

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**FACTORES CLÍNICOS DE PROGRESIÓN TUMORAL Y
SUPERVIVENCIA EN LINFOMAS CUTÁNEOS DE
CÉLULAS T (MIOSIS FUNGOIDE-SÍNDROME DE
SÉZARY)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Enrique Gómez de la Fuente

Bajo la dirección de los Doctores:

Pablo L. Ortiz Romero
Luis Iglesias Díaz

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2098-6

ÍNDICE

PARTE TEÓRICA

- PRÓLOGO	Pag 3
- ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA INMUNE	Pag 4
- HISTORIA DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T	Pag 7
- CLASIFICACIÓN LINFOMAS CUTÁNEOS	Pag 10
- ETIOPATOGENIA	Pag 17
- EPIDEMIOLOGÍA	Pag 26
- CLÍNICA	Pag 27
- HISTOLOGÍA	Pag 31
- DIAGNÓSTICO	Pag 34
- ESTADIAJE (ESTUDIO DE EXTENSIÓN)	Pag 37
- PRONÓSTICO	Pag 39
- TRATAMIENTO	Pag 41
- APLICACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN LOS LINFOMAS CUTÁNEOS	Pag 42

PARTE EXPERIMENTAL

- OBJETIVOS	Pag 50
- MATERIAL Y MÉTODOS	Pag 51
- RESULTADOS	Pag 55
- DISCUSIÓN	Pag 109
- CONCLUSIONES	Pag 120

BIBLIOGRAFÍA	Pag 124
---------------------	---------

PARTE TEÓRICA

PRÓLOGO

La micosis fungoide (MF), junto con su variante leucémica y eritrodérmica, el síndrome de Sézary (SS) es el más frecuente de los linfomas cutáneos de células T (LCCT) y es sin duda uno de los procesos que más interés y controversias despierta entre los dermatólogos.

El diagnóstico y clasificación de los linfomas cutáneos se ha basado tradicionalmente en criterios clínicos e histológicos, los cuales en el caso de la MF/SS siguen siendo todavía el “gold standard”. No obstante en los últimos 25 años ha habido una gran explosión en las ciencias básicas como la biología molecular y en la tecnología, lo que ha llevado a la incorporación de una serie de técnicas y procedimientos en el estudio y manejo de los LCCT. Mientras que Alibert se basó únicamente en la exploración física para diagnosticar su legendario caso (1) ahora disponemos de una larga lista de técnicas para ayudarnos en el diagnóstico de los LCCT (2-14), y aunque esta lista continuará aumentando hay algunas que juegan un papel crítico en la definición de esta enfermedad. La aplicación de la inmunohistoquímica para definir el inmunofenotipo; la citometría de flujo para definir las moléculas de superficie; el reordenamiento genético, inicialmente con Southern-blot (SB) y posteriormente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para demostrar el carácter clonal de una proliferación linfoide. Además la expansión de las técnicas de biología molecular permiten estudiar el ADN de los linfocitos neoplásicos, tanto en muestras frescas congeladas, como en extraídas de parafina para buscar alteraciones inmunogenéticas.

Por otra parte, cada vez son más frecuentes los estudios de las características epidemiológicas de grandes series, con lo que cada vez conocemos mejor el comportamiento y evolución de estos procesos, así como los posibles factores implicados en su progresión, mortalidad y supervivencia.

A pesar de haber pasado casi 200 años desde su descripción, de los indudables avances conseguidos, y del mejor estudio de la epidemiología, no hemos conseguido una reducción sustancial de la mortalidad de esta enfermedad y todavía persisten incógnitas y controversias con respecto a una serie de aspectos etiopatogénicos, diagnósticos, terapéuticos y pronósticos.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

La maduración linfoide se inicia a partir de una célula madre “stem cell” que da lugar a una serie de células precursoras linfoides, que se multiplican a su vez dando lugar a linfocitos maduros inmunocompetentes. Dichos linfocitos, a diferencia de otras células leucocitarias no son un estadio terminal dentro del proceso de diferenciación, sino que a su vez, al contactar con el antígeno sufren una transformación morfológica y funcional, iniciando una nueva fase de proliferación y activación (15).

Estas dos fases de proliferación y diferenciación poseen distintos mecanismos de regulación. La primera fase es independiente del antígeno y tiene como misión la síntesis de una gran variedad de células reconocedoras de antígenos y de un número suficiente de células inmunocompetentes en reposo que expresen receptores antigénicos para un número prácticamente ilimitado de antígenos. La fase de activación o diferenciación tiene como objetivo la amplificación de las células reactivas frente a un antígeno dado y su diferenciación a células de memoria o a células efectoras (16).

Los linfocitos son las únicas células capaces de reconocer específicamente y de distinguir entre distintos antígenos. El reconocimiento inmune requiere la colaboración entre dos tipos de linfocitos con distinta función: los linfocitos T (timodependientes) y los linfocitos B (bursodependientes)

Los linfocitos B son las únicas células capaces de producir anticuerpos. Los receptores antigénicos de los linfocitos B son anticuerpos de membrana (inmunoglobulinas). Su interacción con el antígeno desencadena la activación celular linfoide B, con la subsiguiente formación de células efectoras (células plasmáticas) que secretan moléculas de inmunoglobulinas.

Los linfocitos T se sintetizan en la médula ósea, migran y maduran en el timo. A grandes rasgos pueden diferenciarse dos subpoblaciones diferentes funcionalmente: los linfocitos T CD4+ y los linfocitos T CD8+. Ambas presentan especificidad antigénica: sólo reconocen antígenos unidos a las proteínas codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA). Las células T CD4+ son sobre todo reguladoras del sistema inmunológico debido a su producción de citoquinas. Contribuyen a iniciar y potenciar la

respuesta inmunológica, ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos, aumentan la capacidad microbicida de los fagocitos y promueven el proceso de inflamación, de aquí que se les denomine linfocitos cooperadores (Th) (17). Actualmente los Th se dividen en distintos subgrupos (Th0, Th1, Th2) según el patrón de citoquinas que preferencialmente producen y, por tanto pueden ser funcionalmente distintos (18). Aún no está del todo aclarado si esta última división corresponde a subpoblaciones CD4+ distintas, o bien es sólo un comportamiento diferente en la capacidad de generar citoquinas. También se pueden diferenciar distintos tipos de células T dependiendo de su previa interacción con el antígeno. Los linfocitos T “vírgenes” son las que no han interactuado nunca con el antígeno. Los linfocitos T de memoria surgen como consecuencia de una proliferación clonal de una población antígeno específica de linfocitos T vírgenes tras la interacción con el antígeno. Los linfocitos T de memoria presentan características diferenciales con los nativos: 1) Distinto fenotipo con expresión de la isoforma CD45RO y altos niveles de ciertas moléculas de adhesión (19), los vírgenes expresan CD45 RA, aunque no todos los que expresan CD45RA son vírgenes (según la expresión de CCR7 + o – pueden ser linfocitos efectores); 2) Una vida media mucho mayor, permaneciendo en el organismo largos periodos de tiempo; 3) Patrón diferente de circulación, tendiendo a migrar por tejidos periféricos como la piel (20); 4) Se activan de forma vigorosa y rápida tras una nueva exposición al antígeno. Los linfocitos T CD8 o citotóxicos destruyen directamente las células que expresan antígenos extraños o no propios. Estos linfocitos también expresan actividad supresora sobre ciertas respuestas inmunes.

Las células T, en su función inmune, tienen que ser capaces de fabricar moléculas que sean capaces de reconocer la enorme diversidad de antígenos extraños que pueda encontrarse un individuo a lo largo de su vida. Estas moléculas constituyen el receptor de células T (RCT). Para poder responder a la enorme diversidad tridimensional de posibles antígenos, la naturaleza podría haber desarrollado a lo largo de la evolución un gen específico para cada antígeno, pero eso haría demasiado gravosa la carga genética solo para este menester. En vez de eso, se ha desarrollado un mecanismo que se conoce como reordenamiento genético. De este modo, las células precursoras T sufren una serie de fenómenos altamente ordenados para transformarse en linfocitos T maduros capaces de generar genes funcionales que sirvan para generar una gran variedad de RCT (21). Cada linfocito T y toda su descendencia está determinado para producir RCT

contra un solo tipo de antígeno. Si una célula determinada para ser linfocito T no logra completar un reordenamiento RCT exitoso, no sobrevive.

El RCT es un heterodímero que está asociado a un complejo proteico (cuyas moléculas más conocidas son el CD3 y el HLA), que se encarga de transmitir hacia el interior de la célula la información de que haya entrado en contacto con su antígeno específico.

El RCT se expresa sobre la superficie de los linfocitos T como heterodímeros $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$. La mayoría (>90%) de los linfocitos en sangre periférica son $\alpha\beta$. Cada proteína consiste en tres o cuatro regiones distintas codificadas por segmentos genéticos que se denominan variable (V), diversidad (D), de unión (J) y constante (C). Los segmentos V, J y C se encuentran en los 4 genes, mientras que el segmento D se encuentra solamente en los genes beta y delta. Los segmentos V, D y J participan en la formación de las regiones variables de las proteínas del RCT; esta región incluye la zona del reconocimiento del antígeno; la región C es la responsable para la transmisión de señal en cooperación con otras proteínas del complejo CD3.

El reordenamiento T consiste en la ruptura y posterior unión de fragmentos de ADN que se encuentran distantes en el cromosoma 7. De tal forma que se eligen al azar unas determinadas fracciones V, J y C (en las cadenas β y γ , además un fragmento D) para formar una cadena única y característica de esa célula T y de toda su descendencia. La consecuencia de estos hechos es la aparición de una secuencia continua V-D-J codificada en el locus del gen receptor antigénico. Esta secuencia se une después a la región C por un ensamblaje transcripcional del ARNm. La diversidad del RCT es debida a las muchas combinaciones entre los segmentos del gen; además el reordenamiento crea diversidad por pequeñas deleciones o inserciones de nucleótidos en las uniones V-D, D-J y V-J y consecuentemente la secuencia de aminoácidos en las uniones de los segmentos V, D y J tienen gran variabilidad. Si el linfocito va a expresar en superficie el RCT tipo $\gamma\delta$, no se produce reordenamiento de los genes α y β del RCT, las proteínas γ y δ del RCT acaban produciéndose y se expresan en superficie. Por el contrario, si la célula T va a ser al final de tipo $\alpha\beta$, se produce el reordenamiento de los genes α y β , el gen δ frecuentemente sufre deleción y el gen γ no se expresa aunque se mantiene reordenado en el genoma de la célula T madura. El resultado final es que solo se fabrican y se expresan en superficie las proteínas α y β del RCT (22).

HISTORIA DE LA MF/SS

El primer caso de MF descrito en la literatura se encuentra en el Atlas de Alibert (1):

“ Un hombre llamado Lucas, de 56 años de edad, que comienza con un proceso descamativo de la piel que inicialmente no era intenso; poco después de este comienzo le aparecen tumores por distintas zonas del cuerpo, de superficie lisa, sin cambios de color; algunos de estos tumores adquieren coloración morena; se inician en la cara y posteriormente se diseminan a toda la superficie cutánea. Estos tumores se parecen a hongos que son descritos con el nombre de *afaricus*, los tumores horribles, tienen una base amplia, de consistencia como setas y parecen ensanchamientos de las glándulas cutáneas; exudan un líquido rojo purulento; este líquido se coagula y se forman costras grisáceas que caen cuando se secan. Muchos tumores se desintegran y desaparecen, pero dejan unas úlceras que la hija de Lucas cortaba pacientemente con unas tijeras, sin que el infeliz padre acusara el más mínimo dolor; algunos de estos tumores eran redondos, otros irregulares, como setas. Lucas padeció esta enfermedad durante cinco años y después de siete meses en la cama, ya con dolores lancinantes en las úlceras, que aparecían cuando los tumores se desintegraban. Estaba muy delgado, sin apetito, con diarreas; al final muere muy delgado, emanciado”.

Alibert denominó a esta enfermedad como *pian fungoide* y posteriormente ya le denomina *micosis fungoide* considerándola una enfermedad nueva y no descrita hasta entonces.

En 1862, Bazin describe la MF con el título de “*diabetes fungoidea*”, enfermedad crónica con aparición de lesiones como setas. Basado en su experiencia divide el curso de la enfermedad en tres periodos: periodo eritematoso, periodo o estado liquenoide y periodo fungoideo, micósico o estado fungoso. Entre 1851 y 1876 estudia nuevos casos y comenta que a pesar de que algunos tumores regresan espontáneamente los enfermos terminan y mueren siempre en situación caquética (23).

En 1885 Vidal y Brocq distinguen dos variedades de la enfermedad: la forma clásica descrita por Bazin con sus tres estadios y un segundo tipo en el que los tumores no son precedidos por ningún tipo de lesión y le denomina micosis fungoide d'embrée. En el momento actual la mayoría de los autores incluyen esta forma clínica dentro de los linfomas T cutáneos primarios no micosis fungoide (24).

En 1890 Besnier y Hallopeau describen una tercera variante de la MF, el tipo eritrodérmico, la eritrodermia aparece de forma gradual y se acompaña de picor y adenopatías que aparecen precozmente o en la evolución. En los siguientes años hay numerosas discusiones acerca de si la forma eritrodérmica es o no diferente de la MF.

En 1938, Sézary y Bouvrain publican una nueva enfermedad como una reticulosis cutánea. Este proceso se ha designado como síndrome de Sézary y se caracteriza por eritrodermia, adenopatías y células atípicas circulantes (25). Aunque el SS se considera ahora como la fase leucémica de la MF inicialmente se consideró como un proceso diferente por la clínica y curso evolutivo. Después se demuestra que las células leucémicas del SS eran linfocitos T cooperadores, la histología cutánea era muy similar y en determinados enfermos existía una clínica intermedia entre la MF y el SS.

En 1968, Lutzner y Bordan estudian el SS al microscopio electrónico y encuentran las típicas células de núcleo convolucionado (26). Existe todavía la distinción neta entre MF y SS pero comienzan a surgir las discusiones puesto que las células típicas cerebriformes se encuentran en ambos procesos. Al mismo tiempo Clendenning encuentra células atípicas circulantes idénticas a las del SS en los enfermos con MF en los estadios en placa, tumoral e invasión sistémica (27). A partir de ese momento con el conocimiento del estudio de los linfocitos y de los tumores de estas células se demuestra que estos procesos, tanto el SS como la MF, son procesos derivados del linfocito y no del monocito como se había considerado. En 1975 culmina el estudio de Edelson, que demuestra que las células de la MF y del SS tienen marcadores de superficie característicos de linfocito T, lo que lleva a considerar estos procesos como desórdenes proliferativos malignos de células T (28,29). Posteriormente se demuestra que son linfocitos T cooperadores (7).

Estudios histopatológicos de las lesiones viscerales demuestran que las células son idénticas a las que se encuentran en la piel, llegándose a la conclusión que son

enfermedades que se inician en la piel y que posteriormente invaden ganglios linfáticos y vísceras.

Con las técnicas de biología molecular se demuestra reordenamiento genético de la cadena beta y gamma del receptor de superficie de las células T (SB y PCR), lo que demuestra la presencia de clones malignos de células T en distintos estadios de la enfermedad (30-33). Además se ha demostrado el mismo clon en diversas lesiones y en diversos momentos evolutivos de un mismo paciente lo que confirma que el cuadro es monoclonal, es decir se origina con la transformación maligna de una célula única (33-35).

Todos los hallazgos anteriores nos llevan a considerar la MF y el SS como linfomas cutáneos de linfocitos T, fundamentalmente cooperadores y que la enfermedad constituye un espectro.

CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS

En pocos campos de la medicina ha existido una mayor complejidad e incluso confusión como en la clasificación de los linfomas. Durante muchos años los términos reticulosis cutánea y MF fueron los únicos utilizados para describir el amplio grupo de presentaciones clínicas e histológicas de infiltrados linfoides cutáneos de apariencia maligna. En los últimos años los avances en la caracterización de las células linfoides ha aumentado nuestro conocimiento de los linfomas cutáneos. Las clasificaciones actuales están basadas en hallazgos clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y ocasionalmente citogenéticos y de biología molecular.

En 1832 Hodgkin da a conocer los primeros casos de linfomas y 33 años más tarde se emplea el término enfermedad de Hodgkin (36). El término linfoma es usado por primera vez en 1858 por Virchow, sin embargo es un término confuso referido a múltiples procesos (24). Durante varios años se usan varias clasificaciones de los linfomas de las que no queda casi nada en la literatura. Rapaport propone una clasificación en 1956, que posteriormente es modificada en 1966 (Tabla I) basándose en el tipo celular y en la arquitectura (37). Esta clasificación fue ampliamente aceptada, pero con muy poca utilidad para los dermatólogos.

Un momento importante en la clasificación de los linfomas cutáneos fue en 1975 cuando Edelson demostró que las MF son linfomas de células T y acuñó el término linfoma cutáneo de células T (38). Posteriormente se vio que había linfomas T en piel que no eran MF. Durante algún tiempo algunos autores han seguido usando LCCT para referirse a la MF (con la idea de Edelson), pero hoy se suele especificar “no MF”.

En 1974 surge la clasificación de Kiel que tiene en cuenta las características morfológicas e inmunológicas y añade además el grado de malignidad (Tabla II) (39). En 1982 en EE.UU. se publica la Working Formulation (Tabla III), una clasificación basada únicamente en criterios morfológicos, que fue criticada por varios autores y considerada como recesiva, ya que no incorpora los nuevos conocimientos inmunológicos (40). En 1994 surge la clasificación de la REAL (Revised European-American Classification) (Tabla IV), que utiliza criterios morfológicos, clínicos, histológicos, inmunológicos y genéticos, y que aunque referida a linfomas ganglionares

puede ser útil para los dermatólogos, de hecho ya incluye algunos linfomas cutáneos (41).

Las anteriores clasificaciones se establecen con relación a los cambios observados en los ganglios linfáticos, sin valorar las dificultades que comporta su extrapolación a localizaciones extraganglionares. Así pues es muy difícil para los dermatólogos utilizar exclusivamente esas clasificaciones, lo que ha obligado a establecer una clasificación propia para linfomas cutáneos. Así, en 1997 nos encontramos con la clasificación de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), donde se discuten todos los problemas que han surgido con la aplicación de las nuevas técnicas así como la valoración pronóstica, que no estaba recogida en las lesiones cutáneas cuando utilizamos las anteriores clasificaciones (Tabla V) (42). De este modo se recogen entidades clínicas bien definidas más que subgrupos histológicos. Además contiene algunas entidades provisionales, todavía no bien definidas clínicamente, y que suponen menos del 5% de los linfomas cutáneos primarios. Esta clasificación sólo incluye linfomas cutáneos primarios, definidos como linfomas no Hodgkin que se expresan en la piel sin evidencia de afectación cutánea en el momento del diagnóstico o en los 6 siguientes meses. Este principio básico no es aplicable a pacientes con MF, en los que se puede diagnosticar con afectación ganglionar ni al SS, en el que por definición hay afectación de sangre periférica y de adenopatías. Esta división en linfomas cutáneos primarios y secundarios es un hecho fundamental en la clasificación de los linfomas. Por un lado apunta la existencia de un grupo de linfomas cutáneos primarios como entidades clinicopatológicas propias, y por otro lado demuestra la diferencia en cuanto a pronóstico y manejo con respecto a la afectación secundaria cutánea de linfomas sistémicos o ganglionares, que tienen un pronóstico más sombrío en la mayoría de los casos.

Recientemente además se ha publicado la clasificación para linfomas de la Organización Mundial de la Salud (43), la cual es una clasificación de consenso similar a la clasificación REAL con pequeñas modificaciones (Tabla VI).

Tabla I. Clasificación de linfomas de Rappaport

Nodular	Difuso
Linfocítico, bien diferenciado	
Linfocítico, pobremente diferenciado	
Celularidad mixta (linfo-histiocítico)	
Histiocítico	
Indiferenciado	

Tabla II. Clasificación de Kiel para linfomas no Hodgkin

Células B	Células T
Bajo Grado	Bajo grado
Linfocítico: Leucemia linfática crónica, leucemia prolinfocítica; leucemia de células peludas	Linfocítico: Leucemia linfática crónica y leucemia prolinfocítica
Linfoplasmocitoide (inmunocitoma linfoplasmocitoide)	Células pequeñas cerebriformes: Micosis fungoide, Síndrome de Sézary
Plasmocítico	Linfoepiteliode (linfoma de Lennert)
Centroblástico/Centroclítico	Angioinmunoblástico
Folicular +/-	Linfoma de la zona T
Difuso	Pleomórfico, células pequeñas (HTLV-1 +/-)
Centroclítico	
Alto grado	Alto Grado
Centroblástico	Pleomórfico, células medianas y grandes (HTLV-1 +/-)
Inmunoblástico	Linfoma anaplásico de células grandes Ki1+
Linfoma anaplásico de células grandes (ki-1+)	
Linfoma de Burkitt	
Linfoblástico	Linfoblástico
Formas Raras	Formas Raras

Tabla III. Clasificación de la Working Formulation para linfomas no Hodgkin

Bajo Grado

Linfoma de Células pequeñas

Leucemia linfática crónica, plasmocitoide

Linfoma folicular

Difuso con predominio de células pequeñas y hendidas

Linfoma folicular

Difuso con células pequeñas y grandes hendidas

Grado Intermedio

Linfoma folicular

Predominantemente de células grandes difuso

Linfoma difuso

Células pequeñas hendida, esclerosis

Linfoma difuso

Células pequeñas y grandes; componente epitelioides

Linfoma difuso

Células grandes: hendidas, no hendidas, esclerosis

Alto Grado

Linfoma de células grandes inmunoblástico

Plasmocitoide; células claras, polimorfo, epitelioides

Linfoma linfoblástico: convolucionado; no convolucionado

Linfoma de Burkitt, células pequeñas no hendidas

Misceláneo

Compuesto

Micosis fungoide

Histiocítico

Plasmocitoma extramedular

Inclasificable

Otros

Tabla IV. Clasificación de la REAL de linfomas no Hodgkin

Neoplasias de Células B

- Neoplasias de precursores de células B: Leucemia/linfoma de células B precursoras
- Neoplasias de células B periféricas
 - Leucemia linfocítica crónica de células B; leucemia prolinfocítica; linfoma linfocítico de células pequeñas
 - Linfoma linfoplasmocitoide
 - Linfoma de células del manto
 - Linfoma del centro folicular. Grado I, II y III.; linfoma centrofolicular difuso de células pequeñas (provisional)
 - Linfoma de la zona B marginal: extranodal (tipo MALT), monocitoide (provisional), esplénico (+/- linfocitos vellosos)
 - Leucemia de células peludas
 - Plasmocitoma/mieloma
 - Linfoma de células B difuso de células grandes
 - Linfoma de Burkitt

Neoplasias de células T y NK

- Neoplasias de células precursoras T: leucemia/linfoma de células T precursoras
 - Neoplasias de células T y NK periféricas
 - Leucemia linfocítica crónica de células T, leucemia prolinfocítica
 - Leucemia linfocítica de células grandes granulosa. Tipo células T. Tipo células NK
 - Micosis fungoide/Síndrome de Sézary
 - Linfoma de células T periférico, células pequeñas, medias y grandes. Incluye subtipo provisional: linfoma de células T subcutáneo paniculítico
 - Linfoma angioinmunoblástico de células T
 - Linfoma angiocéntrico
 - Linfoma de células T intestinal
 - Leucemia linfoma de células T del adulto
 - Linfoma anaplásico de células grandes, CD30+, T y fenotipos nulos
 - Linfoma anaplásico de células grandes (tipo Hodgkin) (provisional)
-

Tabla V. Clasificación de la EORTC para linfomas cutáneos primarios

LCCT primarios	LCCB primarios
Indolentes	Indolentes
MF	Linfoma centrofolicular
MF + Mucinosis folicular	
Reticulosis pagetoide	Inmunocitoma (linfoma B marginal)
LCCT de células grandes, CD30+	
Anaplásico	
Inmunoblástico	Intermedios
Pleomórfico	Linfoma B de células grandes de las
Papulosis linfomatoide	piernas
Agresivos	
SS	
LCCT de células grandes, CD30-	
Inmunoblástico	
Pleomórfico	
Provisional	Provisional
Síndrome de la piel laxa	Linfoma B de células grandes
granulomatosa	intravascular
LCCT pleomórfico de célula	Plasmocitoma
pequeña/mediana	
LCCT subcutáneo (paniculitis-like)	

Tabla VI. Clasificación de la OMS para neoplasias linfoides

Neoplasias de células B

Leucemia/linfoma linfoblástico de célula precursora B
Linfomas de células B maduras
Leucemia linfática crónica de células B/Linfoma de linfocitos pequeños B
Leucemia prolinfocítica de células B
Linfoma linfoplasmocitario
Linfoma de células del manto
Linfoma folicular (linfoma centrofolicular)
Linfoma B de la zona marginal del tipo linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)
Linfoma de la zona nodal marginal con/sin células B monocitoides
Linfoma B esplénico de la zona marginal
Leucemia de células peludas
Linfoma B difuso de células grandes
Subtipos: mediastínico, intravascular, efusivo primario
Linfoma de Burkitt
Plasmacitoma
Mieloma de células plasmáticas

Neoplasias de células T

Leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras T
Linfomas de células T maduras y células NK
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
Leucemia de células NK
Linfoma extranodal de células T/NK, tipo centronasal (linfoma angiocéntrico)
Micosis fungoide
Síndrome de Sézary
Linfoma T angioinmunoblástico
Linfoma de células T periférico (inespecificado)
Linfoma/leucemia de células T del adulto
Linfoma anaplásico de células grandes sistémico (fenotipos T y nulo)
Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes
Linfoma T subcutáneo/paniculítico
Linfoma T intestinal enteropático
Linfoma hepatoesplénico γ/δ

Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)

Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular
Linfoma de Hodgkin clásico
Tipo esclerosis nodular (grados I y II)
Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos
Tipo celularidad mixta
Tipo depleción linfocitaria (incluye algunos linfomas Hodgkin –like anaplásicos de células grandes)

ETIOPATOGENIA

Aunque han pasado casi 200 años desde su descripción la causa de la MF no se conoce. Tampoco es bien conocido el mecanismo por el que las formas indolentes en mancha y placa se hacen más agresivas, pierden el epidermotropismo, se hacen tumorales y se diseminan fuera de la piel. Ni siquiera está claro si se trata de un proceso neoplásico desde un inicio o bien si es un proceso inflamatorio reactivo preneoplásico que evoluciona a una neoplasia (44). A continuación tratamos de exponer los diversos factores que se han implicado en su etiopatogenia.

Herencia.

Aunque se ha publicado algún caso en familias, se considera que la MF es una enfermedad esporádica y no un problema hereditario/familiar (45). No obstante recientemente Hodak y cols encuentran 6 familias con MF en primer o segundo grado; en todos los casos afectos tenían HLA-DQB1*03 (46).

Contaminantes industriales:

Diversos estudios aportan evidencias a favor y en contra de la implicación de hidrocarburos, metales pesados, plásticos o alérgenos (47). No obstante las grandes series no han podido demostrar esta implicación (48,49).

Superantígenos (SA).

Se ha propuesto que algunos casos de MF/SS en su inicio podrían originarse como respuesta a un antígeno o superantígeno, lo cual, dado que los SA estimulan directamente solo ciertas fracciones variables beta del receptor del linfocito T, seleccionarían esa determinada V-beta.

Diversos autores no han sido capaces de encontrar un claro predominio de ningún V-beta en casos de MF (50-52) Por el contrario, McHenry y cols encontraron una expresión preferencial de V-beta 8 y V-beta 12 en 11 casos de micosis fungoide (53). Resulta llamativo el que algunos SA presentes en estafilococos estimulen selectivamente el V-beta 2 y V-beta 12, y otros que aparecen en *Cándida albicans* estimulen V-beta 5.1 y V-beta 8.1. No obstante no está claro el significado de estos hallazgos.

Virus:

Varios virus han sido implicados en la patogenia de la MF/SS. Los datos más controvertidos están en relación con el HTLV-I/II, dado que la MF/SS tienen características clinicopatológicas parecidas a la leucemia de células T del adulto asociada a HTLV-I, lo que ha llevado a una búsqueda a la asociación de LCCT con estos virus, especialmente en áreas no endémicas. Son varias las comunicaciones en las que se aboga a favor de un papel patogénico de dicho virus. Se han observado partículas virales indistinguibles del HTLV por microscopía electrónica en células cultivadas de MF/SS; mediante PCR se ha demostrado la presencia de ADN viral (genes tax y/o pol) en células mononucleares de sangre periférica en algunas series de MF; además se ha visto con PCR in situ para HTLV I marcaje de linfocitos intraepidérmicos (54-56).

Sin embargo hay un número igual o mayor de trabajos, muchos de ellos muy recientes, que abogan contra la participación del HTLV-I/II -incluido alguno realizado en nuestro medio- (57-61). Destaca un estudio multicéntrico realizado con 127 pacientes (215 muestras) de 5 países (España, Portugal, Francia, Reino Unido y Estados Unidos). En dicho estudio se determinaron serologías, PCR para transcriptasa inversa y PCR para ADN viral (genes env, px, gag y pol) siendo todas las determinaciones negativas, tanto en sangre periférica como en lesiones cutáneas (59).

Además hay que tomar con cautela los estudios en los que se demuestra infección por HTLVI-II, pues no está muy clara su prevalencia en la población general. Hay estudios que muestran una prevalencia de hasta el 9% (62), mientras que en otros es prácticamente despreciable(63). Esto último es lo que sucede con las series europeas, en donde además los casos positivos están asociados a algún factor de riesgo (procedencia de zona endémica, relaciones sexuales con parejas de dichas zonas, adictos a drogas por vía parenteral, familiares de portadores de estos virus etc.) (64,65).

No se ha podido implicar de un modo consistente otros virus como Herpes simplex (66), HHV6 (67), v-EB (64) o VIH (69).

Tampoco se ha demostrado implicación de diversos virus en la evolución de la MF hacia formas más agresivas.

Antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH):

Algunos autores han publicado relación con ciertos HLA (Aw19, B8, Bw38) de un modo inconsistente (70,71) y que posteriormente no ha podido ser comprobado en otros estudios (72-74). Parece haber más datos a favor de la implicación de HLA-II. Hodak y cols encuentran predominio de algunos HLA-DR y DQ en pacientes con MF, los cuales varían entre judíos Ashkenazi, no Askhenazi y caucasianos, sugiriendo un polimorfismo de HLA y la posibilidad de diversos HLA asociados en función del trasfondo genético (74). Safai y cols (73) demostraron incrementos de HLA-DR5 en 74 pacientes con MF, y recientemente Jackow y cols han demostrado ese incremento en los 70 pacientes con MF que estudiaron (75).

Se ha comprobado que los queratinocitos y células de Langerhans de los pacientes con MF presentan mayor cantidad de HLA-DR+ que en los individuos con otras dermatosis inflamatorias o que individuos sanos(76). Se ha visto además que los CMH-II (HLA-DR, -DQ, -DP) están más expresados en las CPA de antígenos de las placas de MF en comparación con la piel no afecta de estos individuos con MF (77). Los antígenos CMH-II están implicados en la activación de linfocitos T, de modo que las células presentadoras de antígenos en las lesiones de MF tienen mayor capacidad de activar los linfocitos no neoplásicos, mientras que no pueden activar los linfocitos "malignos", ya que estos sólo pueden activarse a través de mecanismos "independientes de antígeno" y por tanto inespecíficos (77).

Es muy importante la interacción entre estos linfocitos neoplásicos y reactivos en el control y progresión de la enfermedad. Sólo unas pocas células del infiltrado cutáneo pertenecen al clon maligno, y de ellas un número desproporcionado están en la epidermis más que en la dermis (78,79). El resto de dichas células son reactivas y son fundamentales en la respuesta del huésped, pues son reactivas contra el clon maligno (aunque hay células que pueden haber sido atraídas a la zona por el ambiente de citoquinas). Estos linfocitos con actividad antineoplásica son sobre todo CD8+, aunque recientemente se ha demostrado también dicha actividad en linfocitos CD4+ e incluso en linfocitos con doble fenotipo CD4+CD8+ (80). Según progresa la enfermedad disminuye el número de estos linfocitos reactivos y con ellos el control negativo que ejercen sobre los neoplásicos. Con ello se llega a un estado de inmunosupresión que es el responsable de la muerte de muchos pacientes por infecciones y neoplasias (81).

Moléculas de adhesión celular y receptores de captación (“homing receptors”).

La comprensión de las interacciones existentes entre la piel y el sistema inmunológico (especialmente los linfocitos T) es una de las bases sobre la que puede plantearse el comportamiento biológico de los LCCT. La gran afinidad epidérmica que presentan los linfocitos T CD4+ en la MF sugiere la existencia de algún factor de maduración en la piel necesario para la proliferación del clon neoplásico. En las fases avanzadas parece que hay alguna transformación que permite al clon prescindir de esa interacción epidérmica, formar tumores e invadir otros órganos.

El primer paso para la migración de los linfocitos a la piel es la adhesión a las células del endotelio vascular, esta adhesión se realiza a través de receptores linfocitarios denominados receptores de captación (“homing receptors”). Los linfocitos T expresan entre otros el Leu-8, VLA-4 (very late antigen type 4), CD44 y LFA-1 (CD11a). Los clones epidermotropos de linfocitos T expresan preferentemente este último antígeno en contraste con los no epidermotropos, por lo que se ha postulado que serían necesarios niveles elevados de LFA-1 para la migración epidérmica (15,82).

Existen una serie de moléculas de adhesión que facilitan la adhesión linfocitaria. Las más conocidas son ICAM-1 (intercellular adhesion molecule type 1), ICAM-2, ELAM-1 (endothelial leucocyte adhesion molecule type 2) y el VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule type 1). Dichas moléculas se unen a los receptores de captación linfocitarios (83). El ICAM-1 e ICAM-2 se unen al LFA-1 (15).

Las moléculas de adhesión celular, igual que las proteínas CMH-II atraen los linfocitos, y como ellas se pueden observar en los queratinocitos de la piel lesional más intensamente que en la sana de pacientes con LCCT (84). Además hay una mayor expresión de ICAM-1 en los estadios en placa que en la fase leucémica, por lo que la pérdida del epidermotropismo se debería a una menor atracción de los linfocitos malignos y los queratinocitos.

Citoquinas:

Se ha postulado la posible participación de una serie de citoquinas en los LCCT.

-Interleucina 1 (IL-1). Está producida entre otras células por los queratinocitos. En estudios con anticuerpos monoclonales anti-IL-1 se observa un patrón intercelular

(similar al pénfigo) en los queratinocitos, lo que parece apoyar la hipótesis de que juega un papel en el epidermotropismo y compartimentalización de los linfocitos en la piel. Esto puede ser a través de otras citoquinas como la IL-8 o induciendo moléculas de adhesión celular (85,86).

-Receptor soluble de interleucina 2 (RSIL-2 o CD25). Sintetizada y secretada por los linfocitos T activados. Varias comunicaciones han mostrado un aumento de RSIL-2 en LCCT, los cuales en ocasiones se han correlacionado con el curso clínico y el pronóstico (87,88).

-IL-4. Se ha demostrado tanto aumento de sus receptores en monocitos de sangre periférica, como aumento sérico en pacientes con LCCT (89-91).

-IL-6. Aumenta la producción de reactantes de fase aguda y es necesaria para la proliferación linfocitaria. Se ha demostrado aumento de IL-6 en piel lesional de pacientes con LCCT (92).

-IL-8. Existen estudios que muestran aumento de la inmunoreactividad en lesiones de LCCT (93), mientras que en otros esa reactividad es normal (88).

-IL-10. Se ha implicado un aumento de su expresión en la progresión de la MF (94).

-IL-12. Se ha encontrado disminución de esta citoquina (predominantemente producida por células presentadoras de antígeno) que activa linfocitos T citotóxicos (95). Además se ha visto que puede revertir algunas anormalidades inmunológicas de los LCCT in vitro (95), y que in vivo induce regresión de las lesiones y respuesta celular T citotóxica (96); por todo ello podría ser utilizada en un futuro como una opción terapéutica más en estos procesos.

-IL-15. Expresada por los queratinocitos de la capa basal y por las células dendríticas de la piel, es una citoquina importante para el desarrollo de LCCT. Interacciona con el receptor de IL-2 (97), es un potente factor de crecimiento para algunas líneas celulares procedentes de LCCT y prolonga la supervivencia in vitro de células T aisladas de pacientes con SS (98).

-El TNF alfa y el γ -IFN actúan de forma sinérgica estimulando la producción de ICAM-1 por las células endoteliales. En artículos recientes se demuestra que el γ -IFN y la proteína inducida por él, IP-10 están implicadas en el epidermotropismo (99).

Basado en el patrón de interleuquinas liberadas el SS exhibe un perfil Th2 (89,100). En la MF hay más controversia, algunos autores lo consideran Th1 (89), pero la mayoría se inclinan por un perfil Th2 (90,101), al menos en fases avanzadas. En un reciente artículo en las formas iniciales de LCCT no se demuestra un patrón polarizado (Th1 o Th2) (102). El predominio de linfocitos Th2 explica algunos fenómenos bien conocidos en pacientes con LCCT como disminución de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada, hipereosinofilia, alteraciones en IgA e IgE, aumento del riesgo de segundas neoplasias, disminución de la actividad natural killer y disminución de la proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos.

Anomalías cromosómicas/Inestabilidad genética.

En los casos estudiados, la mayoría de las alteraciones cromosómicas parecen caer en los cromosomas 1, 6 y 10. El cambio numérico más frecuente consiste en deleciones del cromosoma 10, aunque también se han descrito traslocaciones. No obstante no se han encontrado alteraciones características de la MF/SS y el significado de estas alteraciones inmunogenéticas es desconocido (103, 104).

Kaltoft y cols, en base a diversos trabajos, han propuesto que en las MF/SS existiría una familia de "células T genotraumáticas", entendiendo como tales células con una importante inestabilidad genética que les permitiría desarrollar aberraciones cromosómicas/genéticas sin que ello suponga la muerte celular. El riesgo de mutaciones en el seno de inestabilidad genética aumenta con cada nueva división celular. El desarrollo de estas aberraciones origina la aparición de subclones, algunos de los cuales pueden ser cada vez más agresivos, lo que explicaría el comportamiento de la enfermedad (105-107).

Las células genotraumáticas no son inicialmente malignas pero sí predispuestas a ello. Cuanto más tiempo de evolución lleve el proceso, mayor sería la cantidad de alteraciones acumuladas y mayor la posibilidad de aparición de subclones

progresivamente más agresivos, menos epidermotropos y con posibilidad de implantarse a distancia.

En el momento actual hay muy pocas publicaciones que hayan determinado inestabilidad genética de la MF a través del estudio de microsatélites. El marco de la inestabilidad de microsatélites es la alteración en los genes que se encargan de reparar los errores de emparejamiento de una cadena de ADN con respecto a la otra en el proceso de replicación del ADN. Scarisbrick y cols encuentran inestabilidad de microsatélites en 13/54 (24%) MF, de los que 40% pertenecen a fases avanzadas de MF y un 21% a estadios iniciales pudiendo así estar implicados en la progresión neoplásica (108).

En un trabajo más reciente los mismos autores estudian 25 microsatélites en 15 cromosomas de 21 pacientes (109). Encuentran pérdida de heterocigosidad en 45% (37% estadios T1-T2 y 57% T3-T4). 10q y 17p se perdían preferentemente en estadios avanzados, mientras que 19 y 9p no parecían relacionarse con el estadio. La pérdida de heterocigosidad se asoció a un aumento x 3 de la mortalidad.

Recientemente A Ranki (110) estudia pacientes mediante G-banding, hibridación genómica comparativa e hibridación in situ; encuentra aberraciones de cromosomas 1, 6 y 11 que aumentan con la actividad de la enfermedad. Le parece un hallazgo característico que se puede incluso detectar en periodos de remisión clínica.

i) Oncogenes.

Los datos referentes a este punto, que entronca directamente con el anterior son escasos y poco conocidos. No obstante debido a los recientes avances en oncología y biología molecular es un campo de investigación interesante y prometedor.

Se ha visto expresión aumentada de p53 en fases tumorales con práctica ausencia de expresión en fases indolentes de la enfermedad, lo que sugería, en aquellos casos, la presencia de una p53 mutada, que es más estable que la forma natural. Sin embargo, no siempre que se encuentra un aumento de expresión de la proteína p53 se trata de una forma mutada, y puede encontrarse incluso en células normales (68,111,112). La forma más fiable de demostrarlo es por estudios genéticos.

Garatti y cols (113) han publicado uno de los pocos trabajos que aparecen en la literatura sobre estudios genéticos de distintos oncogenes en la MF. Encontraron 2/29 (las 2 MF tumorales) con mutación de Lym-10 (un oncogen putativo que pertenece a la familia de los activadores transcripcionales NF-KB), y 1/29 casos con mutación de p53 (también MF tumoral). Ninguna de las formas indolentes de MF presentó mutaciones, lo que sugería que el p53 y el Lym10 podrían estar implicados en la progresión a tumores de la MF pero no en el inicio de la enfermedad.

Kapur y cols estudian 58 pacientes con MF encontrando sólo en 1 caso mutación de P53 (114). S Whittaker y cols encuentran mutaciones de base única y deleciones de 40 y 8 pares de bases en el gen de p53 (115). Su conclusión es que las mutaciones se asocian con progresión más que con inicio de enfermedad. Además encuentran que las mutaciones que se ven son del tipo que provocan las ultravioletas, no saben porque es así y plantean la posibilidad de que la PUVA sea la responsable de estas mutaciones.

Otros autores han encontrado mayor expresión de p62-c-myc y bcl-2 en fases avanzadas de MF que en fases iniciales (68)

El PTEN es un oncogen supresor situado en 10q cuya alteración se ha demostrado en varias neoplasias y en el síndrome de Cowden. En un reciente trabajo se demuestra su inactivación en el 10% de las fases iniciales de la MF y en un 47% de los estadios avanzados (T3 o T4) (108).

Un campo nuevo de investigación es el de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular. La progresión del ciclo celular está regulada por complejos formados entre ciclinas y kinasas dependientes de ciclinas (CDKs). En concreto las CDK4 y CDK6 regulan la transición de la fase G1 a S del ciclo (116). Los genes p14, p15 y p16^{INK4a}, localizados en el cromosoma 9 codifican inhibidores de CDK4/6 (CDKI) es decir proteínas que bloquean la progresión del ciclo celular y que ejercen un control negativo en la proliferación celular (117). Se ha encontrado inactivación del oncogen supresor p16^{INK4a} (por deleción o hipermetilación -las mutaciones son raras-) en un alto porcentaje de líneas celulares y tumores (118,119). También se ha demostrado en el desarrollo y progresión de neoplasias hematológicas (120,121).

En un reciente estudio realizado en nuestro país se ha demostrado un 80% de inactivación (sobre todo por hipermetilación) en fases avanzadas de MF (tumoral), en

comparación con un 40% en estadios mancha-placa sugiriendo que podría ser un marcador de progresión tumoral y quizás estar implicado en el desarrollo de la neoplasia (122). Además ninguno de los pacientes con una larga remisión completa mostró alteraciones en p16 (INK4a), con lo que este hallazgo podría indicar MF con peor pronóstico y tal vez subsidiarios de un tratamiento más agresivo. Un estudio posterior (123), comparando pacientes con MF estable durante al menos 3 años con otros con MF tumoral antes y después de la transformación tumoral, demostró que p14 y p15 no estaban implicadas en la progresión tumoral, mientras que existía una tendencia estadísticamente significativa para mayor frecuencia de alteraciones de p16 desde lesiones de MF estable (18%), pasando por placas de MF antes de hacer tumores (36%), hasta lesiones tumorales de MF (72%). Los autores proponen la hipótesis de que las alteraciones de la p16 parecen un fenómeno característico en la transformación tumoral de la MF, y podrían ser unas alteraciones necesarias pero no suficiente para la transformación tumoral de la MF. En cualquier caso son necesarios más estudios para entender completamente el significado de estas alteraciones.

Scarisbrick y cols encuentran pérdida alélica en la región 9p21 en 12/57 pacientes con MF y 6/16 con SS (124). Además encontraron metilación del gen promotor de p15 y p16 en un 45% y 29% respectivamente. Estas alteraciones no fueron dependientes del estado por lo que sugieren que las alteraciones de p15 y p16 son comunes tanto en estadios precoces como avanzados y que estos genes pueden ser inactivados tanto por delección como por metilación del promotor.

En resumen, son múltiples los factores implicados en el desarrollo y progresión de los LCCT, agentes infecciosos, ambientales, genéticos, citoquinas, oncogenes, etc. No obstante, dado el heterogéneo comportamiento clínico y evolutivo de estos procesos probablemente estén implicados varios factores y se trate de una enfermedad multifactorial. El significado de muchos de estos factores sigue siendo desconocido y es todavía motivo de debate. Serán necesarios nuevos estudios, junto con nuevas técnicas de biología y oncología molecular para ahondar en este tema.

EPIDEMIOLOGÍA

La MF, junto con su variante leucémica y eritrodérmica, el SS, es el más común de los LCCT.

Su incidencia parece estar aumentando. En EE.UU., en el periodo de 1973 a 1984 ha pasado de 0,19 a 0,42 casos /100.000 habitantes al año mientras que en ese periodo el total de los linfomas aumentó solo un 26%. (47,125). No se ha podido demostrar de modo fehaciente si esta tendencia es debida a un aumento en la exposición a causas ambientales, profesionales, familiares o infecciosas o si es debido a un mayor conocimiento de esta entidad y a un diagnóstico más temprano. No obstante en dos recientes artículos no se ha demostrado un aumento en la incidencia entre 1983 y 1992, y su mortalidad parece haber disminuido en ese periodo (126,127).

Típicamente es una enfermedad de adultos, con una media de edad entre 50-60 años. No obstante se han comunicado casos en niños y adolescentes (128, 129). La relación hombre/mujer en las grandes estadísticas oscila entre 1,4 y 2,2.

CLÍNICA

En la mayoría de los pacientes la MF tiene una larga historia natural. La enfermedad es a menudo precedida por lesiones eritematodescamativas inespecíficas, con prurito variable, de diversos tamaños, difíciles de diagnosticar incluso con biopsia cutánea. Estas lesiones pueden desaparecer espontáneamente para reaparecer posteriormente. Con el paso del tiempo estas lesiones tienden a permanecer más estables. Muchos de estos pacientes se mantienen en estas fases durante muchos años y no progresan a fases más avanzadas, es lo que clásicamente se ha denominado fase premicótica. Son estas lesiones las que plantean más problemas diagnósticos, pudiendo ser confundidas con múltiples dermatosis. No es infrecuente que el diagnóstico se demore años, incluso con biopsias repetidas.

Con la evolución las anteriores “manchas” se infiltran y sobreelevan entrando en la “fase en placas”. Estas lesiones pueden ser muy polimorfas, pero lo más frecuente son placas rojas o rojo-violáceas, con límites netos, con una distribución asimétrica, de tamaños muy variables, en ocasiones confluentes, y aunque pueden ser lisas suelen tener un componente descamativo. Puede estar afectada cualquier parte de la superficie corporal, incluso palmas y plantas.

Las anteriores placas pueden hacerse cada vez más numerosas y sobreelevadas, apareciendo sobre ellas lesiones tumorales, aunque estos tumores pueden aparecer sobre piel sana, y ya no tienen tendencia a la regresión espontánea. Entramos en la llamada “fase tumoral”.

En cualquiera de las anteriores fases, pero más frecuentemente en las más avanzadas pueden aparecer adenopatías afectadas y aumentadas de tamaño. También pueden afectarse órganos internos, que, aunque pueden tener repercusión clínica suelen ser hallazgos necrópsicos.

A pesar de la definición clásica en estadios mancha-placa-tumor no siempre es posible establecer límites tan rígidos entre las diversas fases y es frecuente encontrar lesiones en diversos estadios evolutivos en un mismo paciente. Además la forma clínica de

presentación puede ser muy variada pudiendo simular casi cualquier dermatosis: eccema, psoriasis, liquen plano, dermatitis seborréica, pitiriasis rubra pilaris...

Otra fase puede ser una eritrodermia generalizada, bien desde un inicio o bien como evolución de las anteriores fases. Generalmente tienen mayor prurito. Suelen tener mayor afectación de ganglios linfáticos y de sangre periférica, en la que se observan linfocitos atípicos (células de Sézary). Clásicamente la triada eritrodermia, adenopatías y células de Sézary en sangre periférica es lo que se ha denominado SS. Existe todavía cierta controversia en si los pacientes diagnosticados de SS son distintos de la fase eritrodérmica de un paciente con MF clásica.

Formas atípicas de MF.

Síndrome de la piel laxa granulomatosa (Granulomatous slack skin). Término descrito por Ackerman en 1978 (130). Se trata de un raro tipo de LCCT, considerado como una variante de MF, aunque en la clasificación de la EORTC se incluye dentro de las entidades provisionales dentro de los linfomas T (42).

Las lesiones afectan sobre todo flexuras, en forma de placas eritematosas, de consistencia blanda, móviles y colgantes, que dan la apariencia de piel redundante. El curso clínico suele ser indolente. Histológicamente hay un denso infiltrado de linfocitos que afecta difusamente a la dermis salpicado por numerosas células gigantes multinucleadas. En ocasiones se observa epidermotropismo. Se observa destrucción de fibras elásticas lo cual es responsable de la apariencia clínica. La inmunohistoquímica demuestra células CD3+ CD4+. Las técnicas de biología molecular demuestran reordenamiento T (131).

MF hipopigmentada. Se han descrito unos 25 casos de esta variante que es más frecuente en pacientes de raza negra (132). Se caracteriza por lesiones maculosas, papulosas o en placa de apariencia hipocrómica en relación con la piel sana adyacente. Pueden preceder en muchos años a lesiones de MF clásica (133). Hay que hacer diagnóstico diferencial con otras lesiones hipocrómicas: vitíligo, pitiriasis versicolor, pitiriasis alba, lepra, leucoderma residual etc. Histológicamente muestran características similares a la MF clásica.

Se han propuesto diversas hipótesis: cambios degenerativos y melanogénesis anormal en los melanocitos de las áreas lesionales; y transferencia anormal de melanina por parte de los queratinocitos a los melanocitos (134,135).

Reticulosis Pagetoide de Woringer Kolopp (136). Suelen ser lesiones únicas, de larga duración, lenta evolución y un curso más benigno que la MF clásica. Se han descrito casos de diseminación cutánea y extracutánea (Ketrón-Goodman) (137) que hoy en día son consideradas MF clásicas y para las cuales no debe emplearse el término reticulosis pagetoide. Histológicamente se caracterizan por un marcado epidermotropismo de linfocitos atípicos con tendencia a confluír formando acúmulos intraepidérmicos. Otro aspecto es una marcada hiperplasia de la epidermis con hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis. Muestran un inmunofenotipo similar a la MF clásica, aunque se han descrito numerosos casos CD8+. Se ha demostrado reordenamiento T.

MF pustulosa. Variante muy rara descrita por Ackerman (138) con pocos casos publicados. Las lesiones pustulosas aparecen directamente sobre piel sana y en el estudio histológico se encuentran grandes acúmulos de células mononucleadas atípicas CD4+.

MF vesiculosa-ampollosa. La formación de ampollas y vesículas es un hecho raro en la MF (139). Muchos casos son anteriores a las técnicas de inmunofluorescencia por lo que es difícil determinar si realmente son o no MFs. Histológicamente pueden ser intra o subepidérmicas, e incluso combinarse los dos tipos. En cualquier caso están ocupadas por linfocitos atípicos.

MF dishidrosiforme. Sería una variante de la anterior donde se afectan manos y/o pies simulando un eccema dishidrótico, pero en cuya histología se encuentran linfocitos atípicos intraepidérmicos con un grado variable de espongiosis (140).

MF palmoplantar. Aunque la afectación de palmas-plantas se ve en cerca de un 12% a lo largo de la evolución la afectación inicial y muchas veces exclusiva de palmas y plantas es un hecho poco frecuente y es a lo que hace referencia esta entidad (141). En ocasiones se ve una histología similar a la reticulosis pagetoide.

MF folicular. Las lesiones son pequeñas placas descamativas constituidas por pequeñas pápulas hiperqueratósicas foliculares agrupadas. Histológicamente se observan infiltrados perifoliculares de linfocitos atípicos. Sería a la MF lo que el liquen plano pilaris al liquen plano. Suele ser más resistente a los tratamientos y tiene peor pronóstico que la MF clásica (142).

MF asociada a mucinosis folicular. Se presenta como pápulas, nódulos o placas de consistencia firme y localización folicular. Puede drenar un material gelatinoso a través de los orificios foliculares. La mucinosis folicular puede causar la destrucción de los folículos afectados y en las áreas pilosas puede manifestarse en forma de placas de alopecia (alopecia mucinosa) que pueden preceder en años a las lesiones típicas de la enfermedad. Histológicamente se observa acúmulo de mucina (mucopolisacaridos ácidos) en la vaina radicular externa de los folículos pilosos y en las glándulas sebáceas. Para establecer el diagnóstico de MF asociada a mucinosis folicular es necesario demostrar la presencia de linfocitos atípicos. Algunos artículos recientes demuestran un peor pronóstico en las MF con mucinosis (143).

MF granulomatosa. Variante histológica poco común con al menos 30 casos casos descritos (144). Clínica e histológicamente es similar a la MF clásica excepto por la presencia de granulomas y células gigantes en el infiltrado. Inicialmente se le confirió un mejor pronóstico que posteriormente no se ha comprobado.

MF hiperpigmentada. Muy pocos casos descritos (145). La biopsia demostró melanosomas gigantes en los queratinocitos, células de Langerhans y células neoplásicas (146).

HISTOLOGÍA

El diagnóstico histológico (como el clínico) de las lesiones típicas no suele ser problemático. Sin embargo las lesiones muy precoces, atípicas o previamente tratadas pueden representar importantes dificultades diagnósticas.

La histología, como la clínica, puede adoptar el patrón de cualquier dermatosis inflamatoria: perivascular superficial y/o profundo sin cambios epidérmicos, espongiótico, psoriasiforme, liquenoide, de interfase, folicular con/sin mucina, nodular o difuso, vasculítico, paniculítico, granulomatoso (147).

No obstante existen unos hallazgos típicos de la MF que varían con el estadio evolutivo de la enfermedad.

En las primeras fases se encuentra un infiltrado dérmico reducido y la presencia en la epidermis o en la vaina externa folicular de células mononucleadas aisladas o formando pequeños grupos, normalmente sin espongiosis acompañante (epidermotropismo). Estas células suelen estar rodeadas por un halo claro, separadas del resto de las células epidérmicas y ser de mayor tamaño. Pueden o no ser atípicas con núcleo pleomórfico, hipercromático o convolucionado. En ocasiones se disponen linealmente a lo largo de la membrana basal (linfocitos en fila india).

En la fase en placa se acentúan los anteriores hallazgos. Suele verse un infiltrado en banda junto a la epidermis con fibrosis de la dermis papilar. Está constituido por linfocitos con un número variable de histiocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Muchas células mononucleadas tienen núcleos hipercromáticos cerebriformes y es muy frecuente su disposición en fila india. Un hallazgo frecuente es el epidermotropismo con linfocitos atípicos intraepidérmicos, de mayor tamaño, que en algunos focos forman acúmulos denominados incorrectamente “microabcesos de Pautrier”, pues no los describió Pautrier, sino Darier y no son polimorfonucleares sino linfocitos (148). Este hallazgo aunque no es muy frecuente es muy característico de la MF.

En la fase tumoral existe una pérdida de epidermotropismo, gran cantidad de células atípicas y un infiltrado muy denso que ocupa la dermis e incluso la hipodermis. Suele haber linfocitos grandes, con núcleo grande, nucleolos prominentes y mitosis.

La histología del SS (aunque no todos los autores están de acuerdo) es indistinguible de las fases iniciales de la MF.

Inmunohistoquímica. Las células predominantes son CD3+ CD4+ CD45+, CD45RO+ lo cual es el fenotipo de los linfocitos T helper de memoria (15). Un pequeño porcentaje de MF tienen un fenotipo CD3+CD8+, pero esto no parece tener significación pronóstica. Es frecuente encontrar expresión de antígenos de superficie aberrantes, sobre todo en estadios avanzados y pacientes de larga evolución. Esto incluye disminución o ausencia de expresión de antígenos pan-T (CD2, CD3), pérdida de otros antígenos como CD4 y leu-8 entre otros (149). Las técnicas de inmunohistoquímica ayudan a confirmar el diagnóstico, aunque tienen menos valor a la hora de diferenciar de otros linfomas cutáneos de células T pues la mayoría son CD3+CD4+.

CD7 es uno de los antígenos de células T expresados durante una fase muy temprana del desarrollo ontogénico de dichos linfocitos. Las células de Sézary generalmente no expresan este antígeno y se ha visto un aumento de linfocitos CD7- en lesiones cutáneas de MF/SS. Se ha visto que la pérdida de CD7 también puede encontrarse en dermatosis inflamatorias y en linfocitos de piel normal, aunque en menos cantidad que en las lesiones de LCCT, por lo que puede ayudar a diferenciar la MF de dermatosis inflamatorias en estadios precoces (150, 151). Varios autores han sugerido que la ausencia de expresión de CD7 es el resultado de una pérdida antigénica (fenotipo aberrante) de MF/SS, pero otros como Reinhold sugieren que la ausencia de expresión de CD7 puede representar más que una pérdida antigénica una expansión de células que no expresan dicho antígeno y que la expansión clonal de dichas células originarían, al menos en algunas ocasiones, LCCT tipo MF/SS (150, 152).

El número de células CD8+ (supresoras) reactivas, las cuales están implicadas en la respuesta del huésped frente a las células tumorales parece tener significación pronóstica. Según avanza la enfermedad el número de estas células va disminuyendo en el infiltrado cutáneo. Hoppe y cols demostraron que un alto número de células CD8 positivas en el infiltrado de LCCT se asociaban a una mayor supervivencia (153). Vonderheid y cols además demostraron que según progresaba la enfermedad de placas a tumores los linfocitos CD8+ desaparecían de las lesiones (154).

El antígeno de activación CD25 podría ser un marcador de transformación en células grandes, lo cual ocurre en aproximadamente un 20% de los pacientes y está asociado a un peor pronóstico. Steffanato y cols encuentran expresión de dicho marcador en 6/7 casos de MF/SS que posteriormente hacen transformación en células grandes (155).

La inmunohistoquímica también puede utilizarse para detectar células de Langerhans epidérmicas (células dendríticas CD1a). Se ha visto que la supervivencia era mayor en pacientes con mayor expresión de células CD1a independientemente del estadio de la MF/SS (156). Esto sugiere que las células de Langerhans juegan un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped contra estos linfomas.

DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica debe plantearse ante una dermatitis crónica inespecífica, cambios poiquilodérmicos o eritrodermia generalizada. Los anteriores hallazgos pueden también encontrarse en dermatosis benignas como psoriasis, eccema, parapsoriasis, fotodermatosis y erupciones medicamentosas entre otras. El diagnóstico de las lesiones características rara vez ocasiona problemas y la sospecha suele confirmarse a través del estudio histológico de las lesiones. El problema se plantea en las lesiones precoces con hallazgos histológicos no diagnósticos. El diagnóstico precoz suele requerir controles periódicos y múltiples biopsias, demorándose en ocasiones en años.

A pesar de los recientes avances, la biopsia cutánea, junto con la clínica (correlación clinicopatológica) continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de la MF. Los criterios mínimos para el diagnóstico varían según los patólogos. Según la severidad de la afectación dérmica y epidérmica se han usado los términos “diagnóstico de”, “consistente con” y “sugestivo de” MF.

La exploración física nos permitirá detectar si hay adenopatías aumentadas de tamaño y en ese caso confirmarlo mediante el correspondiente estudio histológico.

