/6 de los pacientes que progresan, en estadios avanzados son del 50% (estadio IIB) o el 100% (estadios IVA y IVB)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE PROGRESIÓN Y ESTADIO AL DIAGNÓSTICO

El análisis estadístico entre la progresión y la variable clínica “estadio al diagnóstico” se recoge en la tabla 37.

Tabla 37. Análisis de asociación entre progresión y estadio al diagnóstico.

ESTADIO	CAT	N	PROGRESAN	OR	95% CI	p
Todos						
	Precoces	67	13	1.00		
	Avanzados	24	9	2.23	0.95- 5.22	0.066
Todos - IVB						
	Precoces	67	13	1.00		
	Avanzados	22	7	1.85	0.74- 4.65	0.190

“CAT”: categorías; “N”: número de casos; “PROG”: Progresión; “OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística (Estas siglas son aplicables a todas las tablas del apartado 5.2).

Se observa una asociación cercana a la significación estadística (p=0.66) entre progresión y estadio cuando se consideran todos los pacientes; existen más casos de progresión entre los estadios más avanzados, respecto a los estadios iniciales.

7.2.2 PROGRESIÓN Y VARIABLES HISTOLÓGICAS

Las tablas 38-40 recogen el análisis de la asociación entre la progresión y las variables histológicas consideradas. Se ha realizado teniendo en cuenta todos los estadios y, en un segundo análisis, eliminando el estadio de peor pronóstico IVB.

Tabla 38. Análisis de la asociación entre la PROGRESIÓN y variables histológicas en TODOS los estadios.

VARIABLE	CATEGORÍA	Nº de casos	PROGRESAN	OR	95% CI	p
Linfocitos con halo	Abundantes	73	15	1.00		
	Escasos	12	6	2.16	0.81- 5.80	0.125
Linfocitos en cadena en UDE	Ausentes	53	16	1.00		
	Presentes	30	5	0.54	0.20-1.47	0.227
Epidermotropismo desproporcionado	Presente	52	8	1.00		
	Ausente	32	13	2.39	0.98-5.85	0.056
Microabcesos de Pautrier	Presentes	53	12	1.00		
	Ausentes	32	9	0.95	0.39-2.30	0.908
Linfocitos epidermis mayor tamaño que en dermis	Sí	59	11	1.00		
	No	26	10	2.39	1.01-5.65	0.047
Colágeno “en alambre” en dermis papilar	Ausente	62	16	1.00		
	Presente	23	5	0.84	0.31-2.30	0.733
Atipia linfocitaria	Grado bajo	45	15	1.00		
	Grado alto	40	6	0.38	0.15-0.97	0.044
Actividad mitótica	Grado bajo	47	7	1.00		
	Grado alto	37	13	2.00	0.79-5.03	0.143
Espongiosis	Presente	51	14	1.00		
	Ausente	34	7	0.70	0.28-1.73	0.434
Afectación folicular	Presente	19	8	1.00		
	Ausente	42	13	1.34	0.37-4.89	0.659
Afectación perivascular	Leve	66	16	1.00		
	Intensa	14	2	0.83	0.19-3.73	0.812
Densidad infiltrado dermis	Moderado/Intenso	44	14	1.00		
	Leve	42	7	0.55	0.22-1.35	0.191
Mucinosiis folicular	Ausente	55	13	1.00		
	Presente	5	2	1.34	0.29-6.23	0.706

“OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

Tabla 39. Análisis de la asociación entre la PROGRESIÓN y variables histológicas ELIMINANDO EL ESTADIO IVB.

VARIABLE	CATEGORÍAS	Nº de casos	PROGRESAN	OR	95% CI	p
Linfocitos con halo	Abundantes	71	13	1.00		
	Escasos	12	6	2.36	0.86-6.47	0.095
Linfocitos en cadena en UDE	Ausentes	51	14	1.00		
	Presentes	30	5	0.60	0.21-1.66	0.322
Epidermotropismo desproporcionado	Presente	51	7	1.00		
	Ausente	31	12	2.48	0.96-6.39	0.060
Microabcesos de Pautrier	Presente	52	11	1.00		
	Ausente	31	8	0.90	0.35-2.28	0.817
Linfocitos epidermis mayor tamaño que en dermis	Sí	59	11	1.00		
	No	24	8	2.05	0.82-5.11	0.125
Colágeno “en alambre” en dermis papilar	Ausente	60	14	1.00		
	Presente	23	5	0.93	0.33-2.59	0.889
Atipia linfocitaria	Grado bajo	44	14	1.00		
	Grado alto	39	5	0.34	0.12-0.95	0.040
Actividad mitótica	Grado bajo	47	7	1.00		
	Grado alto	35	11	1.77	0.68-4.61	0.239
Espongiosis	Presente	49	12	1.00		
	Ausente	34	7	0.79	0.31-2.00	0.613
Afectación folicular	Presente	19	3	1.00		
	Ausente	41	12	1.27	0.34-4.73	0.718
Afectación perivascular	Leve	65	15	1.00		
	Intensa	13	1	0.47	0.06-3.65	0.471
Densidad infiltrado dermis	Intenso	42	12	1.00		
	Leve	42	7	0.62	0.24-1.57	0.312
Mucinosiis folicular	Ausente	54	12	1.00		
	Presente	5	2	1.42	0.30-6.66	0.656

“OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

De forma estadísticamente significativa ($p=0.047$ y 0.044) en las muestras de pacientes que progresan se observa que el “tamaño de linfocitos en epidermis no es mayor que en dermis” y una “atipia linfocitaria” de alto grado. Mientras que la segunda variable se mantiene al eliminar los pacientes en estadio IVB, la significación estadística de la primera se pierde.

El hecho de que no exista “epidermotropismo desproporcionado” en los pacientes que progresan se acerca a la significación estadística en ambos estudios (p=0.056 y 0.06, respectivamente), al igual que la ausencia de “linfocitos en halo” en el estudio que no considera el estadio IVB.

Tabla 40. Análisis de la asociación entre la PROGRESIÓN y variables histológicas en estadios PRECOCES.

VARIABLE	CATEGORÍA	Nº de casos	PROGRESAN	OR	95% CI	p
Linfocitos con halo	Presentes	54	7	1.00		
	Ausentes	8	5	4.51	1.40-14.55	0.012
Linfocitos en cadena en UDE	Ausentes	37	8	1.00		
	Presentes	23	4	0.67	0.20-2.27	0.521
Epidermotropismo desproporcionado	Presente	38	3	1.00		
	Ausente	23	9	4.77	1.28-17.85	0.020
Microabcesos de Pautrier	Presente	41	6	1.00		
	Ausente	21	6	1.51	0.47-4.82	0.489
Linfocitos epidermis mayor tamaño que en dermis	Sí	48	6	1.00		
	No	14	6	4.22	1.28-13.91	0.018
Colágeno “en alambre” en dermis papilar	Ausente	48	11	1.00		
	Presente	14	1	0.32	0.04-2.45	0.270
Atipia linfocitaria	Grado bajo	36	11	1.00		
	Grado alto	26	1	0.11	0.01-0.89	0.038
Actividad mitótica	Grado bajo	39	4	1.00		
	Grado alto	23	7	2.78	0.81-9.53	0.104
Espongiosis	Presente	38	7	1.00		
	Ausente	24	5	1.12	0.36-3.55	0.843
Afectación folicular	Presente	14	1	1.00		
	Ausente	30	7	2.72	0.33-22.70	0.354
Afectación perivascular	Leve	49	8	1.00		
	Intensa	9	1	0.95	0.11-7.93	0.964
Densidad infiltrado dermis	Moderado/Intenso	31	8	1.00		
	Leve	32	4	0.47	0.14-1.57	0.219
Mucinosiis folicular	Ausente	41	7	1.00		
	Presente	3	1	2.75	0.33-22.90	0.349

“OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

En cuanto al estudio de los casos que progresan desde estadios iniciales, se mantienen con significación estadística la “atipia linfocitaria” y los “linfocitos en epidermis de mayor tamaño que en dermis”, con mayor fuerza estadística.

La ausencia de “linfocitos con halo” y “epidermotropismo desproporcionado” se hacen estadísticamente significativas ($p=0.012$ y 0.020) al considerar los casos que progresan en los estadios iniciales.

7.2.3 PROGRESIÓN Y VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Las tablas 41-43 recogen los resultados de las asociaciones entre casos que progresan y variables inmunohistoquímicas:

- Todos los estadios:
 - MAL-epidermis y Ki-67-dermis intensamente positivos se asocian de forma estadísticamente significativa a la progresión ($p= 0.011$ y $p=0.007$, respectivamente).
 - CD30-dermis muy positivo tiende a la significación estadística en los casos que progresan ($p=0.075$).

- Todos los estadios, eliminando estadio IVB:
 - MAL-epidermis y Ki-67-dermis intensamente positivos aumentan su significación estadística en la asociación con la progresión ($p= 0.004$ y $p=0.004$).
 - CD30-dermis muy positivo se hace estadísticamente significativo en los casos que progresan ($p=0.049$).
 - ZAP 70-epidermis surge tendente a la significación estadística ($p=0.098$).

- Estadios iniciales:
 - MAL-epidermis, Ki-67-dermis y CD30 en dermis intensamente positivos continúan siendo estadísticamente significativos en la asociación con la progresión ($p= 0.007$, $p=0.009$ y $p=0.0037$).
 - CD54-dermis surge tendente a la significación estadística ($p=0.093$).

Tabla 41. Análisis de la asociación entre Progresión y variables IHQ en TODOS los estadios.

VARIABLE	%Células Positivas	N° casos	PROGRESAN	OR	95% CI	p
CD4-e	>30%	34	8	0.68	0.27-1.69	0.406
	<30%	40	12	1.00		
CD4-d	>30%	59	14	1.00	0.61-3.85	0.365
	<30%	20	7	1.53		
CD8-e	<30%	65	14	1.00	0.30-2.88	0.904
	>30%	18	4	0.93		
CD8-d	<30%	56	13	1.00	0.49-3.10	0.852
	>30%	29	7	1.23		
CD5-e	<30%	41	10	1.00	0.44-2.56	0.901
	>30%	38	10	1.06		
CD5-d	>30%	57	14	1.00	0.39-2.63	0.989
	<30%	28	6	1.01		
CD7-e	<30%	73	20	1.00	0.15-2.79	0.561
	>30%	10	2	0.65		
CD7-d	>30%	25	6	1.00	0.52-3.73	0.516
	5-30%	39	12	1.39		
	<5%	23	4	0.61		
CD25-d	>30%	76	16	1.00	0.46-9.29	0.342
	<30%	6	2	2.07		
CD30-e	<30%	69	17	1.00	0.46-3.49	0.653
	>30%	15	5	1.26		
CD30-d	<30%	76	17	1.00	0.91-7.04	0.075
	>30%	11	5	2.53		
CD54-e	<5%	54	15	1.00	0.21-1.92	0.419
	>5%	23	4	0.63		
CD54-d	>5%	47	9	1.00	0.69-4.05	0.253
	<5%	36	11	1.67		
CD95	>30%	53	11	1.00	0.29-6.50	0.688
	<30%	10	2	1.37		
CD123-d	<5%	77	18	1.00	0.45-5.27	0.492
	>5%	8	3	1.54		
FOXP3-e	>5%	29	7	1.00	0.48-3.37	0.631
	5-30%	37	10	1.27		
	>30%	16	4	0.85		
FOXP3-d	<5%	66	17	1.00	0.26-2.31	0.649
	>5%	16	4	0.78		
TIA1-e	<5%	55	14	1.00	0.30-2.33	0.727
	>5%	26	5	0.83		
TIA-d	>5%	50	11	1.00	0.38-2.25	0.871
	<5%	35	9	0.93		
TCRF1	>30%	62	16	1.00	0.27-3.35	0.948
	<30%	13	3	0.96		
BCL2-e	>30%	53	13	1.00	0.68-3.83	0.283
	<30%	30	9	1.61		
BCL2-d	>30%	74	19	1.00		

RESULTADOS

	<30%	13	3	1.02	0.30-3.48	0.973
p16	>30%	61	15	1.00		
	<30%	9	2	0.61	0.14-2.73	0.519
Ki67-e	<5%	32	5	1.00		
	>5%	31	7	1.05	0.32-3.48	0.939
Ki67-d	<30%	61	10	1.00		
	>30%	23	10	3.33	1.38-8.04	0.007
ikba	<5%	7	2	1.00		
	>5%	59	13	0.80	0.18-3.64	0.776
ZAP70-e	<30%	19	3	1.00		
	>30%	55	14	2.45	0.67-9.00	0.177
ZAP70-d	>5%	84	21	1.00		
	<5%	2	0			0.158
MAL-e	<30%	53	9	1.00		
	>30%	23	10	3.35	1.32-8.51	0.011
MAL-d	>30%	40	12	1.00		
	<30%	44	9	0.62	0.26-1.49	0.287
STAT1-en	<5%	39	11	1.00		
	>5%	39	7	0.74	0.28-1.91	0.528
STAT1-ec	<5%	36	10	1.00		
	>5%	42	8	0.84	0.33-2.14	0.707
STAT1-dn	>30%	63	17	1.00		
	<30%	23	5	0.66	0.24-1.80	0.414
STAT1-dc	>30%	64	17	1.00		
	<30%	21	5	0.62	0.22-1.70	0.352
STAT3-ec	>30%	34	8	1.00		
	5-30%	20	6	0.89	0.30-2.66	0.835
	<5%	22	6	0.93	0.32-2.69	0.891
STAT3-en	<5%	23	7	1.00		
	>5%	53	13	0.92	0.37-2.32	0.861
STAT3-dc	>30%	72	19	1.00		
	<30%	14	3	0.75	0.22-2.54	0.644
STAT3-dn	<30%	11	2	1.00		
	>30%	72	19	1.67	0.39-7.17	0.494
STAT4-en	>30%	63	17	1.00		
	<30%	14	1	0.31	0.04-2.33	0.253
STAT4-dn	>30%	71	19	1.00		
	<30%	12	1	0.35	0.05-2.63	0.306

“OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística

Tabla 42. Análisis de la asociación entre PROGRESIÓN y variables IHQ en TODOS los estadios, eliminando pacientes de peor pronóstico (IVb).

IHQ	%Células Positivas	Nº casos	PROGRESAN	OR	95% CI	p
CD4-e	>30%	32	6	0.51	0.19-1.39	0.188
	<30%	40	12	1.00		
CD4-d	>30%	57	12	1.00	0.68-4.57	0.241
	<30%	20	7	1.77		
CD8-e	<5%	35	6	1.00	0.25-2.51	0.691
	5-30%	28	6	0.79		
	>30%	18	4	1.06		
CD8-e	<30%	63	12	1.00	0.33- 3.27	0.950
	>30%	18	4	1.04		
CD8-d	<30%	55	12	1.00	0.42- 3.03	0.805
	>30%	28	6	1.13		
CD5-e	<30%	40	9	1.00	0.43-2.74	0.870
	>30%	37	9	1.08		
CD5-d	>30%	56	13	1.00	0.32-2.55	0.854
	<30%	27	5	0.91		
CD7-e	<30%	71	18	1.00	0.16-3.03	0.634
	>30%	10	2	0.70		
CD7-d	>30%	25	6	1.00	0.44-3.36	0.715
	5-30%	37	10	1.21		
	<5%	23	4	0.61		
CD25-d	>30%	74	14	1.00	0.51-10.60	0.278
	<30%	6	2	2.32		
CD30-e	<30%	67	15	1.00	0.51-4.04	0.495
	>30%	15	5	1.43		
CD30-d	<30%	74	15	1.00	1.00-8.11	0.049
	>30%	11	5	2.85		
CD54-e	<5%	52	13	1.00	0.23-2.20	0.556
	>5%	23	4	0.71		
CD54-d	<5%	34	9	1.44	0.57-3.63	0.441
	>30%	47	9	1.00		
CD95	>30%	52	10	1.00	0.31-7.20	0.620
	<30%	10	2	1.49		
CD123-d	<5%	76	17	1.00	0.27-5.08	0.840
	>5%	7	2	1.16		
FOXP3-e	<5%	29	7	1.00	0.38-2.97	0.902
	5-30%	35	8	1.07		
	>30%	16	4	0.85		
FOXP3-d	<5%	64	15	1.00	0.28-2.60	0.790
	>5%	16	4	0.86		
TIA1-e	<5%	53	12	1.00	0.34-2.76	0.942
	>5%	26	5	0.96		
TIA1-d	<5%	49	10	1.00	0.36-2.32	0.843
	>5%	34	8	0.91		
TCRF1	>30%	61	15	1.00	0.17-3.34	0.706
	<30%	12	2	0.75		

RESULTADOS

BCL2-e	>30%	52	12	1.00	0.62-3.83	0.356
	<30%	29	8	1.54		
BCL2-d	>30%	72	17	1.00	0.32-3.77	0.885
	<30%	13	3	1.10		
p16	>30%	59	13	1.00	0.15-3.07	0.616
	<30%	9	2	0.68		
Ki67-e	<5%	31	4	1.00	0.28-3.97	0.941
	>5%	30	6	1.05		
Ki67-d	<30%	59	8	1.00	1.55-10.07	0.004
	>30%	23	10	3.95		
ikba	<5%	7	2	1.00	0.15-3.22	0.637
	>5%	57	11	0.69		
ZAP70-e	<30%	18	2	1.00	0.79-17.28	0.098
	>30%	54	13	3.69		
ZAP70-d	>5%	82	19	1.00		0.167
	<5%	2	0			
MAL-e	<30%	51	7	1.00	1.58-12.01	0.004
	>30%	23	10	4.35		
MAL-d	>30%	39	11	1.00	0.24-1.52	0.289
	<30%	43	8	0.61		
STAT1-en	<5%	37	9	1.00	0.32-2.36	0.784
	>5%	39	7	0.87		
STAT1-ec	<5%	34	8	1.00	0.37- 2.72	0.990
	>5%	42	8	1.01		
STAT1-dn	>30%	61	15	1.00	0.26-1.99	0.522
	<30%	23	5	0.72		
STAT1-dc	>30%	62	15	1.00	0.24-1.90	0.458
	<30%	21	5	0.68		
STAT3-ec	>30%	32	6	1.00	0.34-3.48	0.896
	5-30%	20	6	1.08		
	<5%	22	6	1.18		
STAT3-en	<5%	22	6	1.00	0.35-2.54	0.918
	>5%	52	12	0.95		
STAT3-dc	>30%	70	17	1.00	0.24-2.84	0.765
	<30%	14	3	0.83		
STAT3-dn	<30%	11	2	1.00	0.35-6.65	0.570
	>30%	70	17	1.53		
STAT4-en	>30%	61	15	1.00	0.05-2.70	0.315
	<30%	14	1	0.35		
STAT4-dn	>30%	69	17	1.00	0.05-2.93	0.357
	<30%	12	1	0.38		

“OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística

Tabla 43. Análisis de la asociación entre PROGRESIÓN y variables IHQ en ESTADIOS PRECOCES.