La inmunohistoquímica ofrece una información útil para apoyar o confirmar el diagnóstico. El inmunofenotipo suele ser CD4+ (linfocitos T helper), no obstante en ocasiones se pierden algunos marcadores como leu-8 y CD7.

La utilización de las técnicas de biología molecular para detectar reordenamientos genéticos del receptor de células T se ha convertido en una metodología diagnóstica utilizado hoy en gran cantidad de centros (Ver cap. aplicaciones técnicas de biología molecular). Los linfomas se caracterizan por una expansión clonal de células linfoides, y aunque clonalidad no siempre es sinónimo de malignidad, la presencia de monoclonalidad en el seno de un proceso linfoproliferativo es sugestivo de una proliferación maligna en la gran mayoría de los casos. Las técnicas utilizadas son SB y más modernamente PCR, y son especialmente útiles en el diagnóstico de las fases precoces de los linfomas cutáneos.

Hoy en día, algunos autores, cuando encuentran un clon en una lesión, hablan de “clon dominante”. Consideran que para denominar a un proceso clonal hay que encontrar el mismo clon (secuenciando o con un sistema de PCR que de exactamente el peso molecular del producto amplificado), al menos en dos biopsias distintas o en piel y sangre periférica.

Algunos pacientes tienen linfocitos atípicos en sangre periférica (células de Sézary). Sigue creando controversia que porcentaje o cuantas células de Sézary son necesarias para definir el SS. Dichas células pueden encontrarse en sangre periférica de pacientes con dermatosis benignas. El Instituto Nacional de Cancer Americano (NCI) usa el criterio de más de un 5% (157); no obstante muchos centros suben ese porcentaje a 10 e incluso 20% no habiendo criterios unánimes. Las proteínas de superficie de los linfocitos T circulantes pueden ser estudiadas por citometría de flujo y de este modo detectar expansión de fenotipos anómalos como CD4+CD7- que son sugestivos de células de Sézary. Además también pueden usarse el reordenamiento de células T para detectar una población clonal en sangre periférica.

Diagnóstico diferencial –PARAPSORIASIS-

Aunque como hemos dicho la MF hay que diferenciarla en sus estadios iniciales de multitud de procesos hoy día la mayor problemática diagnóstica es diferenciarla de la denominada parapsoriasis (PP).

El término PP es confuso; en la definición inicial de PP se incluyeron la PP gutatta (hoy pitiriasis liquenoide), la PP liquenoide (hoy paraqueratosis variegata) y la PP en placas que, a su vez, se puede dividir en grandes y en pequeñas placas (158).

Se ha dicho que las PP “progresan” a MF hasta en un 46% en alguna serie. Sin embargo, los términos siguen siendo confusos. La controversia más reciente la protagonizan Ackerman y Burg (159-161), el primero considerando que PP en pequeñas placas (incluiría pitiriasis liquenoide para él), en grandes placas y la paraqueratosis variegata como presentaciones clínicas de MF, y el segundo afirmando que el problema fundamental sería diferenciar la PP en grandes placas de una MF precoz que simula PP en grandes placas. La PP en pequeñas placas sería para Burg una forma abortiva de MF.

En un trabajo reciente, utilizando definiciones muy estrictas de PP en pequeñas placas, Muche y cols encontraron que ninguno de sus 14 casos presentaba clon en piel, mientras que 9/14 tenían clones circulantes en sangre periférica (técnica: PCR/SCCP, umbral de sensibilidad 0,1%). Además, diseñaron cebadores clonoespecíficos que permitían una sensibilidad de 1/100.000 y tampoco encontraron los clones en piel. Los clones sanguíneos persistieron a lo largo del tiempo, independientemente de los tratamientos usados (162).

Sin embargo, la detección de clones es posible en lesiones de PP en pequeñas placas (163) o de grandes placas (164). Los estudios de clonalidad no permiten una distinción clara entre MF precoz y PP. La histología y el aspecto clínico en esta fase, tampoco. Además, las MF precoces tienen un riesgo bajo de desarrollar formas agresivas de la enfermedad (165). La evolución a largo plazo será la única manera de saber –a posteriori- qué pacientes progresan, pero esta técnica es poco aceptable. Será necesario buscar nuevos modos de definir a priori qué pacientes tienen riesgo de progresión.

Wood y cols propusieron el término “dermatitis clonales”. En su serie encontraron 6% de pacientes con histología no específica de linfoma pero con clones T detectables (166). Afirmaron que los estudios moleculares no pueden ser usados como único criterio diagnóstico de linfoma y que sería necesario vigilar a largo plazo a estos pacientes por el riesgo de que la MF se manifieste inicialmente como dermatitis clonal. Uno de sus pacientes con lesiones clonales por PCR pero con una histología de dermatitis espongiótica fue finalmente diagnosticado de MF. En el trabajo de Simon y cols, (164) 6/12 pacientes tenían clones en piel, uno de ellos desarrolló una MF claramente definida 8 años después. Ninguno de los que no pudo demostrarse clonalidad desarrolló una MF. Delfau-Larue y cols encontraron 6/43 pacientes con lesiones clonales tipo PP, no diagnósticas de MF. De ellos, en 4 se desarrolló una MF típica tras 2-48 meses de seguimiento. Así pues, aunque la clonalidad no sea diagnóstica de MF, si se detecta un clon debe hacerse vigilancia estrecha y prolongada del paciente (35, 167).

ESTADIAJE

Una vez realizado el diagnóstico de MF/SS es necesario un estudio de extensión de la enfermedad. Este estadiaje es útil para individualizar terapias, comparar ensayos terapéuticos y además tiene valor pronóstico. El sistema estándar para la clasificación y estadiaje es el TNMB (Tumor-Nodos linfáticos-Metástasis-Blood) propuesto en 1978 y que está sumariado en las Tablas VII y VIII (157).

Para realizar el TNM es base fundamental una completa exploración física para determinar el tipo de lesiones cutáneas y su extensión, además de detectar adenopatías y organomegalias que luego puedan ser confirmados con otras técnicas. Junto a lo anterior tenemos que apoyarnos en unas determinadas pruebas complementarias. En un screening inicial es suficiente con un hemograma, bioquímica con LDH, Rx de tórax y extensión de sangre periférica para detectar células de Sézary. Según el centro podría hacerse también inmunohistoquímica en sangre periférica por citometría de flujo.

Hay toda una batería de pruebas que podrían realizarse en determinadas situaciones clínicas, pero que utilizadas de rutina no aportan mucha mayor información de lo que lo hacen la exploración física y las pruebas básicas. En un reciente trabajo, en un estudio multivariable no se encuentra que la gammagrafía con galio, la biopsia de médula ósea y el TAC torácico-abdominal, utilizadas para un estadiaje inicial sean variables pronósticas independientes ni que aporten mayor información que la clínica junto con un hemograma y Rx tórax (168).

Tabla VII. Estadiaje TNM de la MF/SS.	
T: Piel	
T0: Lesión clínica o histológicamente sospechosa	
T1: Lesiones diagnósticas que afectan <10% de la piel	
T2: Lesiones diagnósticas que afectan 10% o más de la piel	
T3: Lesiones tuberosas/tumorales	
T4 : Eritrodermia generalizada.	
N: Ganglios	
N0: No ganglios anómalos palpables. Histología negativa	
N1: Ganglios anómalos palpables. Histología negativa.	
N2: No ganglios anómalos palpables. Histología específica.	
N3: Ganglios anómalos palpables. Histología específica.	
B: Sangre	
B0: Células circulantes <5%	
B1: Células circulantes igual o más del 5%	
M: Vísceras	
M0: No afectación visceral	
M1: Afectación confirmada histológicamente.	

Tabla VIII. Estadios de la Micosis fungoide /S. Sézary				
	Estadio	T	N	M
	IA	1	0	0
	IB	2	0	0
	IIA	1-2	1	0
	IIB	3	0-1	0
	III	4	0-1	0
	IVA	1-4	2-3	0
	IVB	1-4	0-3	1

PRONÓSTICO

La MF, en la mayoría de las ocasiones evoluciona lentamente a través de los estadios mancha, placa y tumor, pudiendo afectarse ganglios linfáticos y órganos internos, para finalmente poder acabar con la vida del paciente. Esta evolución puede llevar años e incluso décadas. Además es conocido que sólo una proporción de pacientes con afectación exclusivamente cutánea desarrollará afectación extracutánea y finalmente fallecerá por su linfoma (165, 169, 170).

No existen demasiados trabajos en los que se haga seguimientos a largo plazo de grandes series. Además la comparación de dichas series es difícil por los diferentes criterios de inclusión (inclusión o exclusión de pacientes con parapsoriasis) y por la terminología empleada (en unos estudios se incluyen sólo MF y en otros diversos LCCT). Hay varios trabajos que han estudiado diferentes variables pronósticas y recientemente se han publicado estudios acerca de la frecuencia de progresión de la enfermedad y que variables pueden influir en dicha progresión (143).

Las variables que más influyen, tanto en la supervivencia como en la progresión de la enfermedad son la extensión cutánea, el tipo de lesión, la afectación de adenopatías y la afectación extracutánea. Todas estas variables están recogidas en la clasificación TNM, constituyendo así el más importante indicador pronóstico.

Los pacientes con enfermedad limitada en forma de manchas/placas (T1, estadio IA) tienen un excelente pronóstico, con una supervivencia similar a la esperada en la población normal para su edad y sexo y la mayoría fallecerán por otras causas distintas de linfoma. El riesgo de progresión para estos pacientes dentro de los 10 primeros años es del 5-10% (161).

Los pacientes con afectación de más del 10% de su superficie (T2) tienen una supervivencia media algo mayor de 11 años, lo cual es menor a la población control. No obstante en un reciente trabajo no se encuentran diferencias significativas en cuanto a supervivencias con el estadio IA. Lo que sí se demuestra en varios trabajos es la mayor frecuencia de progresión de la enfermedad (20-24%), lo que hace suponer que con un seguimiento mayor la supervivencia con respecto al estadio IA disminuiría (143, 169).

Los pacientes con tumores cutáneos (T3) tienen un peor pronóstico, según algunos autores con una supervivencia media de 4-6 años (171, 172). No obstante varios estudios indican que pacientes con afectación tumoral sin afectación extracutánea concurrente tienen una supervivencia a los 5 años del 70-80% (168, 170).

Los pacientes con eritrodermia (T4) tienen supervivencias del 40% a los 5 años y del 20% a los 10 años (172). Kim y cols han publicado recientemente varios factores pronósticos dentro de estos pacientes eritrodérmicos (173). Edad de presentación >65 años, estadiaje (IV mayor que III) y células de Sézary circulantes (>5%) se asociaban a peor pronóstico. De este modo distingue tres subgrupos, con pronóstico desfavorable (2/3 factores pronósticos), intermedio (1 factor pronóstico desfavorable) o favorable (ningún factor pronóstico). Las supervivencias medias fueron 1,5, 3,7 y 10,2 años respectivamente.

Los pacientes con afectación extracutánea en el diagnóstico, tanto adenopática (IVA), como visceral (IVB) tienen una supervivencia media menor de 2 años (172).

Mientras que la afectación histológica de las adenopatías por la MF influyen claramente de forma negativa en el pronóstico todavía es objeto de debate el papel pronóstico de las adenopatías palpables pero histológicamente no afectas por MF. Algunos trabajos encuentran una menor supervivencia en estos casos, mientras que en otros esta no se ve modificada (168, 169, 174). Los estudios con reordenamiento genético demostraron que el reordenamiento de ganglio linfático proporciona información clínicamente relevante (175-177). En el trabajo de Kern y cols (177) la detección de un clon predecía una mala evolución clínica y una disminución de la probabilidad de supervivencia, independientemente de sí los ganglios eran clínicamente palpables o no y de su estadiaje histológico. En los estadios histológicos LN0 y LN1, el SB fue siempre negativo. En LN3 y LN4, siempre positivo. La información más valiosa apareció en los LN2, dado que en estos, solo aquellos con SB clonal tuvieron mal pronóstico.

TRATAMIENTO

Hay un amplio arsenal terapéutico en el tratamiento de estos procesos y todavía es motivo de controversia cual es tratamiento más adecuado. Cada modalidad tiene sus ventajas y desventajas y el tratamiento suele instaurarse según el estadio evolutivo de la enfermedad y la experiencia del médico.

Diversos estudios no han demostrado un aumento de supervivencia entre los diversos tratamientos tópicos ni entre los tratamientos más agresivos frente a modalidades más conservadoras (169, 178, 179). Además los pacientes con MF tienen un sistema inmune más frágil y están más predispuestos a los efectos secundarios de la quimioterapia (81). En términos amplios hay tres grandes grupos terapéuticos: (1) Tratamientos dirigidos contra la piel, (2) Modificadores de la respuesta biológica y (3) quimioterapia sistémica. Hay diversas estrategias para utilizar las anteriores terapias (81, 172).

Los tratamientos locales (dirigidos contra la piel) actúan en el lugar donde se “origina” y desarrolla el linfoma. Son más eficaces en estadios precoces en los que el infiltrado representa linfoacumulación más que proliferación y transformación celular que son más típicas de fases avanzadas. Se usan para obtener remisión de la enfermedad y con/sin otros tratamientos adyuvantes también para mantenimiento de la remisión. En ellos se incluye: Corticoides, Mecloretamina tópica, Carmustina tópica, UVB, PUVA y radiaciones ionizantes. Representan el tratamiento de primera línea en las fases mancha-placa.

No todos los pacientes obtienen remisión con las anteriores terapias, sobre todo en estadios avanzados, en ellos son necesarios modificadores de la respuesta biología (interferón, retinoides, fotoféresis) y/o quimioterapia (monoterapia con metotrexate o poliquimioterapia).

Junto a todo lo anterior hay una serie de terapias emergentes en las que el tiempo dirá si pasan o no a formar parte del arsenal terapéutico habitual de estos procesos: Anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes de fusión, nuevos retinoides, nuevos quimioterápicos, transplantes (autólogos y heterólogos) de médula ósea (180-184).

APLICACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL ESTUDIO DE LCCT

La aplicación de técnicas de biología molecular en distintas áreas de la dermatología ha mejorado de modo considerable nuestro conocimiento de la patogenia de distintas enfermedades y nuestra capacidad para diagnosticarlas.

En particular, uno de los campos en los que más se ha empleado la biología molecular ha sido el estudio de los linfomas que afectan a la piel, bien de modo primario o secundario. El estudio de los linfomas, que clásicamente se basaba en los pilares de la clínica y la histopatología precisa hoy de la inmunohistoquímica y en no pocas ocasiones de un cuarto pilar que son los estudios de biología molecular.

La mayoría de la información que se ha obtenido en este campo tiene una gran importancia biológica, pero queda aún por determinar cuanta de esa información es clínicamente relevante.

Los linfomas se caracterizan por la expansión clonal de una o más raramente de más de una célula linfoide (mono u oligoclonales). Dado que los linfomas derivan casi siempre de expansiones clonales incontroladas, los marcadores más importantes de clonalidad son los productos derivados de los genes del receptor del linfocito T (RCT), que son las moléculas características de los linfocitos T.

Con anticuerpos monoclonales contra las distintas cadenas $V\gamma$ del RCT se puede llegar a detectar por inmunohistoquímica la presencia de un clon T dominante, pero la gran cantidad de familias $V\gamma$ distintas hacen que la técnica sea poco práctica y muy gravosa.

La alternativa es estudiar directamente los genes del RCT en vez de buscar las proteínas derivadas de los genes arriba indicados. Los dos genes más utilizados para estudios moleculares sobre células T son β y γ . El gen β es mucho más complejo que γ . Se conocen 64 segmentos $V\beta$ agrupados en 24 familias, 2 segmentos $D\beta$, 13 $J\beta$ y 2 $C\beta$. Por el contrario, el gen γ -RCT tiene solo 12 genes $V\gamma$ funcionales en 4 familias y 2 pseudogenes $V\gamma$, 5 $J\gamma$, 2 $C\gamma$ y no tiene segmentos de diversidad (185, 186).

Técnicas de detección de clonalidad por métodos moleculares.

Southern Blot (SB)

Es la técnica que se utilizó inicialmente y, para algunos, sigue siendo el patrón oro con el que hay que comparar cada nueva técnica (187). El umbral de detección de la técnica exige que entre el 1-5% de las células del infiltrado sean clonales para que pueda detectarse (188).

Los problemas más importantes del SB son que consume mucho tiempo de trabajo, hace falta más de una semana para obtener resultados, necesita gran cantidad de ADN (10-20 μg) de alta calidad, que casi solo puede ser obtenido de material en fresco, y además, utiliza productos radioactivos.

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

La técnica de la PCR se está imponiendo sobre el SB porque es una técnica rápida (horas-1 día para obtener resultados), no utiliza productos radiactivos, precisa cantidades muy pequeñas de ADN (1 μg), permite el uso de material parafinado y el umbral de detección es mucho menor que con el SB. Además, el SB utiliza el ADN de cada célula presente en el infiltrado, mientras que la PCR solo analiza las células que han sufrido reordenamiento del receptor del linfocito T porque la amplificación ocurre solo en los loci reordenados. El ADN de las células no T que diluyen el ADN clonal en el SB no se amplifica por PCR.

La elección del gen γ en los procesos linfoproliferativos T se basa en su mayor simplicidad y en su reordenamiento prácticamente constante en todas las células T maduras, tanto si expresan $\alpha\beta$ como $\gamma\delta$ en superficie. En el caso del RCT- γ es necesario utilizar un conjunto de cebadores que suelen incluir 4 cebadores para cada una de las 4 familias $V\gamma$ (se escaparían los dos pseudogenes $V\gamma$) y otros cuatro para los segmentos $J\gamma$ más frecuentes. Además, se pueden utilizar todos mezclados (PCR multiplex) o pareados dos a dos (PCR monoplex), lo que permite una mucho mayor sensibilidad.

Cada ciclo dura tres minutos y va aumentando de modo exponencial el número de copias de la zona deseada. Tras 30 ciclos se calcula que puede haber hasta 10^9 copias

del segmento genético amplificado (166). La técnica básica de PCR permite detectar entre el 0,1 y el 1% de células clonales en el seno de un infiltrado.

Sobre esta técnica se pueden hacer modificaciones que tienen algunas ventajas. Una vez detectada la banda clonal en el gel correspondiente se puede recortar esa banda y secuenciar el ADN hasta conocer la secuencia exacta de nucleótidos de la zona N descrita arriba. Tras este paso se pueden construir cebadores específicos de esa zona N, lo que nos aumentará enormemente el umbral de detección de la técnica (se puede detectar una célula entre 10^5 - 10^6 no clonales). Es especialmente útil para detectar enfermedad residual postratamiento o rebotes (189).

Cuando el producto PCR se pasa por electroforesis sólo se puede hacer la separación de la zona amplificada entre los dos cebadores por el tamaño. Se han desarrollado técnicas que permitan la separación tanto por tamaño como por la secuencia de los nucleótidos, de tal modo que tan solo el cambio de un nucleótido daría una banda distinta. Estas técnicas son las DGGE (electroforesis en gel en gradiente de desnaturalización) y la TGGE (en gradiente de temperatura). La primera usa un gel con un gradiente de una solución desnaturalizante que contiene urea o formamida; la segunda usa un gradiente térmico en el gel de electroforesis. Tanto con uno como con otro sistema, llega un momento en la electroforesis que la temperatura o la concentración de la solución desnaturalizante hace que el ADN bicatenario amplificado por la PCR se funda parcialmente lo que modifica la movilidad electroforética. El resultado final es que la banda se queda en un sitio distinto del que hubiera llegado si no hubiera existido el gradiente.

Estas técnicas son útiles para detectar el mismo clon a lo largo de una larga evolución del paciente o en distintas lesiones sin necesidad de secuenciar el ADN.

Otra posible técnica para esta misma utilidad es la denominada c-RNA-SSCP (Single Strand Conformation Polimorfism). Consiste en fabricar ARN complementario a partir de la banda clonal de ADN ya detectada. Este ARN (monocatenario) se separa de nuevo por electroforesis en un patrón que es altamente dependiente de la secuencia de nucleótidos (190).

Recientemente se ha comenzado a utilizar un nuevo sistema de PCR denominado PCR cuantitativa. La PCR clásica solo permite afirmar si en una

determinada muestra hay o no una población clonal con un cierto umbral de detección. La PCR cuantitativa usa unos cebadores que tienen unidas dos moléculas. Una de ellas es fluorescente y la otra es un inhibidor de fluorescencia. Cuando la ADN polimerasa fabrica una copia, las dos moléculas se sueltan y se separan una distancia suficiente como para que el inhibidor no pueda bloquear la emisión de luz por parte de la molécula fluorescente. El momento en que comienza a detectarse fluorescencia dependerá del número inicial de copias presentes en el ADN extraído. Así pues, además de detectar la presencia de un clon, se puede inferir el número de copias presentes en la muestra estudiada. Esto probablemente tendrá importancia futura en el pronóstico de la enfermedad.

Algunas técnicas como el “Análisis automatizado de fragmentos de alta resolución” permite valoración semicuantitativa de los clones persistentes en un infiltrado. Técnicamente se basa en el uso de cebadores marcados fluorescentemente, separación de los productos PCR marcados con un sistema de secuenciación automática y posterior lectura usando un software específico (191).

Micosis fungoide

Inicialmente, los estudios de SB sobre lesiones de MF demostraron la presencia de clones en alrededor del 40% de las biopsias en estado en placa, que aumentaba a un 90% en las biopsias en estadio tumoral. Las biopsias en estadio en mancha solían ser negativas (33, 34, 188,192-194).

La comparación entre PCR y SB demostró una mucho mayor capacidad para detectar clones por medio de PCR (90% vs. 59%) independientemente de estadio de MF en la serie de Wood y cols) (166).

También pudo demostrarse la presencia del mismo reordenamiento en distintas lesiones del mismo paciente, lo que indicaba que el cuadro era monoclonal, aunque multifocal, es decir, que se originó con la transformación maligna de una célula única (33-35), y se estableció la naturaleza monoclonal de las MF en piel, sangre periférica y ganglio linfático del mismo paciente.

La detección de los clones depende fundamentalmente de la sensibilidad de la técnica. Las técnicas iniciales de SB fallaban en la detección porque las células clonales se

diluirían en el seno del infiltrado, aunque no se puede descartar la posibilidad de que en lesiones muy precoces, el proceso sea oligoclonal (14, 195)

Sin embargo, con técnicas de alta sensibilidad se ha podido demostrar clonalidad en el 90% de todas las MF, incluidas lesiones precoces (166, 196), y además, con técnicas de microdissección se ha visto que en las lesiones precoces, el clon se localiza preferentemente intraepidérmico y que el uso de microdissección aumenta la sensibilidad de la técnica (197).

El problema es que si elevamos el nivel de sensibilidad de la técnica comenzamos a detectar pequeños clones reactivos. Wood y cols encontraron clonalidad hasta en un 6% de procesos inflamatorios (dermatitis crónicas e hiperplasia linfoide cutánea T) (166), y se ha demostrado también en pitiriasis liquenoide (198), en pseudolinfoma inducido por drogas (199), en liquen plano (200), en retículoide actínico (201), en eczemas (con PCR γ monoplex se demuestran clones en el 20% de eczemas, mientras que con PCR γ multiplex, el 0% de esos mismos eczemas es positivo) (35), en sangre periférica postransplante (202) o en inmunodeprimidos (203) o en sangre periférica de individuos de edad avanzada (204). Esos mismos clones podrían contaminar la piel y ser detectados. En este sentido están garantizados futuros estudios con PCR cuantitativa para determinar cuál es el nivel relevante -diagnóstico o pronóstico- de células clonales en una determinada muestra.

Según avancen los futuros trabajos, se debería intentar determinar el umbral de detección clínicamente relevante, refinar la capacidad de predecir la evolución clínica, mejorar las interpretaciones histológicas problemáticas e identificar de modo más seguro los pacientes que se beneficiarán de tratamientos más agresivos.

Guitart y Kaul compararon la sensibilidad y especificidad de la técnica de PCR-SSCP con la inmunohistoquímica o con el uso combinado de ambas técnicas, utilizando para su estudio procesos benignos y MF, la mayoría de las cuales estaban en estadios iniciales. Para la PCR la sensibilidad fue de 0,73, especificidad de 0,88 y valor predictivo positivo (VPP) de 0,90. Cuando se combinaban ambas técnicas, la sensibilidad fue de 0,92, especificidad 0,82 y Valor predictivo positivo de 0,89 (201). Delfau-Larue y cols, utilizando también MF precoces y PCR γ -DGGE para analizar su clonalidad, encontraron que la presencia de un clon demostrable apoyaba el diagnóstico de MF. El Valor predictivo positivo fue de 0,86 en su serie (es decir, que la probabilidad

de que sea una MF por clínica, histología e inmunohistoquímica es del 86% si la PCR es positiva).

En cuanto al ganglio de la micosis fungoide, en estudios iniciales se vio que más del 90% de los ganglios linfáticos en los que histológicamente había afectación específica de MF se podía demostrar una infiltración T clonal. Sin embargo, también en el 75% de aquellos en los que solo se encontraba linfadenitis dermopática también se encontraban poblaciones clonales en el infiltrado y además el clon ganglionar era el mismo que el cutáneo. Estos hallazgos tuvieron una gran importancia en el conocimiento biológico de la enfermedad porque demostraron que los linfocitos T de la MF podían recircular, simulando las funciones de los linfocitos normales (204, 205), posteriormente, Kern (177) demostró que el estudio de reordenamiento de ganglio linfático proporciona información clínicamente relevante.

Con SB se demostraron poblaciones clonales entre un 12-18% de muestras de sangre periférica, dependiendo del estadio de la enfermedad (176), y además, no existía una clara correlación entre el número de células de Sézary circulantes y la detección de clones. Podían detectarse clones en ausencia de células de Sézary circulantes (33, 34) o no detectarse con casi un 70% de células de Sézary en sangre periférica. Fraser-Andrews y cols compararon SB con PCR en 63 muestras. De ellos, 8 fueron clonales con SB y 29/63 con PCR. Además, la proporción de positividades aumentaba con el estadio cutáneo y fue del 21% en T1, 35% en T2, 58% en T3 y 71% en T4 (2067, 207). La mayoría de los estudios previos habían demostrado clonalidad en sangre periférica solo en SS o en estadios avanzados de MF. Se sugirió una asociación de la afectación sanguínea con un aumento de carga tumoral, afección de ganglio linfático y peor pronóstico (205, 34, 208). Bakels (176) demostró que, de aquellos pacientes con ganglios clonales, los que además tenían el clon en sangre periférica, evolucionaban peor y Fraser-Andrews y cols demostraron que era un factor pronóstico independiente en análisis uni y multivariable (206). Veelken, con técnicas de alta sensibilidad, demostró la presencia de células clonales en sangre periférica, médula ósea y ganglios linfáticos incluso en estadio IA de la enfermedad, y Muche y cols encontraron clonalidad en sangre periférica en el 46% de sus casos en estadio IA, 55% de estadio IB y 100% de estadio III y IV con un umbral de detección comprobado del 0,1%. Esto

indicaba que la enfermedad estaba diseminada desde el principio y, para ellos, debería ser tratada con abordaje sistémico (195,209).

Los estudios genéticos no solo demuestran clonalidad y línea sino que también son útiles en la detección de remisión, progresión o enfermedad residual. Waldman y cols demostraron la presencia de una población clonal de células circulantes de leucemia-
linfoma de células T del adulto 2 meses antes del rebrote clínico (210).

PARTE EXPERIMENTAL

OBJETIVOS

Objetivos Principales

1. Describir las características clinico-epidemiológicas, de una serie mixta, histórica y concurrente de pacientes con MF/SS.
2. Determinar la existencia de posibles factores de riesgo (clínicos y analíticos) de progresión neoplásica en pacientes con MF/SS hacia una fase más agresiva de la enfermedad.
3. Determinar la mortalidad y supervivencia y los factores predictivos asociados a ambas variables en los sujetos de estudio.

Objetivos secundarios

1. Determinar tiempo libre de enfermedad tras el primer tratamiento.
2. Determinar causas de muerte.
3. Estudiar la aparición de segundas neoplasias.
4. Determinar si hay “curas potenciales” (Remisiones completas de más de 10 años).

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado 112 pacientes diagnosticados de MF/SS en el Hospital Universitario 12 de Octubre por criterios clínicos y patológicos generalmente aceptados (172).

Las lesiones pueden ser muy polimorfas, pero lo más frecuente son placas rojas o rojo-violáceas, con límites netos, con una distribución asimétrica, de tamaños muy variables (casi siempre > 2cm), en ocasiones confluentes, y suelen tener un componente descamativo. Puede estar afectada cualquier parte de la superficie corporal, incluso palmas y plantas, pero lo más frecuente es tronco y raíz de extremidades. Algunos pacientes se diagnosticaron con lesiones tumorales o eritrodermia como se detalla en el apartado de resultados. En los pacientes diagnosticados es estadio tumoral, era necesario que previamente hubiese habido lesiones en manchas o placas, descartando la anteriormente conocida micosis fungoide d'emblee.

En todos los pacientes se obtuvo confirmación histológica. Dicha histología ha sido revisada durante la realización del estudio junto con un mismo patólogo, para tratar de evitar las variaciones interobservacionales (concordancia). El aspecto histológico fue variable en función del tipo de lesión y en general se consideró como diagnóstico definitivo o probable una combinación de los siguientes hallazgos. Infiltrado linfocítico en la dermis papilar; algunos de estos linfocitos eran hipercromáticos y tenían una atipia citológica variable; había en general tendencia al epidermotropismo, con disposición junto a la epidermis, en ocasiones formando "fila india"; otras veces se observaba exocitosis de linfocitos hipercromáticos, de mayor tamaño que los situados en dermis y con halo claro alrededor; en ocasiones esos linfocitos confluían formando los denominados "microabcesos de Pautrier"; De los 112 casos iniciales se han excluido posteriormente 12 casos dudosos quedando un total de 100 pacientes.

Se han recogido los datos de pacientes históricos, desde 1976 a 1998, y de los nuevos diagnósticos desde 1998 hasta el año 1999. Los pacientes han sido seguidos un mínimo de 1 año. El tiempo de seguimiento osciló entre 9 meses (por fallecimiento por linfoma) y 23 años.