VARIABLE	%Células positivas	Nº casos	PROGRESAN	OR	95% CI	p
CD4-e	<30%	30	7	1.00	0.23-2.30	0.580
	>30%	25	5	0.72		
CD4-d	>30%	46	11	1.00	0.14-2.88	0.549
	<30%	13	2	0.63		
CD8-e	<30%	49	10	1.00	0.05-3.03	0.363
	>30%	13	1	0.38		
CD8-d	<30%	42	9	1.00	0.24-3.32	0.863
	>30%	21	3	0.89		
CD5-e	<30%	26	5	1.00	0.32-3.64	0.900
	>30%	31	6	1.08		
CD5-d	>30%	42	9	1.00	0.10-2.22	0.344
	<30%	19	2	0.48		
CD7-e	<30%	54	13	1.00		0.243
	>30%	6	0			
CD7-d	>30%	18	3	1.00	0.35-5.53	0.647
	5-30%	28	7	1.38		
	<5%	17	3	0.53		
CD25-d	>30%	56	10	1.00	0.20-12.68	0.668
	<30%	4	1	1.58		
CD30-e	<30%	49	10	1.00	0.29-4.01	0.910
	>30%	13	3	1.08		
CD30-d	<30%	56	9	1.00	1.08-12.70	0.037
	>30%	8	4	3.71		
CD54-e	<5%	40	10	1.00	0.03-1.74	0.152
	>5%	17	1	0.22		
CD54-d	>5%	35	4	1.00	0.84-9.37	0.093
	<5%	26	8	2.81		
CD95	>30%	38	5	1.00	0.58-21.07	0.170
	<30%	7	2	3.51		
CD123-d	<5%	56	11	1.00	0.13-8.25	0.968
	>5%	6	1	1.04		
FOXP3-e	<5%	22	6	1.00	0.27-2.61	0.764
	5-30%	27	6	0.84		
	>30%	11	1	0.22		
FOXP3-d	<30%	49	12	1.00	0.0.-2.01	0.196
	>30%	11	1	0.26		
TIA1	<5%	40	9	1.00	0.10-2.21	0.342
	>5%	19	2	0.47		
TIA1-d	>5%	36	6	1.00	0.36-3.61	0.818
	<5%	26	6	1.14		
TCRF1	>30%	47	10	1.00	0.07-4.43	0.584
	<30%	8	1	0.56		
BCL2-e	>30%	42	8	1.00	0.58-5.65	0.312
	<30%	19	5	1.80		

RESULTADOS

BCL2-d	>30%	55	11	1.00	0.23-4.95	0.927
	<30%	9	2	1.07		
p16	>30%	43	8	1.00	0.15-3.96	0.761
	<30%	8	2	0.78		
Ki67-e	<5%	22	4	1.00	0.12-2.36	0.399
	>5%	25	4	0.52		
Ki67-d	<30%	47	6	1.00	1.49-16.29	0.009
	>30%	14	6	4.93		
Ikba	<5%	4	0	1.00	0.00	1.00
	>5%	45	7	1.9		
ZAP70-e	<30%	13	1	1.00	0.52-39.51	0.170
	>30%	42	8	4.55		
ZAP70-d	>5%	61	13	1.00		0.222
	<5%	2	0			
MAL-e	<30%	38	4	1.00	1.66-25.37	0.007
	>30%	18	7	6.50		
MAL-d	>30%	28	7	1.00	0.16-1.61	0.244
	<30%	34	6	0.50		
STAT1-en	<5%	28	6	1.00	0.22-2.45	0.616
	>5%	30	5	0.73		
STAT1-ec	<5%	26	6	1.00	0.20-2.20	0.497
	>5%	32	5	0.66		
STAT1-dn	>30%	49	10	1.00	0.22-2.99	0.759
	<30%	15	3	0.82		
STAT1-dc	>30%	48	10	1.00	0.19-2.58	0.587
	<30%	15	3	0.69		
STAT3-ec	>30%	24	4	1.00	0.20-4.19	0.907
	5-30%	16	3	0.91		
	<5%	19	5	1.45		
STAT3-en	<5%	19	5	1.00	0.23-2.27	0.573
	>5%	40	7	0.72		
STAT3-dc	>30%	51	12	1.00	0.04-2.56	0.289
	<30%	12	1	0.33		
STAT3-dn	<30%	5	1	1.00	0.10-6.39	0.847
	>30%	57	12	0.82		
STAT4-en	>30%	49	11	1.00	0.07-4.23	0.554
	<30%	10	1	0.54		
STAT4-dn	>30%	54	12	1.00	0.08-4.70	0.626
	<30%	9	1	0.60		

“OR”: odds ratio; “CP”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística

ANÁLISIS COMBINADO / BIVARIANTE

A partir de los hallazgos del estudio univariante de la progresión en nuestra muestra, con CD30 en dermis y MAL-epidermis como variables inmunohistoquímicas asociadas con progresión de forma estadísticamente significativa, se llevó a cabo un análisis combinado en los tres grupos de pacientes habituales (tablas 44-46).

En este estudio se incluyó también CD30 en epidermis porque fue una variable con asociación estadística significativa en el análisis de la supervivencia de estos pacientes que es objeto de otro trabajo de nuestro grupo.

Tabla 44. Análisis combinado de CD30 y MAL para PROGRESIÓN en TODOS los estadios.

VARIABLE	%Células positivas	Nº casos	PROGRESAN	OR	95% CI	p
MAL y CD30						
	Ambos <30%	45	8	1.00		
	MAL >30% y CD30 <30%	17	6	2.44	0.82-7.28	0.110
	MAL <30% y CD30 >30%	8	1	0.54	0.07-4.44	0.569
	Ambos >30%	5	4	6.60	1.85-23.55	0.004
MAL y CD30-d						
	Ambos <30%	48	9	1.00		
	MAL >30% y CD30 <30%	18	6	2.04	0.71-5.88	0.189
	MAL <30% y CD30 >30%	5	0			
	Ambos >30%	5	4	10.61	2.91-38.75	0.000

“OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística

Tabla 45. Análisis combinado de CD30 y MAL para PROGRESIÓN en TODOS los estadios, eliminando pacientes de peor pronóstico (IVb).

VARIABLE	%Células positivas	Nº casos	PROGRESAN	OR	95% CI	p
MAL y CD30						
	Ambos <30%	43	6	1.00		
	MAL >30% y CD30 <30%	17	6	3.32	1.01-10.91	0.048
	MAL <30% y CD30 >30%	8	1	0.76	0.09-6.52	0.800
	Ambos >30%	5	4	8.86	2.21-35.52	0.002
MAL y CD30-d						
	Ambos <30%	46	7	1.00		
	MAL >30% y CD30 <30%	18	6	2.69	0.86-8.34	0.088
	MAL <30% y CD30 >30%	5	0			0.361
	Ambos >30%	5	4	12.18	3.15-47.02	0.000

“OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística

Tabla 46. Análisis combinado de CD30 y MAL para PROGRESIÓN en ESTADIOS PRECOCES.

VARIABLE	%Células positivas	Nº casos	PROGRESAN	OR	95% CI	p
MAL y CD30						
	Ambos <30%	31	4	1.00		
	MAL >30% y CD30 <30%	13	4	3.94	0.88-17.72	0.073
	MAL <30% y CD30 >30%	7	0	0.54	0.07-4.44	0.350
	Ambos >30%	4	3	8.92	1.85-23.55	0.008
MAL y CD30-d						
	Ambos <30%	34	4	1.00		
	MAL >30% y CD30 <30%	15	4	3.62	0.80-16.38	0.095
	MAL <30% y CD30 >30%	4	0			
	Ambos >30%	3	3	3.47	4.37-432.39	0.001

“OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística

En los tres grupos, la positividad intensa de CD30-dermis y MAL se asocia significativamente con la progresión. También lo hace la combinación de la positividad de MAL y CD30 en epidermis, en los tres grupos.

Además, en los casos de positividad intensa de MAL y menor positividad de CD30 (en epidermis o en dermis), aparece una tendencia a la significación estadística en los estudios en el grupo de estadios precoces ($p=0.073$ y $p=0.095$, respectivamente). En el grupo de todos los estadios menos IVB, aparece una tendencia a la significación estadística en el caso de CD30 en dermis ($p=0.088$), y se hace estadísticamente significativa para MAL muy positivo y CD30 en epidermis poco positivo ($p=0.048$).

CURVAS DE PROGRESIÓN

Las siguientes figuras (28-30), representan de forma gráfica la asociación significativa encontrada entre progresión de nuestra muestra y las tinciones para CD30-dermis y MAL-epidermis, de forma individual y bivalente o combinada, y considerando todos los estadios y sólo los iniciales. Las leyendas recogen el porcentaje de células positivas para dicho marcador, del mismo modo que se ha descrito en material y método, y previamente en las tablas de resultados.

Figura 28. Curvas de progresión: variable CD30-dermis. Ambas líneas representan la relación entre el tiempo hasta la progresión o tiempo de supervivencia (eje de abscisas) y la supervivencia acumulada (eje de ordenadas). La línea de color azul representa la evolución de los casos que progresan con escasa positividad de CD30-dermis, mientras que la línea roja son los casos que progresan con CD30 en dermis marcadamente positivo. Estos últimos tienen acortado el tiempo hasta progresión.

En el gráfico de la derecha se consideran sólo los casos en estadios precoces del linfoma.

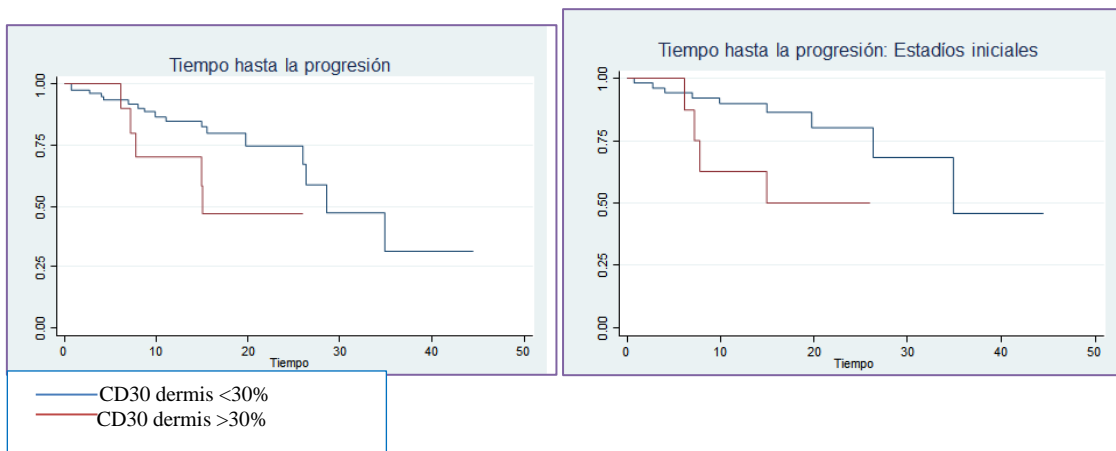


Figura 29. Curvas de progresión: variable MAL-epidermis. La interpretación de estas dos curvas es equivalente a aquellas de la figura 25. En ambas (todos los estadios y estadios precoces), la línea roja representa los casos que progresan con positividad marcada para MAL-epidermis en la biopsia (menos tiempo hasta progresión) y la línea azul son los pacientes que progresan con MAL-epidermis apenas positivo en la histología (mayor supervivencia). En los estadios precoces, parece que el tiempo de progresión de los pacientes MAL positivos es menor que en la gráfica que consideramos todos los estadios.

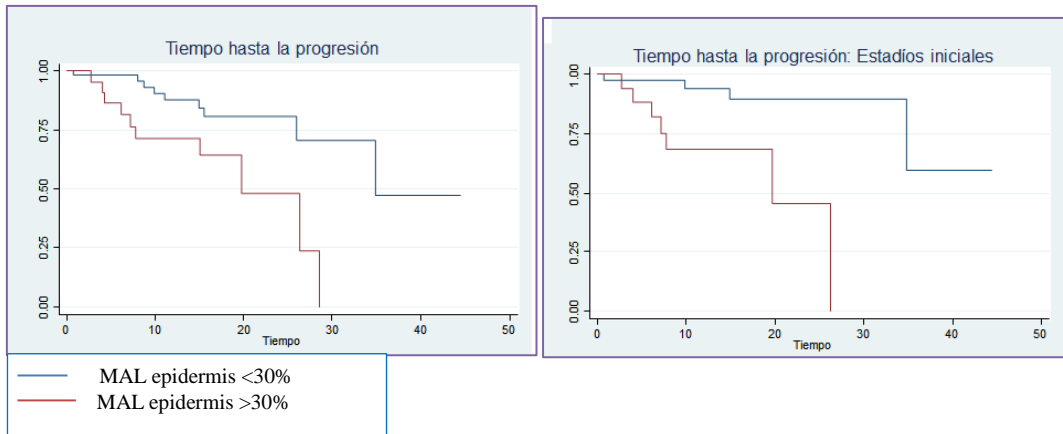
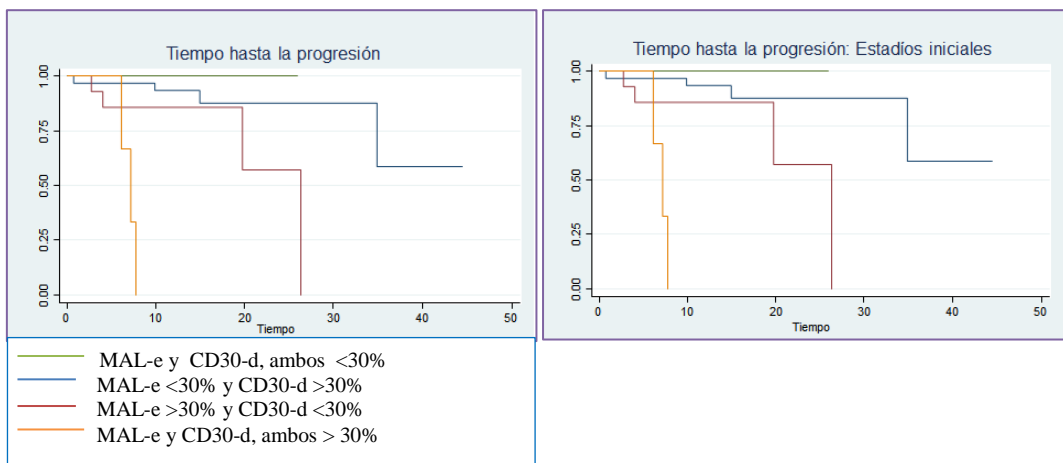


Figura 30. Curvas de progresión: análisis combinado CD30-dermis y MAL-epidermis. En este caso, se representa el análisis bivalente o combinado de aquellos dos marcadores que se asocian significativamente con la progresión: CD30-dermis y MAL-epidermis. Los diferentes colores representa las opciones combinadas de positividad y negatividad de ambos y lo que destaca es el escaso tiempo hasta progresión cuando ambos marcadores son claramente positivos.



7.2.4 RESUMEN DEL ANALISIS DE LA PROGRESIÓN EN NUESTRA SERIE

- En el 24.2% de los casos de nuestra muestra hubo progresión de la enfermedad.
- La mortalidad específica por linfoma se dio en un 8.8% de los casos.
- Los pacientes en estadios precoces progresan habitualmente (un 63% de los casos) como paso a T3, mientras que en estadios avanzados la progresión se da como muerte por linfoma (66%).
- Los pacientes con MF tumoral (bien en estadio inicial o tras progresión) progresan en el 30% de los casos y presentan una mortalidad por linfoma del 50%.
- Los pacientes con Síndrome de Sézary progresan en un 57% de los casos y presentan una mortalidad por linfoma del 14%.
- Los resultados del análisis estadístico de las variables histológicas e inmunohistoquímica que se asocian a progresión se recogen en la Tabla 47.

Tabla 47. Resumen de resultados en el análisis de la progresión.

VARIABLE	TODOS los estadios.	Todos excepto IVB	Estadios PRECOCES
Estadio diagnóstico	0.066	NR	--
Linfocitos en halo (-)	NR	NR	0.012
Epidermotropismo desproporcionado (-)	NR	NR	0.020
Linfocitos epidérmicos mayor tamaño que en dermis (-)	0.047	NR	0.018
Atipia linfocitaria (+)	0.044	0.040	0.038
MAL e (+)	0.011	0.004	0.007
CD30-d (+)	0.075	0.049	0.037
Ki67-d (+)	0.007	0.004	0.009
CD54-d (+)	NR	NR	0.093
ZAP 70-e (+)	NR	0.098	NR
MAL (+) y CD30-d (+)	<0.001	<0.001	0.001

NR: no representativo. Rojo: resultado estadísticamente significativo. Azul: próximo o tendente a la significación estadística.

7.3 ANÁLISIS DE LA REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO

Dentro del objetivo principal de este trabajo también se encuentra identificar marcadores predictivos de remisión completa al primer tratamiento pautado, hecho de sobra conocido como un factor de buen pronóstico.

De los 91 casos seleccionados, en 90 de ellos había clara información sobre la respuesta al tratamiento inicial. De estos 90 pacientes, el 40% (n=36) respondió de forma completa al primer tratamiento pautado tras el diagnóstico de linfoma. De los 7 pacientes con SS, sólo 1 de ellos (ver tabla 29) hizo remisión completa (RC) del cuadro con el primer tratamiento.

El análisis de la RC al primer tratamiento se llevó a cabo, como en el caso de la progresión, en tres grupos de pacientes:

1. Todos los casos.
2. Todos los casos salvo aquellos incluidos en el estadio de peor pronóstico (IVB).
3. Estadios precoces de la enfermedad (IA, IB, IIA).

Se analizó la asociación de la RC a primer tratamiento con:

1. El estadio al diagnóstico
2. Variables histológicas.
3. Variables inmunohistoquímicas.

7.3.1 PRIMER TRATAMIENTO TRAS EL DIAGNÓSTICO

Se ha considerado como “primer tratamiento” el primer tratamiento tras diagnóstico en H. U. 12 de Octubre salvo que el paciente hubiera sido diagnosticado en otro centro y este primer tratamiento estuviera debidamente documentado; en este caso se ha tenido en cuenta éste. Los tratamientos más frecuentemente pautados como primera línea tras diagnóstico de MF/SS y los casos en los que se consiguió RC se recogen en las figuras 31 y 32.

Figura 31. Distribución de tratamientos pautados como primera línea tras diagnóstico y casos en que se consiguió RC. Eje de ordenadas: número de pacientes. Cortis top: corticoides tópicos. Mostaza: mostaza nitrogenada. IFN α : interferon. RDT: radioterapia. C+P: clorambucil y prednisona. QMT: quimioterapia.

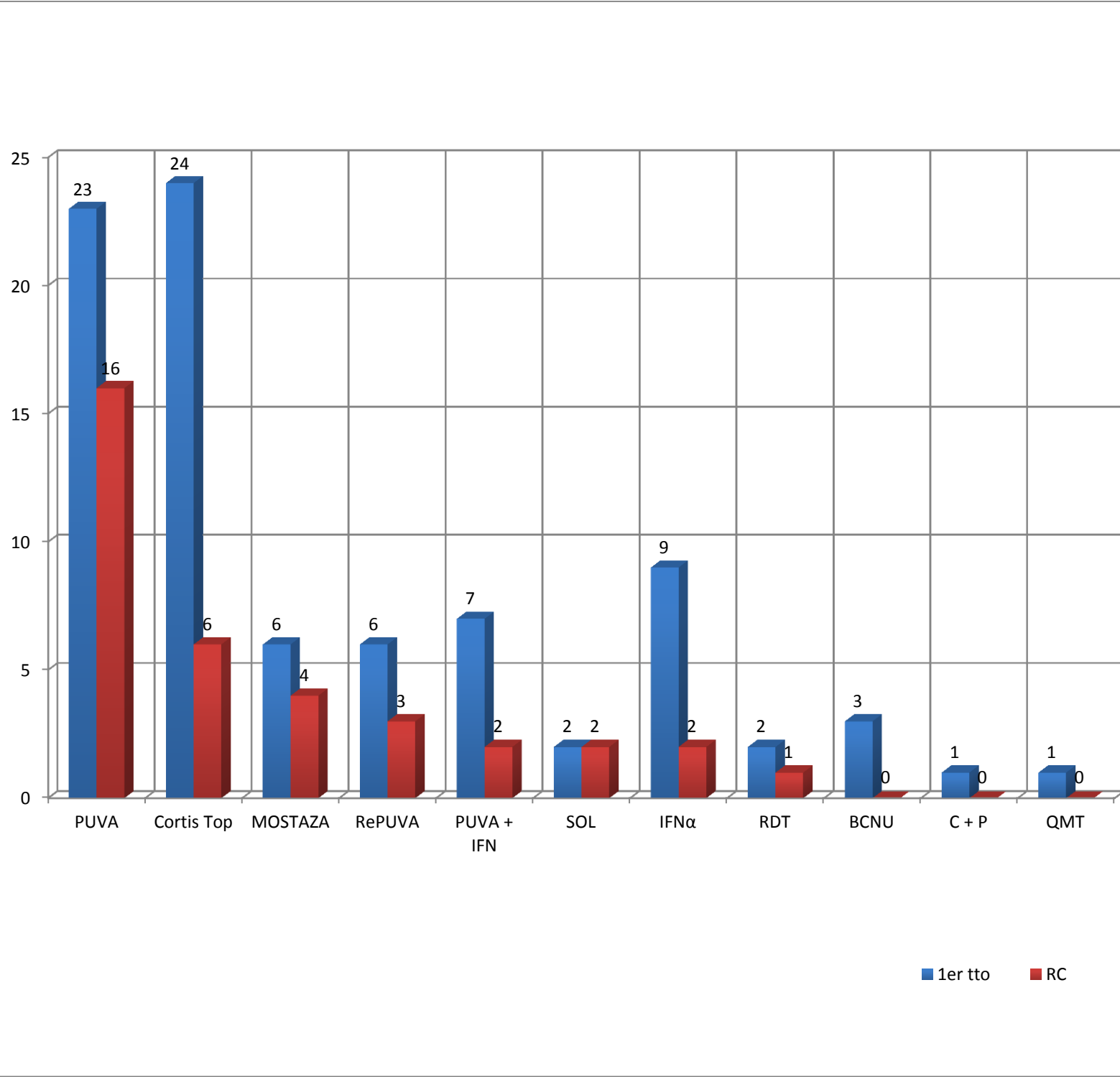
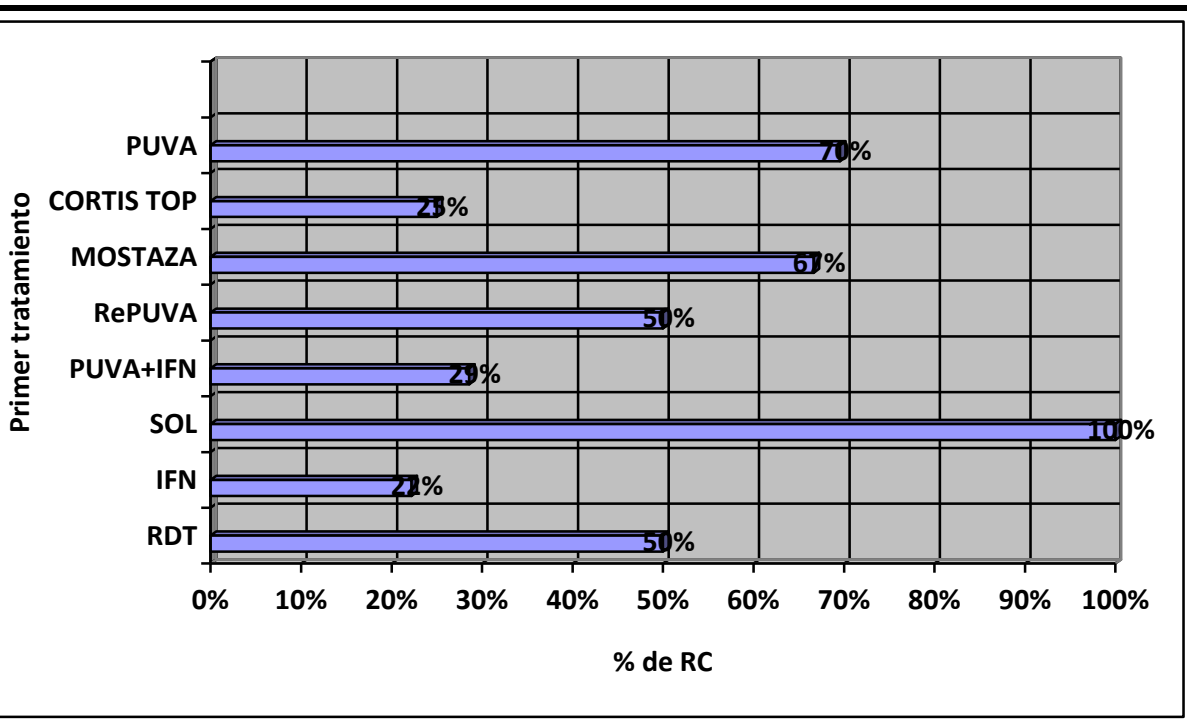


Figura 32. Comparativa del porcentaje de RC conseguidas con las primeras líneas de tratamiento en nuestra muestra.



Los dos tratamientos mayoritariamente pautados como primera línea fueron los corticoides tópicos y la fotoquimioterapia PUVA, entre los dos más de la mitad de los primeros tratamientos (47 de 90; 52%). Ambos tratamientos son propios de los estadios iniciales, aunque los corticoides tópicos también son un tratamiento inicial en los pacientes con MF eritrodérmica. En tercer y cuarto lugar destacan el IFN α y la combinación PUVA- IFN α , con 9 y 7 pacientes respectivamente, propios de estadios avanzados en el caso de IFN α en monoterapia y de aquellos iniciales si consideramos PUVA-IFN α . Otros tratamientos pautados en estadios iniciales son mostaza nitrogenada, BCNU, RePUVA y helioterapia. Tratamientos minoritarios en esta serie son la RDT, la QMT y la combinación clorambucil-prednisona, destinados a pacientes con enfermedad avanzada.

En 4 casos el tratamiento inicial fue distinto de los enumerados –metotrexate- o se trató de una combinación de los anteriores: IFN α +fotoféresis, IFN α +Retinoides,

Corticoides tópicos + PUVA. En otro caso la información sobre este primer tratamiento no queda aclarada en la historia.

En cuanto a las RC conseguidas con cada tipo de tratamiento, los pacientes tratados con PUVA remiten completamente en un 70% de los casos, y este porcentaje llega al 100% si consideramos la exposición solar. También en el caso del empleo de mostaza nitrogenada la remisión es de dos tercios de los casos, aunque estos son pocos (6 pacientes tratados como primera línea). Igualmente, el escaso número de pacientes tratados de primera línea con RDT (n=2) resulta un claro sesgo para una RC alcanzada con este tratamiento del 50%. Destaca el bajo número de casos tratados con corticoides tópicos que alcanzaron RC (6 de 24, un 25%) frente a la mayor remisión con PUVA (16 de 23, un 70%), y sobre todo llama la atención que en el estadio IA se traten más pacientes con PUVA que con corticoides tópicos. Esto supone probablemente un sesgo debido a que muchos de estos pacientes fueron tratados en centros de primaria o por otros dermatólogos por “dermatosis crónicas” con corticoides tópicos y ante su ineficacia y al establecerse el diagnóstico en un centro hospitalario se decidiera iniciar tratamiento con fototerapia.

Otro punto importante es considerar no sólo las RC con cada tipo de tratamiento, sino tener en cuenta además el estadio al diagnóstico. Entonces, casi la mitad (31 de 66; un 47%) de los pacientes en estadios iniciales (IA, IB, IIA) remiten completamente con la primera terapia, mientras que sólo un quinto (5 de 24; un 21%) de los pacientes con enfermedad más avanzada (IIB-IVB) lo hacen, y dentro de estos ninguno corresponde a los estadios IVA y IVB (Tabla 48).

Tabla 48. Distribución por estadios y por terapia de primera línea en aquellos pacientes que alcanzaron RC a primer tratamiento pautado tras diagnóstico. El numerador son los pacientes que alcanzaron RC a primer tratamiento para ese fármaco y estadio y en el numerador el número total de pacientes en ese estadio que recibió ese tratamiento.

PRIMER TRATAMIENTO	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB	Total	Muertes por linfoma
PUVA	8 / 10	8 / 11	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	16 /23	
CORTICOIDES TÓPICOS	3 / 8	1 / 9	0/1	0/2	2/4	0/0	0/0	6/24	
MOSTAZA NITROGENADA	3/3	1/1	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	4/6	
RePUVA	1/1	2/3	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	3/6	
PUVA + IFN	0/1	0/2	2/4	0/0	0/0	0/0	0/0	2/7	
SOL	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2	
IFN α	0	0/2	0/0	1/2	1/2	0/2	0/1	2/9	
RDT	0	0/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	1/2	
BCNU	0/2	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	
Clorambucil + Prednisona	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0	0/2	
Quimioterapia	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	
RC 1er tratamiento /Nº pacientes tratados con los tratamientos descritos arriba	18 /27	11/30	2/8	2/6	3/7	0/5	0/2	36 /85	
Nº Pacientes tratados (1er tratamiento)*	28	30	8	8	7	7	2	90	

*Se incluyen los 5 pacientes tratados de primera línea con combinaciones de fármacos o fármacos no considerados en la lista de los más frecuentes, o sin información clara, como se describe anteriormente (página 50).

IFN α : interferón; RDT: radioterapia; RC: remisión completa.

Las siguientes figuras (33 y 34) ilustran la proporción de pacientes que reciben una línea bien documentada de primer tratamiento y el número de ellos que responden de forma completa en cada estadio al diagnóstico.

Figura 33. Diagrama de barras de pacientes que alcanzan RC a primer tratamiento según estadio al diagnóstico.

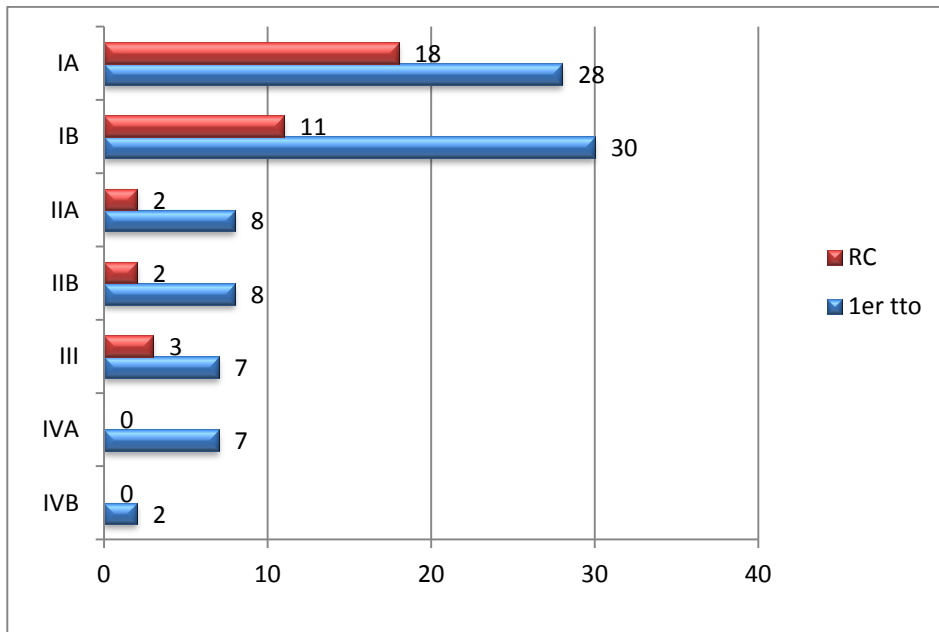
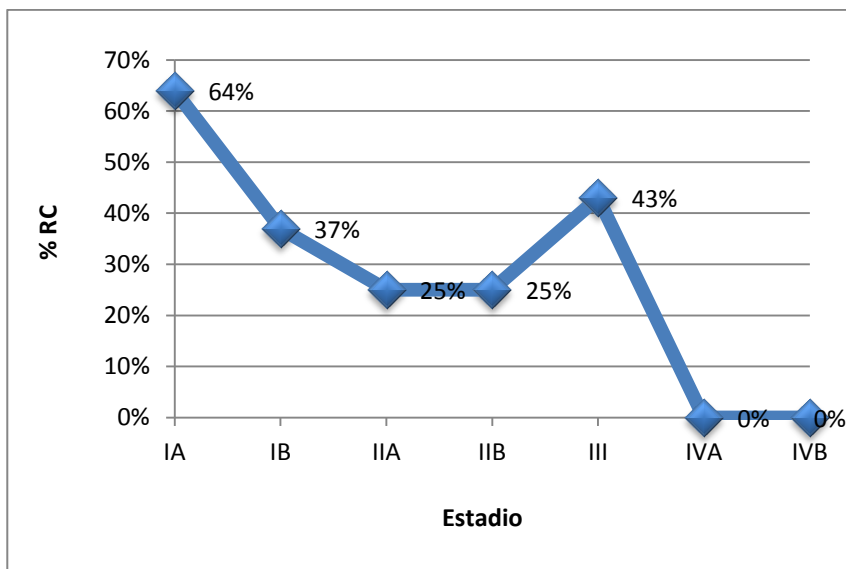


Figura 34. Distribución del porcentaje de RC en cada estadio.

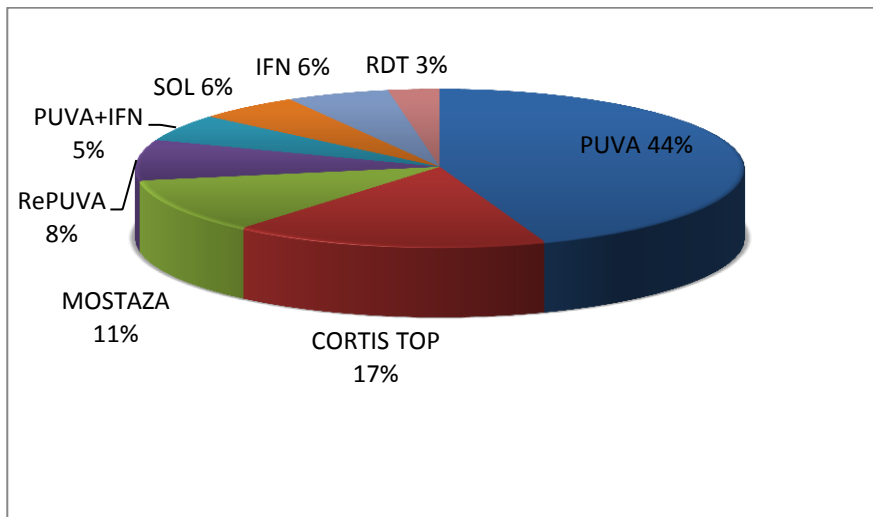


Parece que estos porcentajes de RC según el estadio al diagnóstico siguen una línea descendente salvo por el repunte en el estadio III, ya que ellos responden un 43%

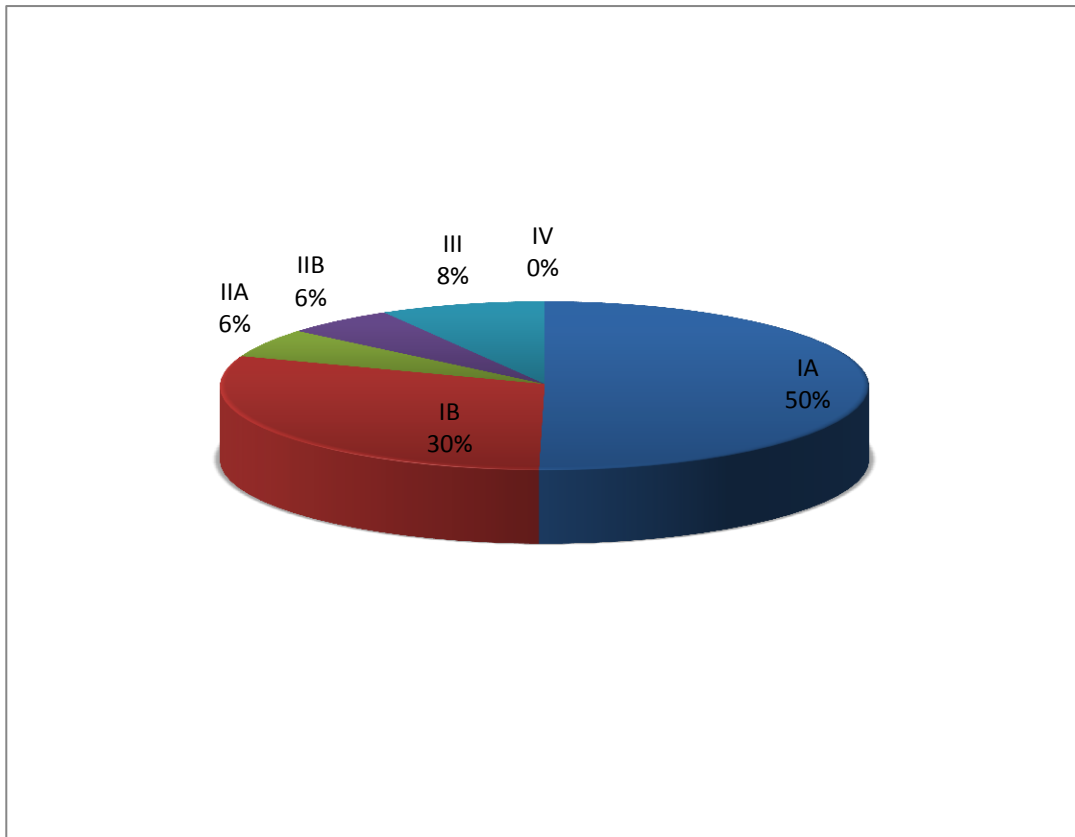
(3 de 7). Se trata de una situación paradójica que se puede esconder un sesgo por el escaso número de pacientes con información sobre primer tratamiento en este estadio.

También podemos considerar la globalidad de las RC y cómo se distribuyen según primeras líneas de tratamiento más utilizadas, estadios al diagnóstico, e incluso combinando los dos criterios anteriores en estadios iniciales. Estas tres distribuciones se recogen en las siguientes figuras.

Figura 35. Distribución de las RC entre las primeras líneas de tratamiento.

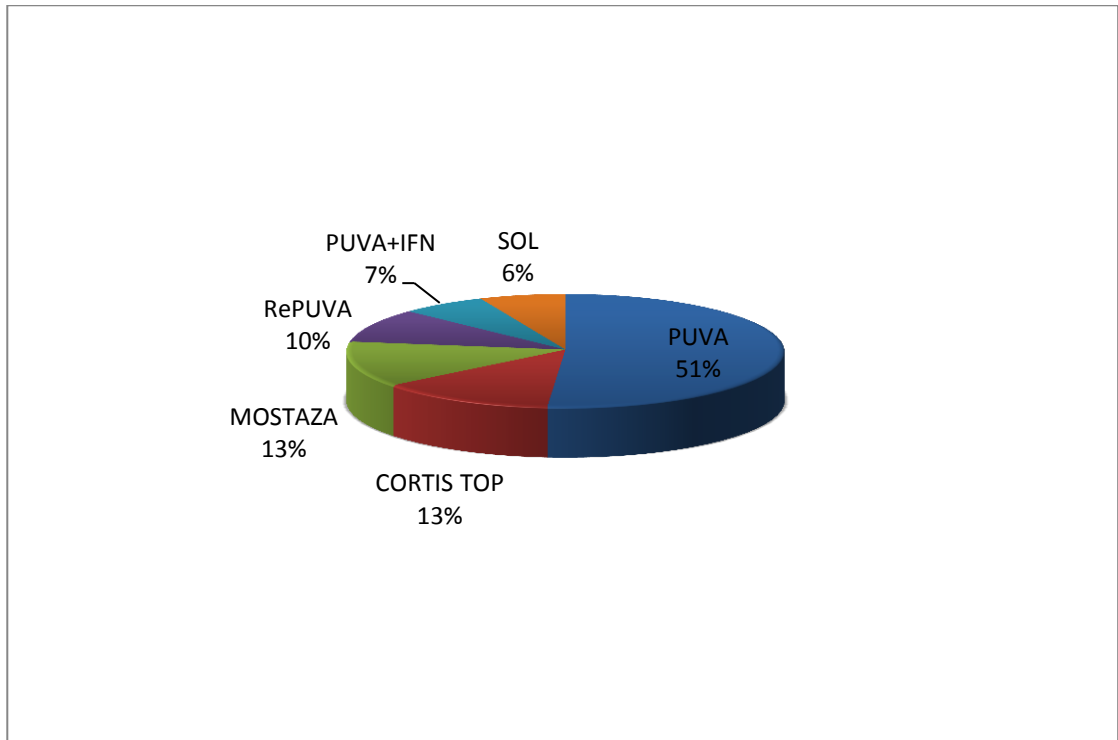


La terapia con la que se lograron más RC fue el PUVA, concretamente un 43% de las RC. Destaca de nuevo, y probablemente por la explicación anterior, la baja tasa de RC con corticoides tópicos (17%), aunque es el segundo tratamiento, tras PUVA, que genera más remisiones.

Figura 36. Distribución de RC por estadio al diagnóstico.

Al considerar la distribución por estadios que siguen las RC con el primer tratamiento, el 86% RC se distribuyen fundamentalmente entre los estadios precoces (IA, IB, IIA). Dentro de éstas, la mitad de las RC pertenecen a pacientes en estadio IA y hasta un tercio en pacientes en estadio IB. De nuevo se observa un ligero repunte de las RC en el estadio III, así como la ausencia de RC en los estadios más avanzados (IVA y B).

Figura 37. Distribución de las RC según primeros tratamientos en estadios precoces (IA-IIA).



Cuando se consideran sólo pacientes que remiten en estadios precoces (Figura 34), más de la mitad de los éstos han sido tratados con PUVA (16 de 31, un 52%). La distribución de las RC con otros tratamientos se mantiene en la misma línea que cuando consideramos las RC en todos los estadios.

Los tratamientos de los casos de Síndrome de Sézary de esta serie se recogen en la tabla 49.

Tabla 49. Primer tratamiento y respuesta en los casos de Síndrome de Sézary

CASO	ESTADIO AL DIAGNÓSTICO	1er TTO	RC a 1er TTO	PROGRESION ESTADIO	MUERTE POR LINFOMA
70	III (T4N1B2M0)	Corticoides tópicos	Sí	No	No
8	IVa (T4N3B2M0)	IFN α + fotoféresis	No	No	No
85	IVa (T4N3B2M0)	Clorambucil + Prednisona	No	No	No
3	IVa (T2N3B2M0)	MTX	No	No (Sí a T4)	No
33	III (T4N1B2M0)	IFN α	No	a IVa (T4N3B2M0)	No
46	III (T4N0B2M0)	Clorambucil + Prednisona	No	a IVa (T4N3B2M0)	No
41	IVb (T4N3B2M1)	IFN α	No	-	Sí

En 6 de los 7 casos los tratamientos iniciales pautados son los clásicos de primera línea para el síndrome de Sézary, esto es: IFN α en monoterapia (2 casos), asociado a fotoféresis (1 caso), Clorambucil y prednisona (2 casos), MTX (1 caso). En ninguno de estos casos se alcanzó la RC. Destaca que en un paciente se utilizaron sólo corticoides tópicos inicialmente y se consiguió RC, aunque, evidentemente esta fue cutánea. La explicación a esto es el breve periodo de tiempo que se siguió este caso en consultas. Además, este es uno de los pacientes en estadio III al diagnóstico con RC con el primer tratamiento.