La población de referencia es imposible de determinar con exactitud dado que el área ha ido variando a lo largo del tiempo, y, además con frecuencia son enviados pacientes desde otras áreas dado que se trata de un hospital de tercer nivel.

Se ha considerado el momento del diagnóstico el momento en que se ha tenido la primera biopsia, aunque también se ha tenido en cuenta el momento de inicio de la enfermedad en base a datos clínicos.

Se define remisión completa (RC) como la desaparición total de todas las lesiones. Remisión completa mantenida es cuando persiste al menos 2 años sin recaída. No se hace distinción entre respuesta parcial (RP) y no respuesta (NR).

El estadio de la enfermedad se ha determinado por el tipo y extensión de lesión cutánea, la presencia de afectación de ganglios linfáticos y de otros órganos de acuerdo con el sistema TNM (18). Se define progresión cuando la enfermedad evoluciona a un estadio TNM superior.

Se estudia tanto la supervivencia y mortalidad específica, (analizando aquí sólo los pacientes cuyo fallecimiento es directamente imputable a la MF) como la global (fallecimiento por cualquier causa).

Se han considerado pacientes perdidos en el seguimiento aquellos que no sabemos su estado vital en el momento de cerrarse el estudio.

VARIABLES A ESTUDIAR PARA LOS OBJETIVOS PRINCIPALES.

- a) Tipo de lesión cutánea (T1, T2, T3, T4)
- b) Adenopatías (N0, N1, N2, N3)
- c) Afectación de sangre periférica (sp) (sezaremia: >10%).
- d) Estadiaje (Estadio IA, IB, IIA, IIB, III, IVA, IVB)
- e) Edad. Mayor o menor de 60 años.
- f) Sexo
- g) Respuesta completa al tratamiento inicial
- h) B2-microglobulina. Mayor o menor de 2,4 mg/L.
- i) TNF-alfa. Mayor o menor de 28 pg/ml.
- j) LDH. Mayor o menor de 300 UI/dl.
- k) CD25 (Receptor soluble de la IL-2). Mayor o menor de 770 UI/ml
- l) Eosinofilia en sangre periférica. Mayor o menor de 600 eosinófilos por ml.
- m) CD7- (en sp). Mayor o menor de 20%.
- n) CD4/CD8. Mayor o menor de 3.
- o) Presencia de reordenamiento genético positivo o negativo.
- p) Año de diagnóstico. Anterior o posterior a 1990
- q) Retardo comienzo-diagnóstico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se desglosa en cinco apartados:

- Descriptivos generales
- Análisis de respuesta al tratamiento
- Análisis de progresión de la enfermedad
- Análisis general de mortalidad por linfoma
- Análisis de supervivencia para la mortalidad por linfoma
- Análisis de supervivencia para mortalidad total.

Estadística

1. Las variables cualitativas han sido descritas mediante distribuciones absolutas y porcentuales.
2. Las variables cuantitativas han sido descritas por medio de parámetros de tendencia central, medidas de dispersión y posición.
3. Comparación de dos variables cualitativas: en general la comparación se ha realizado mediante test de chi al cuadrado de Pearson. En algunos casos de variables dicotómicas y en tablas con efectivos esperados menores de 5 se ha empleado test exacto de Fisher. En variables ordinales se ha estimado la asociación lineal mediante test de Mantel-Haentzel.
4. La comparación de dos medias se ha realizado mediante test t de Student, con cálculo de intervalos de confianza de la diferencia (asumiendo un error alfa del 5%).
5. El análisis ajustado de la asociación de una variable dependiente dicotómica con otras independientes se ha efectuado por regresión logística siguiendo el método por pasos y estimación de las medias de asociación Odds Ratio (OR).
6. Para el análisis de supervivencia se ha empleado el método actuarial y de Kaplan-Meier. Se ha realizado un análisis de supervivencia global y otro estratificado según varias variables. La diferencia de supervivencia entre los estratos se ha comparado mediante los test estadísticos de Log Rank, Breslow y Tarone-Ware. Finalmente, se ha realizado un análisis de supervivencia ajustado por posibles variables predictoras mediante riesgos proporcionales o regresión de Cox.

La metodología general ha tenido la siguiente sistemática:

- 1º. Revisión de los datos.
- 2º. Descripción de la población estudiada
- 3º. Estimación de la presencia de asociaciones a partir de los datos crudos (análisis univariante).
- 4º. Análisis estratificado.
- 5º. Análisis multivariante.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES.

La muestra de 100 pacientes está compuesta por un 59% de hombres y un 41% de mujeres. La edad media de comienzo de la enfermedad fue de 48,2 años (IC: de 44,3 a 52,1 años), oscilando entre los 14 y los 91 años. La edad media de diagnóstico de la enfermedad fue de 54,4 años (IC: de 50,9 a 57,9 años) variando entre los 15 y los 91 años. Hubo 8 pacientes con un inicio del proceso antes de los 20 años, todos ellos en estadios IA-IIA.

La casuística se distribuye entre los años 1976 y 1999 (Tabla IX). El tiempo medio transcurrido entre comienzo de la enfermedad y diagnóstico osciló entre 1 mes y 35 años con una media de 6,2 años (IC: de 4,6 a 7,7 años). Esta demora fue mayor en los estadios iniciales IA-IIA. El tiempo medio transcurrido entre comienzo de la enfermedad y diagnóstico se ha reducido sensiblemente en la última década. Hasta 1990 este tiempo de retardo tuvo una media de 8 años, mientras que a partir de 1990 este tiempo ha sido de 1, 2 años. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,01$). El intervalo de confianza indica que en la actualidad el diagnóstico se produce entre 4,8 y 8,8 años antes que en la década anterior (tabla X).

Tabla IX. Distribución de la muestra según año diagnóstico.

	Frecuencia
1976	1
1978	1
1982	3
1983	1
1984	2
1985	2
1986	7
1987	4
1988	3
1989	8
1990	6
1991	8
1992	6
1993	11
1994	7
1995	9
1996	7
1997	6
1998	5
1999	3
Total	100

Tabla X. Comparación del tiempo de retardo comienzo-diagnóstico (en años) según el periodo de tiempo de comienzo de la enfermedad.

	PERIODO DE COMIENZO	N	Mediana	Desv. típ.	t	p	IC de la diferencia 95%	
							inferior	superior
TIEMPO DE RETARDO	A PARTIR DE 1990	27	1.25	1.022	-6,84	0,00	-8,8	-4,83
	HASTA 1990	73	8.07	8.350				

En la tabla XI se presentan los estadios al diagnóstico y en la tabla XII las características clínicas y evolutivas según estadios. La mayor parte de los pacientes incluidos en este estudio corresponden a estadios iniciales IA o IB (60%), mientras que sólo el 7% se presentaron con tumores o eritrodermia sin afectación extracutánea. Globalmente 67% de los pacientes tenían únicamente afectación cutánea. En total 13 pacientes se presentaron con tumores (5 con afectación sólo cutánea) y 11 con eritrodermia (2 afectación exclusivamente cutánea).

El 21% presentaron adenopatías palpables no confirmadas histológicamente y el 13% afectación ganglionar o visceral demostrada histológicamente (los 2 casos con afectación visceral correspondieron a médula ósea) (Tabla XI).

En la tabla XIII se muestra el estudio descriptivo de las variables analíticas cuantitativas analizadas en este trabajo.

Otro aspecto que se ha estudiado es la asociación con papulosis linfomatoide (PL). Hemos encontrado 10 casos de tal asociación. En 5 la PL ha sido posterior, en 3 simultánea y en 2 anterior a la MF. Todos los pacientes se encuentran vivos en el momento de cerrarse el estudio, 6 en RC, 2 en estadio IA, 1 en estadio IB y 1 en estadio IIA. La supervivencia media de los pacientes con PL en el momento de cerrarse el estudio era superior a 110 meses desde el momento del diagnóstico de MF y de 222 meses desde el inicio de la enfermedad.

Se ha encontrado asociación con otros procesos linfoproliferativos en 3 pacientes: uno con enfermedad de Hodgkin, otro con linfoma anaplásico cerebral y otro con paraproteinemia IgG kappa.

Otras neoplasias asociadas en nuestros pacientes han sido: 1 carcinoma tiroideo, 1 carcinoma colon, 1 adenocarcinoma endometrial, 1 adenocarcinoma de mama y sarcoma endometrial (en la misma paciente), 1 carcinoma urotelial, 1 carcinoma epidermoide pulmonar y 1 carcinoma próstata. El total de estas neoplasias, junto con los 3 procesos linfoproliferativos suponen un 10%, lo que es equivalente a una incidencia de 1360×10^5 personas-año. Es decir que de 100.000 personas que tuviesen MF/SS 1360 desarrollarían una segunda neoplasia en un año.

Además tras el diagnóstico de MF en 5 pacientes distintos se detectaron 7 epitelomas basocelulares y se encontraron dos pacientes con 1 y 7 carcinomas espinocelulares

cutáneos respectivamente, además de un tercer paciente con un carcinoma epidermoide de labio. Esto supone una incidencia para epitelioma basocelular de $680,27 \times 10^5$ personas-año y de 408×10^5 personas-año para epitelioma espinocelular.

En total se han analizado para reordenamiento genético 86 biopsias de lesiones cutáneas y 102 muestras de linfocitos de sangre periférica en las que se obtuvo ADN suficiente (Fig. 1).

Por SB el 53,5% (15/28) de las lesiones en placas y el 28,8% (13/45) de los linfocitos en sp de dichos pacientes con lesiones mancha-placa mostraron clonalidad. El 66,6% (4/6) y el 42,8% (3/7) de las lesiones tumorales y de las muestras linfocitos en sp de estos pacientes en estadio T3 presentaron reordenamientos genéticos monoclonales con la técnica de SB.

En los pacientes con lesiones en manchas-placas el 53% (24/45) de las muestras cutáneas y el 39,5% (17/43) de las de s.p fueron clonales por PCR. De los pacientes con tumores el 100% de las lesiones cutáneas (7/7) y el 50% (3/6) de las muestras de sp mostraron monoclonalidad por PCR.

Globalmente, y tomando en conjunto las técnicas de SB y PCR el 77% (14/18) y 35% (8/23) de los pacientes que progresan reordenaron de forma monoclonal en piel y sp respectivamente; mientras que sólo lo hicieron el 55% (25/45) y 23% (12/51) de los que no progresaron (Fig. 2). Desglosando lo anterior por la técnica empleada, por la técnica de SB el 85,7% (6/7) en piel y el 18% (2/11) de los pacientes que progresan mostraron clonalidad, mientras que de los que no progresan lo hicieron el 56% (13/23) y 28% (9/32). Por otro lado, por PCR el 72,7% (8/11) y 50% (6/12) de los que progresaron reordenaron clonalmente en piel y sangre periférica respectivamente frente al 54 (12/22) y 15,8% (3/19) de los que no progresaron.

Analizando los pacientes fallecidos por linfoma frente al resto de forma global (Fig. 3), observamos que el 53,8 (7/13) -en piel- y el 46,6% (7/15) -en sp- de las muestras de los pacientes que fallecen por linfoma reordenan por SB, mientras de los que se encuentran vivos o fallecen por otras causas reordenaron el 52% (12/23) y 24,3% (9/37). El análisis por PCR mostró cifras para los mismos conceptos del 83,3% (5/6) y 60% (3/5) en los que fallecen por linfomas frente al 54% (26/48) y 38% (17/44) en los que no lo hacen.

Tabla XI. Estadios al diagnóstico (TNM).

	Estadio T al diagnóstico				Total
	1	2	3	4	
N0M0	23	37	5	2	66
N1M0	1	10	6	3	20
N1M1			1		1
N3M0		5	1	5	11
N3M1				1	1
Total	24	52	13	11	100

Tabla XII. Características clínicas y evolutivas según estadios. Entre paréntesis medianas.

Variable	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB	Total
Nº Pacientes	23	37	11	11	5	11	2	100
edad comienzo	46,6 (49)	45,2 (42)	45,4 (39)	48,3 (45)	66,2 (64)	58,9 (56)	35 (35)	48,2 (47,5)
edad diagnóstico	52,3 (54)	53 (49)	54,4 (51)	54,8 (58)	66,6 (65)	62,2 (58)	36,5 (36,5)	54,4 (55)
RC 1º tto	15	16	4	3	2	1	0	41
RC mantenida 1º tto	10	7	1	2	2	1	0	23
RC otros ttos	5	14	3	4	0	2	1	29
RC mantenida otros ttos	2	4	2	1	0	1	0	10
Progresión	4	10	3	1	1	1	0	20
Vive sin MF	13	11	3	4	0	0	0	31
Vive con MF	4	15	3	4	2	2	1	31
muerte por MF	2	6	1	0	1	6	1	17
muerte otras causas	1	3	3	1	2	1	0	11
Estado vital desconocido	3	2	1	2	0	2	0	10

Tabla XIII. Descripción de variables analíticas cuantitativas.

variable	Estadístico		variable	Estadístico	
SEZAREMIA	Media	4,24	IL2_R_SOLUBLE	Media	371,55
	IC 95% inf	1,60		IC 95% inf	171,65
	IC 95% sup	6,89		IC 95% sup	571,45
	Desv. típ.	12,57		Desv. típ.	948,94
	Mínimo	0,00		Mínimo	0,00
	Máximo	65,40		Máximo	6462,00
	Rango	65,40		Rango	6462,00
BETA_2_MICROGLOB	Media	0,56	CD4/CD8	Media	3,31
	IC 95% inf	0,20		IC 95% inf	1,06
	IC 95% sup	0,93		IC 95% sup	5,57
	Desv. típ.	1,74		Desv. típ.	10,71
	Mínimo	0,00		Mínimo	0,00
	Máximo	10,60		Máximo	97,00
	Rango	10,60		Rango	97,00
TNF_ALFA	Media	4,27	EOSINOFILIA	Media	350,34
	IC 95% inf	1,29		IC 95% inf	230,18
	IC 95% sup	7,24		IC 95% sup	470,49
	Desv. típ.	14,12		Desv. típ.	570,39
	Mínimo	0,00		Mínimo	0,00
	Máximo	72,50		Máximo	4300,00
	Rango	72,50		Rango	4300,00
LDH	Media	193,84	CD7_NEG	Media	21,59
	IC 95% inf	172,78		IC 95% inf	12,69
	IC 95% sup	214,90		IC 95% sup	30,50
	Desv. típ.	99,99		Desv. típ.	26,71
	Mínimo	82,00		Mínimo	0,00
	Máximo	556,00		Máximo	99,00
	Rango	474,00		Rango	99,00

Fig 1. Reordenamiento genético monoclonal según tipo de lesión cutánea

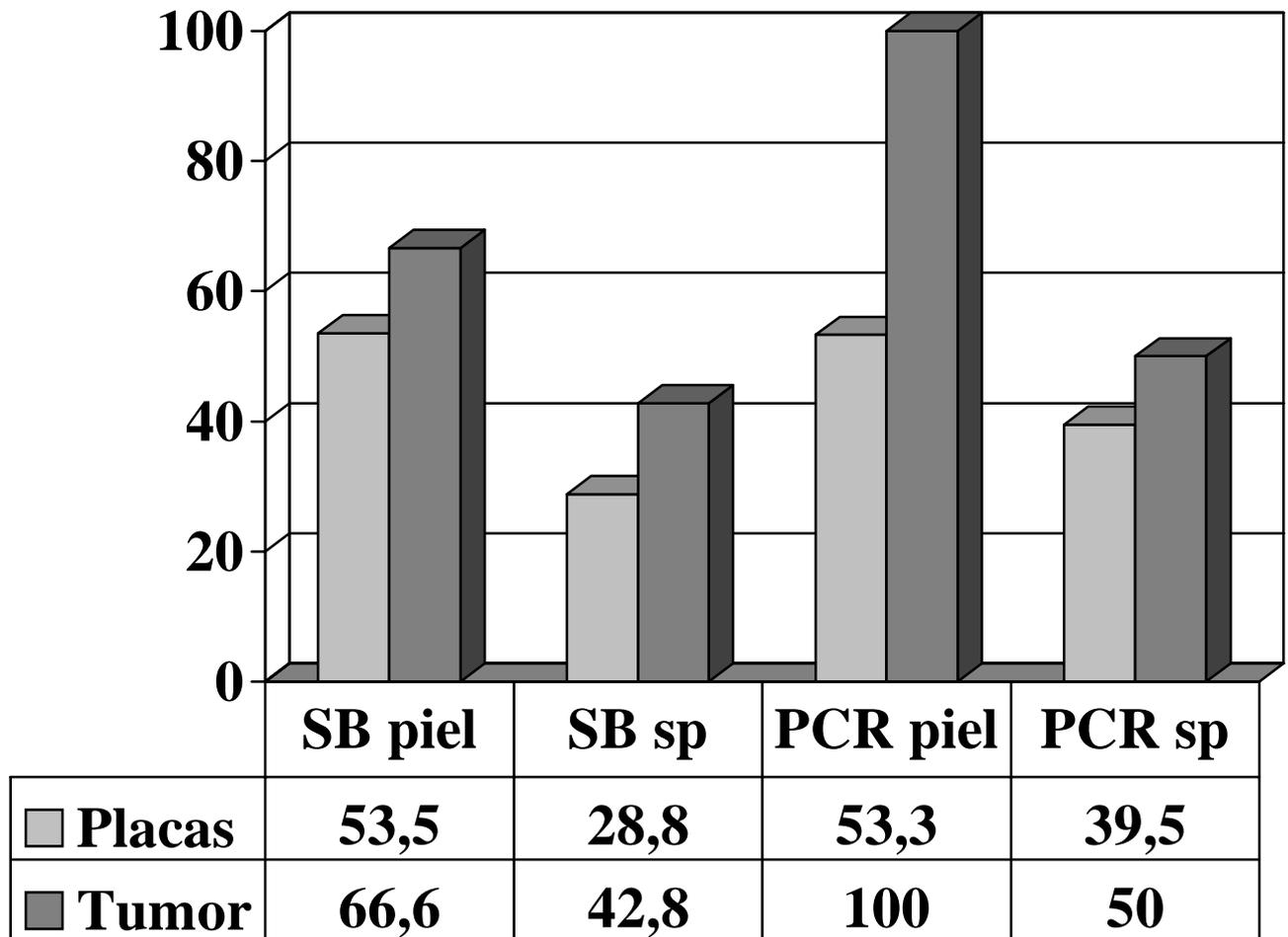


Fig 2. Porcentajes de reordenamientos genéticos clonales según progresión.

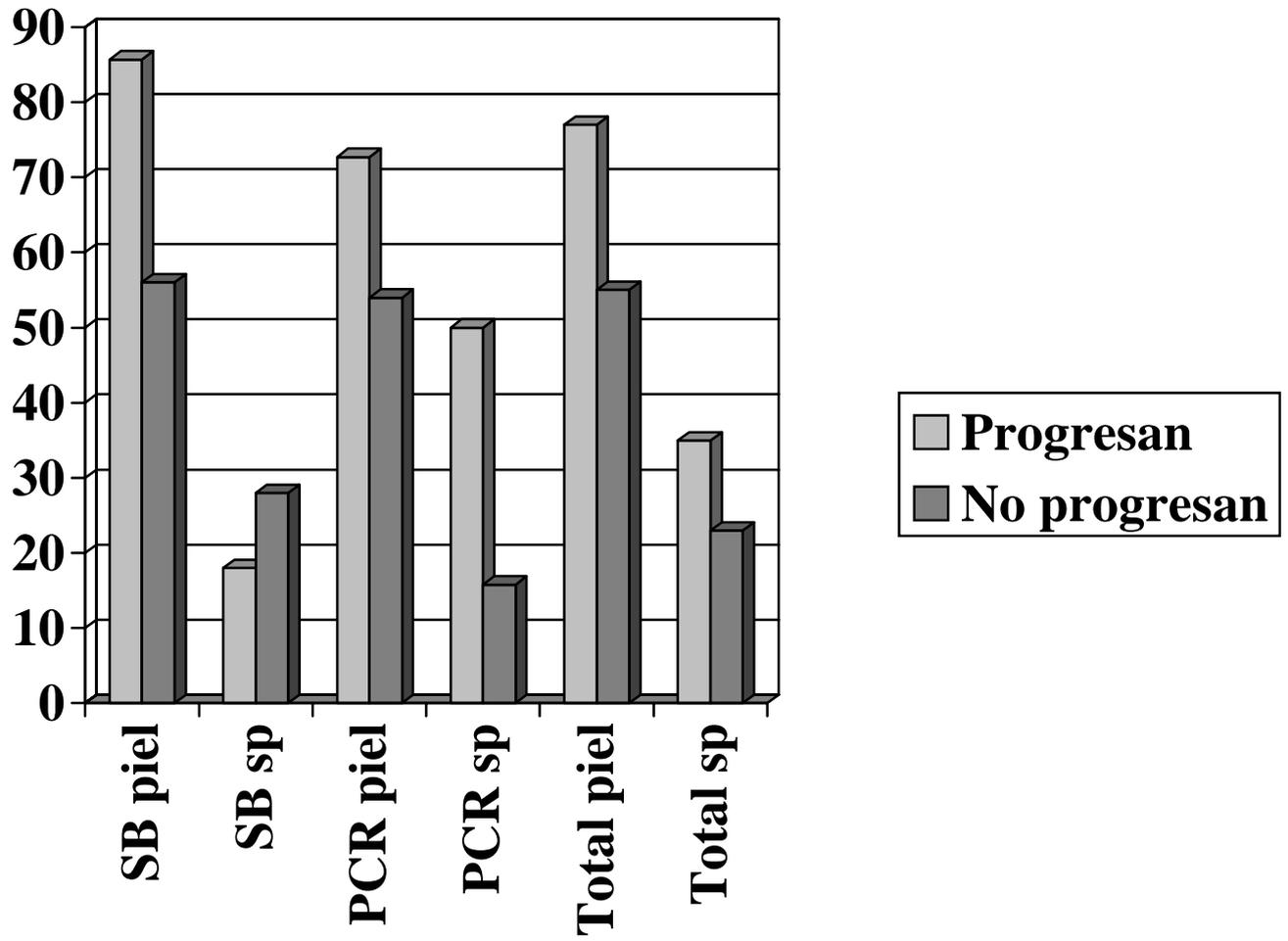
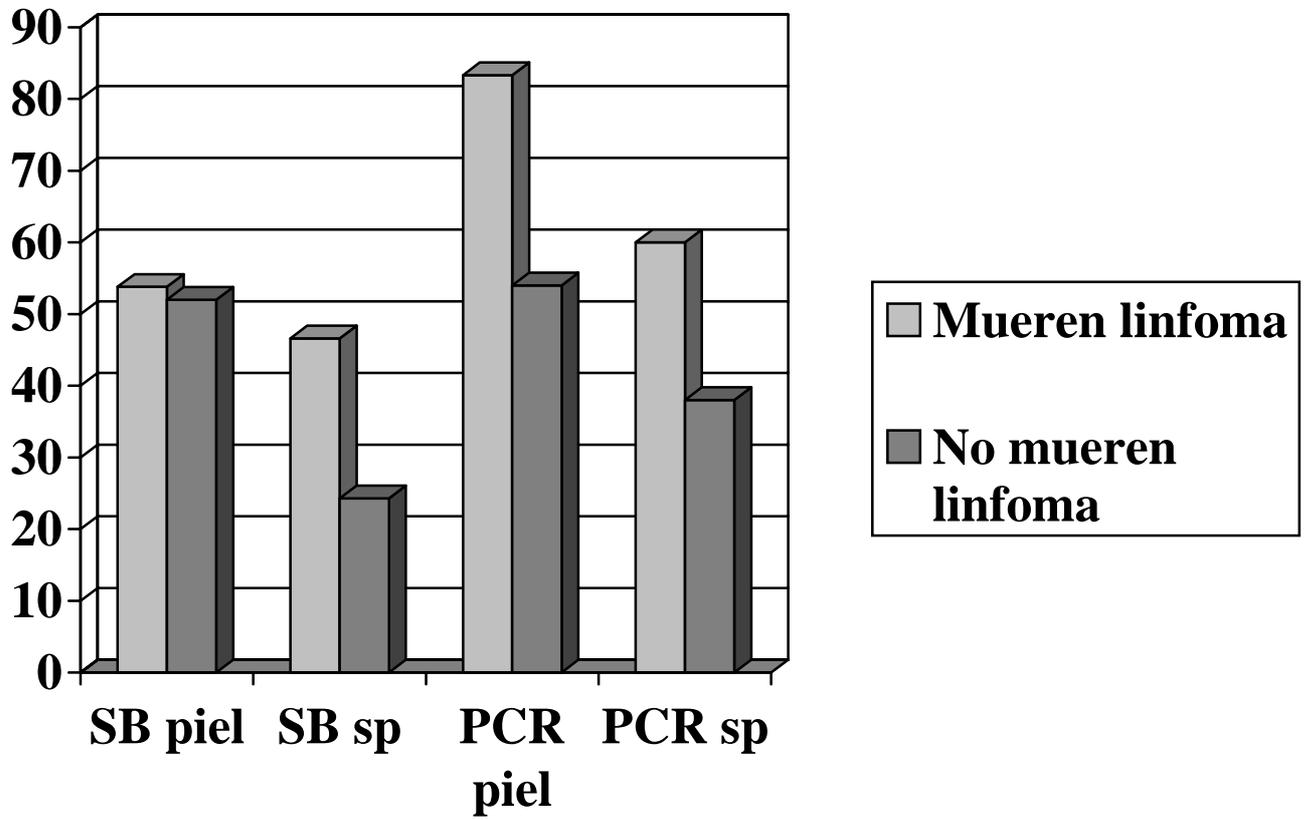


Fig 3. Porcentaje de reordenamientos genéticos clonales según mortalidad por linfoma.



ANÁLISIS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

La tabla XIV presenta las terapéuticas iniciales por estadios y el índice de RC con dicho tratamiento inicial. Los tratamientos iniciales son similares a otras series europeas (14), si bien difieren de los de las series americanas por el menor uso de tratamientos agresivos como radioterapia con baño de electrones o poliquimioterapia (12).

El tratamiento más utilizado en estadios iniciales es el PUVA seguido de corticoides tópicos, interferón, PUVA + Interferón y BCNU o Mecloretamina tópicos.

El tratamiento inicial consiguió la remisión completa en 41 casos. De ellos 23 pacientes han conseguido remisiones completas duraderas. Del resto de los pacientes sólo 10 consiguen remisiones duraderas con los tratamientos sucesivos

Tabla XIV: Tratamientos iniciales y respuestas clínicas por estadios (Entre paréntesis porcentajes para cada estadio)

Tratamiento inicial	IA (23)	IB (37)	IIA (11)	IIB (11)	III (5)	IVA (11)	IVB (2)	Total (100)
PUVA	7	10	3	3	0	0	0	23
PUVA + Interferón	1	7	2	2	0	0	0	12
Interferón	1	3	3	3	1	4	1	16
REPUVA	1	7	0	0	1	1	0	10
BCNU tópico	3	0	0	0	0	0	0	3
Mecloretamina tópico	3	1	0	0	0	2	0	6
Retinoides + Interferón	0	0	1	1	0	0	0	2
PoliQT	0	0	0	0	0	0	1	1
Baño de electrones	0	2	1	1	0	0	0	4
Fotoféresis + Prednisona/IFN	0	0	0	0	0	3	0	3
Metotrexate	0	0	0	0	1	1	0	2
Corticoides tópicos	5	7	1	1	2	0	0	16
Otros	2	0	0	0	0	0	0	2
RC con tto inicial	15 (65%)	16 (43%)	4 (36%)	3 (27%)	2 (40%)	1 (9%)	0 (0%)	41 (41%)

Tabla XV. Tiempo que dura la remisión.

		Estadístico
N		41
Media		45.3415
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	32.7030
	Límite superior	57.9800
Mediana		34.0000
Desv. típ.		40.04099
Mínimo		2.00
Máximo		134.00
Rango		132.00

El estudio estadístico mostró que el 65% de los estadios T1 remitieron con el primer tratamiento mientras que este porcentaje fue solo del 18,8% entre los que presentaron estadio T4. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,02$) (Chi-cuadrado de Pearson) y además se describe una tendencia lineal (a mayor estadio T menor porcentaje de respuesta) también significativa ($p=0,003$) (Tabla XVI).

Lo mismo sucede con el estadio N: remitieron más los pacientes N0 que N3 ($p=0,018$) con una tendencia lineal significativa ($p=0,005$) (Tabla XVII).

El análisis según estadios indica que la prevalencia de remisión al 1º tratamiento no fue homogénea por grupos de estadio ($p=0,03$). El porcentaje de remisiones fue superior en los grupos IA al diagnóstico (68,18%). No se mostró asociación lineal, probablemente debido al alto índice de remisión completa de los pacientes en estadio III (2/5), posiblemente debido a lo reducido del grupo (Tabla XVIII).

Se ha realizado un análisis ajustado de respuesta al tratamiento. Para ello se han utilizado 4 modelos distintos de regresión logística para poder comparar la variable dependiente (RC con 1º tratamiento) con un mayor número de variables independientes y para poder tener un mayor número de combinaciones entre dichas variables (Tabla XIX). La remisión al 1º tratamiento se asoció al estadio N al diagnóstico comparando N3 con N1 y N0 ($p=0,03$; OR=11) y también comparando N0 frente a N1+N3 ($p=0,02$ OR=3,12); no existieron diferencias entre N1 y N0. En cuanto al estadio T sólo hubo diferencias comparando T1 frente a T2-4 (responden mejor estadios T1 frente a resto de T en conjunto), sin embargo no las hubo al comparar T1-T2 vs T3-T4 y T1 frente a T2, T3 o T4 por separado. Además la remisión se asoció al estadio, comparando todos con IA (respondieron mejor estadios IA, excepto III frente a IA $p=0,25$). En ningún modelo se encontró asociación estadística con edad, sexo y retraso en el diagnóstico.