7.3.2 RC A PRIMER TRATAMIENTO Y VARIABLES CLÍNICAS (ESTADIO AL DIAGNÓSTICO)

Los resultados del análisis de la asociación entre RC a primer tratamiento y estadio diagnóstico se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 50. Análisis de asociación entre RC a primer tratamiento y estadio al diagnóstico.

ESTADIO	ESTADIO	N	RC	OR	95% CI	p
Todos	PRECOCES	66	31	1.00		
	AVANZADOS	24	5	0.30	0.10- 0.89	0.030
Todos - IVB	PRECOCES	66	31	1.00		
	AVANZADOS	22	5	0.33	0.11- 1.01	0.051

“N”: número de casos; “RC”: Remisión completa con primer tratamiento; “OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

Cuando se tienen en cuenta todos los estadios diagnósticos, y se comparan estadios precoces frente a avanzados claramente se obtiene una asociación estadísticamente significativa ($p=0.030$) entre RC al primer tratamiento y el estadio diagnóstico. Esto es un reflejo de los datos ya comentados previamente, donde el 47% de los pacientes en estadios precoces consiguen RC con el primer tratamiento frente al 21% de los casos en estadios avanzados.

Esta asociación estadísticamente significativa se mantiene igualmente ($p=0.051$) cuando se eliminan los pacientes de peor pronóstico (estadios IVA y IVB), estadios en los que ningún paciente alcanzó RC con el primer tratamiento.

7.3.3 RC A PRIMER TRATAMIENTO Y VARIABLES HISTOLÓGICAS

Los resultados de este análisis se recogen en las siguientes tablas.

Tabla 51. Análisis de la asociación entre la RC a primer tratamiento y variables histológicas en TODOS los estadios.

VARIABLE	CATEGORÍA	Nº de casos	RC	OR	95% CI	p
Linfocitos con halo	Presente	73	29	1.00		
	Ausente	11	5	1.26	0.35-4.53	0.719
Linfocitos en cadena en UDE	Ausentes	52	19	1.00		
	Presentes	30	13	1.33	0.53-3.32	0.544
Epidermotropismo desproporcionado	Presente	52	23	1.00		
	Ausente	31	11	0.69	0.28-1.73	0.434
Microabscesos de Pautrier	Presentes	53	24	1.00		
	Ausentes	31	10	0.58	0.23-1.45	0.243
Linfocitos epidermis mayor tamaño que en dermis	Sí	58	27	1.00		
	No	26	7	0.42	0.15-1.16	0.095
Colágeno “en alambre” en dermis papilar	Ausente	61	24	1.00		
	Presente	23	10	1.19	0.45-3.13	0.731
Atipia linfocitaria	Grado bajo	44	16	1.00		
	Grado alto	40	18	1.43	0.60-3.43	0.421
Actividad mitótica	Grado bajo	46	18	1.00		
	Grado alto	37	18	1.47	0.61-3.54	0.385
Espongiosis	Presente	51	24	1.00		
	Ausente	33	10	0.49	0.19-1.23	0.129
Foliculotropismo	Presente	19	8	1.00		
	Ausente	42	17	0.93	0.31-2.81	0.905
Afectación perivascular	Leve	65	25	1.00		
	Intenso	14	7	1.60	0.50-5.11	0.427
Densidad infiltrado dermis	Moderado/Intenso	44	20	1.00		
	Leve	41	15	0.69	0.29-1.65	0.407
Mucinosis folicular	Ausente	55	22	1.00		
	Presente	5	3	2.25	0.35-14.58	0.395

“RC”: Remisión completa con primer tratamiento; “OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

Tabla 52. Análisis de la asociación entre la RC a primer tratamiento y variables histológicas ELIMINANDO EL ESTADIO IVB.

VARIABLE	CATEGORÍA	Nº de casos	RC	OR	95% CI	p
Linfocitos con halo	Presentes	71	29	1.00		
	Ausentes	11	5	1.21	0.34-4.33	0.773
Linfocitos en cadena en UDE	Ausentes	50	19	1.00		
	Presentes	30	13	1.23	0.50-3.13	0.638
Epidermotropismo desproporcionado	Presente	51	23	1.00		
	Ausente	30	11	0.70	0.28-1.78	0.459
Microabscesos de Pautrier	Presentes	52	24	1.00		
	Ausentes	30	10	0.58	0.23-1.49	0.258
Linfocitos epidermis mayor tamaño que en dermis	Sí	58	27	1.00		
	No	24	7	0.47	0.17-1.31	0.150
Colágeno “en alambre” en dermis papilar	Ausente	59	24	1.00		
	Presente	23	10	1.12	0.42-2.97	0.817
Atipia linfocitaria	Grado bajo	43	16	1.00		
	Grado alto	39	18	1.45	0.60-3.50	0.412
Actividad mitótica	Grado bajo	46	18	1.00		
	Grado alto	35	18	1.65	0.68-4.01	0.271
Espongiosis	Presente	49	24	1.00		
	Ausente	33	10	0.45	0.18-1.15	0.095
Foliculotropismo	Presente	19	8	1.00		
	Ausente	41	17	0.97	0.32-2.93	0.963
Afectación perivascular	Leve	64	25	1.00		
	Intensa	13	7	1.82	0.55-6.05	0.328
Densidad infiltrado dermis	Moderado/Intenso	42	20	1.00		
	Leve	41	15	0.63	0.26-1.53	0.310
Mucinosiis folicular	Ausente	54	22	1.00		
	Presente	5	3	2.18	0.34-14.15	0.413

“RC”: Remisión completa con primer tratamiento; “OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

Tabla 53. Análisis de la asociación entre la RC a primer tratamiento y variables histológicas en estadios PRECOCES.

VARIABLE	CATEGORÍA	Nº de casos	RC	OR	95% CI	p
Linfocitos con halo	Presentes	54	26	1.00		
	Ausentes	7	3	0.81	0.16-3.96	0.792
Linfocitos en cadena en UDE	Ausentes	36	15	1.00		
	Presentes	23	12	1.53	0.53-4.38	0.430
Epidermotropismo desproporcionado	Presente	38	20	1.00		
	Ausente	22	9	0.62	0.22-1.80	0.383
Microabscesos de Pautrier	Presentes	41	21	1.00		
	Ausentes	20	8	0.63	0.21-1.88	0.412
Linfocitos epidermis mayor tamaño que en dermis	Sí	47	23	1.00		
	No	14	6	0.78	0.23-2.61	0.690
Colágeno “en alambre” en dermis papilar	Ausente	47	20	1.00		
	Presente	14	9	2.43	0.71-8.37	0.159
Atipia linfocitaria	Grado bajo	35	15	1.00		
	Grado alto	26	14	1.56	0.56-4.32	0.396
Actividad mitótica	Grado bajo	38	17	1.00		
	Grado alto	23	14	1.92	0.67-5.51	0.224
Espongiosis	Presente	38	20	1.00		
	Ausente	23	9	0.58	0.20-1.66	0.308
Foliculotropismo	Presente	14	8	1.00		
	Ausente	30	13	0.57	0.16-2.07	0.395
Afectación perivascular	Leve	48	21	1.00		
	Intensa	9	6	2.57	0.57-11.51	0.217
Densidad infiltrado dermis	Moderado/Intenso	31	17	1.00		
	Leve	31	13	0.59	0.22-1.62	0.311
Mucinosis folicular	Ausente	41	18	1.00		1.00
	Presente	3	3	1.00		

“RC”: Remisión completa con primer tratamiento; “OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

En ninguno de los tres grupos de pacientes se encontró asociación estadísticamente significativa entre la respuesta a primer tratamiento y las variables histológicas consideradas.

Sólo de forma aislada se encontró una tendencia estadística ($p=0.095$) en dos casos:

- “Linfocitos en epidermis de mayor tamaño que en dermis” (todos los estadios).
- “Ausencia de Espongiosis” (todos los estadios menos IVB).

7.3.4 RC A PRIMER TRATAMIENTO Y VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS

Los resultados de este análisis se recogen en las siguientes tablas.

Tabla 54. Análisis de la RC a primer tratamiento en TODOS los casos.

VARIABLE	%Células positivas	Nº de casos	RC	OR	95% CI	p
CD4-e	>30%	33	10	1.00	0.71- 4.96	0.201
	<30%	40	18	1.88		
CD4-d	>30%	58	25	1.00	0.14- 1.37	0.157
	<30%	20	5	0.44		
CD8-e	<30%	65	26	1.00	0.42- 3.44	0.735
	>30%	18	8	1.20		
CD8-d	<30%	56	22	1.00	0.44- 2.72	0.852
	>30%	29	12	1.09		
CD5-e	<30%	41	13	1.00	0.78- 4.84	0.156
	>30%	38	18	1.94		
CD5-d	>30%	57	26	1.00	0.22- 1.46	0.238
	<30%	28	9	0.56		
CD7-e	<30%	72	27	1.00	0.44- 6.29	0.451
	>30%	10	5	1.67		
CD7-d	>30%	25	12	1.00	0.25- 1.87	0.452
	5-30%	39	15	0.68		
	<5%	22	8	0.62		
CD25-d	>30%	75	31	1.00	0.27- 7.50	0.680
	<30%	6	3	1.42		
CD30-e	<30%	68	28	1.00	0.15- 1.80	0.301
	>30%	15	4	0.52		
CD30-d	<30%	75	30	1.00	0.23- 3.18	0.818
	>30%	11	4	0.86		
CD54-e	<5%	53	19	1.00	1.02- 7.63	0.047
	>5%	23	14	2.78		
CD54-d	>5%	47	22	1.00	0.27- 1.64	0.382
	<5%	35	13	0.67		
CD95	>30%	52	20	1.00	0.60- 9.57	0.215
	<30%	10	6	2.40		
CD123-d	<5%	76	32	1.00	0.18- 3.71	0.802
	>5%	8	3	0.83		
FOXP3-e	<5%	28	14	1.00	0.20- 1.48	0.231
	5-30%	37	13	0.54		
	>30%	16	6	0.60		
FOXP3-d	<30%	65	27	1.00	0.27- 2.60	0.769
	>30%	16	6	0.84		
TIA1-e	<5%	54	20	1.00	0.66- 4.38	0.272
	>5%	26	13	1.70		

RESULTADOS

TIA-d	>5%	50	19	1.00	0.60-3.51	0.409
	<5%	34	16	1.45		
TCRF1	>30%	61	26	1.00	0.25- 2.87	0.783
	<30%	13	5	0.84		
BCL2-e	>30%	53	22	1.00	0.29- 1.90	0.533
	<30%	29	10	0.74		
BCL2-d	>30%	74	33	1.00	0.05- 1.21	0.085
	<30%	12	2	0.25		
p16	>30%	61	26	1.00	0.18- 3.69	0.783
	<30%	8	3	0.81		
Ki67-e	<5%	32	11	1.00	0.45-3.57	0.647
	>5%	30	12	1.27		
Ki67-d	<30%	60	24	1.00	0.44-3.05	0.773
	>30%	23	10	1.15		
ikba	<5%	7	1	1.00	0.63-49.48	0.121
	>5%	58	28	5.60		
ZAP70-e	<30%	18	6	1.00	0.44-4.08	0.614
	>30%	55	22	1.33		
ZAP70-d	>5%	83	35	1.00		
	<5%	2	0			
MAL-e	<30%	52	19	1.00	0.83- 6.13	0.110
	>30%	23	13	2.26		
MAL-d	>30%	40	18	1.00	0.33- 1.91	0.615
	<30%	43	17	0.80		
STAT1-en	<5%	38	15	1.00	0.43- 2.65	0.890
	>5%	39	16	1.07		
STAT1-ec	<5%	35	14	1.00	0.41- 2.55	0.966
	>5%	42	17	1.02		
STAT1-dn	>30%	63	27	1.00	0.28- 2.07	0.595
	<30%	22	8	0.76		
STAT1-dc	>30%	4	25	1.00	0.46- 3.52	0.637
	<30%	20	9	1.28		
STAT3-ec	>30%	34	16	1.00	0.24- 2.30	0.615
	5-30%	20	8	0.75		
	<5%	21	8	0.69		
STAT3-en	<5%	22	7	1.00	0.67- 5.45	0.224
	>5%	53	25	1.91		
STAT3-dc	>30%	1	29	1.00	0.34- 3.46	0.889
	<30%	14	6	1.09		
STAT3-dn	<30%	11	2	1.00	0.79-19.39	0.095
	>30%	71	33	3.91		
STAT4-en	>30%	62	29	1.00	0.19- 2.10	0.454
	<30%	14	5	0.63		
STAT4-dn	>30%	70	29	1.00	0.29- 3.50	0.988
	<30%	12	5	1.01		

“RC”: Remisión completa con primer tratamiento; “OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

“-e”: epidermis; “-d”: dermis; “-en”: epidermis/nuclear; “-ec”: epidermis/citoplásmico; “-dn”: dermis/ nuclear; “-dc”: dermis/citoplásmico.

Tabla 55. Análisis de la RC a primer tratamiento en TODOS los casos, eliminando pacientes de peor pronóstico (IVB).

VARIABLE	%Células positivas	Nº de casos	RC	OR	95% CI	p
CD4-e	>30%	31	10	0.58	0.22-1.55	0.278
	<30%	40	18	1.00		
CD4-d	>30%	6	25	1.00	0.13- 1.29	0.129
	<30%	20	5	0.41		
CD8-e	<30%	63	26	1.00	0.40- 3.27	0.810
	>30%	18	8	1.14		
CD8-d	<30%	55	22	1.00	0.45- 2.83	0.802
	>30%	28	12	1.13		
CD5-e	<30%	40	13	1.00	0.78- 4.96	0.151
	>30%	37	18	1.97		
CD5-d	>30%	56	26	1.00	0.22- 1.50	0.260
	<30%	27	9	0.58		
CD7-e	<30%	70	27	1.00	0.42- 6.02	0.493
	>30%	10	5	1.59		
CD7-d	>30%	25	12	1.00	0.27- 2.05	0.562
	5-30%	37	15	0.74		
	<5%	22	8	0.62		
CD25-d	>30%	73	31	1.00	0.26- 7.17	0.721
	<30%	6	3	1.35		
CD30-e	<30%	66	28	1.00	0.14- 1.71	0.266
	>30%	15	4	0.49		
CD30-d	<30%	73	30	1.00	0.22- 3.05	0.766
	>30%	11	4	0.82		
CD54-e	<5%	51	19	1.00	0.95- 7.21	0.062
	>30%	23	14	2.62		
CD54-d	<5%	33	13	0.74	0.30-1.82	0.511
	>5%	47	22	1.00		
CD95	>30%	51	20	1.00	0.58- 9.28	0.232
	<30%	10	6	2.32		
CD123-d	<5%	75	32	1.00	0.21- 4.82	0.992
	>5%	7	3	1.01		
FOXP3-e	<5%	28	14	1.00	0.22- 1.62	0.307
	5-30%	35	13	0.59		
	>30%	16	6	0.60		
FOXP3-d	<30%	63	27	1.00	0.26- 2.47	0.698
	>30%	16	6	0.80		
TIA1-e	<5%	52	20	1.00	0.62- 4.14	0.332
	>5%	26	13	1.60		
TIA1-d	>5%	49	19	1.00	0.61-3.63	0.384
	<5%	33	16	1.49		
TCRF1	>30%	60	26	1.00	0.27- 3.28	0.915
	<30%	12	5	0.93		
BCL2-e	>30%	52	22	1.00	0.29- 1.96	0.566
	<30%	28	10	0.76		

RESULTADOS

BCL2-d	>30%	72	33	1.00	0.05- 1.16	0.075
	<30%	12	2	0.24		
p16	>30%	59	26	1.00	0.17- 3.48	0.726
	<30%	8	3	0.76		
Ki67-e	<5%	31	11	1.00	0.45-3.64	0.639
	>5%	29	12	1.28		
Ki67-d	<30%	58	24	1.00	0.41-2.89	0.863
	>30%	23	10	1.09		
ikba	<5%	7	1	1.00	0.68-53.12	0.107
	>5%	56	28	6.00		
ZAP70-e	<30%	17	6	1.00	0.41-3.91	0.689
	>30%	54	22	1.26		
ZAP70-d	>5%	81	35	1.00		
	<5%	2	0			
MAL-e	<30%	50	19	1.00	0.78- 5.78	0.142
	>30%	23	13	2.12		
MAL-d	>30%	39	18	1.00	0.33- 1.91	0.606
	<30%	42	17	0.79		
STAT1-en	<5%	36	15	1.00	0.39- 2.44	0.955
	>5%	39	16	0.97		
STAT1-ec	<5%	33	14	1.00	0.37- 2.33	0.865
	>5%	42	17	0.92		
STAT1-dn	>30%	61	27	1.00	0.26- 1.97	0.521
	<30%	22	8	0.72		
STAT1-dc	>30%	62	25	1.00	0.44- 3.35	0.712
	<30%	20	9	1.21		
STAT3-ec	2+2	32	16	1.00	0.22- 2.07	0.483
	1+1	20	8	0.67		
	0+0	21	8	0.62		
STAT3-en	<5%	21	7	1.00	0.64- 5.33	0.254
	>5%	52	25	1.85		
STAT3-dc	>30%	69	29	1.00	0.32- 3.30	0.954
	<30%	14	6	1.03		
STAT3-dn	<30%	11	2	1.00	0.83-20.50	0.083
	>30%	69	33	4.12		
STAT4-en	>30%	60	29	1.00	0.18- 1.98	0.397
	<30%	14	5	0.59		
STAT4-dn	>30%	68	29	1.00	0.28- 3.33	0.949
	5-10%	12	5	0.96		
	<5%	11	2	1.00		

“RC”: Remisión completa con primer tratamiento; “OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

“-e”: epidermis; “-d”: dermis; “-en”: epidermis/nuclear; “-ec”: epidermis/citoplásmico; “-dn”: dermis/ nuclear; “-dc”: dermis/citoplásmico.

Tabla 56. Análisis de la RC a primer tratamiento en ESTADIOS PRECOCES.

VARIABLE	%Células positivas	Nº de casos	RC	OR	95% CI	p
CD4-e	<30%	30	17	1.00	0.13-1.17	0.091
	>30%	24	8	0.38		
CD4-d	>30%	45	22	1.00	0.19- 2.31	0.508
	<30%	13	5	0.65		
CD8-e	<30%	49	22	1.00	0.56- 6.86	0.290
	>30%	13	8	1.96		
CD8-d	<30%	42	18	1.00	0.62- 5.12	0.287
	>30%	21	12	1.78		
CD5-e	<30%	26	11	1.00	0.51- 4.15	0.484
	>30%	31	16	1.45		
CD5-d	>30%	42	22	1.00	0.22- 1.97	0.458
	<30%	19	8	0.66		
CD7-e	<30%	53	24	1.00	0.22- 6.54	0.826
	>30%	6	3	1.21		
CD7-d	>30%	18	9	1.00	0.31- 3.27	1.000
	5-10%	28	14	1.00		
	<5%	16	7	0.78		
CD25-d	>30%	55	27	1.00	0.14- 7.90	0.972
	<30%	4	2	1.04		
CD30-e	<30%	48	24	1.00	0.12- 1.64	0.224
	>30%	13	4	0.44		
CD30-d	<30%	55	26	1.00	0.25- 4.92	0.885
	>30%	8	4	1.12		
CD54-e	<5%	39	17	1.00	0.92-10.52	0.069
	>5%	17	12	3.11		
CD54-d	>5%	35	19	1.00	0.24-1.86	0.433
	<5%	25	11	0.66		
CD95	>30%	37	18	1.00	0.45-15.37	0.280
	<30%	7	5	2.64		
CD123-d	<5%	55	27	1.00	0.19- 5.59	0.966
	>5%	6	3	1.04		
FOXP3-e	<5%	21	11	1.00	0.23- 2.28	0.585
	5-30%	27	12	0.73		
	>30%	11	5	0.76		
FOXP3-d	<5%	48	23	1.00	0.24- 3.37	0.883
	>5%	11	5	0.91		
TIA1	<5%	39	16	1.00	0.80- 7.63	0.118
	>5%	19	12	2.46		
TIA1-d	>5%	36	17	1.00	0.44-3.36	0.714
	<5%	25	13	1.21		
TCRF1	>30%	46	23	1.00	0.13- 2.81	0.517
	<30%	8	3	0.60		
BCL2-e	>30%	42	19	1.00	0.40- 3.66	0.735
	<30%	18	9	1.21		

RESULTADOS

BCL2-d	>30%	55	28	1.00	0.06- 1.73	0.187
	<30%	8	2	0.32		
p16	>30%	43	23	1.00	0.06- 1.99	0.236
	<30%	7	2	0.35		
Ki67-e	<5%	22	10	1.00	0.27-2.75	0.796
	>5%	24	10	0.86		
Ki67-d	<30%	46	22	1.00	0.33-3.61	0.887
	>30%	14	7	1.09		
Ikba	<5%	4	1	1.00	0.38-41.00	0.250
	>5%	44	25	3.95		
ZAP70-e	<30%	12	4	1.00	0.47-6.97	0.383
	>30%	42	20	1.82		
ZAP70-d	>5%	60	30	1.00		
	<5%	2	0			
MAL-e	<30%	37	16	1.00	0.81- 8.51	0.108
	>30%	18	12	2.63		
MAL-d	>30%	28	16	1.00	0.20- 1.53	0.254
	<30%	33	14	0.55		
STAT1-en	<5%	27	12	1.00	0.38- 3.11	0.866
	>5%	30	14	1.09		
STAT1-ec	<5%	25	11	1.00	0.39- 3.21	0.829
	>5%	32	15	1.12		
STAT1-dn	>30%	49	24	1.00	0.24- 2.59	0.686
	<30%	14	6	0.78		
STAT1-dc	>30%	48	22	1.00	0.36- 3.89	0.783
	<30%	14	7	1.18		
STAT3-ec	>30%	24	13	1.00	0.18- 2.35	0.519
	5-30%	16	7	0.66		
	<5%	18	8	0.68		
STAT3-en	<5%	18	7	1.00	0.56- 5.39	0.339
	>5%	40	21	1.74		
STAT3-dc	>30%	50	24	1.00	0.31- 3.82	0.901
	<30%	12	6	1.08		
STAT3-dn	<30%	5	1	1.00	0.45-40.89	0.205
	>30%	56	29	4.30		
STAT4-en	>30%	48	24	1.00	0.26- 3.91	1.000
	<30%	10	5	1.00		
STAT4-dn	>30%	53	25	1.00	0.34- 5.80	0.643
	<30%	9	5	1.40		

“RC”: Remisión completa con primer tratamiento; “OR”: odds ratio; “CI”: intervalo de confianza; “p”: significación estadística.

“-e”: epidermis; “-d”: dermis; “-en”: epidermis/nuclear; “-ec”: epidermis/citoplásmico; “-dn”: dermis/ nuclear; “-dc”: dermis/citoplásmico.

Las variables inmunohistoquímicas que se asocian a la RC a primer tratamiento de forma estadísticamente significativa o muy próxima a ésta son CD54-e, bcl2-d y STAT3-dn si consideramos todos los estadios y eliminando aquellos de peor pronóstico. En estadios iniciales, de estos marcadores sólo se asocia CD54-e y CD4-e.

CD54-e

La positividad en epidermis para CD54 en el estudio inmunohistoquímico se asocia de forma estadísticamente significativa ($p=0.047$) a la RC al primer tratamiento cuando se consideran todos los estadios y de forma muy aproximada a la significación estadística ($p=0.069$) cuando sólo se tienen en cuenta los iniciales (IA-IIA).

También se encuentra una tendencia a la asociación estadística ($p=0.091$) en el caso de la positividad para este mismo marcador pero si consideramos su expresión en dermis, aunque esto sólo aparece cuando se estudian todos los casos sin excluir el estadio IVB.

BCL2-d

La expresión mínimamente positiva de bcl-2 en dermis, en contraste con su positividad clara, presenta una tendencia a la asociación con la RC a primer tratamiento ($p=0.085$). Esto aparece cuando se consideran todos los estadios al diagnóstico y se acentúa más si se eliminan los dos casos de peor pronóstico ($p=0.075$).

STAT3-dn

Igualmente se encontró asociación sin significación estadística pero muy llamativa entre la RC a primer tratamiento y el antisuero STAT3 nuclear en dermis positivo ($p=0.095$) en el grupo que engloba todos los casos y cuando no se consideran los pacientes de peor pronóstico IVb ($p=0.083$).

CD4-e

La positividad franca de CD4 en epidermis se asocia, aunque con tendencia a la significación estadística ($p=0.091$) a la RC a primer tratamiento. Esto sólo aparece en estadios iniciales.

7.3.5 RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE RC A PRIMER TRATAMIENTO

- En el 40% de los casos de nuestra muestra hubo RC a primer tratamiento.
- Un 52% de los primeros tratamientos pautados fueron PUVA o corticoides tópicos. El resto se reparte entre tratamientos minoritarios.
- Los pacientes tratados de primera línea con PUVA obtuvieron RC en un 70% de los casos.
- PUVA fue el tratamiento de primera línea que más RC logró (43% del total de RC, que asciende a un 52% si consideramos los estadios iniciales).
- Los pacientes en estadios iniciales remiten completamente en un 47%, frente a un 21% de los pacientes en estadios avanzados. De hecho el 86% de todas las RC corresponden a pacientes en estadios iniciales.
- Sólo un paciente con Síndrome de Sézary alcanzó RC a primer tratamiento.
- Los resultados del análisis estadístico de las variables que se asocian a RC al primer tratamiento pautado tras el diagnóstico de MF/SS se recogen en la Tabla 57.

Tabla 57. Resumen de resultados en el análisis de la RC a primer tratamiento.

VARIABLE	TODOS los estadios.	Todos excepto IVB	Estadios INICIALES
Estadio diagnóstico	0.030	0.051	--
Linfos epidermis mayor tamaño dermis (No)	0.095	NR	NR
Espongiosis (Ausente)	NR	0.095	NR
CD 54 e (+)	0.047	0.062	0.069
Bcl2 d (débil +)	0.085	0.075	NR
STAT3-dn (+)	0.095	0.083	NR
CD4 (++)	NR	NR	0.091

NR: no representativo. Rojo: resultado estadísticamente significativo. Azul: próximo o tendente a la significación estadística.

7.3.6 RC A PRIMER TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El análisis de las dos variables resultados principales (RC a primer tratamiento y progresión) se recoge en la Tabla 58.

La asociación entre estas dos variables es estadísticamente significativa, corroborado por una p exacta de Fisher de 0.04.

Así, un 88.8% de los pacientes que alcanzan RC a primer tratamiento no progresan, frente al 68.52% de pacientes que no remiten completamente y que progresan en su enfermedad.

La tasa de progresión es casi el triple entre los pacientes que no remiten al primer tratamiento (31.48%) frente a aquellos que sí lo hacen (11.11%).

Tabla 58. Análisis de la asociación entre RC a 1er tratamiento y progresión.

RC		PROGRESIÓN		TOTAL
		NO	SÍ	
NO		37	17	54
		68.52%	31.48%	100%
SÍ		32	4	36
		88.89%	11.11%	100%
TOTAL		69	21	90
		76.67%	23.33%	100%

Pearson $\chi^2(1) = 5.0104$ Pr = 0.025

Fisher's exact = 0.040

1-sided Fisher's exact = 0.021

8 DISCUSIÓN

8.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

DATOS CLÍNICOS

En cuanto a los datos epidemiológicos de nuestra serie, la media de edad de diagnóstico de MF/SS (52.3 años) está un poco por debajo de la media de edad de otras series (54-55 años).^{35,36} Es verdad que nuestra serie incluye 7 pacientes menores de 20 años (los más jóvenes de 12 y 14 años), pero también los rangos de edad son similares (nuestra serie 10-91 años; Talpur³⁶: 8-91 años; Agar³⁵: 10-89). En nuestra serie la mayor incidencia en varones que en mujeres de MF/SS queda por debajo de la habitual en la literatura (1.2:1 frente a 1.6-2: de la literatura); aunque en la serie de Talpur no hubo diferencias de incidencia entre sexos.^{5,21,36} Todos nuestros casos eran de raza caucásica por lo que no se pudieron establecer diferencias entre razas.

La media de tiempo de retraso desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico de MF/SS es de 6.5 años. En un artículo reciente, Skov y colaboradores²⁰⁹ estudian en 157 casos de MF el retraso diagnóstico que ocurre con estos pacientes, donde habitualmente son necesarias frecuentes múltiples biopsias hasta obtener confirmación histopatológica de MF. Encuentran que la primera biopsia fue diagnóstica de MF sólo en un 25% de los casos y que el retraso medio hasta el diagnóstico fue de 2.3 años, independientemente del número de biopsias necesarias. Es un tiempo bastante menor que el que hallamos en nuestra serie; una explicación lógica es que este estudio tiene en cuenta sobre todo la baja rentabilidad diagnóstica de las biopsias en fases iniciales de la MF/SS, pero igualmente hay que tener en cuenta el hecho de que estos pacientes muchas veces se catalogan durante tiempo de otras dermatosis inflamatorias que habitualmente ni siquiera son biopsiadas. También hay que tener en cuenta que en antes

de la década de los 90 el retraso hasta diagnóstico podía ser de hasta 8 años³, y una gran parte de nuestra muestra se diagnosticó en esos años.

Es conocido el hecho de que los pacientes con MF desarrollen segundos linfomas,²¹⁰ como en nuestro caso: linfoma de Hodgkin, linfoma anaplásico y en 4 casos papulosis linfomatoide (4.4% de la nuestra serie, 3.6% en la serie de Talpur³⁶).

En general, la mayor parte de los pacientes con MF, alrededor del 70% se encuentran en un estadio precoz en el momento del diagnóstico,³⁶ hecho que se confirma en nuestra serie (73.6%). En la distribución de la muestra por estadios, los porcentajes en estadios avanzados son algo más pequeños que en la literatura³⁵: IIB al inicio 8.8 % en nuestra serie frente a 11% de Agar³⁵ y Talpur,³⁶ y 7.7% de casos en estadio III al diagnóstico frente a 16.6% de Agar.³⁵ Los casos con afectación visceral difieren en distintas series, pero en general son menores del 5% (0.9% en la serie de Agar³⁵, 3% en aquella de Talpur³⁶ y 2.2% en la nuestra).

En nuestra serie, sólo hubo un caso catalogado como MF foliculotropa, que no presentó progresión.

Los siete casos de SS en nuestra serie corresponden al 7.6% de la muestra, en consonancia con otras series (Agar³⁵: 6.9%).

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

En nuestra serie, al analizar la distribución de las variables histológicas según estadios precoces o avanzados, la presencia de linfocitos de mayor tamaño en epidermis que en dermis ($p=0.016$) y una actividad mitótica de bajo grado ($p=0.045$) se asocian de forma estadísticamente significativa con una mayor prevalencia en los estadios precoces. El primer punto es lógico ya que son estos estadios los que presentan mayor epidermotropismo y presencia de linfocitos atípicos de mayor tamaño en epidermis (por lo que sería también razonable que hubiera asociación con la presencia de epidermotropismo desproporcionado, que no se ha demostrado). También la presencia

de una menor actividad mitótica (<5 mitosis por campo de gran aumento) parece concordar con la situación que se da en los estadios precoces de MF.

ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO EN NUESTRA SERIE

Ningún marcador IHQ se asocia de forma estadísticamente significativa a la división por estadios, salvo STAT3dn.

La tinción nuclear débil de STAT3 en linfocitos dérmicos fue significativamente más frecuente en estadios avanzados.

En los LCCT existe una activación constitutiva de STAT3 que permite a los linfocitos atípicos escapar de los mecanismos apoptóticos habituales y favorece su supervivencia y proliferación. Esto es más característico en los linfocitos dérmicos de lesiones tumorales, frente a aquellas muestras de placas o manchas, donde la positividad para STAT3 activado es más tenue, escasa y con un patrón que recuerda al de las dermatosis inflamatorias. La positividad también podría provenir del infiltrado inflamatorio acompañante y no de los linfocitos neoplásicos; a esto se añade la negatividad que presentan los microabcesos de Pautrier. Sommer et al postulan STAT3 podría ser un elemento en la progresión de la MF indolente a la enfermedad agresiva.²⁰⁶ En nuestra serie, la positividad en estadios avanzadas es de forma significativa más baja.

No encontramos a esto una traducción biológica fácil por esta activación constitutiva de la vía jak-STAT en estadios avanzados de LCCT.²⁰⁶ La pareja jak-STAT3 se encuentra en el citoplasma celular: STAT3 se fosforila, se dimeriza con otros STAT fosforilados y se dirige en forma de fosfo-STAT3 al núcleo para actuar. Una posible explicación a nuestro hallazgo sería que en estadios precoces de la enfermedad fuera ésta la principal o una de las principales vías oncogénicas de la célula, mientras que en estadios avanzados no sólo interviniera la vía jak-STAT, sino que otras mutaciones o alteraciones por determinar participaran en la proliferación celular e hicieran la proliferación independientemente de STAT3.

8.2 ANÁLISIS DE LA PROGRESIÓN.

8.2.1 PROGRESIÓN POR ESTADIOS EN NUESTRA SERIE

En nuestra serie, la progresión de forma global apareció en un 24.2% de la muestra, lo que está en consonancia con otros datos encontrados en la literatura.^{17,36} En la serie de Agar³⁵ progresan un 34% de los casos; estos autores también refieren el riesgo de progresión en función del tiempo (27%, 39% y 17% a los 5, 10 y 20 años desde el diagnóstico). En la serie de Desai,¹⁴ el riesgo de progresión es menor (21.9%), pero no tienen en cuenta los casos que fallecen por linfoma como casos que progresan, como sí que hemos considerado en nuestro trabajo.

La correlación entre el estadio al diagnóstico y el riesgo de progresión y mortalidad es un hecho bien establecido en series de casos^{13,35,36} y en los actuales trabajos para desarrollar modelos de índice pronóstico^{1,37}. Esto también se refleja en nuestra muestra (IA progresión del 10.7% de los casos, IB un 19.3%, IIA el 50% de los pacientes, en IIB el 25% de los pacientes, en III el 28.6%, en IVA el 42.8% y en IVB el 100% de los casos) con un pico llamativo en el estadio IIA, donde se doblan los casos que progresan respecto a IIB, que es un estadio ya catalogado como avanzado. Puede ser un sesgo el reducido número de pacientes que conforma este estadio IIA (n=8). La relación entre estadio al diagnóstico y la progresión también estuvo apoyada por la estadística en nuestra serie (p=0.066) cuando se analizan todos los estadios, sin hallar asociación al considerar sólo los estadios precoces. La razón de no alcanzar la significación estadística puede ser el tamaño de la muestra reducido en comparación con otras series de la literatura.

En nuestra serie hemos visto que los pacientes en estadios precoces habitualmente progresan evolucionando a IIB (en el 63% de los casos), mientras que los pacientes de estadios avanzados habitualmente progresan falleciendo por linfoma (el 66% de los casos de estadios avanzados en nuestra muestra). Globalmente, fallecen por linfoma el 36.4% de los casos que progresan.

8.2.2 MORTALIDAD POR LINFOMA EN NUESTRA SERIE

La mortalidad específica por linfoma en la literatura es variable: Agar encuentra en su serie de 1502 pacientes, multicéntrica, una mortalidad específica por linfoma del 26%³⁵, mientras que Desai y colaboradores, en el estudio de 393 pacientes en un solo centro la estiman en un 19.6%.¹³ En nuestra serie la mortalidad se sitúa muy por debajo de estas cifras (8.8%). Respecto a la serie de Agar, para justificar esta tasa de mortalidad tan baja podríamos pensar que nuestra muestra es más joven y nuestro porcentaje de progresión menor.

8.2.3 PROGRESIÓN Y SÍNDROME DE SÉZARY

En nuestra serie, los pacientes con SS progresan en un 57% de los casos y presentan una mortalidad por linfoma de 14%.

8.2.4 PROGRESIÓN Y VARIABLES HISTOLÓGICAS

PROGRESIÓN Y AUSENCIA DE EPIDERMOTROPISMO DESPROPORCIONADO, DE LINFOCITOS EPIDÉRMICOS DE MAYOR TAMAÑO QUE LOS DÉRMICOS Y DE LINFOCITOS EN HALO INTRAEPIDÉRMICOS.

En nuestra serie, la ausencia de franco epidermotropismo, de linfocitos epidérmicos de mayor tamaño que los dérmicos y de linfocitos en halo se asocia a progresión en estadios precoces de forma significativa ($p=0.020$, $p=0.018$ y $p=0.012$, respectivamente) en el estudio univariante. La asociación entre progresión y ausencia de linfocitos epidérmicos de mayor tamaño que los dérmicos se mantiene cuando se tienen en cuenta todos los estadios ($p=0.047$)

Aunque en las lesiones tipo placas el epidermotropismo puede ser muy marcado, es lógico pensar que si hay menos epidermotropismo y los linfocitos en dermis y en epidermis son de un tamaño similar y apenas hay linfocitos en halo, probablemente estemos ante lesiones cutáneas tipo placas, consolidadas, o incluso placas infiltradas cercanas a tumores y no tanto lesiones tipo parche. En este sentido, la serie de Agar encuentra una asociación significativa al comparar el riesgo de progresión entre pacientes con T2a (presencia de parches, extensión >10% de la SCT, menor riesgo) y T2b (presencia de lesiones tipo parche y placas, extensión >10%, mayor riesgo de progresión).³⁵ Parece como si los linfocitos comenzaran a perder el epidermotropismo, haciéndose independientes del microambiente que dio origen al tumor. Así, se ubican indistintamente en epidermis y dermis y este hecho les hace más agresivos.

PROGRESIÓN Y GRADO DE ATIPIA LINFOCITARIA ALTA

Se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre progresión y mayor grado de atipia linfocitaria tanto en estadios precoces ($p=0.038$) como en todos los estadios ($p=0.044$) y todos los estadios salvo IVB ($p=0.040$).

Aunque el significado biológico de esta asociación parece claro, llama la atención que esta variable habitualmente no forme parte de los trabajos para conseguir un modelo de índice pronóstico,^{1,37} probablemente porque la variabilidad interobservador puede ser un sesgo importante.

En este sentido, destaca un trabajo de Vonderheid y colaboradores en el que se analizan variables demográficas, clínicas, histológicas, de laboratorio e inmunohistoquímicas en una cohorte de 33 pacientes con MF en estadios precoces que presentaron progresión de su linfoma y lo comparan con 70 casos de MF de características similares en los que no hubo progresión. Como factores que se asocian con progresión y supervivencia global encuentran la presencia de grandes abscesos de Pautrier (formados por 10 o más linfocitos atípicos), la presencia de linfocitos atípicos con núcleo hiper cromático en el infiltrado dérmico, menos de 20% células CD8⁺ en el infiltrado dérmico y niveles elevados de IgE.²¹¹ Este trabajo respaldaría nuestros resultados sobre la asociación de atipia linfocitaria y progresión (aunque en nuestra serie el estudio de microabscesos de Pautrier no ha sido estadísticamente significativo).

Para concluir con la relación entre las variables histológicas y el riesgo de progresión, conviene comentar que en nuestra serie el foliculotropismo no ha presentado asociación estadísticamente significativa con la progresión, a pesar de ser un factor pronóstico reconocido,³⁵ incluso para formar parte de modelos de índice pronóstico.¹

8.2.5 PROGRESIÓN Y VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS

PROGRESIÓN Y ESTUDIOS PREVIOS CON MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Exceptuando la transformación a células grandes, el foliculotropismo y la positividad a CD30 y Ki-67,^{1,35} pocos son los marcadores no clínicos predictores de pronóstico estudiados en la MF/SS.

Washington y colaboradores²⁴, en su análisis por citometría de flujo del inmunofenotipo tumoral en sangre de pacientes con MF/SS, encuentran que las alteraciones en la expresión de los antígenos analizados, esto es CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD26, CD45 y TCR, se mantiene estable durante la evolución de la enfermedad, a excepción del CD7, que sufre variaciones, como ya se ha comentado previamente.