Tabla XVI. Remisión al 1º tratamiento según estadio T al diagnóstico

REMISIÓN CON EL 1º TTO			
Estadio T al diagnóstico	SÍ	NO	Total
1	15	8	23
	65,22	34,78	100
2	21	31	52
	40,38	59,62	100
3	3	10	13
	23,08	76,92	100
4	2	9	11
	18,18	81,82	100
Total	41	58	99
	41,41	58,59	100
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	9,64	3	0,022
Asociación lineal	8,74	1	0,003

Tabla XVII. Remisión al 1º tratamiento según estadio N al diagnóstico

REMISIÓN CON EL 1º TTO			
Estadio N al diagnóstico	SÍ	NO	Total
0	33	33	66
	50,00	50,00	100
1	7	14	21
	33,33	66,67	100
3	1	11	12
	8,33	91,67	100
Total	41	58	99
	41,41	58,59	100
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	7,98	2	0,018
Asociación lineal	7,85	1	0,005

Tabla XVIII. Remisión con el primer tratamiento según estadio (TNM)

REMISIÓN CON EL 1° TTO			
	SÍ	NO	total
IA	15	8	23
	65,22	34,78	100,00
IB	16	21	37
	43,24	58,76	100,00
2A	4	7	11
	36,36	63,64	100,00
2B	3	8	11
	27,27	72,73	100,00
3	2	3	5
	40,00	60,00	100,00
4A	1	10	11
	9,09	90,91	100,00
Total	41	57	98
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado	12,21	5	0,03
de Pearson			

Tabla XIX. REMISIÓN CON EL 1° TTO: ANÁLISIS AJUSTADO. Cuatro modelos diferentes de regresión logística:

Tabla XIXA. MODELO 1:

VARIABLE DEPENDIENTE: REMISIÓN CON EL 1° TTO

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ESTADIO N AL DIAGNÓSTICO (0 FRENTE A 1-3)
- ESTADIO T AL DIAGNÓSTICO (1-2 FRENTE 3-4)
- EDAD: HASTA 60 AÑOS FRENTE A MAYORES DE 60
- SEXO
- RETRASO COMIENZO-DIAGNÓSTICO (CUANTITATIVA)

En este primer modelo se observa que la remisión sólo se asoció al estadio N al diagnóstico (0 frente a 1-3):

modelo 1						
	B	E.T.	Wald	gl	p	OR
N0 vs N1N3	1,14	0,47	5,75	1,00	0,02	3,12

Variables estadísticamente no significativas		Puntuación	gl	p
Variables	Edad >60	1,21	1	0,27
	Sexo	1,31	1	0,25
	Retraso diag	1,71	1	0,19
	T1T2 vs T3T4	2,23	1	0,14

Tabla XIXB. MODELO 2:

VARIABLE DEPENDIENTE: REMISIÓN CON EL 1° TTO

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ESTADIO N AL DIAGNÓSTICO (TODOS SE COMPARAN CON 0)
- ESTADIO T AL DIAGNÓSTICO (TODOS SE COMPARAN CON 1)
- EDAD: HASTA 60 AÑOS FRENTE A MAYORES DE 60
- SEXO
- RETRASO COMIENZO-DIAGNÓSTICO (CUANTITATIVA)

En este segundo modelo se observa que la remisión sólo se asoció al estadio N. No existen diferencias significativas entre el 1 y 0; pero sí existen entre en 0 y el 3 (p=0,03; OR=11).

modelo 2						
	B	E.T.	Wald	gl	p	OR
N al diagnóstico			6,176	2,000	0,046	
N1 frente N0	0,69	0,52	1,75	1,00	0,19	2,00
N3 frente N0	2,40	1,07	4,99	1,00	0,03	11,00

Variables estadísticamente no significativas		Puntuación	gl	p
Variables	Edad > 60	1,09	1	0,296
	Sexo	1,33	1	0,248
	Retraso diagnóstico	2,07	1	0,151
	T al diagnóstico	4,65	3	0,199
	T2 frente a T1	0,29	1	0,592
	T3 frente a T1	1,62	1	0,203
	T4 frente a T1	0,19	1	0,659

Tabla XIXC. MODELO 3:

VARIABLE DEPENDIENTE: REMISIÓN CON EL 1° TTO

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ESTADIO N AL DIAGNÓSTICO (ESTADIO 0 FRENTE AL 1-3)
- ESTADIO T AL DIAGNÓSTICO (ESTADIO 1 FRENTE AL 2-4)
- EDAD: HASTA 60 AÑOS FRENTE A MAYORES DE 60
- SEXO
- RETRASO COMIENZO-DIAGNÓSTICO (CUANTITATIVA)

En este tercer modelo se observa que la remisión sólo se asoció al estadio T (1 frente al 2-4).

modelo 3						
	B	E.T.	Wald	gl	P	OR
T diagnóstico: ESTADIO 1 FRENTE AL 2-4	1,28	0,50	6,57	1,00	0,01	3,61

Variables estadísticamente no significativas		Puntuación	gl	P
Variables	Edad comienzo >60	1,27	1	0,26
	Sexo	0,84	1	0,36
	Retraso diagnóstico	0,89	1	0,34
	N0 al diag frente N1-N3	2,95	1	0,09

Tabla XIXD. MODELO 4:

VARIABLE DEPENDIENTE: REMISIÓN CON EL 1° TTO

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ESTADIO TN AL DIAGNÓSTICO (TODOS SE COMPARAN CON EL IA)
- EDAD: HASTA 60 AÑOS FRENTE A MAYORES DE 60
- SEXO
- RETRASO COMIENZO-DIAGNÓSTICO (CUANTITATIVA)

En este cuarto modelo se observa que la remisión se asoció al estadio TN comparando todos con el de referencia IA. De las comparaciones la única que no resultó estadísticamente significativa fue la comparación III frente a IA ($p=0,25$).

modelo 4						
	B	E.T.	Wald	gl	P	OR
ESTADIO TN			10,160	5	0,071	
ESTAD IB FRENTE IA	1,034	0,565	3,345	1	0,067	2,813
ESTAD 2A FRENTE IA	1,322	0,776	2,900	1	0,089	3,750
ESTAD 2B FRENTE IA	1,743	0,817	4,549	1	0,033	5,714
ESTAD 3 FRENTE IA	1,168	1,021	1,307	1	0,253	3,214
ESTAD 4A FRENTE IA	3,065	1,144	7,172	1	0,007	21,428

Variables estadísticamente no significativas		Puntuación	gl	P
Variables	Edad >60	1,217	1	0,270
	Sexo	1,326	1	0,250
	Retraso diag	1,736	1	0,188

En ninguno de los cuatro modelos se encontró asociación estadística entre la remisión y las variables de: edad>60; sexo y retraso diagnóstico.

ANÁLISIS DE LA PROGRESIÓN

Globalmente un 20% de los pacientes progresaron a un estadio mayor mientras que un 35% siguió un curso fluctuante pero sin progresar. En la tabla XX se desglosa la progresión por estadios.

Tabla XX. Progresión neoplásica por estadios. Nótese que una progresión puede ser por mayor afectación cutánea y/o ganglionar y/o visceral, por lo que la cifra en la casilla progresión puede ser menor que la suma de las casillas.

Estadio	T2 (>10%)	Tumores T3	Eritrodermia T4	Adenopatias N1	Adenopatías N3	Afectación visceral	Muerte MF	Muerte otras causas	Progresión
IA (23)	4	0	0	0	0	0	2	1	4
IB (37)	0	8	1	4	3	2	6	3	10
IIA (11)	0	2	1	0	0	0	1	3	3
IIB (11)	0	0	0	0	1	0	0	1	1
III (5)	0	0	0	1	0	0	1	2	1
IVA (11)	0	1	0	0	0	1	6	1	1
IVB (2)	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Total	4	11	2	5	4	3	17	11	20

Se ha analizado la variable dependiente progresión con otras posibles variables predictoras: estadio T al diagnóstico, estadio N al diagnóstico, sexo, remisión con el 1º tratamiento, tiempo de retardo al diagnóstico, sezaremia, LDH y eosinofilia (Tablas XXI-XXVII). En los primeros análisis univariantes crudos la progresión sólo se asoció a la ausencia de remisión al primer tratamiento (P=0,03).

Se ha realizado un análisis ajustado por regresión logística utilizando como en el apartado anterior 4 modelos (Tabla XXVIII). No se han incorporado el resto de los parámetros analíticos (excepto LDH y eosinofilia tomados al inicio del cuadro) por dos motivos: no existe una correlación temporal clara entre la determinación y la ocurrencia de progresión y porque no se puede saturar tanto de variables una regresión logística.

En los 4 modelos la progresión se asoció a la falta de remisión con el primer tratamiento. Además también se asoció al estadio T1-T2 frente a T3-T4 ($p=0,005$), es decir progresaron más los que menor estadio presentaron. Sin embargo no hubo diferencia al comparar T1 frente al resto de los estadios T por separado. Tampoco hubo asociación en las diversas combinaciones del estadio N ni de los estadios TNM, como tampoco la hubo con edad, sexo o retraso al diagnóstico.

Tabla XXI. Comparación: progresión según estadio T al diagnóstico

T	progresión		Total
	no	sí	
1	19	4	23
	82,61	17,39	100
2	38	14	52
	73,08	26,92	100
3	12	1	13
	92,31	7,69	100
4	9	1	10
	90	10	100
total	78	20	98
	79,59	20,41	100
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	3,45	3	0,33

Tabla XXII. Comparación: progresión según estadio N al diagnóstico

N	progresión		Total
	no	sí	
0	51	15	66
	77,27	22,73	100
1	16	4	20
	80	20	100
3	11	1	12
	91,67	8,33	100
total	78	20	98
	79,59	20,41	100
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	1,3	2	0,52

Tabla XXIII. Comparación: progresión según remisión con el 1º tto.

REMISIÓN CON EL 1º TTO	progresión		Total
	no	sí	
SÍ	37	4	41
	90.2%	9.8%	100.0%
NO	42	16	58
	72.4%	27.6%	100.0%
Total	79	20	99
	79.8%	20.2%	100.0%
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	4.737	1	.030

Tabla XXIV. Progresión. Comparación de T1 con T2.

T Diagn	progresión		Total
	no	sí	
1	19	4	23
	82,61	17,39	100,00
2	38	14	52
	73,08	26,92	100,00
Total	57	18	75
	76,00	24,00	100,00
	Valor	Gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	0,79	1,00	0,37

Tabla XXV. Progresión según sezaemia.

SEZAR	Progresión		
	no	Sí	Total
<=10%	75	18	93
	80,65	19,35	100,00
>10%	4	2	6
	66,67	33,33	100,00
Total	79	20	99
	79,80	20,20	100,00
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	0,683	1	0,40
Estadístico exacto de Fisher			0,59

Tabla XXVI. Comparación: progresión según nivel de LDH

LDH	progresión		
	no	sí	Total
<300	66	13	79
	83.5%	16.5%	100.0%
>300	7	4	11
	63.6%	36.4%	100.0%
Total	73	17	90
	81.1%	18.9%	100.0%
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	2.498	1	.114
Estadístico exacto de Fisher			1.000

Tabla XXVII. Progresión según eosinofilia (pto corte 600).

EOSINOF	progresión		Total
	no	sí	
<=600	65	14	79
	82,28	17,72	100,00
>600	9	3	12
	75,00	25,00	100,00
Total	74	17	91
	81,32	18,68	100,00
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado	0,363	1	0,547
de Pearson			
Estadístico			0,690
exacto de			
Fisher			

Tabla XXVIII. ANÁLISIS AJUSTADO DE LA PROGRESIÓN. Se han probado 4 modelos de regresión logística

Tabla XXXVIII. MODELO 1:

VARIABLE DEPENDIENTE: PROGRESIÓN

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ESTADIO N AL DIAGNÓSTICO (0 FRENTE A 1-3)
- ESTADIO T AL DIAGNÓSTICO (1-2 FRENTE 3-4)
- NO REMISIÓN CON EL 1º TTO
- EDAD: HASTA 60 AÑOS FRENTE A MAYORES DE 60
- SEXO
- RETRASO COMIENZO-DIAGNÓSTICO (CUANTITATIVA)

En este primer modelo la progresión se asoció a la falta de remisión en el primer tto (p=0,001; OR= 4,69; comparando la progresión entre los que no remitieron y los que remitieron con el 1º tto). La progresión también se asoció al estadio T al diagnóstico (comparación de 3-4 frente a 1-2). P=0,05; OR= 0,20, si se halla el inverso $1/0,2 = 5$ se obtiene T1-T1 vs T3-T4. Es decir progresaron más los que menor estadio presentaban.

MODELO 1

Variable dependiente progresión

----- Variables estadísticamente significativas -----

Variable	B	E.T.	Wald	df	p	OR
RC 1º tto	1.5475	.6189	6.2524	1	.0124	4.6999
T1-2 vs T3-4	-1.5829	.8079	3.8393	1	.0501	.2054

----- Variables estadísticamente no significativas -----

Variable	Puntuación	gl	p
Edad >60	.2876	1	.5918
Sexo	.8047	1	.3697
Retraso diag	2.1015	1	.1472
N0 vs N1-3	.3476	1	.5555

Tabla XVIII.B. MODELO 2:

VARIABLE DEPENDIENTE: PROGRESIÓN

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ESTADIO N AL DIAGNÓSTICO (TODOS SE COMPARAN CON 0)
- ESTADIO T AL DIAGNÓSTICO (TODOS SE COMPARAN CON 1)
- NO REMISIÓN CON EL 1º TTO
- EDAD: HASTA 60 AÑOS FRENTE A MAYORES DE 60
- SEXO
- RETRASO COMIENZO-DIAGNÓSTICO (CUANTITATIVA)

En este segundo modelo la progresión se asoció a la falta de remisión en el primer tto ($p=0,03$; OR= 3,6; comparando la progresión entre los que no remitieron y los que remitieron con el 1º tto).

El estadio N al diagnóstico (todos se comparan con 0) y el estadio T al diagnóstico (todos se comparan con 1) no se asociaron a la progresión. Como tampoco lo hicieron (igual que el modelo primero la edad, sexo o retraso en el diagnóstico).

MODELO 2

Variable dependiente progresión

----- Variables estadísticamente significativas -----

Variable	B	E.T.	Wald	gl	p	OR
RC 1º TTO	1.2836	.6033	4.5277	1	.0334	3.6097

----- Variables estadísticamente no significativas -----

Variable	Puntuación	gl	p
Edad >60	.7688	1	.3806
Sexo	.1571	1	.6918
Retraso diagnóstico	.9128	1	.3394
T diagnóstico	4.5140	3	.2110
T_DG(2 vs 1)	2.8105	1	.0936
T_DG(3 vs 1)	2.3086	1	.1287
T_DG(4 vs 1)	1.3339	1	.2481
N diagnóstico	2.9109	2	.2333
N_DG(1 vs 0)	.0435	1	.8349
N_DG(3 vs 0)	2.5424	1	.1108

Tabla XXXVIII.C. MODELO 3:

VARIABLE DEPENDIENTE: PROGRESIÓN

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ESTADIO N AL DIAGNÓSTICO (ESTADIO 0 FRENTE AL 1-3)
- ESTADIO T AL DIAGNÓSTICO (ESTADIO 1 FRENTE AL 2-4)
- NO REMISIÓN CON EL 1º TTO
- EDAD: HASTA 60 AÑOS FRENTE A MAYORES DE 60
- SEXO
- RETRASO COMIENZO-DIAGNÓSTICO (CUANTITATIVA)

En este tercer modelo la progresión se asoció a la falta de remisión en el primer tto (p=0,03; OR= 3,6; comparando la progresión entre los que no remitieron y los que remitieron con el 1º tto).

El estadio N al diagnóstico (1-3 frente 0) y el estadio T al diagnóstico (2-4 frente 1) no se asociaron a la progresión. Como tampoco lo hicieron (igual que el modelo primero y segundo la edad, sexo o retraso en el diagnóstico).

MODELO 3

Variable dependiente progresión

----- Variables estadísticamente significativas -----

Variable	B	E.T.	Wald	gl	p	OR
RC 1º TTO	1.2836	.6033	4.5277	1	.0334	3.6097

----- Variables estadísticamente no significativas -----

Variable	Puntuación	gl	p
Edad >60	.7688	1	.3806
Sexo	.1571	1	.6918
Retraso diag	.9128	1	.3394
N0 vs N1-3	1.8791	1	.1704
T1 vs T2-4	.0380	1	.8454

Tabla XXVIII. MODELO 4:

VARIABLE DEPENDIENTE: PROGRESIÓN

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ESTADIO TN AL DIAGNÓSTICO (TODOS SE COMPARAN CON EL IA)
- NO REMISIÓN CON EL 1º TTO
- EDAD: HASTA 60 AÑOS FRENTE A MAYORES DE 60
- SEXO
- RETRASO COMIENZO-DIAGNÓSTICO (CUANTITATIVA)

En este cuarto modelo la progresión se asoció a la falta de remisión en el primer tto (p=0,02; OR= 3,7; comparando la progresión entre los que no remitieron y los que remitieron con el 1º tto).

El estadio TN al diagnóstico (todos comparados con IA) no se asoció a la progresión. Como tampoco lo hicieron (igual que el modelo primero, segundo y tercero la edad, sexo o retraso en el diagnóstico).

MODELO 4

Variable dependiente progresión

----- Variables estadísticamente significativas -----

Variable	B	E.T.	Wald	gl	p	OR
RC 1º TTO	1.3336	.6043	4.8707	1	.0273	3.7948

----- Variables estadísticamente no significativas -----

Variable	Puntuación	gl	p
Edad >60	.9777	1	.3228
Sexo	.1485	1	.7000
Retraso diagnóstico	1.1165	1	.2907
Estadio diagnóstico	4.7361	5	.4489
ESTAD IB FRENTE IA	1.5348	1	.2154
ESTAD 2A FRENTE IA	.2084	1	.6481
ESTAD 2B FRENTE IA	1.5856	1	.2080
ESTAD 3 FRENTE IA	.0881	1	.7667
ESTAD 4A FRENTE IA	2.2703	1	.1319

ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR LINFOMA.

En la tabla XII se observa la distribución de los pacientes según su estado vital. Globalmente ha fallecido el 28% de los pacientes. 17 pacientes han muerto por linfoma y 11 por otras causas. 62 se encuentran vivos, 31 pacientes libres de enfermedad y otros 31 viven pero con MF.

En un 10% de los pacientes desconocemos su estado actual. Para saber si la pérdida de esos pacientes puede haberse debido a algunos factores intrínsecos de la enfermedad como una mayor gravedad, progresión etc. que hayan condicionado su supervivencia o mortalidad se ha realizado un estudio estadístico comparando el grupo con estado vital desconocido y conocido respecto a variables de interés. Se han comparado con respecto a estadio T al diagnóstico, estadio N, progresión, respuesta al primer tratamiento y edad, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Se ha comparado la variable “mortalidad por linfoma” con otras posibles variables predictoras. En todos los grupos se ha comparado mortalidad por linfoma con respecto a pacientes vivos o muertos por otras causas.

Realizando un análisis univariante crudo no se observó asociación con el estadio T al diagnóstico ($p=0,317$) (Tabla XXIX). Estratificando el estadio T se compara mortalidad por linfoma entre T1 y T2 al diagnóstico. La mortalidad por linfoma en el grupo T1 al diagnóstico fue de 5%, mientras que para T2 fue de 20,8%. Sin embargo estas diferencias no fueron significativas (Test de la Chi cuadrado $p=0,106$ y Estadístico exacto de Fisher $p=0,155$) (Tabla XXX). Cuando comparamos mortalidad por linfoma para el grupo T1 frente a T2-4 la mortalidad por linfoma en el grupo T1 al diagnóstico fue de 5%, mientras que para T2-T4 fue de 21,7%. Sin embargo estas diferencias tampoco fueron significativas (Chi cuadrado $p=0,09$ y Fisher $p=0,107$) (Tabla XXXI).

El análisis univariante crudo según el estadio N al diagnóstico mostró una $p<0,05$ ($p=0,001$), con lo cual esta variable influía en la mortalidad (Tabla XXXII). Como en el apartado anterior se ha estratificado en subgrupos (Tablas XXXIII, XXXIV). Comparando N0 frente a N1 al diagnóstico se observa una mortalidad por linfoma en el grupo N0 del 13,1%, mientras que para N1 fue de 11,1%. Sin embargo estas diferencias

no fueron significativas (Chi cuadrado $p=0,082$ y Fisher $p=1,00$). Comparando N0-1 frente a N3: la mortalidad por linfoma en el grupo N0-1 al diagnóstico fue de 12,6%, mientras que para N3 fue de 60%. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Chi cuadrado $p<0,0001$ y Fisher $p=0,002$).

Analizando el estadio TN al diagnóstico se observa que el estadio con mayor mortalidad por linfoma fue el IVA (66,6%). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,001$) (Tabla XXXV).

El análisis univariante también mostró asociación a la mortalidad con la progresión de la MF ($p<0,001$), falta de remisión al primer tratamiento ($p=0,006$), así como con datos de laboratorio tomados en diferentes momentos de la evolución: eosinofilia >600 ($p=0,009$), sezaemia $>10\%$ ($p=0,0007$), B2 microglobulina $> 2,4$ ($p=0,011$) y LDH >300 ($p=0,004$) (Tablas XXXVI-XLI). Además también mostró asociación la cifra de CD7- en sangre periférica superior al 20% de linfocitos circulantes. Fallecieron 6/11 (54,5%) pacientes con CD7 $>20\%$ frente a 1/26 (3,8%) (test de Fisher $p=0,009$; OR= 14,2); esta variable no se incluyó en el estudio ajustado por regresión logística.

La mortalidad por MF no se asoció a las cifras de receptor soluble de IL-2, CD4/CD8 y TNF alfa (Tablas XLII-XLIV).

En el análisis ajustado por regresión logística la mortalidad por linfoma se ha asociado: a la progresión ($p=0,001$; OR= 65,2); comparando los que progresaron frente a los que no progresaron; a la edad ($p=0,02$; OR= 10,7); comparando los mayores de 60 frente al resto; al estadio N al diagnóstico ($p=0,005$; OR= 41,4); comparando estadio 3 con estadio 0; y la eosinofilia ($p=0,04$; OR= 7,9); comparando los que tenían valores de más de 600 frente al resto. No hubo asociación al retardo comienzo-diagnóstico y las demás variables perdieron su asociación (Tabla XLVI).

Finalmente se ha calculado la densidad de incidencia para la mortalidad por linfoma que es 0.023 casos por años⁻¹ y para la mortalidad total (0,038 casos por año⁻¹). Esto quiere decir que 2,3 casos de linfomas en 10 personas seguidas 10 años fallecen por linfoma y 3,8 teniendo en cuenta la mortalidad por cualquier causa (Tabla XLV).

Tabla XXIX. Comparación: estado vital según estadio T al diagnóstico

Estadio T	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
1.00	19 95.0%	1 5.0%	20 100.0%
2.00	38 79.2%	10 20.8%	48 100.0%
3.00	9 81.8%	2 18.2%	11 100.0%
4.00	7 70.0%	3 30.0%	10 100.0%
Total	73 82.0%	16 18.0%	89 100.0%
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	3.530	3	.317

Tabla XXX. Comparación: estado vital según estadio T al diagnóstico (T1 vs T2)

T DIAG	ESTADO VITAL		Total
	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	
1	19 95,00	1 5,00	20 100,00
2	38 79,17	10 20,83	48 100,00
Total	57 83,82	11 16,18	68 100,00
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	2,61	1	0,106
Estadístico exacto de Fisher			0,155

Tabla XXXI. Comparación: estado vital según estadio T al diagnóstico (T1 vs T2-T4)

T1 vs T2-4	ESTADO VITAL		Total
	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	
T al dg 1	19 95,00	1 5,00	20 100,00
T al dg 2-4	54 78,26	15 21,74	69 100,00
Total	73 82,02	16 17,98	89 100,00
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	2,95	1	0,09
Estadístico exacto de Fisher			0,107

Tabla XXXII. Comparación: estado vital según estadio N al diagnóstico

Estadio N	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
0	53 86.9%	8 13.1%	61 100.0%
1	16 88.9%	2 11.1%	18 100.0%
3	4 40.0%	6 60.0%	10 100.0%
Total	73 82.0%	16 18.0%	89 100.0%
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	13.529	2	.001

Tabla XXXIII. Comparación: estado vital según estadio N al diagnóstico (N0 vs N1)

N	ESTADO VITAL		Total
	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	
0	53 86,89	8 13,11	61 100,00
1	16 88,89	2 11,11	18 100,00
Total	69 87,34	10 12,66	79 100,00
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	0,05	1	0,82
Estadístico exacto de Fisher			1,00

Tabla XXXIV Comparación: estado vital según estadio N al diagnóstico (N0 vs N1)

N0-1 vs N3	ESTADO VITAL		Total
	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	
N al dg 0-1	69 87,34	10 12,66	79 100,00
N al dg 3	4 40,00	6 60,00	10 100,00
Total	73 82,02	16 17,98	89 100,00
	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	13,49	1	0,000
Estadístico exacto de Fisher			0,002

Tabla XXXV. Comparación estadio vital según estadio

ESTADIO	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
IA	18 94,74	1 5,26	19 100,00
IB	29 82,86	6 17,14	35 100,00
IIA	9 90,00	1 10,00	10 100,00
IIB	9 100,00		9 100,00
III	4 80,00	1 20,00	5 100,00
IVA	3 33,33	6 66,67	9 100,00
Total	72 82,76	15 17,24	87 100,00
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	19,588	5	0,001

Tabla XXXVI. Comparación: estado vital según progresión de la enfermedad

PROGRESIÓN	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
No	64 88.9%	8 11.1%	72 100.0%
Sí	8 47.1%	9 52.9%	17 100.0%
Total	72 80.9%	17 19.1%	89 100.0%
	Valor	Gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	15.573	1	.000
Estadístico exacto de Fisher			.000

Tabla XXXVII. Comparación: estado vital según remisión al 1° tto

REMISIÓN CON EL 1° TTO	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
SÍ	35 94.6%	2 5.4%	37 100.0%
NO	38 71.7%	15 28.3%	53 100.0%
Total	73 81.1%	17 18.9%	90 100.0%
	Valor	Gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	7.456	1	.006

Tabla XXXVIII. Comparación: estado vital según nivel de Beta 2M

BETA 2 M. PT CORTE 2,4	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
<2,4	69 85.2%	12 14.8%	81 100.0%
>2,4	4 44.4%	5 55.6%	9 100.0%
Total	73 81.1%	17 18.9%	90 100.0%
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	8.775	1	.003
Estadístico exacto de Fisher			.011

Tabla XXXIX. Comparación estado vital según eosinofilia

EOSINOFILIA	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
Eosinof <600	62 87,32	9 12,68	71 100,00
Eosinof >600	7 53,85	6 46,15	13 100,00
Total	69 82,14	15 17,86	84 100,00
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	8,395	1	0,003
Estadístico exacto de Fisher			0,009

Tabla XL. Comparación estado vital según sezaemia

SEZAREMIA	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
<=10%	72 85,71	12 14,29	84 100,00
>10%	1 16,67	5 83,33	6 100,00
Total	73 81,11	17 18,89	90 100,00
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	17,426	1	0,0003
Estadístico exacto de Fisher			0,0007

Tabla XLI. Comparación: estado vital según nivel de LDH

LDH PTO CORTE 300	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
<300	63	8	71
	88.7%	11.3%	100.0%
>300	6	6	12
	50.0%	50.0%	100.0%
Total	69	14	83
	83.1%	16.9%	100.0%
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	10.982	1	.001
Estadístico exacto de Fisher			.004

Tabla XLII. Comparación: estado vital según nivel de TNF alfa

TNF ALFA PTO CORTE 28	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
<=2,8	69	14	83
	83.1%	16.9%	100.0%
>2,8	4	3	7
	57.1%	42.9%	100.0%
Total	73	17	90
	81.1%	18.9%	100.0%
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	2.846	1	.092
Estadístico exacto de Fisher			1.000

Tabla XLIII. Comparación: estado vital según nivel de RSIL2.

RSIL2 PTO CORTE 770	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
<700	62 82.7%	13 17.3%	75 100.0%
>700	11 73.3%	4 26.7%	15 100.0%
Total	73 81.1%	17 18.9%	90 100.0%
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	.711	1	0.399
Estadístico exacto de Fisher			1.000

Tabla XLIV. Comparación: estado vital según nivel de CD4/CD8.

CD4/CD8 PTO CORTE 3	VIVO O MUERTE POR OTRAS CAUSAS	MUERTE POR LINFOMA	Total
<3	63 82.9%	13 17.1%	76 100.0%
>3	10 71.4%	4 28.6%	14 100.0%
Total	73 81.1%	17 18.9%	90 100.0%
	Valor	gl	P
Chi-cuadrado de Pearson	1.014	1	.314
Estadístico exacto de Fisher			1.000

Tabla XLV. Densidad de incidencia para mortalidad por linfoma y mortalidad total

mueres por linfoma	Años acumulados de seguimiento	densidad incidencia
17	735	0,023
mortalidad total	Años acumulados de seguimiento	densidad incidencia
28	735	0,038

Tabla XLVI. MORTALIDAD POR LINFOMA. ANALISIS AJUSTADO O MULTIVARIANTE

VARIABLE DEPENDIENTE: MORTALIDAD POR LINFOMA

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ESTADIO N AL DIAGNÓSTICO (TODOS SE COMPARAN CON 0)
- ESTADIO T AL DIAGNÓSTICO (TODOS SE COMPARAN CON 1)
- NO REMISIÓN CON EL 1º TTO
- PROGRESIÓN
- EDAD: HASTA 60 AÑOS FRENTE A MAYORES DE 60
- SEXO
- RETRASO COMIENZO-DIAGNÓSTICO (CUANTITATIVA)
- EOSINOFILIA (600)
- SEZAREMIA (10)
- BETA2-M
- LDH

La mortalidad por linfoma se ha asociado: a la **progresión** (p=0,001; OR= 65,2; comparando los que progresaron frente a los que no progresaron); a la **edad** (p=0,02; OR= 10,7; comparando los mayores de 60 frente al resto); al **estadio N** al diagnóstico (p=0,005; OR= 41,4; comparando estadio 3 con estadio 0); y la **eosinofilia** (p=0,04; OR= 7,9; comparando los que tenían valores de más de 600 frente al resto).