Talpur y colaboradores estudian la expresión de CD25 y CD30 en biopsias cutáneas de 113 casos de MF/SS y correlacionan la positividad de estos marcadores con el estadio T, la histología y la respuesta a denileukin-diftitox. CD25 no es un marcador característico de las fases iniciales de MF, pero la positividad para CD25 en aquellas lesiones tipo mancha / placa aparece en los linfocitos epidermotropos, de la unión dermoepidérmica y en los microabcesos de Pautrier. Talpur y colaboradores encuentran que la expresión marcada de CD25 en las células T epidérmicas está asociada de forma significativa con un mayor estadio T y con posibilidad de transformación histológica del infiltrado tumoral a célula grande, por lo que puede ser un marcador para discriminar un grupo de pacientes de alto riesgo y peor pronóstico. Esta positividad intensa para CD25 sólo aparece en el 22% de las muestras estudiadas. Así mismo, estos autores relacionan la positividad a CD30 con estadios T avanzados de MF/SS, y esto ocurre de forma más prominente que en el caso de CD25.¹⁶⁴ En nuestra serie no hemos encontrado diferencias en la positividad de estos dos antígenos al comparar estadios iniciales con avanzados.

Gambichler y colaboradores¹⁹⁵ realizan estudios inmunohistoquímicos con antígenos nucleares reguladores del ciclo celular (Ki-67, PCNA –proliferating cell nuclear antigen-, p21 y MCM7 –minimichromosome maintenance protein-) en 51 pacientes con cuadros linfoproliferativos cutáneos T (parapsoriasis, papulosis linfomatoide y MF). Entre sus datos obtienen una mayor expresión de todas estas proteínas en estadios avanzados de MF en comparación con fases tempranas de la enfermedad. Por ello concluyen que, fundamentalmente Ki-67, PCNA y de forma novedosa MCM7, pueden ser marcadores pronósticos en MF. En nuestra serie no hemos encontrados diferencias estadísticamente significativas en la expresión de Ki-67 entre estadios precoces y avanzados..

Van Haselsen y colaboradores no encontraron relación entre la positividad para bcl-2 y la supervivencia en LCCT (no MF).¹⁸⁶ Weshahy y colaboradores en su trabajo sobre la expresión de bcl-2 en 15 casos de MF no encuentran asociación entre la positividad para bcl-2 y variables clínicas como edad, sexo, estadio, duración de la enfermedad o tipo de MF.¹⁸⁸ En nuestro análisis no hemos encontrado asociación entre bcl-2 y progresión. Sí que el marcaje bcl-2 débilmente positivo en dermis tiende a una asociación estadísticamente significativa con la remisión completa al primer tratamiento.

En un trabajo de nuestro equipo¹⁹¹ que identifica la metilación del gen de p16 y su inactivación como un hecho estadísticamente asociado a los casos de MF precoz que progresaron frente a los de MF precoz que no progresaron, los autores detectan otros dos hallazgos no estadísticamente significativos pero interesantes. Encuentran más frecuentemente alteraciones génicas (inactivación) y epigénicas (metilación) de p16 en aquellas placas que desarrollarán transformación tumoral en comparación con las placas que permanecerán estables. Así mismo, también es más frecuente encontrar la inactivación de p16 (por metilación, pérdida, o raramente mutación) en casos de lesiones tumorales frente a aquellos casos de placas que evolucionaban a formas tumorales. No todos los casos con inactivación de p16 progresaban, pero los que progresaban sí presentaban esta inactivación. Es decir, la inactivación de p16 es necesaria para la progresión de la lesión en placa a lesión tumoral pero no suficiente; deben de existir otros elementos que permitan o aceleren la progresión. Por ello

concluyen que se puede decir que la progresión tumoral en la MF está asociada de forma muy frecuente a la inactivación de p16, pero no es suficiente como marcador ante un diagnóstico de novo para augurar un pronóstico fatal.¹⁹¹ Mientras que Scarisbrick y colaboradores¹⁹³ no encuentran diferencias en las anomalías genéticas de 9p21 en distintos estadios de MF/SS, en el trabajo de Zhang y colaboradores sí difiere la expresión de p16 en las muestras cutáneas según el momento evolutivo: el número de células T p16 positivas desciende con la progresión de la enfermedad.¹⁹³ En nuestro caso no hemos encontrado asociación significativa entre la expresión de p16 y la progresión de la enfermedad.

Álvaro y colaboradores encuentran al estudiar una serie larga de linfomas foliculares, la presencia de macrófagos CD68⁺ en el infiltrado ganglionar; hasta en un tercio de los casos, estos macrófagos expresan STAT1. De forma llamativa, aquellos tumores con macrófagos STAT1 positivos presentan tasas de supervivencia más bajas y mayor progresión de la enfermedad. Los autores deducen que la expresión de STAT1 puede ser un marcador de una mayor actividad supresora del sistema inmune.²⁰⁵

PROGRESIÓN E INTENSA POSITIVIDAD PARA MAL EN EPIDERMIS

En nuestra serie, en los tres grupos de análisis establecidos (todos los estadios, todos los estadios excepto IVB y estadios precoces) hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre la expresión positiva intensa (>30% de linfocitos epidérmicos) de MAL en epidermis y la progresión ($p=0.011$, $p=0.04$ y $p=0.07$, respectivamente).

En trabajos previos de nuestro grupo,² se identificó una sobreexpresión del gen MAL en líneas de células resistentes a IFN α . Posteriormente, en muestras histológicas de una serie de 20 pacientes con MF tumoral tratados con IFN α \pm fotoquimioterapia igualmente se encontró una marcada positividad a MAL. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los casos positivos y un mayor tiempo hasta la respuesta completa al tratamiento. Desde entonces no encontramos en la literatura ninguna mención a este antígeno linfocitario y MF/SS.

Podríamos pensar que nuestros resultados están en la misma línea que este trabajo previo. Parece congruente, que si MAL está implicado en resistencia a un determinado tratamiento y dificulta la remisión completa de un paciente con MF avanzada a IFN α , también estar implicado en favorecer la progresión de estos pacientes. Esto no lo podemos afirmar categóricamente porque puede no estar implicado en resistencia a otros fármacos y entonces no ser predictor de un mal comportamiento o evolución.

La proteína MAL la expresan la mayor parte de los linfocitos B normales. Es conocido que la mayoría de los linfomas no Hodgkin no la expresan debido a una metilación del promotor del gen MAL que impide su expresión. Sin embargo, en el linfoma primario mediastínico B, este promotor no se metila y MAL se expresa. Se desconocen los motivos. En cáncer gástrico /colorrectal, MAL se comporta como un gen supresor tumoral y su baja expresión se asocia a progresión y metástasis ganglionares²⁰³ y en cáncer de mama aparece hipermetilado. Un trabajo reciente de Behge y colaboradores,²¹² inmunólogos, parte de la premisa de que los genes con metilación alterada de su DNA pueden utilizarse como marcadores pronósticos en diferentes neoplasias, entre ellas, linfomas no Hodgkin. Así, en 97 líneas celulares derivadas de 17 tipos diferentes de neoplasias malignas, estudian la metilación de un panel de genes, entre los que se encuentra MAL. Este gen presenta metilación en un 69% de las muestras. Estos autores demuestran que en el caso de muestras de linfomas cutáneo B de células grandes tipo piernas, existe una tendencia a la significación estadística entre la presencia de metilación en el gen MAL y una menor supervivencia global en estos casos ($p=0.075$). La asociación se vuelve estadísticamente significativa al combinar el gen MAL con el gen metilado CNRIP1 ($p=0.01$). Son necesarios más estudios a este respecto.

PROGRESIÓN E INTENSA POSITIVIDAD PARA CD30 Y Ki67 EN DERMIS

En nuestro trabajo, se demuestra una asociación estadísticamente significativa entre la progresión y una positividad intensa de CD30 y Ki67 en dermis, en estadios precoces ($p=0.037$ y 0.009 , respectivamente) y cuando se consideran todos los estadios

salvo IVB ($p=0.049$ y 0.004 , respectivamente). Cuando consideramos todos los estadios, Ki-67 sigue manteniendo su asociación significativa ($p=0.007$), y CD30 conserva una tendencia ($p=0.075$).

Edinger y colaboradores¹⁹⁴ estudian la expresión de CD30 y Ki-67 en biopsias de piel de 47 pacientes con MF no transformada. Encuentran una mayor expresión de ambos marcadores en los linfocitos dérmicos en las muestras de pacientes con mayor estadio al diagnóstico. Esto se mantiene en el estudio multivariante, por lo que se considera a CD30 y Ki-67 como factores pronósticos independientes asociados a progresión tumoral.¹⁹⁴ A nivel epidérmico hallan una positividad similar entre ambos marcadores, y por otra parte, una mayor positividad de CD30 en los linfocitos epidérmicos en relación con los dérmicos, mientras que la distribución de Ki-67 en ambos compartimentos cutáneos resulta equivalente. Sin embargo, sólo la positividad de CD30 a nivel dérmico se asocia de forma estadísticamente significativa a un mayor estadio al diagnóstico. Ki-67 en dermis también se asocia con mayor estadio al diagnóstico, y a una menor supervivencia (también lo hace la positividad de Ki67 en epidermis). Estos autores no encuentran asociación entre Ki-67 o CD30 y los tratamientos recibidos por los pacientes. En nuestra serie no encontramos diferencias significativas en la expresión de CD30 o Ki67 en dermis entre estadios precoces y avanzados, pero sí clara asociación de la positividad de estos marcadores con la progresión.

Ambos son considerados por lo tanto como marcadores pronósticos en MF/SS: Ki-67 como índice de proliferación celular y CD30 como marcador de linfocitos atípicos de mayor tamaño. Y con este papel se ha estudiado su integración en los modelos de índice pronóstico recientemente publicados.¹ En el estudio de Scarisbrick al que nos referimos,¹ el análisis de CD30 demostró su asociación con una peor supervivencia, pero no en toda la cohorte, sino en los casos T3. Por su parte, Ki67 presentó el mismo comportamiento. Son necesarios más estudios a este respecto.

PROGRESIÓN E INTENSA POSITIVIDAD PARA CD54 EN DERMIS

En nuestra serie, se observó una tendencia a la asociación estadística en el grupo de casos en estadios precoces entre progresión y positividad marcada de CD54 en linfocitos dérmicos ($p=0.091$). No hemos encontrado un claro significado biológico de esto.

PROGRESIÓN E INTENSA POSITIVIDAD PARA ZAP-70 EN EPIDERMIS

En nuestra serie, existe una tendencia a la asociación estadística en el grupo de casos donde excluimos los pacientes en estadio IVB, entre progresión e intensidad de ZAP 70 en epidermis ($p=0.098$).

ZAP 70 se encuentra justo por debajo del TCR en la vía de activación molecular del linfocito T. ZAP70 activa PLCG1 de a partir de este punto se abren dos vías moleculares, una de ellas hacia NF κ B y la vía de la calcineurina. Todas estas moléculas críticas para el linfocito T. La intensa expresión encontrada nos está hablando de franca activación linfocitaria.

Se conoce el papel de mal pronóstico que tiene esta proteína en la leucemia linfática crónica.

PROGRESIÓN E INTENSA POSITIVIDAD PARA CD30 EN DERMIS Y MAL EN EPIDERMIS

La combinación de CD30 en dermis y MAL en epidermis intensamente positivos se asoció de forma estadísticamente significativa a la progresión en nuestra muestra. Esto ocurrió en todos los grupos de pacientes ($p=<0.001$).

La asociación de esta combinación con la progresión en MF/SS no está descrita en la literatura. Deberían validarse como marcadores pronósticos por separado y de

forma conjunta, en ulteriores estudios y con series de pacientes de mayor tamaño y multicéntricas.

8.3 ANÁLISIS DE LA REMISIÓN COMPLETA CON EL PRIMER TRATAMIENTO.

8.3.1 REMISIÓN COMPLETA AL TRATAMIENTO Y PROGRESIÓN

Es bien conocido que la RC al primer tratamiento pautado tras diagnóstico es un factor pronóstico en los casos de MF/SS^{4,213,214}. En nuestra serie también se asocia de forma estadísticamente significativa ($p=0.04$) a la progresión, con riesgo de progresión de casi 3:1 si consideramos los pacientes que no responden completamente al tratamiento inicial frente a los que sí lo hacen. El hecho de que la RC al primer tratamiento sea un factor predictivo independiente de progresión fue el resultado de estudios previos de nuestro grupo³.

La serie más actual que comenta el valor predictivo de la RC a primer tratamiento es la del grupo holandés publicada en el año 2000 con 309 casos de MF⁴. En ella se considera la no RC a primer tratamiento un factor de progresión independiente. El orden de tratamientos pautados como primera línea en estadios iniciales (IA-IIA) de nuestra serie coincide con el de ésta; esto es, fotoquimioterapia tipo PUVA, corticoides tópicos y mostaza nitrogenada o mecloretamina tópica. En los estadios iniciales también utilizan UVB y radiación corporal total, mientras que en nuestra serie encontramos como terapias de segunda línea en estadios iniciales RePUVA, la combinación PUVA-Interferón y la exposición solar. Las diferencias son abismales en los casos de enfermedad avanzada donde emplean poliquimioterapia sistémica, asociada o no a terapias dirigidas directamente a la piel, mientras que en nuestros casos se opta por terapias a base de IFN α generalmente en monoterapia o la clásica pauta de clorambucil y prednisona, eligiendo sólo quimioterapia para un paciente en estadio IVB. A pesar de

la disparidad en estos tratamientos de enfermedad avanzada, las remisiones completas en ambas series son igualmente minoritarias.

En esta serie de Van Doorn⁴ la tasa de RC con el primer tratamiento (98 de 309 casos, 31.7%) se aproxima bastante a la encontrada en la nuestra (40%). Como en nuestra serie donde el estadio está asociado de forma estadísticamente significativa con la RC a primer tratamiento, el grupo holandés encuentra que esta RC es mayor para los casos en estadios tempranos de la enfermedad y presenta una tendencia lineal a ir disminuyendo según se incrementa el estadio, hasta hacerse 0 en el estadio IV. En nuestra serie esta tendencia lineal se interrumpe en el estadio III, en parte por el sesgo de un caso con SS donde aparece como tratamiento inicial los corticoides tópicos, explicado probablemente por un mínimo seguimiento. Cuando el grupo holandés analiza de forma univariante la RC a primer tratamiento como factor pronóstico en cada estadio, sólo se asocia de forma significativa a una mayor supervivencia en el estadio IB. En nuestra serie no se ha analizado de forma individual la relación entre progresión y RC en cada estadio diagnóstico.

8.3.2 REMISIÓN COMPLETA AL TRATAMIENTO Y ESTADIO AL DIAGNÓSTICO

Goteri y colaboradores¹⁶² encuentran que la edad, el tipo de lesión clínica, el estadio y la densidad del infiltrado neoplásico dérmico, son los factores que se asocian de forma estadísticamente significativa a la respuesta al tratamiento en 28 pacientes de MF, en los que 22 alcanzaron RC. Así, tienen peor respuesta al tratamiento aquellos pacientes menos jóvenes, con lesiones en placa o tumorales y mayor estadio clínico, con una densidad tumoral histológica más prominente.

En nuestra serie, igualmente el estadio presenta asociación estadísticamente significativa con la RC a primer tratamiento ($p=0.030$)

8.3.3 REMISIÓN COMPLETA AL TRATAMIENTO Y VARIABLES HISTOLÓGICAS.

REMISIÓN COMPLETA AL TRATAMIENTO Y AUSENCIA DE LINFOCITOS EN EPIDERMIS DE MAYOR TAMAÑO QUE EN DERMIS.

Esta variable histológica (cuando los linfocitos en epidermis no son de mayor tamaño que los dérmicos) presenta una tendencia a la asociación estadística ($p=0.095$) cuando consideramos todos los estadios.

Desde nuestro punto de vista tendría sentido lo contrario. Primero, esta misma variable se asocia de forma estadísticamente significativa con mayor progresión, por lo que resulta paradójico que también lo haga con la RC al primer tratamiento. Los linfocitos en epidermis son aquellos específicos de las fases iniciales de MF, mientras que los linfocitos en dermis pueden ser específicos, y ser atípicos de mayor tamaño o acompañantes en un infiltrado inflamatorio, maduros y pequeños. Así, cuando tenemos linfocitos en epidermis de mayor tamaño que en dermis nos encontraremos en lesiones tempranas de MF, y cuando esta situación no se da podemos estar ante lesiones tumorales o de MF avanzada. Así, cuando los linfocitos en epidermis no son de mayor tamaño que aquellos en dermis, igual que luego describiremos con la tinción positiva para CD4, es más lógico pensar que puede resultar más difícil actuar con las terapias dirigidas a la piel y conseguir RC con estas primeras líneas de tratamiento.

REMISIÓN COMPLETA AL PRIMER TRATAMIENTO Y AUSENCIA DE ESPONGIOSIS

Otra variable histológica que queda por resolver es la ausencia de espongiosis que tiende a la asociación estadística ($p=0.095$) al considerar todos los estadios menos el IVB.

La espongirosis es un hallazgo poco habitual en las muestras histológicas de MF. De hecho, cuando aparece muchos patólogos desconfían del diagnóstico de MF por el diagnóstico diferencial clínico a veces complicado entre MF y dermatosis inflamatorias con presencia de espongirosis.

Poca literatura hay sobre este hecho, aunque Gantcheva M y colaboradores²¹⁵ describieron en 2005 un caso de MF vesiculosa con intensa espongirosis que presentó un mal pronóstico. Recientemente, Momtahem S y colaboradores²¹⁶, revisan los 6 casos descritos y encuentran una mortalidad por linfoma del 50%, ratificando el peor pronóstico de este hallazgo histológico. Igualmente reciente es el caso de Riveiro-Falkenbach y colaboradores⁶² donde diagnostican en un paciente con lesiones eczematosas palmoplantares, MF con mucinosis intraepidérmica formando microvesículas.

Esta línea, fuera de toda significación estadística, nos sugiere que la ausencia de espongirosis se asocia con un mejor pronóstico, en forma, por ejemplo de una mejor respuesta al tratamiento.

8.3.4 REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO Y VARIABLES INMUNOHISTOQUÍMICAS

REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO Y ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS PREVIOS

Goteri y colaboradores¹⁶² estudiaron factores inmunohistoquímicos que relacionan con la respuesta al tratamiento: analizan las células CD8⁺ y CD1a⁺ en muestras cutáneas de 46 pacientes con MF CD4⁺; concluyen que la presencia de un mayor número de células CD8⁺ no se asocia con una mayor tasa de RC, contrariamente a lo que se podía pensar dado el papel crucial de estas células en la respuesta inmunitaria frente a la MF. En nuestra serie no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre RC a primer tratamiento y CD8⁺.

Por otra parte, son conocidos diversos estudios que analizan marcadores inmunohistoquímicos con determinados fármacos. Talpur y colaboradores¹⁶⁴ encuentran que una alta expresión de CD25 (más de un 20% de las células T epidermotropas positivas) se asocia con una tasa de respuesta del 78% al tratamiento con denileukin-diftitox (DD), por lo que el estudio de esta expresión *a priori* puede predecir qué pacientes responderán al tratamiento. Prince y colaboradores²¹⁷ demuestran que también DD es efectivo también en aquellos pacientes con MF/SS y baja expresión de CD25 (<20% de células malignas). Aunque estos pacientes presentan una tasa de respuesta al fármaco menor que aquellos con intensa expresión de CD25 (30 vs 75%), Duvic concluye que CD25 no se puede utilizar para identificar a aquellos pacientes respondedores; para ello son necesarios otros marcadores. En nuestra serie, se realizó determinación de CD25, pero en dermis, que no fue representativo en su asociación con la respuesta a tratamiento.

El complejo Fas/CD95 es un receptor de membrana celular implicado en la muerte celular. De hecho, su modificación en los LCCT permite la alteración en los mecanismos de apoptosis del linfocito y, por otra parte, fármacos como el IFN α favorecen su inducción moviendo al linfocito atípico hacia la apoptosis celular. Algunos autores sugieren que los casos de MF/SS con linfocitos Fas⁺ en sangre periférica tendrían una mejor respuesta a la fotoféresis extracorpórea, cuyo mecanismo de acción es inducir la apoptosis T. Se propone, por lo tanto, el valor de CD95 para clasificar los pacientes de LCCT según pronóstico y respuesta a tratamiento, en un futuro no lejano.^{175,218} Weshahy y colaboradores¹⁸⁸ encuentran que la expresión de CD95 se asociaba a una remisión hematológica tras fotoféresis extracorpórea, en contraste con aquellos casos CD95 negativos. En nuestra serie, no se encontró asociación significativa entre la positividad a CD95 en dermis y la RC a primer tratamiento.

En estudios realizados con líneas celulares, se ha relacionado la resistencia a IFN con alteraciones en STAT1, STAT3, STAT 5, entre otras alteraciones. En trabajos realizados por nuestro grupo (financiados con beca MCyT BIO2000 C0275-01 y -02) tras desarrollar una línea celular resistente a IFN, constituida por células derivadas de pacientes con micosis fungoide, y compararla con una línea similar sensible a IFN, se

pudo demostrar con el ONCOCHIP CNIO ® que tan sólo 39 genes diferenciaban la línea celular resistente de la sensible (6 genes sobreexpresados, 33 reprimidos). De entre ellos, el gen sobreexpresado de manera más evidente fue el gen MAL.²

Este gen fue capaz de predecir *in vivo* la respuesta al tratamiento de un grupo de 20 pacientes que participaban en un ensayo clínico comparativo de PUVA vs. PUVA+IFN. De los 10 pacientes que alcanzaron remisión completa en las 16 semanas de tratamiento (respuesta rápida), el 70% no expresó la proteína MAL, mientras que el 80% de los 10 pacientes que mostraron una respuesta lenta sí expresaron la proteína. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la expresión de la proteína MAL y la ausencia de remisión completa en 16 semanas de tratamiento. Además, en este estudio no se confirmó el papel de STAT3 en la resistencia al interferon.²¹⁹

De todo esto se deriva que el gen MAL y otros genes pueden ser un factor predictor de la respuesta al tratamiento con interferon ± PUVA de los pacientes con MF. En nuestra serie, MAL sí que es predictor de progresión pero no de RC a primer tratamiento.

En 2008, Fantin publica la asociación entre positividad nuclear muy intensa de STAT3 fosforilado y falta de respuesta a Vorinostat.²²⁰

Fuera de estos estudios no encontramos en la literatura otros que analicen predictores clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos o de otra índole a la RC a tratamiento. Realmente, la mayor parte de estos estudios buscan ver cómo un fármaco modifica la expresión de un marcador linfocitario y con ello cómo ese cambio puede permitirnos conocer la respuesta del paciente en el tiempo a esa terapia. El objetivo de este estudio es encontrar que marcadores, antes de que el paciente reciba ningún tratamiento, sólo por su idiosincrasia, pueden vaticinar la mayor respuesta a un tratamiento, es decir, la remisión completa de la enfermedad.

REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO E INTENSA POSITIVIDAD DE CD54 EN LINFOCITOS EPIDÉRMICOS

En nuestro estudio, CD54-e positivo roza la significación estadística ($p=0.047$) como predictor de RC a primer tratamiento al tener en cuenta todos los estadios, lo que es un hallazgo novedoso, que no hemos encontrado en la literatura. Sin embargo, pierde significación estadística si consideramos sólo los estadios iniciales. Su positividad en linfocitos dérmicos muestra una tendencia a ser significativo en el grupo que engloba todos los estadios.

Las moléculas de adhesión celular se pueden clasificar, desde el punto de vista estructural, en varias familias que incluyen la superfamilia de las inmunoglobulinas, selectinas (E y P), integrinas y cadherinas. Están reguladas por otras moléculas como IFN- γ y TNF- α . Intervienen en el crecimiento, diferenciación y migración celular.¹⁷⁰ Dentro de éstas se encuentra CD54 o ICAM-1, cuyas principales características se han descrito en el apartado correspondiente.

De forma más concreta, pocos son los estudios que valoran el papel de esta molécula de adhesión en la MF/SS. Ya se ha comentado el análisis de Nickoloff y colaboradores que encuentra una disminución de la expresión de ICAM-1 por parte de los queratinocitos epidérmicos en SS.¹⁷⁴ En nuestra serie, el 57% de los casos de Sèzary presentan negatividad para CD54-e (4 de 7), en dos es débilmente + (entre ellos el único caso con RC a primer tratamiento) y en un caso fue no valorable.

Esta relación entre epidermotropismo y expresión en los queratinocitos de CD54 también es observada en estudios de grupos de trabajo españoles¹⁵⁵. Pujol concluye que la presencia de queratinocitos CD54⁺ no tiene porqué ser condición *sine qua non* para el epidermotropismo de los linfocitos neoplásicos sino que puede ser secundario a la producción de IFN- γ por las células linfoides activadas.¹⁵⁵ Estos mismos autores encuentran menor expresión de CD54 epidérmico en lesiones tumorales sin epidermotropismo, aunque la expresión de CD54 en el infiltrado linfocitario neoplásico es variable. De hecho, Pujol y colaboradores observan que existe un mayor número de células CD54⁺ en infiltrados de estadios avanzados de MF/SS.^{155,221} Otros autores

reconocen que, en general, ICAM-1 no es el único requisito para el epidermotropismo de la célula T, ya que en muchos casos la expresión del dúo ICAM-1/LFA-1 no se correlaciona con la localización epidérmica del infiltrado y porque la interacción de otras moléculas como ICAM-3, expresado por queratinocitos sanos, con LFA-1 también está implicada con la presencia epidérmica del linfocito T.¹⁷²

En estudios más recientes, se intenta averiguar si la expresión de CD54 difiere entre las dermatosis inflamatorias benignas y malignas. Así, López-Lerma y colaboradores¹⁷¹ realizan estudios inmunohistoquímicos con moléculas de adhesión celular en muestras cutáneas de 42 pacientes que distribuyen en 5 grupos: LCCT (avanzado e inicial, N=18), dermatosis inflamatorias, dermatosis crónicas que no cumplen criterios de MF (pre-LCCT) y controles sanos. Respecto a la expresión en queratinocitos epidérmicos de CD54, estos autores encuentran diferencias estadísticamente significativas en el grado de positividad al comparar los grupos LCCT avanzado y pre-LCCT frente al grupo de individuos sanos y al comparar el grupo de dermatosis inflamatorias frente al de pre-LCCT, a favor de este último. En general la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos epidérmicos es más marcada en la MF que en otras enfermedades y en el grupo de LCCT estadios iniciales (y en segundo lugar en el grupo de pre-LCCT) es donde alcanza mayor gradación. No encuentran en su serie la pérdida de expresión de este antígeno en pacientes con MF como sí ocurría en otras series.¹⁷⁴ En cuanto a la expresión en células linfoides dérmicas, el porcentaje de células positivas es mayor en las dermatosis inflamatorias y en los LCCT avanzados frente a los iniciales, aunque sin llegar a la significación estadística. En tercer lugar, la expresión de ICAM-1 en los vasos fue mayor en las dermatosis inflamatorias y los autores observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos LCCT inicial versus dermatosis inflamatorias y entre estas y los pre-LCCT versus el grupo de individuos sanos. En resumen, en este trabajo, la expresión de ICAM-1 en cualquiera de sus tres localizaciones no permite diferenciar entre los casos de LCCT inicial y avanzado.¹⁷¹ En nuestra serie, tampoco hemos encontrados diferencias estadísticamente significativas en la expresión en epidermis o en dermis de CD54 en estadios iniciales o avanzados.

Estos mismos autores, realizaron un año antes un estudio similar midiendo los niveles de ICAM-1, entre otras moléculas de adhesión intercelular, en el suero de estos

mismos grupos de pacientes (sICAM-1 o ICAM-1 soluble) proveniente de las células que habitualmente lo expresan, incluyendo las células tumorales.¹⁷⁰ Estas moléculas están en general elevadas en la sangre de enfermos con determinadas infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunes, y este incremento parece relacionarse en ocasiones con la actividad de la enfermedad o la progresión tumoral. En su serie, López-Lerma y colaboradores encontraron un patrón de expresión distinto entre los pacientes del grupo de LCCT frente a aquellos sanos o con dermatosis inflamatorias mediadas por células T, mientras que no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sano y el de dermatosis inflamatorias. Además encontraron una correlación significativa entre las formas solubles de ICAM-1 y 3. Ambas moléculas son esenciales para iniciar la respuesta inmune (ICAM-3 en su unión con LFA-1) y mantenerla (ICAM-1 y LFA-1). sICAM-1 mantiene sus funciones y su capacidad de unión al ligando LFA-1, pero su incremento en los LCCT puede interferir con la respuesta inmune y bloquear la interacciones celulares o la función de células NK o linfocitos CD8⁺ citotóxicos, al competir con las formas de CD54 celulares (entre ellas las endoteliales). Esto puede derivar en que las células neoplásicas escapen de la “vigilancia inmunológica”, además de contribuir a la conocida inmunodeficiencia de estos enfermos.

Norris y colaboradores describieron la relación entre la expresión de CD54 en queratinocitos humanos cultivados y la exposición a radiación ultravioleta.²²² Concluyen que el efecto de dicha radiación es bifásico: inhibe la expresión de CD54 durante las primeras 24 horas tras la fotoexposición, pero la induce a las 48, 72 y 96 horas.²²² En este aspecto, Pujol no encontró ninguna relación entre la expresión epidérmica de CD54 y los tratamientos realizados, entre ellos, la fototerapia.¹⁵⁵

Los linfocitos T neoplásicos pueden inducir un aumento en la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos perifoliculares y así fomentar el foliculotropismo (patogénesis MFF)⁷³ En general, la MFF presenta una peor respuesta al tto, aunque es verdad que la peor respuesta en estos pacientes viene determinada parcialmente por una mayor profundidad del infiltrado tumoral (folículo). En concreto nuestra paciente con posible MF foliculotropa, que se encontraba en un estadio IB al diagnóstico, tuvo sólo una respuesta parcial al primer tratamiento, que fue la combinación de retinoides con

IFN- α . La evolución en general fue buena, sólo progresando en una ocasión a IIA. En este caso la determinación en biopsia cutánea de CD54 en epidermis no fue valorable y CD54 en dermis fue débilmente positivo.

REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO Y BCL2-d

Bcl-2 en dermis débilmente positivo presenta una tendencia a la asociación con la RC a primer tratamiento en todos los estadios y, sobre todo, si se elimina IVB ($p=0.085$ y $p=0.075$, respectivamente).

Si tenemos en cuenta lo descrito previamente (página 109) sobre la expresión de Bcl-2 aumentada en neoplasias T y B y su asociación a un peor pronóstico como elemento antiapoptótico que es¹⁸⁴⁻¹⁸⁷, tiene sentido que una positividad menor en linfocitos dérmicos, con un menor bloqueo para la apoptosis, conlleve una remisión más favorable al primer tratamiento, y sobre todo si no consideramos el estadio IVB.

En un estudio reciente, ya comentado, Weshahy y colaboradores descartan la utilidad de bcl-2 para predecir respuesta a tratamiento con PUVA en 15 pacientes con MF. Estos autores no encuentran diferencias significativas en la expresión de esta proteína en los linfocitos de las muestras cutáneas antes y después del tratamiento con fototerapia PUVA.¹⁸⁸ Estos resultados contrastan con trabajos previos que apuntaban una relación entre la expresión de bcl-2 y la respuesta a diversos tratamientos: Osella-Abate²²³ y colaboradores encuentran que una expresión no aumentada de bcl-2 antes o durante el tratamiento con ECP se asocia a una mejor respuesta, mientras que una sobreexpresión denota un peor pronóstico en estos pacientes. Y en esta línea, Nevala y colaboradores encuentran una menor positividad para bcl-2 en los linfocitos de 34 muestras cutáneas de 12 pacientes con MF tras diversas terapias (PUVA, radiación corporal total y citostáticos)²²⁴.

En este sentido, aunque estos son los escasos estudios que encontramos en la literatura, en nuestra serie realmente no medimos Bcl-2 después del tratamiento, sino antes de cualquier terapia.

Tenemos que decir que en nuestro trabajo no se ha demostrado asociación significativa al analizar mayor positividad de Bcl-2 dérmico y progresión, como sería esperable.

REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO Y STAT3-dn

Igualmente se encontró asociación sin significación estadística pero muy llamativa entre la RC a primer tratamiento y el antisuero STAT3 nuclear en dermis positivo ($p=0.095$) en el grupo que engloba todos los casos y cuando no se consideran los pacientes de peor pronóstico IVB ($p=0.083$).

Como ya se ha comentado STAT3 es una molécula que favorece la expresión de bcl-2, y, por lo tanto, impide la apoptosis. STAT3 se encuentra activada de forma constitutiva en los linfocitos atípicos de los LCCT, sobre todo en lesiones tumorales de estadios avanzados. De hecho, está descrita la asociación entre positividad nuclear muy intensa de STAT3 fosforilado y falta de respuesta a Vorinostat.²²⁰

Por ello, consideramos que este resultado en relación con RC a primer tratamiento no tiene ninguna significación biológica.

REMISIÓN COMPLETA A PRIMER TRATAMIENTO Y CD4-e

La positividad franca de CD4 en epidermis se asocia, aunque con tendencia a la significación estadística ($p=0.091$) a la RC a primer tratamiento. Esto sólo aparece en estadios precoces.

Esta tendencia a la asociación estadísticamente significativa entre positividad intensa para CD4 en epidermis y RC a primer tratamiento puede parecer controvertido si consideramos que estas células serán en su mayoría linfocitos atípicos neoplásicos, y parece que si hay mayor carga tumoral la RC es más difícil. Pero también se puede interpretar como que todos esos linfocitos CD4 positivos en epidermis son una

estupenda diana para las terapias dirigidas a la piel –fototerapia PUVA y corticoides tópicos- y por ello se puede alcanzar con mayor probabilidad la RC.

LIMITACIONES DE ESTE TRABAJO

Como limitaciones a esta tesis podemos señalar que el hecho de que sea un estudio retrospectivo, el tamaño de la muestra, bastante menor que el otras series, y el origen de los pacientes, que provienen de un solo centro. Además, el Hospital 12 de Octubre es un hospital de referencia en general y para los linfomas cutáneos en particular lo que puede generar diversos sesgos (mayor número de casos en estadios precoces porque dermatólogos y patólogos están más entrenados en su diagnóstico que en otros centros, pero también casos más avanzados y complejos derivados de otros centros periféricos, mayor número de líneas de tratamientos por pacientes más complejos y mayor experiencia de los dermatólogos...).

9 CONCLUSIONES

- 1 La expresión de determinadas proteínas linfocitarias (Ki-67, MAL y CD30) en muestras cutáneas de pacientes con MF/ SS se asocia a progresión hacia estadios más avanzados o muerte por linfoma en estos pacientes. Su determinación por técnicas inmunohistoquímicas puede ayudarnos a predecir el pronóstico de estos pacientes y actuar consecuentemente. La combinación de varias de ellas (CD30 y MAL) igualmente se asocia a progresión, por lo que de forma individual o conjunta puede servir de partida para modelos predictivos
- 2 La expresión de CD54, y probablemente la baja expresión de Bcl2 en linfocitos de muestras cutáneas de enfermos de MF/SS, se asocia a remisión completa al primer tratamiento pautado. Su estudio inmunohistoquímico, por lo tanto, nos da información sobre una mejor respuesta al primer tratamiento (remisión completa) y podemos programar en función a ello la actitud terapéutica con estos pacientes.
- 3 Algunos hallazgos histológicos que suponen escasa presencia de linfocitos atípicos en epidermis (ausencia de epidermotropismo, ausencia de linfocitos en halo y de linfocitos en epidermis de mayor tamaño que los localizados en dermis) se asocian con progresión en estadios precoces de MF/SS. Un alto grado de atipia linfocitaria igualmente predice progresión en casos de MF/SS precoces y avanzados.
- 4 Se ha descrito una serie de pacientes con MF/SS con características clínicas, de progresión y de remisión completa con el primer tratamiento acordes con otras encontradas en la literatura.

10 BIBLIOGRAFÍA.

1. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol* 2015.
2. Tracey L, Villuendas R, Ortiz P, et al. Identification of genes involved in resistance to interferon-alpha in cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2002;161:1825-37.
3. Gomez-de la Fuente E. Factores clínicos de progresión tumoral y supervivencia en linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide / Síndrome de Sézary). Madrid Universidad Complutense; 2002.
4. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-10.
5. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-73.
6. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
7. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90:354-71.
8. Weinstock MA. Epidemiology of mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 1994;13:154-9.
9. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health* 1999;89:1240-4.
10. Weinstock MA, Horm JW. Mycosis fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. *Jama* 1988;260:42-6.
11. Koh HK, Charif M, Weinstock MA. Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:943-60.
12. Morales Suarez-Varela MM, Llopis Gonzalez A, Marquina Vila A, Bell J. Mycosis fungoides: review of epidemiological observations. *Dermatology* 2000;201:21-8.
13. Desai M, Liu S, Parker S. Clinical characteristics, prognostic factors, and survival of 393 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome in the southeastern United States: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:276-85.
14. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:523-31.

15. Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol* 2005;153:874-80.
16. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005;115:798-812.
17. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sezary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol* 2014;170:1226-36.
18. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005;32:647-74.
19. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:550-60.
20. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998;92:1150-9.
21. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:205 e1-16; quiz 21-2.
22. Li JY, Pulitzer MP, Myskowski PL, et al. A case-control study of clinicopathologic features, prognosis, and therapeutic responses in patients with granulomatous mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:366-74.
23. Nikolaou VA, Papadavid E, Katsambas A, et al. Clinical characteristics and course of CD8+ cytotoxic variant of mycosis fungoides: a case series of seven patients. *Br J Dermatol* 2009;161:826-30.
24. Washington LT, Huh YO, Powers LC, Duvic M, Jones D. A stable aberrant immunophenotype characterizes nearly all cases of cutaneous T-cell lymphoma in blood and can be used to monitor response to therapy. *BMC Clin Pathol* 2002;2:5.
25. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-63.
26. Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:694-8.
27. Vonderheid EC, Kadin ME. Papular mycosis fungoides: a variant of mycosis fungoides or lymphomatoid papulosis? *J Am Acad Dermatol* 2006;55:177-80.
28. Bunn PA, Jr., Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63:725-8.
29. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003;149:1095-107.
30. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22.
31. Academia Española de Dermatología SEdHyHySEdOM. Documento de consenso sobre el manejo del tratamiento de los linfomas cutáneos. 2008.

32. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:223 e1-17; quiz 40-2.
33. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598-607.
34. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-66.
35. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.
36. Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-60.
37. Benton EC, Crichton S, Talpur R, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013;49:2859-68.
38. Vonderheid EC, Diamond LW, van Vloten WA, et al. Lymph node classification systems in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for the utility of the Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphomas for Clinical Usage. *Cancer* 1994;73:207-18.
39. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R, Seed PT, Whittaker SJ. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000;114:117-21.
40. Klemke CD, Mansmann U, Poenitz N, Dippel E, Goerdts S. Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2005;153:118-24.
41. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood* 2008;112:3082-7.
42. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol* 2007;157:284-9.
43. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003;101:3407-12.
44. Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke RA, Wood GS. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:448-53.
45. Wasik MA, Vonderheid EC, Bigler RD, et al. Increased serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in cutaneous T-cell lymphoma. Clinical and prognostic implications. *Arch Dermatol* 1996;132:42-7.
46. Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1430-8.

47. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:418-26.
48. Monopoli A, Annessi G, Lombardo GA, Baliva G, Girolomoni G. Purely follicular mycosis fungoides without mucinosis: report of two cases with review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:448-52.
49. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:191-8.
50. Lehman JS, Cook-Norris RH, Weed BR, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: single-center study and systematic review. *Arch Dermatol* 2010;146:607-13.
51. Kim SY. Follicular mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1985;7:300-1.
52. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144:738-46.
53. Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K, et al. Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 2001;28:525-30.
54. Demirkesen C, Esirgen G, Engin B, Songur A, Oguz O. The clinical features and histopathologic patterns of folliculotropic mycosis fungoides in a series of 38 cases. *J Cutan Pathol* 2015;42:22-31.
55. Rongioletti F, Smoller B. The histologic value of adnexal (eccrine gland and follicle) infiltration in mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 2000;27:406-9.
56. Bonta MD, Tannous ZS, Demierre MF, Gonzalez E, Harris NL, Duncan LM. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:635-40.
57. Pinkus H. Alopecia mucinosa; inflammatory plaques with alopecia characterized by root-sheath mucinosis. *AMA Arch Derm* 1957;76:419-24; discussion 24-6.
58. Jablonska S, Chorzelski T, Lancucki J. [Mucinosis follicularis.]. *Hautarzt* 1959;10:27-33.
59. Cerroni L, Fink-Puches R, Back B, Kerl H. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2002;138:182-9.
60. LeBoit PE. Alopecia mucinosa, inflammatory disease or mycosis fungoides: must we choose? And are there other choices? *Am J Dermatopathol* 2004;26:167-70.
61. Pujol RM AJ, Gibson LE, et al. . Follicular mucinosis: clinicopathologic evaluation and genotypic analysis of 25 cases, with clonality evaluation by TCR gamma chain PCR amplification. . *J Cutan Pathol* 1996;23:58a.
62. Riveiro-Falkenbach E, Ruano Y, Garrido M, Ortiz-Romero PL, Rodriguez-Peralto JL. Acral Mycosis Fungoides With Epidermal Microvesiculation Mucinosis. *Am J Dermatopathol* 2015;37:632-4.
63. Burg G, Schmockel C. Syringolymphoid hyperplasia with alopecia--a syringotropic cutaneous T-cell lymphoma? *Dermatology* 1992;184:306-7.
64. Zelger B, Sepp N, Weyrer K, Grunewald K. Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: a variant of mycosis fungoides? *Br J Dermatol* 1994;130:765-9.
65. Ah-Weng A, Howatson SR, Goodlad JR, Patel MC, Gupta G. Erythrodermic syringotropic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2003;148:349-52.
66. Jacobs MA, Kocher W, Murphy GF. Combined folliculotropic/syringotropic cutaneous T-cell lymphoma without epidermal involvement: report of 2 cases and pathogenic implications. *Hum Pathol* 2003;34:1216-20.