Las demás variables no se asociaron con la mortalidad por linfoma.

Variable	B	E.T.	Wald	gl	p	OR
PROGRESION	4.1784	1.2728	10.7763	1	.0010	65.2606
EDAD >60	2.3778	1.0500	5.1289	1	.0235	10.7816
N DIAGN			8.7007	2	.0129	
N0 VS N1	.0454	1.1536	.0016	1	.9686	1.0465
N0 VS N3	3.7237	1.3359	7.7700	1	.0053	41.4156
EOSINOF >600	2.0733	1.0294	4.0563	1	.0440	7.9510

----- Variables estadísticamente no significativas -----

Variable	Puntuación	gl	p
RC 1º TTO	.3346	1	.5629
SEXO	1.0915	1	.2961
RETRASO DIAG	.2320	1	.6301
T DIAGNÓSTICO	6.1573	3	.1042
T1 DIAG	.6619	1	.4159
T2 DIAG	5.5747	1	.0182
T3 DIAG	1.3084	1	.2527
SEZAR>10	1.4244	1	.2327
BETA2MICROG >2,4	1.1178	1	.2904
LDH >300	.2192	1	.6397

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA LA MORTALIDAD POR LINFOMA.

En este apartado se analiza la probabilidad de sobrevivir si sólo tenemos en cuenta la mortalidad por linfoma. En nuestra serie la probabilidad acumulada de supervivencia en el tiempo (la probabilidad de no morir por linfoma) es de un 87,5% a los 5 años, de 79,12% a los 10 años y de un 74,17% a los 15 años. La mediana para nuestros pacientes fue mayor de 276 meses (el 50% de los sujetos no han muerto por linfoma pasado este tiempo) (Tabla XLVII). En la figura 4 aparece el gráfico de supervivencia para la mortalidad por linfoma.

Posteriormente se ha repetido el análisis de supervivencia pero estratificado por algunas variables independientes o pronósticas.

Se han comparado el grupo T1 frente a T2 (mediana >168 meses frente >252), y T1 frente a T2-4 (mediana >168 meses frente a 227) y aunque hay una mayor supervivencia en T1 las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Fig 5 y 6).

El análisis estratificado por estadio N al diagnóstico no mostró diferencias significativas comparando N0 frente a N1-3 (mediana >252 meses frente 203), pero si al comparar N0-1 frente a N3 (mediana > de 276 meses frente a 102) (Fig. 7 y 8).

Se han encontrado diferencias significativas en la progresión (mediana de supervivencia entre los que progresaron de 153 meses frente a una mediana superior a 275 meses entre los que no lo hicieron) y en la respuesta al primer tratamiento (entre los que remitieron la mediana fue superior a los 252 meses y entre los que no de 201,9 meses) (Fig. 9 y 10).

Además la supervivencia fue mayor en los pacientes con eosinofilia <600 (mediana >276 meses frente a 53) y sezaemia <10% (mediana > 276 frente a 43 meses) (Fig 11 y 12). En todos los análisis donde se han encontrado diferencias significativas estas lo han sido según los tres tests empleados (Log Rank, Breslow y Tarone-Ware).

Finalmente se ha realizado un análisis ajustado de supervivencia en el cual se han considerado simultáneamente todas las variables, introduciendo además la edad y el

retardo entre comienzo y diagnóstico (Tabla XLVIII). Las variables asociadas a una menor supervivencia (considerando el linfoma como evento mortal final) fueron: la progresión de la enfermedad ($p=0,007$; $OR=5,06$); la edad mayor a 60 ($p=0,04$; $OR=3,9$); la sezaemia mayor a 10% ($p=0,002$; $OR=7,5$); y la eosinofilia mayor de 600 ($p=0,006$; $OR=6,03$). El estadio N(0-1 frente 3) fue casi significativo ($p=0,055$)
El retardo en el diagnóstico y la remisión al 1° tratamiento perdieron relevancia en este análisis ajustado.

Tabla XLVII. Análisis de supervivencia para mortalidad por linfoma

Tabla de Supervivencia, variable: supervivencia desde el diagnóstico para la mortalidad por linfoma

Intervalo tiempo inicio	Número de eventos terminales	Probabilidad supervivencia acumulada en el tiempo
-----	-----	-----
.0	1.0	.9898
12.0	3.0	.9589
24.0	3.0	.9262
36.0	2.0	.9025
48.0	1.0	.8895
60.0	1.0	.8748
72.0	.0	.8748
84.0	.0	.8748
96.0	1.0	.8505
108.0	1.0	.8235
120.0	1.0	.7912
132.0	.0	.7912
144.0	1.0	.7417
156.0	.0	.7417
168.0	.0	.7417
180.0	.0	.7417
192.0	1.0	.6490
204.0	.0	.6490
216.0	1.0	.5048
228.0	.0	.5048
240.0	.0	.5048
252.0	.0	.5048
264.0	.0	.5048
276.0	.0	.5048

La mediana de supervivencia para estos datos es >276.00

Fig. 4. Supervivencia para la mortalidad por linfoma

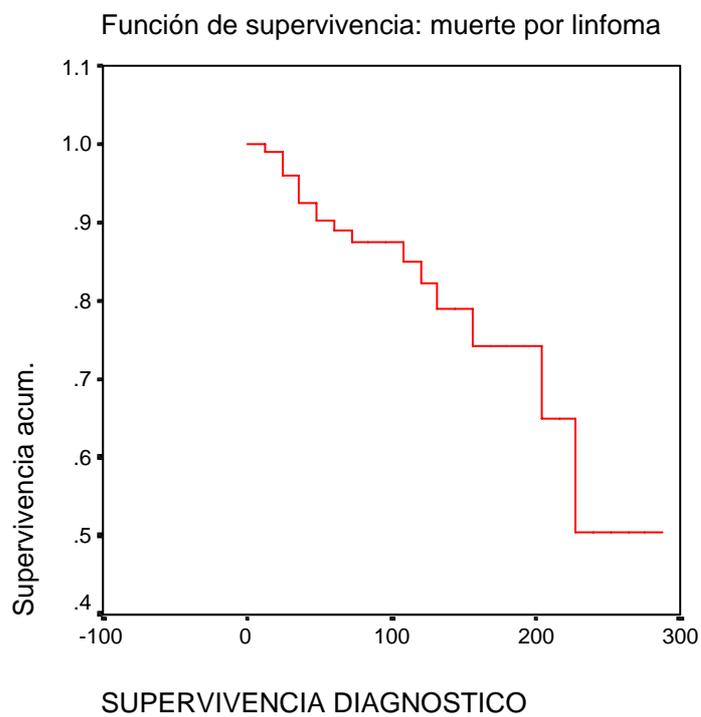
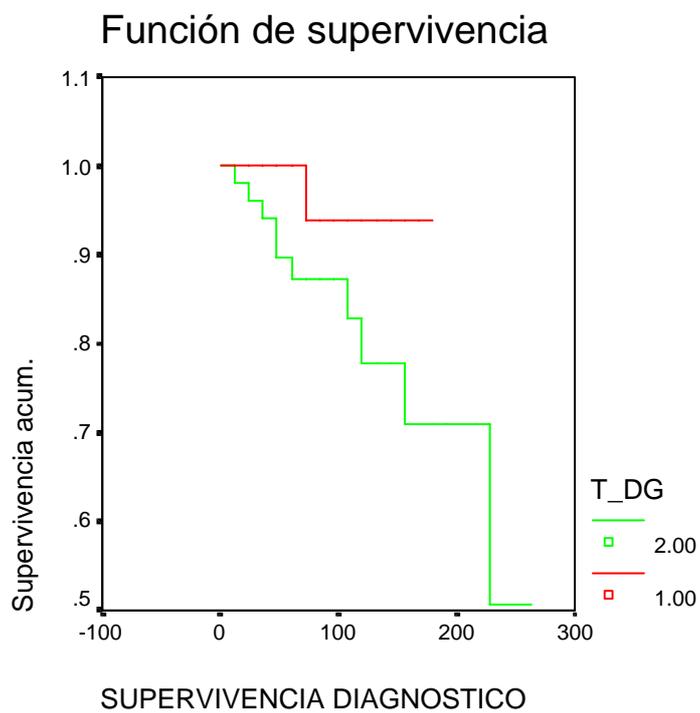


Fig 5. Mortalidad linfoma: análisis estratificado seleccionando solo T1 y T2

La mediana de supervivencia para T1 al diagnóstico es >168.00

La mediana de supervivencia para T2 al diagnóstico es >252.00



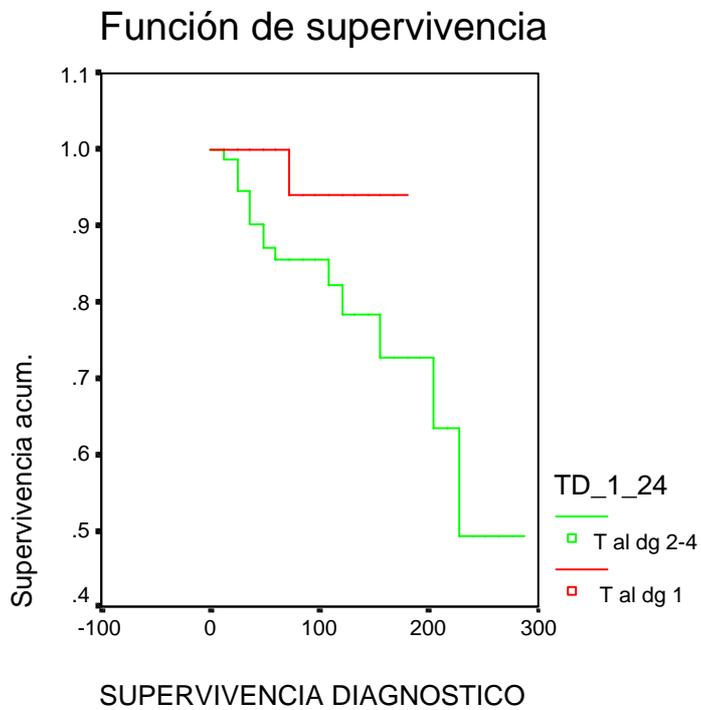
Test estadísticos para supervivencia por mortalidad por linfoma

	p
Log Rank	.1763
Breslow	.1922
Tarone-Ware	.1843

Fig 6. Mortalidad linfoma: análisis estratificado T1 vs resto T.

La mediana de supervivencia para T1 al diagnóstico es >168.00

La mediana de supervivencia para T2-4 al diagnóstico es 227.47



Test estadísticos de supervivencia para la mortalidad por linfoma T1 vs T2-4

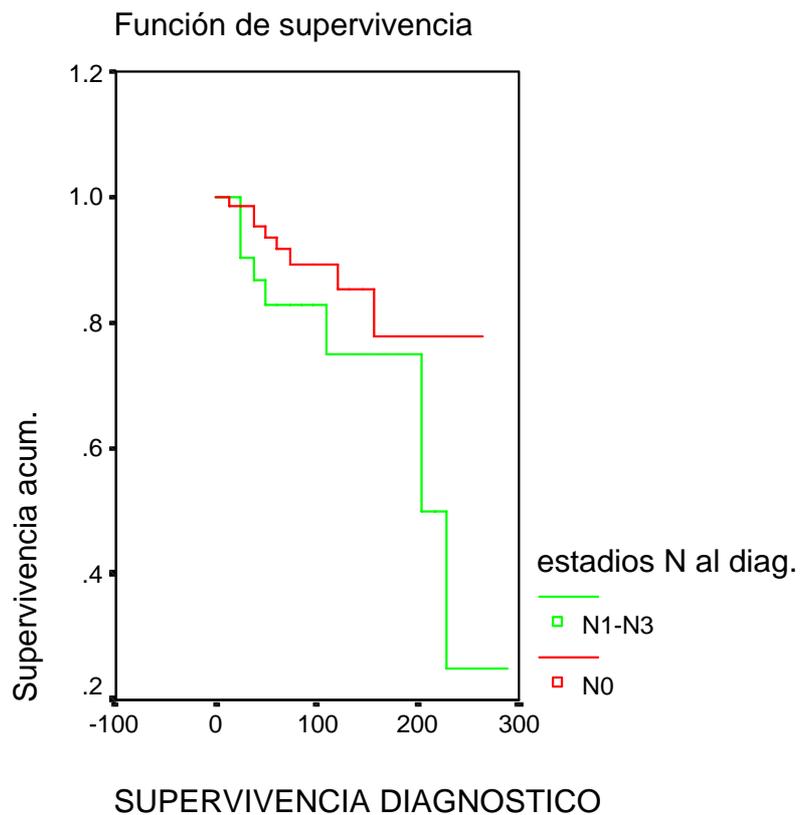
p.

Log Rank	.1455
Breslow	.1389
Tarone-Ware	.1413

Fig 7. Supervivencia para mortalidad por linfoma: análisis estratificado por estadio N al diagnóstico

Estadio N0; mediana >252 meses

Estadio N1-N3; mediana= 203,98 meses



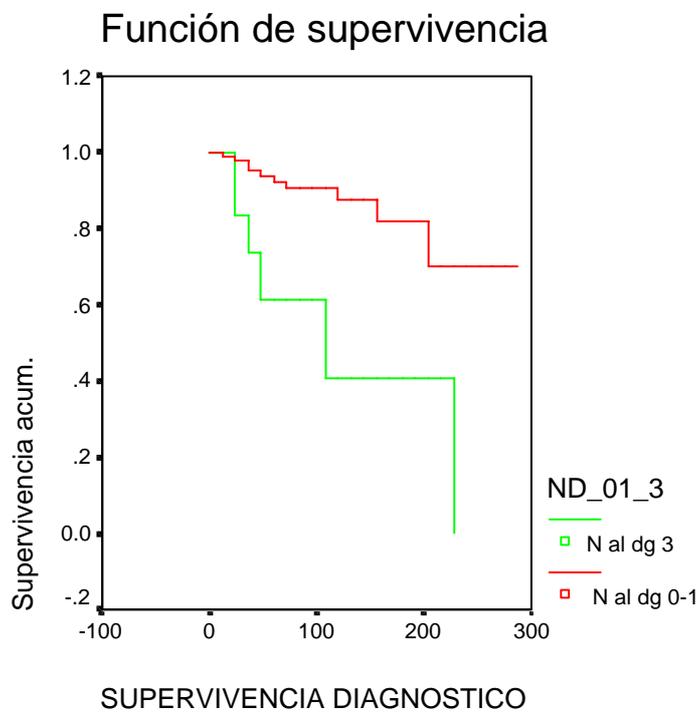
p

Log Rank	.1045
Breslow	.1702
Tarone-Ware	.1538

Fig 8. Mortalidad linfoma: análisis estratificado N0-1 vs N3

La mediana de supervivencia para N0-1 al diagnóstico es >276.00

La mediana de supervivencia para N3 al diagnóstico es 102.62



p

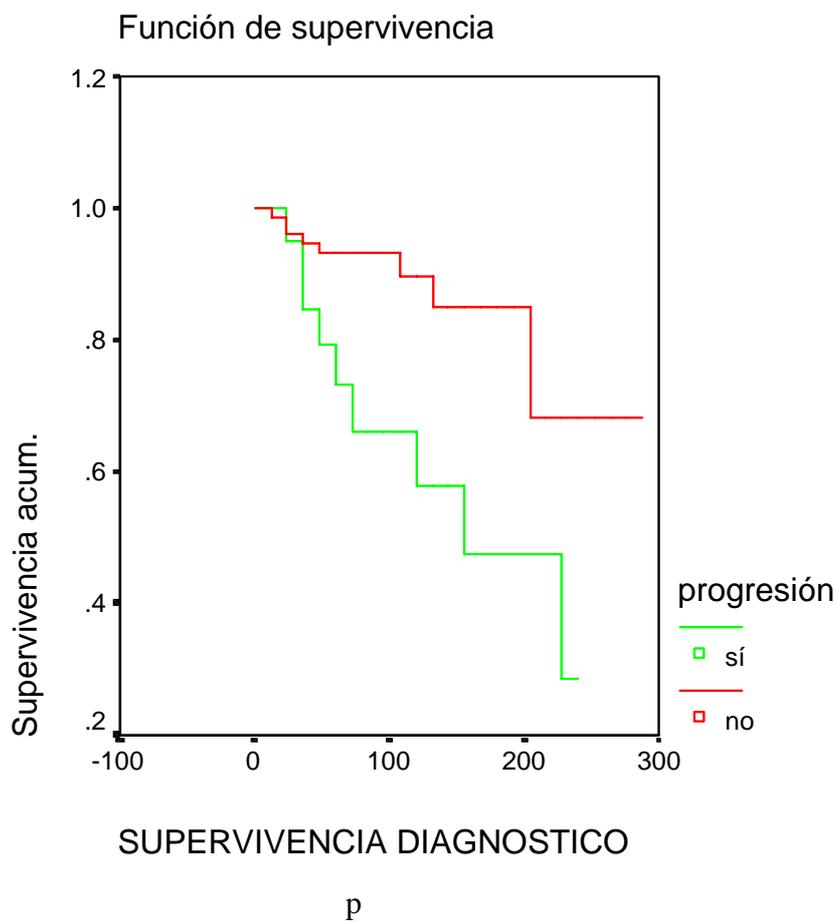
Log Rank	.0003
Breslow	.0010
Tarone-Ware	.0005

La supervivencia fue mayor en el grupo con N al diagnóstico de 0-1 frente a 3. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Fig 9. Supervivencia para mortalidad por linfoma: análisis estratificado por progresión de la enfermedad

Progresión No; mediana > 275 meses

Progresión Sí; mediana= 153 meses

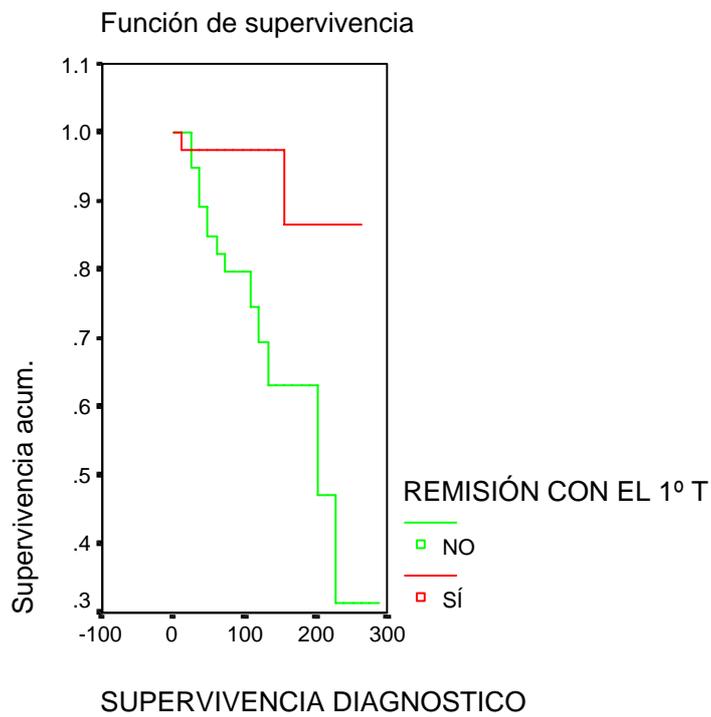


Log Rank	.0067
Breslow	.0075
Tarone-Ware	.0050

Fig 10. Supervivencia para mortalidad por linfoma: análisis estratificado por remisión al primer tratamiento

Remisión SI; mediana >252 meses

Remisión NO; mediana= 201,93 meses

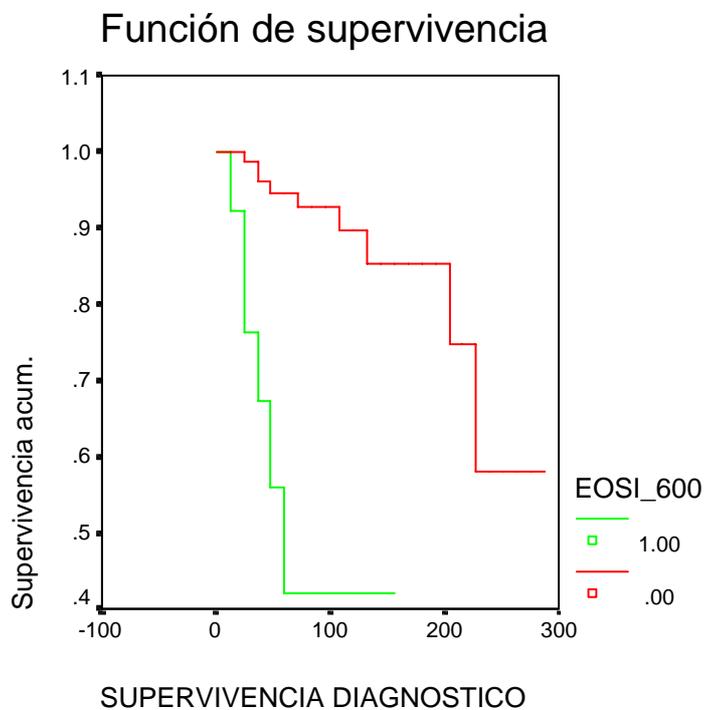


	P
Log Rank	.0036
Breslow	.0117
Tarone-Ware	.0060

Fig 11. Mortalidad linfoma: análisis estratificado según eosinofilia

La mediana de supervivencia para los pacientes con eosinofilia <600 es >276.00

La mediana de supervivencia para los pacientes con eosinofilia >600 es 53.20



p

Log Rank < 0.00001

Breslow < 0.00001

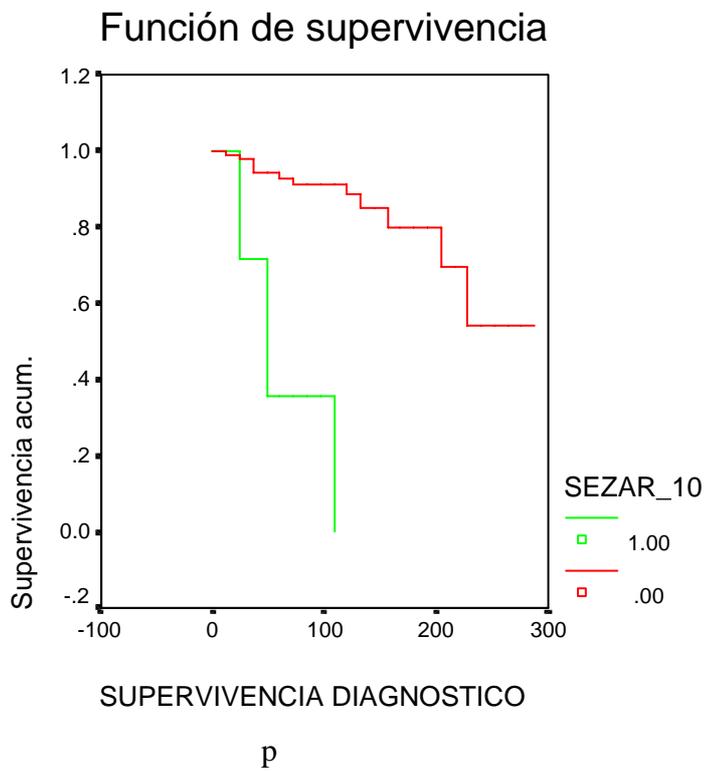
Tarone-Ware < 0.00001

La supervivencia fue mayor en el grupo con eosinofilia ≤600. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Fig 12. Mortalidad linfoma: análisis estratificado según sezaemia

La mediana de supervivencia para los pacientes con sezaemia $\leq 10\%$ es >276.00

La mediana de supervivencia para pacientes con sezaemia $>10\%$ es 43.20



Log Rank < 0.00001

Breslow < 0.00001

Tarone-Ware < 0.00001

La supervivencia fue mayor en el grupo con sezaemia $\leq 10\%$. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla XLVIII. Análisis ajustado de supervivencia por linfoma: regresión de Cox

Regresión de Cox

Variable dependiente: SUPERVIVENCIA DIAGNOSTICO

Variables estadísticamente significativas.

	B	ET	Wald	gl	P	OR
Progresión	1.622	.605	7.191	1	.007	5.065
Edad >60	1.369	.694	3.887	1	.049	3.930
Sezar >10	2.026	.667	9.231	1	.002	7.580
EOSI >600	1.797	.649	7.663	1	.006	6.030

Variables estadísticamente no significativas

	Puntuación	gl	P
Retardo comienzo-diagnóstico	.001	1	.981
RC 1° tto	2.081	1	.149
N0-1 vs N3	3.359	1	.067

Las variables asociadas a una menor supervivencia fueron: la progresión de la enfermedad (p=0,007; OR=5,06); la edad mayor a 60 (p=0,04; OR=3,9); la sezaemia mayor a 10% (p=0,002; OR=7,5); y la eosinofilia mayor de 600 (p=0,006; OR=6,03).

El retardo en el diagnóstico; la remisión al 1° tto y el estadio N (0-1 frente 3) perdieron relevancia en este análisis ajustado. Aunque el estadio N es casi significativo (p=0,06).

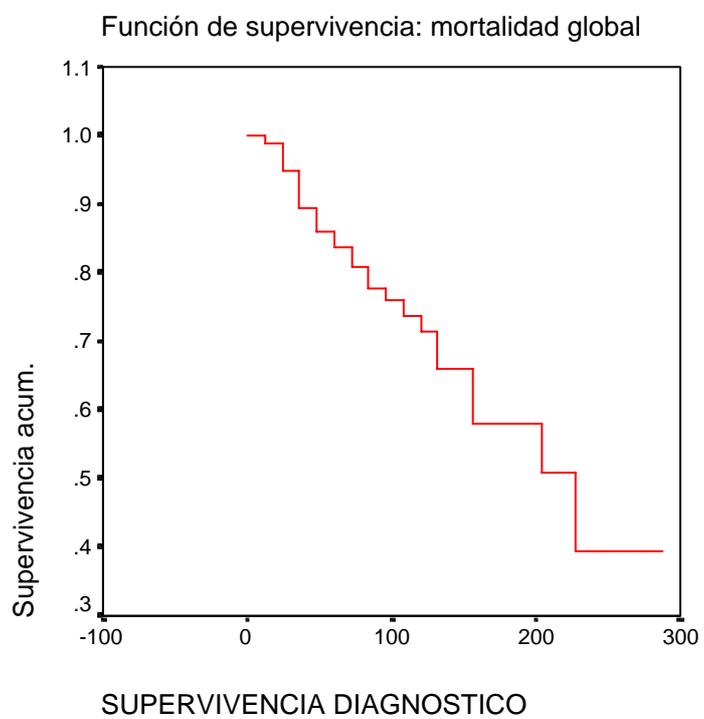
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA LA MORTALIDAD TOTAL.

El análisis realizado ha sido similar al del apartado anterior. La mediana es de 216,78 meses. Esto quiere decir que el 50% de los sujetos permanecen vivos a los 18 años de seguimiento. En la figura 13 aparece el gráfico de supervivencia para la mortalidad total.

La supervivencia desde el diagnóstico ha oscilado entre 9 meses y 23 años, pero si tenemos en cuenta el inicio de la enfermedad en base a datos clínicos la supervivencia osciló entre 13 meses y 49 años.

Posteriormente se ha repetido el análisis de supervivencia pero estratificado por algunas variables: progresión, estadio T al diagnóstico, estadio N al diagnóstico, remisión con primer tratamiento (Fig 14-16). De todas las comparaciones sólo se han encontrado diferencias relevantes de curvas de supervivencia entre los que remitieron o no al primer tratamiento (la mediana de supervivencia para los primeros es mayor de 252 meses y para los segundos de 128,58 meses). Los estadios T1-T2 tuvieron una mediana de supervivencia de 223,8 meses, mientras que T3-T4 de 195,5 meses; estas diferencias fueron casi significativas ($p=0,055$ con test de Breslow y $p=0,061$ con test de Tarone-Ware). Probablemente las diferencias encontradas en este apartado se deban a la mayor edad media (57 años) de los pacientes en estadios T3-T4 al diagnóstico, con respecto a los estadios T1-T2 (52 años)

Fig. 13. Supervivencia para la mortalidad global.