67. Thein M, Ravat F, Orchard G, Calonje E, Russell-Jones R. Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: an immunophenotypic and genotypic study of five cases. *Br J Dermatol* 2004;151:216-26.
68. Venturini A, Zane C, Rodella R, Leali C, Calzavara Pinton P, Zorzi F. Syringotropic cutaneous T cell lymphoma treated with PUVA therapy. *Eur J Dermatol* 2005;15:262-4.
69. Hsiao PF, Hsiao CH, Tsai TF, Jee SH. Unilesional folliculotropic/syringotropic cutaneous T-cell lymphoma presenting as an indurated plaque on the nape. *Int J Dermatol* 2006;45:1268-70.
70. Charles J, Lantuejoul S, Reymond JL, Cuchet E, Wechsler J, Beani JC. [Syringotropic and pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without follicular mucinosis]. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:155-9.
71. Jacob R, Scala M, Fung MA. A case of syringotropic cutaneous T-cell lymphoma treated with local radiotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:152-4.
72. Yost JM, Do TT, Kovalszki K, Su L, Anderson TF, Gudjonsson JE. Two cases of syringotropic cutaneous T-cell lymphoma and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:133-8.
73. Pileri A, Facchetti F, Rutten A, et al. Syringotropic mycosis fungoides: a rare variant of the disease with peculiar clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 2011;35:100-9.
74. Wang L, Wang G, Gao T. Granulomatous syringotropic mycosis fungoides with two lesions having reactive B-cell proliferation. *J Cutan Pathol* 2014;41:400-6.
75. Quereux G, Josselin N, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, Dreno B. Exceptional Association of Syringotropic Mycosis Fungoides with Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Acta Derm Venereol* 2015.
76. Kakizaki A, Fujimura T, Mizuashi M, Watabe A, Kambayashi Y, Aiba S. Successful treatment of syringotropic CD8+ mycosis fungoides accompanied by hypohidrosis with vorinostat and retinoids. *Australas J Dermatol* 2013;54:e82-4.
77. Jennings L, Campbell SM, Yaar R, et al. Generalized syringotropic mycosis fungoides responsive to extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2014;170:200-2.
78. de Masson A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, et al. Syringotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:926-34.
79. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
80. Marti RM, Pujol RM, Servitje O, et al. Sezary syndrome and related variants of classic cutaneous T-cell lymphoma. A descriptive and prognostic clinicopathologic study of 29 cases. *Leuk Lymphoma* 2003;44:59-69.
81. Foulc P, N'Guyen JM, Dreno B. Prognostic factors in Sezary syndrome: a study of 28 patients. *Br J Dermatol* 2003;149:1152-8.
82. Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M, et al. Prognostic factors in Sezary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. *Ann Oncol* 1998;9:857-63.
83. Kubica AW, Davis MD, Weaver AL, Killian JM, Pittelkow MR. Sezary syndrome: a study of 176 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1189-99.
84. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996;88:2385-409.

85. Mehta A, Dhungel BM, Khan MF. Mycosis fungoides/Sezary syndrome: report of an unusual case. *J Cutan Pathol* 2006;33 Suppl 2:12-5.
86. Gerami P, Guitart J. Folliculotropic Sezary syndrome: a new variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2007;156:781-3.
87. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 2009;48:243-52.
88. Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2001;97:624-30.
89. Russell-Jones R, Whittaker S. Sezary syndrome: diagnostic criteria and therapeutic options. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:100-8.
90. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
91. Vonderheid EC, Pena J, Nowell P. Sezary cell counts in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: implications for prognosis and staging. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1841-56.
92. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009;114:4337-53.
93. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012;119:1643-9.
94. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2012;119:4115-22.
95. Kim YH, Duvic M, Obitz E, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;109:4655-62.
96. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2015;125:1883-9.
97. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-30.
98. Lansigan F, Foss FM. Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs* 2010;70:273-86.
99. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-54.
100. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol* 1987;5:1796-803.
101. Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A. Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:684-91.
102. Zackheim HS, Epstein EH, Jr., Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:802-10.
103. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325-32.

104. Molin L, Thomsen K, Volden G, Groth O. Photochemotherapy (PUVA) in the pretumour stage of mycosis fungoides: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Study Group. *Acta Derm Venereol* 1981;61:47-51.
105. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:215-9.
106. Roupe G, Sandstrom MH, Kjellstrom C. PUVA in early mycosis fungoides may give long-term remission and delay extracutaneous spread. *Acta Derm Venereol* 1996;76:475-8.
107. Honigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K, Wolff K. Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:238-45.
108. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:364-70.
109. Jones G, Wilson LD, Fox-Goguen L. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1421-34.
110. Jones GW, Hoppe RT, Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1057-76.
111. Cotter GW, Baglan RJ, Wasserman TH, Mill W. Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides--a dose response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1477-80.
112. Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:361-4.
113. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:395-407.
114. Vegna ML, Papa G, Defazio D, et al. Interferon alpha-2a in cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Haematol Suppl* 1990;52:32-5.
115. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578-81.
116. Chiarion-Sileni V, Bononi A, Fornasa CV, et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psolaren with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2002;95:569-75.
117. Rupoli S, Barulli S, Guiducci B, et al. Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous-T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica* 1999;84:809-13.
118. Zhang C, Duvic M. Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:322-30.
119. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol* 1989;69:536-8.
120. Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2009;160:1299-307.
121. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19:2456-71.

122. Singh F, Lebwohl MG. Cutaneous T-cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: a case series. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:570-3.
123. Ortiz-Romero PL, Sanchez-Largo ME, Sanz H, et al. [Treatment of mycosis fungoides with PUVA and bexarotene]. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:311-8.
124. Papadavid E, Antoniou C, Nikolaou V, et al. Safety and efficacy of low-dose bexarotene and PUVA in the treatment of patients with mycosis fungoides. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:169-73.
125. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:376-88.
126. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1870-7.
127. Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-1 trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2005;106:454-7.
128. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:873-8.
129. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:626-31.
130. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000;18:2603-6.
131. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Combination chemotherapy in the tumour stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (cop, chop, cavop): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol* 1980;60:542-4.
132. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98:993-1001.
133. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:727-33.
134. Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol* 1999;17:3117-21.
135. Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. *Cancer* 2004;100:342-9.
136. Trautinger F, Schwarzmeier J, Honigsmann H, Knobler RM. Low-dose 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:1279-80.
137. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007;92:784-94.
138. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003;71:250-6.

139. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:4267-72.
140. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:935-45.
141. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:946-57.
142. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Arch Dermatol* 2002;138:1054-60.
143. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2003;28:81-9.
144. Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ, et al. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001;98:1298-301.
145. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4293-7.
146. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003;139:165-73.
147. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dreno B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol* 1999;140:427-31.
148. Bunn PA, Jr., Hoffman SJ, Norris D, Golitz LE, Aeling JL. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Ann Intern Med* 1994;121:592-602.
149. Tirelli U, Carbone A, Zagonel V, et al. Staging and treatment with cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) in advanced cutaneous T-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 1986;4:83-90.
150. Fierro MT, Doveil GC, Quagliano P, Savoia P, Verrone A, Bernengo MG. Combination of etoposide, idarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and bleomycin (VICOP-B) in the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology* 1997;194:268-72.
151. Akpek G, Koh HK, Bogen S, O'Hara C, Foss FM. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999;86:1368-76.
152. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001;144:1010-5.
153. Zackheim HS, Epstein EH, Jr. Low-dose methotrexate for the Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:757-62.
154. Weedon D. Cutaneous infiltrates- lymphomatous and leukemic. In: Livingstone C, ed. *Skin Pathology* 2nd ed. London 2002:1095.

155. Pujol RM. Estudio inmunofenotípico y análisis genotípico en los linfomas cutáneos de células T (Micosis fungoide/Síndrome de Sèzary), Pseudolinfomas cutáneos T y erupciones cutáneas potencialmente prelinfomatosas. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 1992.
156. Knowles DM. Immunophenotypic and antigen receptor gene rearrangement analysis in T cell neoplasia. *Am J Pathol* 1989;134:761-85.
157. Michie SA, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, Wood GS. Discordant expression of antigens between intraepidermal and intradermal T cells in mycosis fungoides. *Am J Pathol* 1990;137:1447-51.
158. Florell SR, Cessna M, Lundell RB, et al. Usefulness (or lack thereof) of immunophenotyping in atypical cutaneous T-cell infiltrates. *Am J Clin Pathol* 2006;125:727-36.
159. Roberts AA, Amano M, Felten C, et al. Galectin-1-mediated apoptosis in mycosis fungoides: the roles of CD7 and cell surface glycosylation. *Mod Pathol* 2003;16:543-51.
160. Jones D, Dorfman DM. Phenotypic characterization of subsets of T cell lymphoma: towards a functional classification of T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;40:449-59.
161. Vermeer MH, van Doorn R, Dukers D, Bekkenk MW, Meijer CJ, Willemze R. CD8+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: expression of cytotoxic proteins, Fas Ligand, and killing inhibitory receptors and their relationship with clinical behavior. *J Clin Oncol* 2001;19:4322-9.
162. Goteri G, Filosa A, Mannello B, et al. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD8+ T cells, and CD1a+ dendritic cells in mycosis fungoides. *J Clin Pathol* 2003;56:453-8.
163. Ortonne N, Buyukbabani N, Delfau-Larue MH, Bagot M, Wechsler J. Value of the CD8-CD3 ratio for the diagnosis of mycosis fungoides. *Mod Pathol* 2003;16:857-62.
164. Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, et al. CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:575-83.
165. Jones D, Ibrahim S, Patel K, Luthra R, Duvic M, Medeiros LJ. Degree of CD25 expression in T-cell lymphoma is dependent on tissue site: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:5587-94.
166. Berger CL, Tigelaar R, Cohen J, et al. Cutaneous T-cell lymphoma: malignant proliferation of T-regulatory cells. *Blood* 2005;105:1640-7.
167. Gjerdrum LM, Woetmann A, Odum N, et al. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival. *Leukemia* 2007;21:2512-8.
168. Tiemessen MM, Mitchell TJ, Hendry L, Whittaker SJ, Taams LS, John S. Lack of suppressive CD4+CD25+FOXP3+ T cells in advanced stages of primary cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:2217-23.
169. Calzado-Villarreal L, Polo-Rodriguez I, Ortiz-Romero PL. [Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders]. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:119-28.
170. Lopez-Lerma I, Estrach MT. A distinct profile of serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-3 in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:263-70.

171. Lopez-Lerma I, Estrach MT. [Comparative analysis of the expression of cell adhesion molecules in cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides/Sezary syndrome) and inflammatory skin diseases]. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:866-77.
172. Schon MP, Zollner TM, Boehncke WH. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. *J Invest Dermatol* 2003;121:951-62.
173. Griffiths CE, Voorhees JJ, Nickoloff BJ. Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:617-29.
174. Nickoloff BJ, Griffiths CE, Baadsgaard O, Voorhees JJ, Hanson CA, Cooper KD. Markedly diminished epidermal keratinocyte expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in Sezary syndrome. *JAMA* 1989;261:2217-21.
175. Contassot E, French LE. Targeting apoptosis defects in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2009;129:1059-61.
176. Moretti S, Lanza F, Dabusti M, et al. CD123 (interleukin 3 receptor alpha chain). *J Biol Regul Homeost Agents* 2001;15:98-100.
177. Wada DA, Wilcox RA, Weenig RH, Gibson LE. Paucity of intraepidermal FoxP3-positive T cells in cutaneous T-cell lymphoma in contrast with spongiotic and lichenoid dermatitis. *J Cutan Pathol* 2010;37:535-41.
178. Klemke CD, Fritzsching B, Franz B, et al. Paucity of FOXP3+ cells in skin and peripheral blood distinguishes Sezary syndrome from other cutaneous T-cell lymphomas. *Leukemia* 2006;20:1123-9.
179. Roncador G, Garcia JF, Maestre L, et al. FOXP3, a selective marker for a subset of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Leukemia* 2005;19:2247-53.
180. Fujimura T, Okuyama R, Ito Y, Aiba S. Profiles of Foxp3+ regulatory T cells in eczematous dermatitis, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2008;158:1256-63.
181. Solomon GJ, Magro CM. Foxp3 expression in cutaneous T-cell lymphocytic infiltrates. *J Cutan Pathol* 2008;35:1032-9.
182. Vermeer MH, Geelen FA, Kummer JA, Meijer CJ, Willemze R. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999;154:1203-10.
183. Narducci MG, Pescarmona E, Lazzeri C, et al. Regulation of TCL1 expression in B- and T-cell lymphomas and reactive lymphoid tissues. *Cancer Res* 2000;60:2095-100.
184. Zhang CL, Kamarashev J, Qin JZ, Burg G, Dummer R, Dobbeling U. Expression of apoptosis regulators in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) cells. *J Pathol* 2003;200:249-54.
185. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell* 2004;116:205-19.
186. van Haselen CW, Vermeer MH, Toonstra J, et al. p53 and bcl-2 expression do not correlate with prognosis in primary cutaneous large T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 1997;24:462-7.
187. Mao X, Orchard G, Lillington DM, et al. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004;151:546-56.
188. Weshahy H, Mahgoub D, El-Eishy N, et al. Bcl-2 expression in mycosis fungoides before and after PUVA therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:107-9.

189. Nielsen M, Kaltoft K, Nordahl M, et al. Constitutive activation of a slowly migrating isoform of Stat3 in mycosis fungoides: tyrphostin AG490 inhibits Stat3 activation and growth of mycosis fungoides tumor cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:6764-9.
190. Nielsen M, Kaestel CG, Eriksen KW, et al. Inhibition of constitutively activated Stat3 correlates with altered Bcl-2/Bax expression and induction of apoptosis in mycosis fungoides tumor cells. *Leukemia* 1999;13:735-8.
191. Navas IC, Algara P, Mateo M, et al. p16(INK4a) is selectively silenced in the tumoral progression of mycosis fungoides. *Lab Invest* 2002;82:123-32.
192. Scarisbrick JJ, Woolford AJ, Calonje E, et al. Frequent abnormalities of the p15 and p16 genes in mycosis fungoides and sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2002;118:493-9.
193. Zhang C, Toulev A, Kamarashev J, Qin JZ, Dummer R, Dobbeling U. Consequences of p16 tumor suppressor gene inactivation in mycosis fungoides and Sezary syndrome and role of the bmi-1 and ras oncogenes in disease progression. *Hum Pathol* 2007;38:995-1002.
194. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1860-8.
195. Gambichler T, Bischoff S, Bechara FG, Altmeyer P, Kreuter A. Expression of proliferation markers and cell cycle regulators in T cell lymphoproliferative skin disorders. *J Dermatol Sci* 2008;49:125-32.
196. Nickoloff BJ, Griffiths CE. Intraepidermal but not dermal T lymphocytes are positive for a cell-cycle-associated antigen (Ki-67) in mycosis fungoides. *Am J Pathol* 1990;136:261-6.
197. Dummer R, Michie SA, Kell D, et al. Expression of bcl-2 protein and Ki-67 nuclear proliferation antigen in benign and malignant cutaneous T-cell infiltrates. *J Cutan Pathol* 1995;22:11-7.
198. Izbán KF, Ergin M, Qin JZ, et al. Constitutive expression of NF-kappa B is a characteristic feature of mycosis fungoides: implications for apoptosis resistance and pathogenesis. *Hum Pathol* 2000;31:1482-90.
199. Admirand JH, Rassidakis GZ, Abruzzo LV, Valbuena JR, Jones D, Medeiros LJ. Immunohistochemical detection of ZAP-70 in 341 cases of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Mod Pathol* 2004;17:954-61.
200. Zanotti R, Ambrosetti A, Lestani M, et al. ZAP-70 expression, as detected by immunohistochemistry on bone marrow biopsies from early-phase CLL patients, is a strong adverse prognostic factor. *Leukemia* 2007;21:102-9.
201. Millan J, Alonso MA. MAL, a novel integral membrane protein of human T lymphocytes, associates with glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins and Src-like tyrosine kinases. *Eur J Immunol* 1998;28:3675-84.
202. Copie-Bergman C, Gaulard P, Maouche-Chretien L, et al. The MAL gene is expressed in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 1999;94:3567-75.
203. Kurashige J, Sawada G, Takahashi Y, et al. Suppression of MAL gene expression in gastric cancer correlates with metastasis and mortality. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2013;104:344-9.
204. Mitchell TJ, John S. Signal transducer and activator of transcription (STAT) signalling and T-cell lymphomas. *Immunology* 2005;114:301-12.

205. Alvaro T, Lejeune M, Camacho FI, et al. The presence of STAT1-positive tumor-associated macrophages and their relation to outcome in patients with follicular lymphoma. *Haematologica* 2006;91:1605-12.
206. Sommer VH, Clemmensen OJ, Nielsen O, et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. *Leukemia* 2004;18:1288-95.
207. Showe LC, Fox FE, Williams D, Au K, Niu Z, Rook AH. Depressed IL-12-mediated signal transduction in T cells from patients with Sezary syndrome is associated with the absence of IL-12 receptor beta 2 mRNA and highly reduced levels of STAT4. *J Immunol* 1999;163:4073-9.
208. van Doorn R, Dijkman R, Vermeer MH, et al. Aberrant expression of the tyrosine kinase receptor EphA4 and the transcription factor twist in Sezary syndrome identified by gene expression analysis. *Cancer Res* 2004;64:5578-86.
209. Skov AG, Gniadecki R. Delay in the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2015;95:472-5.
210. Huang KP, Weinstock MA, Clarke CA, McMillan A, Hoppe RT, Kim YH. Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: evidence from population-based and clinical cohorts. *Arch Dermatol* 2007;143:45-50.
211. Vonderheid EC, Pavlov I, Delgado JC, et al. Prognostic factors and risk stratification in early mycosis fungoides. *Leuk Lymphoma* 2014;55:44-50.
212. Bethge N, Lothe RA, Honne H, et al. Colorectal cancer DNA methylation marker panel validated with high performance in Non-Hodgkin lymphoma. *Epigenetics* 2014;9:428-36.
213. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol* 1996;132:1309-13.
214. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:26-32.
215. Gantcheva M, Lalova A, Broshtilova V, Negenzova Z, Tsankov N. Vesicular mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:898-900.
216. Momtahn S, Nuovo GJ, Magro CM. Vesicular Mycosis Fungoides. *Am J Dermatopathol* 2015;37:724-9.
217. Prince HM, Martin AG, Olsen EA, Fivenson DP, Duvic M. Denileukin diftitox for the treatment of CD25 low-expression mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma* 2013;54:69-75.
218. Wu J, Nihal M, Siddiqui J, Vonderheid EC, Wood GS. Low FAS/CD95 expression by CTCL correlates with reduced sensitivity to apoptosis that can be restored by FAS upregulation. *J Invest Dermatol* 2009;129:1165-73.
219. Wozniak MB, Tracey L, Ortiz-Romero PL, et al. Psoralen plus ultraviolet A +/- interferon-alpha treatment resistance in mycosis fungoides: the role of tumour microenvironment, nuclear transcription factor-kappaB and T-cell receptor pathways. *Br J Dermatol* 2009;160:92-102.
220. Fantin VR, Loboda A, Paweletz CP, et al. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription predicts vorinostat resistance in cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Res* 2008;68:3785-94.
221. Pujol RM SJ, Miralles J, Moragas JM. . Estudio de la expresión de la integrina $\alpha E\beta 7$ (CD103) y de los antígenos CD54 (ICAM-1) y CD11a (LFA-1) en lesiones

- precozes y avanzadas de linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide/síndrome de Sèzary). *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:19-28.
222. Norris DA, Lyons MB, Middleton MH, Yohn JJ, Kashihara-Sawami M. Ultraviolet radiation can either suppress or induce expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on the surface of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1990;95:132-8.
223. Osella-Abate S, Zaccagna A, Savoia P, Quaglino P, Salomone B, Bernengo MG. Expression of apoptosis markers on peripheral blood lymphocytes from patients with cutaneous T-cell lymphoma during extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:40-7.
224. Nevala H, Karenko L, Vakeva L, Ranki A. Proapoptotic and antiapoptotic markers in cutaneous T-cell lymphoma skin infiltrates and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 2001;145:928-37.