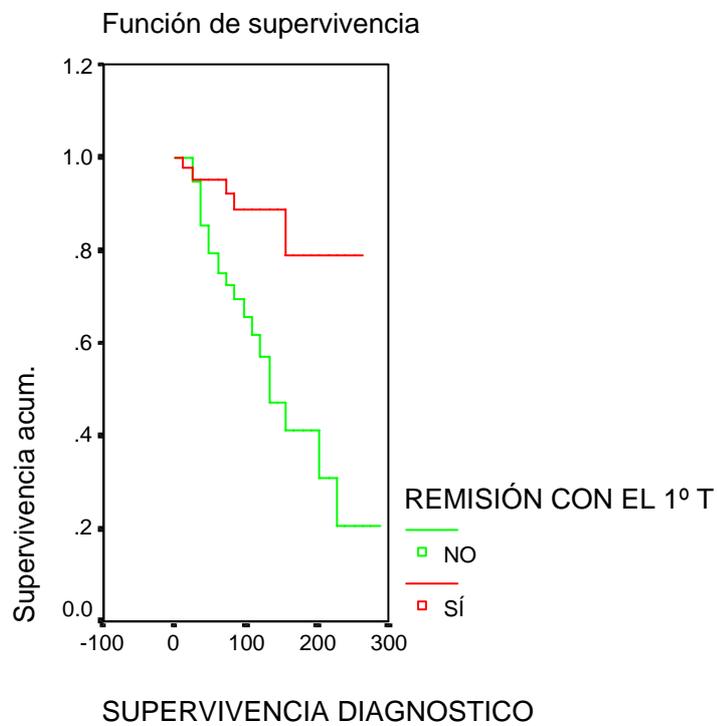


La mediana de supervivencia para la mortalidad total es de 216.78 meses

Fig 14. Supervivencia para mortalidad total: análisis estratificado por remisión al primer tratamiento

Remisión SI; mediana >252 meses

Remisión NO; mediana= 128,58 meses

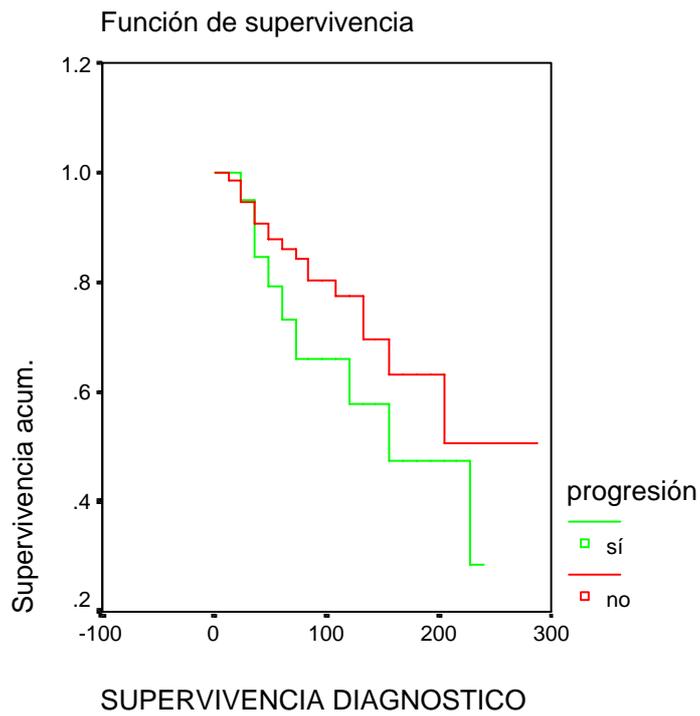


	p
Log Rank	.0013
Breslow	.0079
Tarone-Ware	.0032

Fig 15. Supervivencia para mortalidad total: análisis estratificado por progresión de la enfermedad

Progresión No; mediana > 275 meses

Progresión Sí; mediana= 153,3 meses



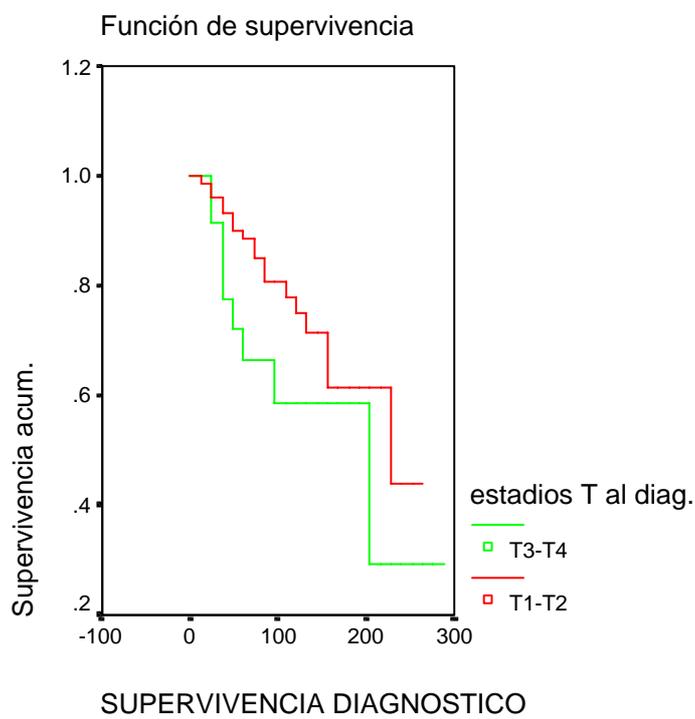
p

Log Rank	.2245
Breslow	.1809
Tarone-Ware	.1879

Fig 16. Supervivencia para mortalidad total: análisis estratificado por estadio T al diagnóstico

Estadio T1-T2; mediana =223,84 meses

Estadio T3-T4; mediana= 195,49 meses



p

Log Rank	.0851
Breslow	.0552
Tarone-Ware	.0616

DISCUSIÓN

Hay varios trabajos de seguimiento a grandes grupos con esta enfermedad, la mayoría de ellos provenientes de Estados Unidos (165, 168-171, 174, 211-214), aunque también los hay europeos (143, 215, 216). En estos trabajos se apuntan algunos factores que influyen en la supervivencia: extensión y tipo de lesión cutánea, estadio T, afectación linfática o visceral, sezaemia, edad, LDH, receptor soluble de IL-2, presencia de un clon específico en sangre periférica, grosor del infiltrado tumoral. Son menos los artículos que estudian los factores de progresión y la frecuencia de dicha progresión (143, 168-170). A pesar de todo, dichas variables pronósticas permanecen menos definidas que en otros tipos de linfomas. Por otra parte la comparación de estas series es a menudo difícil por los diferentes criterios de inclusión empleados y en ocasiones por el uso como sinónimos de MF y LCCT.

En este trabajo se han analizado las principales características clínicas, analíticas evolutivas, supervivencia y mortalidad de 100 pacientes con MF/SS diagnosticados entre 1976 y 1999. Además se han analizado múltiples variables implicadas en la progresión de la enfermedad, supervivencia, mortalidad y respuesta al tratamiento.

En todos los estudios de pacientes con MF se encuentra presente el sesgo de inclusión de otros procesos inflamatorios simuladores de MF y de la denominada parapsoriasis en placas (PP) y su diferenciación de MF en estadios precoces.

Edelson, hace ya 22 años hacía referencia a la dificultad en el diagnóstico de los LCCT (217): “La histopatología de los LCCT continúa siendo un campo difícil y problemático en el cual los expertos pueden tener profundas diferencias... Esto puede ser poco grato para los puristas y más o menos molesto para los científicos, pero refleja la realidad y no cambiará hasta que se encuentre un marcador definitivo para la enfermedad”. Hoy en día todavía no se ha encontrado dicho marcador y continua la problemática en el diagnóstico, tanto clínico como histológico, en ocasiones con variabilidad entre diversos dermatólogos/dermatopatólogos e incluso con variabilidad dentro de un mismo especialista al reevaluar la histología (218, 219).

Más problemas existen en la diferenciación de la MF precoz de la PP; el término hace referencia a pacientes con manchas o placas eritematosas, anaranjadas o amarillentas, con más o menos atrofia, apenas infiltradas pero sin hallazgos histológicos de MF. No obstante, y según los artículos que se consulten la histología es variable y en ocasiones difícil de distinguir de una MF (220). La controversia más reciente la protagonizan Ackerman y Burg (159-161), el primero considerando las PP (tanto en grandes como en pequeñas placas) como presentaciones clínicas de MF, y el segundo considerándola una entidad clinicopatológica definida, distinta de la MF, pero relacionada con ella en el sentido de que puede tratarse de un LCCT abortivo dentro del proceso multifactorial y en diversos pasos de la carcinogénesis. Para Ackerman las PP no pueden progresar a MF porque ya lo son, mientras que Burg distingue entre PP en pequeñas placas que nunca progresan a MF y PP en grandes placas que pueden ser estadios precoces de MF. Para algunos autores el problema fundamental sería diferenciar la PP de una MF precoz que simula PP, para ello es fundamental la correlación clinicopatológica. Los estudios de clonalidad no permiten una distinción clara entre MF precoz y PP en grandes placas (ambos pueden reordenar en piel y sangre periférica) (162-164). La histología y el aspecto clínico en esta fase, en múltiples ocasiones tampoco, por lo que la evolución a largo plazo en algunos pacientes sería la única manera de saber –a posteriori- qué pacientes progresan, pero esta técnica es poco aceptable. Así pues algunos autores ponen en duda la utilidad del término PP y la cuestión realmente importante para ellos, sería si es verdaderamente o no una MF (143). Lambert en 1981, ya planteaba la problemática de si las PP son entidades separadas o se tratan de estadios iniciales de MF; para él las diferencias de opinión no deberían conducir a confusión o dificultades en la comunicación entre dermatólogos con diferente punto de vista si se entiende de lo que se está hablando (220). Esto continua siendo vigente hoy día, no obstante, el tener una u otra opinión conlleva repercusiones biológicas y pronósticas, por lo que será necesario buscar nuevos modos de definir a priori criterios diagnósticos y qué pacientes con la denominada PP tienen riesgo de progresión a MF.

Nosotros, teniendo en cuenta los posibles sesgos anteriormente comentados hemos incluido pacientes con clínica sugerente de MF en los que hay correlación clinicopatológica, con los criterios histológicos expuestos en material y métodos, y revisadas todas las histologías por un mismo patólogo durante la realización del estudio. Consideramos esta correlación clinicopatológica crucial en el diagnóstico de estos

procesos, de hecho se excluyeron 12 casos dudosos de los 112 pacientes diagnosticados como MF inicialmente.

En nuestra serie la relación hombre/mujer fue 1,44. Esto supone un ligero predominio de los hombres, al igual que en otros trabajos, oscilando entre 1,3-2,2/1 (47, 126, 170, 171). La edad media de comienzo (48 años) y de diagnóstico (54) es congruente con otros estudios. Es destacable un mayor porcentaje (8%) de pacientes jóvenes (<20 años). El comienzo de la MF antes de los 20 años oscila entre 0,5% al 2,3% según las series. De estos 8 pacientes 5 están en el momento actual en remisión completa y 3 viven con enfermedad limitada (IA) después de un tiempo de evolución entre 5 y 49 años (media 18,65). Quaglino y cols, revisan la literatura y aportan 7 nuevos casos, apuntando que en las MF de comienzo en una edad temprana no existen diferencias estadísticamente significativas en con respecto al comienzo en edad adulta (129).

Llama la atención la reducción del tiempo comienzo-diagnóstico Se ha pasado de una media de 8 años antes de 1990 a 1,2 en la actualidad, diagnosticándose entre 4,8 y 8,8 años antes. A pesar de realizarse un diagnóstico más temprano no ha disminuido la edad media al diagnóstico: 53,3 años antes de 1990 y 55 posterior a 1990. Sí que se ha producido un mayor diagnóstico de pacientes en estadio IA (15% antes de 1990 frente a 25% posterior a esa fecha) y un menor diagnóstico de estadios IVA (10% frente a 15%); sin embargo esas cifras no son estadísticamente significativas ($p=0,157$). El número de pacientes diagnosticados es considerablemente mayor en la última década que en años anteriores (76/100 pacientes han sido diagnosticados a partir de 1989, posiblemente hayan influido errores en el registro de algunos pacientes a finales de los 70). No obstante no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad según la fecha de diagnóstico. Esto es lógico si tenemos en cuenta que a pesar de la disminución del tiempo comienzo-diagnóstico no ha disminuido la edad media al diagnóstico, ni se diagnostica de forma estadísticamente significativa en estadios más precoces; estos hechos han sido apuntados también por algunos autores. Además hay que tener en cuenta que a pesar de los avances terapéuticos todavía no disponemos de un tratamiento curativo para esta enfermedad.

En algunos trabajos se ha reflejado un aumento de la incidencia de esta enfermedad (125, 221). En nuestros casos se ha producido un aumento del número de pacientes

hasta 1989, manteniéndose posteriormente más o menos constante (tabla IX); esta tendencia es la misma que la mostrada en dos recientes trabajos (126, 127). Esto, y el hecho apuntado anteriormente de una menor demora diagnóstica puede deberse a un mayor conocimiento de la enfermedad, una mejor definición de los criterios diagnósticos, un mejor acceso a los sistemas de salud y un registro y seguimiento de estos pacientes más adecuado. También ha influido notablemente, sobre todo en las series americanas, la aparición a finales de los 70 de artículos delineando los criterios patológicos de las MF en estadios precoces, incluyendo muchas de las anteriormente denominadas PP (222).

Como en otras series (143, 170, 171), la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico tenían únicamente afectación cutánea (67%). A este porcentaje podría sumársele un 20% con adenopatías palpables, lo que nos dejaría que sólo el 13% tenían afectación ganglionar o visceral en el momento del diagnóstico.

Se ha descrito en la literatura asociación de la MF con otros procesos linfoproliferativos (223-225). De ellos el más frecuente es la PL. En nuestra serie se ha encontrado un porcentaje de asociación (10%) superior al de otros trabajos, como el 2,6% del grupo de Willemze (143). No obstante la mayoría de los estudios hablan del porcentaje de PL que se asocian con MF, pero no al contrario, es decir de una serie de MF cuantos tienen asociadas PL. En nuestro trabajo todos los pacientes se encuentran vivos en el momento de cerrarse el estudio, con una supervivencia media superior a 110 meses desde el momento del diagnóstico de MF y de 222 meses desde el inicio de la enfermedad. Estas cifras de mortalidad y supervivencia son consistentes con otros trabajos en los que tal asociación tiene un excelente pronóstico (143, 224, 225).

Además 3 pacientes se asociaron a otros procesos linfoproliferativos (enfermedad de Hodgkin, linfoma anaplásico cerebral y paraproteinemia IgG kappa).

Aunque hay numerosos artículos con casos aislados, son pocas las series en las que se publican asociaciones de diversas neoplasias con MF/SS (226-228). En ellas se encuentra un aumento del cáncer cutáneo no melanoma, apuntando algunos autores la posible influencia de terapéuticas como PUVA, BCNU/mostazas nitrogenadas tópicas y radioterapia con baño de electrones (226, 227). Scarisbrick y cols encuentran en una serie de pacientes con SS una incidencia de carcinomas espinocelulares cutáneos de 1657×10^5 personas-año, lo que es 42 veces superior a su población de control (228), no

encontrando relación con el tipo de tratamiento empleado por lo que concluyen que un factor importante es la inmunosupresión causada por la propia enfermedad. Encuentran además un porcentaje de neoplasias internas en su serie del 12%, también superior al de la población general.

Un 7% de los pacientes de nuestra serie se han asociado a neoplasias viscerales. Dos de estos pacientes han fallecido como consecuencia de dichas neoplasias (carcinoma de próstata y carcinoma epidermoide pulmonar). Además en un 7% se han detectado neoplasias cutáneas (5 pacientes con 7 epitelomas basocelulares, 2 pacientes con 7 carcinomas epidermoides de piel y 1 paciente con 1 carcinoma epidermoide de labio) tras el diagnóstico de MF.

Si a estas 7 neoplasias viscerales les sumamos las neoplasias linfoides (para así tener los mismos criterios que otros registros) obtenemos una incidencia para segunda neoplasia de 1360×10^5 personas-año en nuestra serie. Esto es unas 3 veces superior a las tasas de incidencia en España, que son en torno a 450,62 por 10^5 en hombres y $352,09 \times 10^5$ en mujeres (229). La incidencia de cáncer cutáneo no melanoma fue de 680 por 10^5 persona año para el epiteloma basocelular y 408 por 10^5 para carcinoma espinocelular, esto es difícil de comparar por la ausencia de series en España, pero es superior a la incidencia de 39 por 10^5 personas años (para carcinoma espinocelular) en un estudio realizado en Inglaterra para personas entre 65-70 años (228), aunque estas cifras son muy variables de unos países a otros. En cualquier caso, como en la literatura, en nuestra serie parece haber un incremento de neoplasias cutáneas y viscerales en los pacientes con MF/SS con respecto a la población general.

Los tratamientos iniciales más utilizados han sido aquellos que van dirigidos directamente contra el lugar en el que asienta la enfermedad, es decir la piel: corticoides tópicos, PUVA, BCNU/mecloretamina tópica... Además en cierto número de pacientes se han utilizado modificadores de la respuesta inmune como el interferón en monoterapia o en combinación. Tratamientos más agresivos como radioterapia y mono o poliquimioterapia se han reservado para no respuestas a los tratamientos anteriores o estadios avanzados. Esta aproximación terapéutica es la propugnada hoy en día por la mayoría de los autores.

Con estos tratamientos se ha conseguido una RC del 41%. De ellos más de la mitad (23 pacientes) han conseguido RC duraderas (más de 2 años), lo cual es superior a otras series europeas (143). Además si añadimos las RC duraderas con otros tratamientos, estas se

elevan a la tercera parte del total de los pacientes. De las RC duraderas con el primer tratamiento un 36,6% (15 pacientes) han sido superiores a 5 años; de ellos sólo 2 han recidivado posteriormente y se encuentran en el momento actual vivos pero con enfermedad, sin haber fallecido ninguno de ellos. Además hay 4 pacientes con RC tras el primer tratamiento superiores a los 10 años, lo que en la práctica puede significar “curas potenciales”.

En nuestro estudio, han respondido de forma significativamente superior los pacientes con menor estadio T al diagnóstico y con menor estadio N y los pacientes diagnosticados en estadio IA. No influyen en una mejor respuesta la edad, sexo y retraso en el diagnóstico. Además la RC al primer tratamiento ha demostrado ser una variable independiente predictora de progresión.

La no RC al primer tratamiento fue una variable predictora de mortalidad por linfoma, en el análisis univariante, fallecieron el 28% de los pacientes que no respondieron al primer tratamiento frente al 5,4% de los que si respondieron ($p=0,006$). Esta significación estadística se perdió en el estudio ajustado (multivariante), sin embargo estas cifras tienen significación biológica. Esto se comprueba en que tanto en el análisis de supervivencia para mortalidad global y por linfoma volvió a ser una variable significativa en el análisis univariante (sobrevivieron menos los que no respondieron al primer tratamiento). Además, el hecho de que respondan mejor los estadios precoces y de que progresen más los que no responden nos hace pensar que con un mayor número de pacientes y años de seguimiento podría comportarse como una variable pronóstica independiente.

No se han comparado la eficacia e influencia de los distintos tipos de tratamiento en la MF debido al número elevado de tratamientos empleados y porque es posible que el grado de afectación de la enfermedad haya influido en el tratamiento elegido. Además y aunque la selección de un determinado tratamiento se basa primariamente en el estadio de la enfermedad influyen otros factores como la accesibilidad a las diversas opciones terapéuticas, la edad del paciente y otros problemas médicos y sociales. No obstante son varios los artículos que aunque encuentran mayores tasas de RC y de tiempo libre de enfermedad con tratamientos agresivos no encuentran diferencias significativas en cuanto a la mortalidad final (169, 179, 230).

Clásicamente los libros de texto de dermatología definen la MF como un linfoma que progresa en su evolución a fases más avanzadas, pasando de manchas a placas infiltradas y posteriormente tumores. Aunque diversos trabajos analizan la supervivencia y factores de riesgo de la MF/SS, son pocos los estudios que analizan la progresión y sus factores asociados. Estos trabajos coinciden en señalar que la mayor parte de pacientes con MF, al menos en estadios precoces, no progresan a estadios más avanzados (143, 165). La progresión en nuestros pacientes (20%) es similar a la de estas series. El factor predictivo más importante de progresión fue la no RC al primer tratamiento, el cual fue una variable independiente en 4 modelos de regresión logística distintos. El único otro factor que se asoció a progresión fueron lesiones en mancha-placa (T1-T2) frente a eritrodermia-tumores (T3-T4), esto es lógico puesto que estos últimos son estadios más avanzados y tienen menos camino para progresar. En otros trabajos se considera mortalidad por linfoma como progresión, con lo que se obtiene índices de progresión mayores en los estadios más avanzados (143, 169). Nosotros sólo hemos incluido como progresión aquellos que progresan a un estadio mayor y hemos analizado la mortalidad por linfoma de forma independiente. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas un 27% de los pacientes T2 progresaron a un estadio mayor frente a un 17,4% de los pacientes T1, esto mismo sucede en otros trabajos, aunque con significación estadística. No se asociaron a mayor progresión estadio N, edad, sexo o retardo en el diagnóstico. Como se discute más adelante la progresión neoplásica fue un factor pronóstico independiente de mortalidad por linfoma.

Casi 2/3 pacientes se encuentran vivos después de un tiempo acumulado de seguimiento de 735 años, la mitad de ellos libres de enfermedad y la otra mitad con MF. Un 17% de los pacientes han fallecido específicamente de linfoma, el resto de los fallecimientos (11%) han sido por causas diversas: 3 de causa desconocida, 2 carcinomas viscerales, 2 patología pulmonar, 1 infarto miocardio, 1 isquemia mesentérica, 1 coma hiperglucémico y 1 accidente tráfico.

La mortalidad por linfoma en el grupo T1 al diagnóstico fue de 5%, mientras que para T2 fue de 20,8%. Sin embargo estas diferencias no fueron significativas. Esto mismo sucede en varios estudios, donde la mortalidad porcentualmente es superior en pacientes con estadio IB frente a IA, pero no siempre con significación estadística (143, 171). Sin embargo en otras series si que encuentran mayor mortalidad en pacientes T2 vs T1 (169,

170), en estos dos trabajos además se compara la mortalidad con la de la población general, encontrando que no hay diferencias significativas con los pacientes T1. Además Zackheim (170) compara la mortalidad en pacientes T2 subdividiéndola en manchas, con mortalidad similar a T1, y placas, con una mortalidad estadísticamente superior. Es posible que eso se deba a la profundidad del infiltrado, lo cual es acorde con los hallazgos de la serie de Marti y cols (215). Estos hallazgos han llevado a proponer una nueva clasificación, subdividiendo el estadio T2 en manchas y placas (231). Sorprendentemente y al contrario que la mayoría de los trabajos la mortalidad por linfoma para el grupo T1 frente a T2-4 tampoco mostró diferencias significativas ($p=0,09$), posiblemente arrastrado por la difícilmente explicable escasa mortalidad en los estadios IIB y III de nuestra serie.

No hubo diferencias en mortalidad entre los pacientes sin adenopatías frente a los que sólo tenían adenopatías palpables, sin embargo si las hubo cuando se comparaban los anteriores con adenopatías afectadas histológicamente ($p=0,002$). Es muy controvertido el papel pronóstico de las adenopatías palpables (sin afectación histológica) como factores predictivos de mortalidad o supervivencia; en nuestro estudio como en muchas publicaciones (169,174) no hay diferencias en la supervivencia a largo plazo. No obstante en un reciente trabajo, el grupo de Willemze (143) encuentra peor pronóstico en los pacientes con adenopatías palpables con respecto a estadios IA-IB. En cualquier caso, la detección de adenopatías debería seguirse de su correspondiente estudio histológico siempre que fuera posible pues hay concordancia en todos los trabajos de su papel predictivo como marcador de mal pronóstico cuando están afectadas histológicamente.

Analizando el estadio TN (M no se analiza debido a que sólo hay 2 casos al diagnóstico) el estadio con mayor mortalidad por linfoma fue el IVA (66,6%) lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0,001$). Llama la atención que no fallezca ningún paciente en estadio IIB, posiblemente debido al bajo número de casos, aunque hay trabajos en los que los estadios tumorales sin afectación de adenopatías (como nuestros casos) tienen una supervivencia a los 5 años del 70-80% (143, 168, 170).

El análisis univariante mostró asociación a la mortalidad con la progresión de la MF ($p<0,001$), falta de remisión al primer tratamiento ($p=0,006$), retardo comienzo-

diagnóstico ($p=0,03$), eosinofilia >600 ($p=0,009$), sezaemia $>10\%$ ($p=0,0007$), B2 microglobulina $> 2,4$ ($p=0,011$), CD7- $>20\%$ ($P=0,001$) y LDH >300 ($p=0,004$). Sin embargo en el análisis multivariante sólo se mantuvieron como variables pronósticas independientes la progresión de la enfermedad, la edad mayor a 60, el estadio N al diagnóstico (comparando N3 con N0-1) y la eosinofilia >600 .

Con respecto a las pruebas de laboratorio, en la literatura se ha apuntado como factor de mal pronóstico las cifras elevadas de LDH (171, 215), Beta-2 microglobulina (171), y receptor soluble de IL2 (87), todos ellos probablemente indican un aumento de la masa tumoral en sangre periférica, de ahí su posible influencia en la evolución del proceso. En nuestro trabajo no se mostró asociación con las cifras de CD25 pero si en el estudio univariante con LDH y beta-2-microglobulina, sin embargo esa asociación se perdió en el estudio multivariante.

Las células de Sezary con frecuencia expresan el fenotipo CD4+CD7-, a pesar de que pueden encontrarse en otros procesos inflamatorios e incluso en piel sana, el incremento de dichas células en sangre periférica, detectadas por citometria de flujo aumenta con el estadio, sobre todo en estadio III. Se ha comunicado un peor pronóstico en los pacientes con incremento de células CD7- en sangre periférica, probablemente esto sea el reflejo de un aumento de masa tumoral y de una mayor sezaemia, las cuales influyen negativamente en el pronóstico. En nuestros pacientes, de forma congruente con otros trabajos de la literatura fue un factor pronóstico negativo, asociado a una mayor mortalidad en el estudio univariante (estudio multivariante no realizado).

Hemos encontrado estudios de eosinofilia cutánea (en las lesiones de MF) en las que esta no influye de forma negativa (215). Por otra parte sólo hemos encontrado una referencia en la literatura en la que se implica como factor pronóstico negativo la eosinofilia en sangre periférica (232). Se ha comunicado un perfil de linfocitos Th2 en SS y en fases avanzadas de MF (94, 100); el patrón de citoquinas producido en estas fases podría explicar el aumento de eosinófilos y de ahí su valor como marcador de mal pronóstico, puesto que la respuesta antitumoral es considerada óptima en el contexto citoquímico Th1. No obstante serán necesarios más estudios para confirmarlo.

El análisis de supervivencia para la mortalidad por linfoma mostró, como es lógico las mismas variables significativas descritas en el apartado anterior con excepción de la sezaemia >10% que se comportó como variable independiente de menor supervivencia en el estudio multivariante mientras que en el análisis de la mortalidad sólo mostró asociación estadística en el estudio univariante. Este peor pronóstico en pacientes con linfocitos atípicos circulantes ya ha sido comunicado por diversos autores, además según algunos es predictivo de afectación ganglionar y visceral (168, 174, 228). Sigue creando controversia que porcentaje o cuantas células de Sézary son necesarias para definir el SS o influir en el pronóstico de los LCCT, puesto que pueden encontrarse en estadios muy iniciales de MF e incluso en pacientes con dermatosis benignas. El Instituto Nacional de Cáncer Americano (NCI) usa el criterio de más de un 5% (157); no obstante muchos centros suben ese porcentaje a 10 e incluso 20% no habiendo criterios unánimes. Nosotros hemos elegido de forma arbitraria un porcentaje del 10%.

En nuestros pacientes las supervivencias fueron prolongadas, siguiendo más del 50% de los pacientes vivos a los 23 años de evolución si tenemos en cuenta la mortalidad por linfoma, mientras que el 50% han fallecido a los 18 años si tenemos en cuenta la mortalidad global. Estas supervivencias han oscilado entre 9 meses y 23 años desde el momento del diagnóstico y entre 13 meses y 49 años si tenemos en cuenta el comienzo de la enfermedad en base a datos clínicos. En el momento actual 61 pacientes han vivido 10 o más años desde el inicio de la enfermedad, de ellos 48 siguen vivos, 22 con ausencia de enfermedad (datos no mostrados). De los fallecidos 8 han sido por linfoma y 5 por otras causas.

Con el reordenamiento genético se ha realizado sólo estadística descriptiva debido a la complejidad de la variable y los numerosos sesgos: en numerosos pacientes se ha determinado en varias ocasiones, en distintos momentos de su enfermedad, en ocasiones con dos técnicas distintas (PCR y SB) con diferente sensibilidad y en ocasiones en diversos tipos de lesión cutánea (placa y tumor).

Hay tres aspectos en este punto que merece la pena comentar. En primer lugar la sensibilidad del reordenamiento por PCR fue algo superior respecto a SB: 56% de las determinaciones frente a 49% en piel y 36% frente a 31% en sangre periférica. En segundo lugar reordenaron más las lesiones tumorales que las placas y reordenaron más

los estadios TN más avanzados, tanto en piel como en sangre periférica. En tercer lugar reordenaron en mayor porcentaje tanto los pacientes que progresaron como los que fallecieron por linfoma. Debido a los problemas mencionados no sabemos la significación de estos datos mediante un análisis multivariante, no obstante parece que el reordenamiento positivo (en piel y sangre) puede ser una variable pronóstica en progresión y mortalidad por linfoma. Esto es congruente con un reciente trabajo que demuestra que la presencia de un clon en sangre periférica es un marcador pronóstico independiente (206). Además Delfau-Larue y cols demostraron que la detección de un clon en piel era un factor predictor de respuesta al tratamiento, de tal modo que la posibilidad de obtener remisión completa en un paciente era mayor si no se detectaba ningún clon (196). Por último, un reciente trabajo muestra que el status PCR positivo o negativo (es decir, clonal o no) permanece constante en la gran mayoría de los casos tanto en lesiones tomadas el mismo día como en muestras tomadas a lo largo del curso de la enfermedad (35). En nuestro estudio esto no sucede habiendo numerosos pacientes con reordenamientos positivos y negativos a lo largo de la evolución, tanto por PCR (40%) como por SB (33%). No obstante son necesarios nuevos estudios para corroborar lo anterior.

CONCLUSIONES.

1. La edad/sexo de nuestros pacientes coinciden, en general, con las publicadas en la literatura. Hay un porcentaje mayor de pacientes con inicio de la MF antes de los 20 años (8%) lo cual no supuso un peor pronóstico.
2. La mayoría de los pacientes (67%) tenían únicamente afectación cutánea en el momento del diagnóstico, un 12% tenían adenopatías palpables y un 13% afectación visceral o ganglionar.
3. Un 10% de los casos se ha asociado a PL, con una evolución favorable. Además hay una asociación con neoplasias viscerales y cáncer cutáneo no-melanoma superior a la población general.
4. Se ha producido un aumento del número de pacientes diagnosticados hasta la última década, manteniéndose posteriormente más o menos constante. El tiempo medio transcurrido entre comienzo de la enfermedad y diagnóstico se ha reducido sensiblemente en esta última década.
5. Ni el tiempo comienzo-diagnóstico ni la fecha de diagnóstico influyen en la respuesta al tratamiento, progresión o mortalidad por linfoma.
6. Responden mejor al tratamiento inicial los pacientes con menor estadio T y con menor estadio N y los pacientes en estadio IA.
7. La no RC al primer tratamiento fue una variable predictora de mortalidad por linfoma en el estudio univariante, pero perdió su asociación en el multivariante. Además fue una variable independiente predictora de progresión..
8. Un 17% de los pacientes han fallecido específicamente por linfoma, mientras que un 11% ha fallecido por otras causas. Casi 2/3 de pacientes están vivos tras un tiempo medio de seguimiento de 8 años.

9. La densidad de incidencia para la mortalidad por linfoma es 0.023 casos por años⁻¹ y para la mortalidad total 0,038 casos por año⁻¹. La mediana de supervivencia para la mortalidad por linfoma todavía no se ha alcanzado a los 276 meses.

10. En el estudio univariante marcadores de mal pronóstico de mortalidad por linfoma fueron la no RC al primer tratamiento, progresión a un estadio TNM mayor, adenopatías afectadas histológicamente, estadio IVA, edad >60 años, sezaemia >10%, eosinofilia >600, Beta-2-microglobulina >2,4 y LDH >600.

11. Se mantuvieron como variables independientes marcadoras de mortalidad por linfoma en el estudio multivariante la progresión de la enfermedad, presencia de adenopatías afectadas histológicamente, eosinofilia >600 y edad >60 años.

12. Una cifra superior al 20% de los linfocitos circulantes CD7 negativos se asocia a mayor mortalidad por linfoma (estudio multivariante no realizado).

13. La presencia de reordenamiento genético positivo en piel o sangre periférica puede constituir también un marcador de mal pronóstico en supervivencia y progresión.

14. Las variables asociadas a una menor supervivencia para la mortalidad por linfoma en el estudio univariable fueron: la no RC al primer tratamiento, progresión neoplásica, adenopatías afectadas histológicamente, sezaemia >10% y eosinofilia >600.

15. Las variables asociadas a una menor supervivencia (considerando el linfoma como evento mortal final) en el estudio multivariable fueron: la progresión de la enfermedad, la edad mayor a 60, la sezaemia mayor a 10% y la eosinofilia mayor de 600. El estadio N(0-1 frente 3) fue casi significativo (p=0,055).

BIBLIOGRAFIA

1. Alibert JLM. Tableau de Pian Fongoide: Description des maladies de la peau observée a l'hopital St. Lous. Exposition des meilleures methods suivies pour leur traitement. Paris, France. Barrior L'Aine et files. 1806; 157.
2. Slater DN. Cutaneous lymphoproliferative disorders: an assessment of recent investigative techniques. *Br J Dermatol* 1991; 124:309-323.
3. Crocker J. Morphometric and related quantitative techniques in the study of lymphoid neoplasms. *J Pathol* 1984; 143:69-80.
4. Payne CM, Nagle RB, Lynch PJ. Quantitative electron microscopy in the diagnosis of mycosis fungoides: a simple analysis of lymphocytic nuclear convolutions. *Arch Dermatol* 1984; 120:63-75.
5. Hagedoorn M, Kiefer G. DNA content of mycosis fungoides cells. *Arch Dermatol Res* 1977; 258:127-134.
6. Bunn PA, Whang-Peng J, Carney DN, Schlam ML, Knutsen T, Gazdar AF. DNA content analysis by flow cytometry and cytogenetic analysis of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Clin Invest* 1980; 65:1440-1448.
7. Berger CJ. Cutaneous T-cell lymphoma neoplasm of T-cell with helper activity. *Blood* 1979; 53:642-651.
8. van Vloten WA, Pet EA, Geraedts JPM. Chromosome Studies in mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1980; 102:507-513.
9. Whang Peng J, Lutzner MA, Edelson R, Knutsen T. Cytogenetic studies and clinical implications in patients with Sézary syndrome. *Cancer* 1976; 38:861-867.
10. Tosca AD, Warelzidis AG, Economidou J, Stratigos JD. Mycosis fungoides: evaluation of immunohistochemical criteria for early diagnosis of the disease and differentiation between stages. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:40-52.
11. Davey MP, Waldmann TA. Clonality and lymphoproliferative lesions. *N Engl. J Med* 1986; 315:509-511.
12. Liebman RD, Anderson B, McCarthy KP, Chow JW. The polymerase chain reaction in the diagnosis of early mycosis fungoides. *J Pathol* 1997; 182:282-287.
13. Hauschild A, Sterry W. Formalin-resistant leukocyte surface antigens in the diagnosis of cutaneous malignant lymphomas. *Am J Pathol* 1989; 135:177-184.
14. Bachelez H. The clinical use of molecular analysis of clonality in cutaneous lymphocytic infiltrates. *Arch Dermatol* 1999; 135:200-202.

15. Pujol RM. Estudio inmunofenotípico y análisis genotípico en los linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary), pseudolinfomas cutáneos T y erupciones cutáneas potencialmente prelinfomatosas. Tesis Doctoral 1992.
16. Waldmann TA. Organization of the human immune system. *Dermatol Clinics* 1990; 8:593-607.
17. Casado Olea JA. Aspectos básicos de inmunodermatología. Técnicas experimentales. En: Vázquez Doval FJ, Quintanilla E, eds. *Fisiopatología de las enfermedades cutáneas*. Barcelona: Editorial MCR 1996: 21-50.
18. Romagnani S. Human Th1 and Th2 subsets: doubt no more. *Immunol Today* 1991; 12:256-257.
19. Beverly PCL. Functional analysis of human T cells subsets defined by CD45 isoform expression. *Semin Immunol* 1992; 4:35-41.
20. MacKay CR, Marston WL, Dudler L. Native and memory T cells show distinct pathways of lymphocyte recirculation. *J Exp Med* 1990; 145:3247-3255.
21. Volkenandt M, Wienecke R, Tiemann M. Detection of monoclonal lymphoid cell populations by polymerase chain reaction technology. *Dermatol Clin* 1994; 12:341-349
22. Terhume MH; Cooper KD. The rearrangement and T cell lymphomas. *Arch Dermatol* 1993; 129:1481-1490.
23. Bazin PAE, ed. *Leçons sur le traitement des maladies chroniques*. Paris: Adrian dela Haye. 1870; 425.
24. Iglesias Díez L, Zarco Olivo C, Ortiz Romero PL. Linfomas cutáneos. En: Iglesias Díez L, ed. *Dermatología Geriátrica*. Madrid: Grupo Aula Médica 1997: 323-365.
25. Sézary A, Bouvrain Y. Erythrodermic avec des cellules monstrueuses dans derme et dans san circulant. *Bull Soc Franc Derm Syph* 1938; 45:254.
26. Lutzner TL, Jordan HW. The ultrastructure of an abnormal cell in Sézary syndrome. *Blood* 1968; 31:719-726.
27. Clendening WE, Brecher G, Scott EJ. Mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1969; 89:785.
28. Edelson RL, Smith RW, Frank MM y cols. Identification of subpopulation of mononuclear cells in cutaneous infiltrate. *J Invest Dermatol* 1973; 61:82-89.
29. Edelson TL, Kirkpatrick CH, Shevach EM y cols. Preferential cutaneous infiltration by neoplastic thymus derived lymphocytes morphological and functional study. *Ann Intern Med* 1974; 80:865-872.

30. Slater DN. Review of investigative diagnostic techniques of cutaneous lymphomas. *Semin Dermatol* 1994; 13:166-171.
31. Dosaka N, Tanaka T, Fujita M, Miyachi Y, Horio T, Imamura S. Southern-blot analysis of clonal rearrangement of T-cell receptor in plaque lesion of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1989; 93:626-629.
32. Wood GS, Haeffner A, Dummer R, Crooks C. Molecular biology: techniques for the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1994; 231-241.
33. Whittaker SJ, Smith NP, Russell-Jones R, Luzzato L. Analysis of beta, gamma and delta TCR genes in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Cancer* 1991; 68:1572-1582.
34. Weiss LM; Wood GS, Hu E, Abel EA, Hoppe RT, Sklar J. Detection of clonal T-cell receptor gene rearrangements in the peripheral blood of patients with Mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 1989; 92:601-604.
35. Delfau-Larue MH, Petrella T, Lahet C y cols. Value of clonality studies of cutaneous T lymphocytes in the diagnosis and follow-up of patients with mycosis fungoides. *J Pathol* 1998;184:185-190.
36. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Trans Med Chir Soc Lond* 1832; 17:68-114.
37. Rappaport H. Atlas of tumor pathology. Section III, fasc 8. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DD. 1966.
38. Edelson RL. Cutaneous T-cell lymphomas-Perspective. *Ann Intern Med* 1975; 83:548-552.
39. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34:1488-1503.
40. Rosemberg SA, Bernard CW, Brown BW y cols. (Writing committee). National Institute Sponsors Study of Classifications of Non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49:2112-2135.
41. Harris NL, Jaffe WS, Stein H y cols. A revised european-american classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392.
42. Willemze R, Kerl H, Sterry E y cols. EORTC classification for primary cutaneous lymphoma: A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90:354-371.
43. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Healthy Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (Supl):S8-S12.

44. Burg G, Dummer R, Haeffner A, Kempf W, Kadin M. From Inflammation to Neoplasia. *Arch Dermatol* 2001; 137:949-952.
45. Sandbank M, Ketzenellenbeger I. Mycosis fungoides of prolonged duration in siblings. *Arch Dermatol*. 1968; 98:620-627.
46. Hodak E. Familial mycosis fungoides. Further evidence for the role of genetic factors. Reunión del grupo de linfomas cutáneos de la EORTC, Oxford, Oct 2001.
47. Weinstock MA. Epidemiology of Mycosis Fungoides. *Sem Dermatol* 1994; 13:154-159.
48. Whittimore A, Holly E, Lee I y cols. Mycosis fungoides in relation to environmental exposure and immune response: a case control study. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1560-1567.
49. Tuyp E, Burgoyne A, Aitchinson T, MacKie R. A case-control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987; 123:196-200.
50. Bachelez H, Gorochov G. More about T-cell receptor V-beta repertoire usable in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 1995; 132:1017-1018.
51. Bahler DW, Berry G, Oksenberg J, Warnke RA, Levy R. Diversity of T-cell antigen receptor variable genes used by mycosis fungoides cells. *Am J Pathol* 1992; 140:1-8.
52. Kono DH, Baccala R, Balderas RS y cols. Application of a multiprobe RNAsa protector assay on junctional sequences to define V-beta gene diversity in Sézary syndrome. *Am J Pathol* 1992; 140:823-830.
53. McHenry PM, Campbell I, Mackie RM. Assessment of an anti T-cell receptor variable region antibody panel cutaneous T cell lymphomas. *Br J Dermatol* 1994; 130:595-598.
54. Pancake BA, Zucker-Franklin D, Coutara EE. The cutaneous T-cell lymphoma, Mycosis fungoides is a human T-cell lymphotropic virus associated disease. A study of 50 patients. *J Clin Invest*. 1995; 95:547-554.
55. Zucker-Franklin D, Hooper Wc, Evatt BL. Human Lymphotropic retroviruses associated with Mycosis fungoides: Evidence that HTLV type II as well as HTLV-I may play a role in the disease. *Blood* 1992; 80:1537-1545.
56. Khan ZM, Seiboni KM, Zucker-Franklin D. Localization of human T-cell lymphotropic virus-I tax proviral sequences in skin biopsies of patients with mycosis fungoides by in situ polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol*. 1996; 106:667-672.
57. Wood G, Salvekar A, Schaffer J y cols. Evidence against role for HTLV-I in the pathogenesis of American cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 1996; 107:301-307.

58. Boni R, Davis DA, Burg G, Fuchs D, Wood GS. No detection of HTLV-I proviral DNA in lesional skin biopsies from Swiss and German patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 1996; 134:282-284.
59. Bazarbachi A, Soriano V, Pawson R y cols. Mycosis fungoides and Sezary syndrome are not associated with HTLV-I infection: an international study. *Br J Haematol* 1997; 98:927-933.
60. Fujihara K, Goldman B, Oseroff AR y cols. HTLV-associated diseases: human retroviral infection and cutaneous T-cell lymphomas. *Immunol Invest* 1997; 26: 231-242.
61. Allejo A, López JL, Ortiz PL y cols. Is mycosis fungoides related to HTLV-I? *Vox Sanguinis*. 1995; 69:84.
62. Zucker FK, Pancake BA. Human T-cell lymphotropic virus type I tax among American blood donors. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5:831-835.
63. Cowan EP, Nemo GJ, Williams AE y cols. Absence of human T-lymphotropic virus type I tax sequences in a population of normal blood donors in the Baltimore, MD/Washington, DC, area: results from a multicenter study. *Transfusion* 1999; 39:904-909.
64. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Elisaf M, Bourantas K, Siamopoulos KC. Prevalence of antibodies to human T-lymphotropic virus types I and II in volunteer blood donors and high-risk groups in Northwestern Greece. *Transfusion* 1995; 35: 503-506.
65. Zaaijer HL, Lelie PN, Van der Poel CL. Infection with T-lymphotropic virus in Dutch blood donors 1993-1996. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 1571-1572.
66. Duvic M, Magie K, Storthz KA. In situ hybridization for herpes simplex virus in mycosis fungoides and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1989; 92:423.
67. Brice SL, Jesler JD, Friednash M y cols. Examination of cutaneous T-cell lymphoma for human herpes virus by using the Polymerase Chain Reaction. *J Cutan Pathol* 1993; 20:304.
68. Kanavaros p, Ioamidou D, Tzardi M y cols. Mycosis fungoides expression of c-myc, p62, p53, bcl2 and PCNA proteins and absence of association with EB-v. *Pathol Res Pract* 1994; 190:767-774.
69. Nahass GT, Kraffert CA, Penneys NS. Cutaneous T-cell lymphoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1991; 127:1020-1022.
70. Mackie R, Dick, HM, De Sousa MB. HLA and mycosis fungoides. *Lancet* 1976; 1:1179.
71. Rosen S, Radvany R, Roenigk HJ y cols. Human leukocyte antigens in cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:531-534.
72. Ryder LP, Anderson L, Svejgaard A (eds): HLA and disease registry-Third report. *Tissue antigens* 1979. 15 (supl 1).

73. Safai B, Myskowski PL, Dupont B, Pollack MS. Association of HLA DR5 with mycosis fungoides. *J. Invest. Dermatol* 1983; 80:395-397.
74. Hodak E, Lapidoth M, Kohn K y cols. Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi jewish patients. *Br J Dermatol* 2001; 145:974-980.
75. Jackow CM, McHam JB, Friss A, Alvear J, Reveille JR, Duvic M. HLA-DR5 and DQB1*03 alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996; 107:373-376.
76. Verga M, Braverman M. The use of immunohistologic analysis in differentiating cutaneous T-cell lymphoma from psoriasis and dermatitis. *Arch Dermatol* 1991; 127:1503-1510.
77. Hansen ER. Immunoregulatory events in the skin of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1996; 132:554-561.
78. Bagot M, Wechsler J, Lescs MC. Intraepidermal localization of the clone in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:589-595.
79. Fivensen DP, Hanson CA, Nickoloff BJ. Localization of clonal T cells in the epidermis in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:717-724.
80. Bagot M, Echchakir H, Mami-Chouaib F y cols. Isolation of tumor-specific cytotoxic CD4+ and CD4+CD8dim+ T-cell clones infiltrating a cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1998; 91:4331-4341.
81. Duncan K, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma: centuries of controversy. *Semin Cut Med Surg* 1998; 17:133-140.
82. Shiohara T, Moriya N, Gotoh C y cols. Differential expression of lymphocyte function associated antigen (LFA-1) on epidermotropic and non-epidermotropic T-cells clones. *J Invest Dermatol* 1989; 93:804-808.
83. Walsch LJ, Murphy GF. Role of adhesion molecules in cutaneous inflammation and neoplasia. *J Cutan Pathol* 1992; 19:161-171.
84. 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; 20:617-619.
85. Sica A, Matsushima K, Van Damme J y cols. IL-1 transcriptionally activates the neutrophil chemotactic factor/IL-8 gene in endothelial cells. *Immunology* 1990; 69: 548-553.
86. Osborn L, Hession C, Tizard R y cols. Direct expression cloning pf vascular cell adhesion molecule-1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989; 59: 1203-1211.

87. Wasik MA, Vonderheid EC, Bigler RD y cols. Increased serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1996; 132:42-47.
88. Zachariae C, Larse CS, Kaltoft K y cols. Soluble IL2 receptor serum levels and epidermal cytokines in mycosis fungoides and related disorders. *Acta Derm Venereol (Stockch)* 1991; 71: 465-470.
89. Saed G, Fivenson DP, Naidu Y, Nickoloff BJ. Mycosis fungoides exhibits a Th-1 type cell-mediated cytokine profile whereas Sezary syndrome expresses a Th2 type profile. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 29-33.
90. Dummer R, Kohl O, Gillessen J, Kagi M, Burg G. Peripheral blood mononuclear cells in patients with nonleukemic cutaneous T-cell lymphoma: reduced proliferation and preferential secretion of a T-helper-2-like cytokine pattern on stimulation. *Arch Dermatol* 1993; 129:433-436.
91. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G y cols. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology* 1997; 92:99-103.
92. Camp R, Bacon K, Finchan N y cols. Chemotactic cytokines in inflammatory skin disease. *Adv Exp Med Biol* 1991; 305:109-118.
93. Wismer ML, Mackenzie RC, Sauder D. Interleukin-8 immunoreactivity in epidermis of cutaneous T-cell lymphoma patients. *Lymphokine Cytokine Res* 1994; 13: 21-27.
94. Asadullah K, Docke WD, Haeussler A, Sterry W, Volk HD. Progression of mycosis fungoides is associated with increasing cutaneous expression of interleukin-10 mRNA. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 833-837.
95. Rook AH, Kubin M, Cassin M y cols. IL-12 reserves cytokine and immune abnormalities in Sezary syndrome. *J Immunol* 1995; 154: 1491-1498.
96. Rook AH, Wood GS, Yoo EK y cols. Interleukin-12 therapy of cutaneous T-cell lymphoma induces lesion regression and cytotoxic T-cell responses. *Blood* 1999; 94:902-908.
97. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K y cols. Cloning of a T-cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin 2 receptor. *Science* 1994; 264:965-968.
98. Dobbeling U, Dummer R, Laine E, Potoczna N, Qin JZ, Burg G. Interleukin-15 is an autocrine/paracrine viability factor for cutaneous T-cell lymphoma cells. *Blood* 1998; 92:252-258.
99. Tensen CP, Vermeer MH, Van der Stoop PM y cols. Epidermal interferon-gamma inducible protein-10 (IP-10) and monokine induced by gamma-interferon (Mig) but not IL-8 mRNA expression is associated with epidermotropism in cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 1998; 11: 222-226.

100. Dummer R, Heald PW, Nestle FO y cols. Sezary syndrome T-cells clones display T-helper 2 cytokines and express the accessory factor-1 (interferon- γ receptor β -chain). *Blood* 1996; 88:1383-1389.
101. Vowels BR, Lessin SR, Cassin M y cols. Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 669-673.
102. Harwix S, Zachmann K, Neumann C. T-cells clones from early-stage cutaneous T-cell lymphoma show no polarized Th-1 or Th-2 cytokine profile. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 1-8.
103. Limon J, Nedoszytko B, Brozek I y cols. Chromosome aberrations of five cases with Sézary syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 83:75-81.
104. Shapiro PE, Warburton D, Berger CL, Elder RL. Clonal chromosomal abnormalities in Cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1987; 28:267-276.
105. Kaltoft K, Holm-Hansen B, Therstrup-Pedersen K. Cytogenetic findings in cell lines from cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol. Clin* 1994; 12:295-304.
106. Kaltoft K, Bisballe S, Dyrberg T, Boel E, Rasmusen PB, Thestrup-Pedersen K. Establishment of two continuous cell strains from a single plaque of a patient with mycosis fungoides. *In Vitro Cell Dev* 1992; 28A:161-167.
107. Thestrup PK, Kaltoft K. Genotraumatic T cells and cutaneous T-cell lymphoma: a casual relationship? *Arch Dermatol Res* 1994; 287:97-101.
108. Scarisbrick JJ, Alison J, Woolford J, Russell-Jones R, Whittaker SJ. Loss of heterozygosity on 10q and microsatellite instability in advanced stages of primary cutaneous T-cell lymphoma and possible association with homozygous deletion of PTEN. *Blood* 2000; 95:2935-2942.
109. Scarisbrick JJ, Woolford AJ, Russell-Jones R, Whittaker SJ. Allelotyping in mycosis fungoides and Sezary syndrome: common regions of allelic loss identified on 9p, 10q, and 17p. *J Invest Dermatol* 2001; 117:663-670.
110. Ranki AM. Molecular cytogenetic findings in cutaneous T-cell lymphomas. Clues for etiology and prognosis. Reunión del grupo de linfomas cutáneos de la EORTC, Oxford, Oct 2001.
111. McGregor JM, Dublin EA, Levison DA y cols. p53 immunoreactivity is uncommon in primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol.* 1995; 132:353-358.
112. Lauritzen AF, Vejlsgaard GJ, Hou-Jensen K y cols. p53 protein expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 1995; 133:32-36.
113. Garatti SA, Roscetti E, Treca D, Fracchiolla NS, Neri A, Berti E. bcl1, bcl2, p53, c-myc and lyl10 analysis in cutaneous lymphomas. *Rec Res Cancer* 1991; 139:249-261.

114. Kapur S, Menke MA, Tiemann M, Schubert C, Parwaresch R. Early mycosis fungoides: molecular analysis for its diagnosis and the absence of p53 gene mutations in cases with progression. *J Dermatol Sci* 2001; 26:36-45.
115. Whittaker S. Mutaciones p53. Reunión del grupo de linfomas cutáneos de la EORTC, Oxford, Oct 2001.
116. Peter M, Herskowitz I. Joining the complex: cyclin-dependent kinase inhibitory proteins and the cell cycle. *Cell* 1994; 79:181-184.
117. Serrano M. The tumor suppressor protein p16INK4a. *Exp Cell Res* 1997; 237:7-13.
118. Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K. Deletions of the cyclin-dependent kinase 4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994; 368:753-756.
119. Cairns P, Mao L, Merlo A y cols. Rates of p16 (MTS1) mutations in primary tumors with 9p loss. *Science* 1994; 265:415-417.
120. Raquel Villuendas, Margarita Sánchez-Beato, Juan C. Martínez y cols. Loss of p16/INK4A protein expression in Non-Hodgkin's Lymphomas is a frequent finding associated with tumor progression. *Am J Pathol* 1998; 153:887-897.
121. Elenitoba-Johnson KS, Gascoyne RD, Lim MS, Chanabai M, Jaffe ES, Raffeld M. Homozygous deletions at chromosome 9p21 involving p16 and p15 are associated with histologic progression in follicle centre lymphoma. *Blood* 1998; 4677-4685.
122. Navas C, Ortiz PL, Villuendas R y cols. Genetics alterations in the p16/INK4A gene are frequent in the progression of mycosis fungoides. *Am J Pathol* 2000; 156:1565-1572.
123. Navas IC, Algara P, Mateo M y cols. P16 (INK4a) is selectively silenced in the tumoral progression of mycosis fungoides. *Lab Invest* 2002; 82:123-132.
124. Scarisbrick JJ, Woolford AJ, Calonje E y cols. Frequent abnormalities of the p15 and p16 genes in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2002; 118:493-499.
125. Weinstock MA, Horn JW. Mycosis fungoides in the United States: Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988; 260:42-46.
126. Weinstock MA, Gardstein BA. Twenty year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health* 1999; 89: 1240-1244.
127. Jones GW, Wilson LD. The changing survival of patients with mycosis fungoides. A population-based assessment of trends in the United States. *Cancer* 1999; 86:191-193.
128. Koch SE, Zackheim HS, Williams LM, Fletcher V, LeBoit PE. Mycosis fungoides beginning in childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:563-570.

129. Quaglino P, Zaccagna A, Verrone A, Dardano F, Bernego MG. Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology* 1999; 199:8-14.
130. Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia: Lea & Febinger 1978; 483-485.
131. Le Boit PE, Backstead JH, Bond B y cols. Granulomatous slack skin: clonal rearrangement of the T-cell receptor gene is evidence for the lymphoproliferative nature of a cutaneous elastolytic disorder. *J Invest Dermatol* 1987; 89:183-186.
132. Sangüeza AP, Requena L. Variantes clinico-patológicas de la micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr* 1996; 87:3-18.
133. Sigal M, Grossin M, Laroche L y cols. Hypopigmented mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12:453-454.
134. Breathnach SM, McKee PH, Smith NP. Hypopigmented mycosis fungoides: report of five cases with ultrastructural observations. *Br J Dermatol* 1982; 106:643-649.
135. Goldberg DJ, Schinella RS, Kechijian P. Hypopigmented mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1986; 8:326-330.
136. Woringer F, Kolopp P. Lésions érythémato-squameuse polycyclique de l'avant-bras évoluant depuis 6 ans chez garçon-net de 13 ans. Histologiquement infiltrate intraepidermique d'apparence tumorale. *Ann Dermatol Syph* 1940; 10:945-958.
137. Ketron LW, Goodman MH. Multiple lesions of skin apparently of epithelial origin resembling clinically mycosis fungoides: report of a case. *Arch Dermatol Syph* 1931; 24:758-777.
138. Ackerman AB, Miller RC, Shapiro CC. Pustular mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1966; 92:221-225.
139. Kartsonis J, Brettschneider F, Weissmann A, Rosen L. Mycosis fungoides bullosa. *Am J Dermatopathol* 1990; 12:76-80.
140. Córdoba S, Fernandez-Herrera J, Sanchez-Perez, J, Fraga J, Garcia-Díez A. Vesiculobullous mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1999; 141: 164-166.
141. Kenneth S, Resnick MD, Gary R y cols. Mycosis fungoides palmaris et plantaris. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1052-1056.
142. 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; 138:191-198.

143. Van Doorn R, Van Haselen CW, Pieter C y cols. Mycosis fungoides. Disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000; 136:504-510.
144. Gómez-de la Fuente E, Ortiz PL, Vanaclocha F, Rodriguez Peralto JL, Iglesias L. Aggressive granulomatous mycosis fungoides with clinical pulmonary and thyroidal involvement. *Br J Dermatol* 2000; 142:1026-1029.
145. Kikuchi A, Shimizu H, Nishikawa T. Mycosis fungoides with marked hyperpigmentation. *Dermatology* 1996; 192:360-363.
146. David M, Shanon A, Hazaz B, Sandbank M. Diffuse, progressive hyperpigmentation: an unusual skin manifestation of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:257-260.
147. Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:645-667.
148. Darier J. *Textbook of dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1920.
149. Van der Putte SCJ, Toonstra J, van Wichen DF, van Unnik JAM, van Vloten WA. Aberrant immunophenotypes in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987; 124:373-380.
150. Reinhold U, Abken H. Cutaneous T-cell lymphoma:molecular genetics, immunology and pathogenesis. *Eur J Cancer* 1995; 31:793-799.
151. Murphy M, Fullen D, Carlson JA. Low CD7 expression in benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates: experience with an antibody reactive with paraffin-embedded tissue. *Am J Dermatopathol* 2002; 24:6-16.
152. Rappl G, Muche JM, Abken H y cols. CD4(+)CD7(-) T cells compose the dominant T-cell clone in the peripheral blood of patients with Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:456-461.
153. Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke RA, Woods GS. CD8 positive tumor infiltrating lymphocytes influence the long term survival of patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:448-455.
154. Vonderheid EC, Tan E, Sobel EL, Schwab E, Micaily B, Jegasothy BV. Clinical implications of immunologic phenotyping in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:40-52.
155. Stefanato CM, Tallini G, Crotty PL. Histologic and immunphenotypic features prior to transformation in patients with transformed cutaneous T-cell lymphoma: is CD25 expression in skin biopsy samples predictive of large cell transformation in cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Dermatopathol* 1998; 20:1-6.
156. Meissner K, Loning T, Rehpenning W. Epidermal langerhans cells and prognosis of patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *In Vivo* 1993; 7:277-280.

157. Bunn PJ, Lamberg S. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:725-728.
158. Lambert WC, Everett MA. The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:373-395.
159. Ackerman AB, Schiff TA. If small plaque (digitate)parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an “abortive” one, it must be *Mycosis fungoides*. *Arch Dermatol* 1996; 132:562-566.
160. Burg G, Dummer R. Small plaque (digitate) parapsoriasis is an “abortive cutaneous T-cell lymphoma” and is not *mycosis fungoides*. *Arch Dermatol* 1995; 131:336-338.
161. Burg G, Dummer R, Nestle FO, Doebbeling U, Haeffner A. Cutaneous lymphoma consist of a spectrum of nosologically different entities including *Mycosis fungoides* and Small Plaque Parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1996; 132:567-572.
162. Muche M, Lukowsky A, Heim J, Friedrich M, Audring H, Sterry W. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood but not in the skin of patients with small plaque parapsoriasis. *Blood* 1999; 94:1409-1417.
163. Haeffner AC, Smoller BR, Zepter K, woods GS. Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis-. *Arch Dermatol* 1995;131:321-324.
164. Simon M, Flaig MJ, Kind P, Sansder CA, Kaudewitz P. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlations. *J Cutan Pathol* 2000; 27:57-60.
165. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GI, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA limited patch and plaque *Mycosis Fungoides*: A long term outcome analysis. *Arch Dermatol* 1996; 132:1309-1313.
166. Wood GS, Tung R, Haeffner AC y cols. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early *mycosis fungoides*/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). *J Invest Dermatol* 1994; 103:34-41.
167. Wood GS. Using molecular biologic analysis of T-cell receptor gene rearrangements to stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1998; 134:221-222.
168. Toro JR, Howard L, Stoll Jr, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of *mycosis fungoides* and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:58-67.
169. 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.
170. Zackheim H, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:418-425.

171. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:914-924.
172. Kim YH, Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Sem Oncol* 1999; 26:276-289.
173. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1995; 131:1003-1008.
174. Sausville EA, Eddy JL, Majuch RW y cols. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 109:223-230.
175. Lynch JW, Jr, Linoilla I, Sausville EA y cols. Prognostic implications of evaluation for lymph node involvement by T-cell receptor gene rearrangement in mycosis fungoides. *Blood*, 1992; 79:3293-3299.
176. Bakels V, van Oostven JW, Geerts ML y cols. Diagnostic and prognostic significance of clonal T-cell receptor beta rearrangements in lymph nodes of patients with mycosis fungoides. *J Pathol* 1993; 170:249-255
177. Kern DE, Kidd PG, Moe R, Hanke D, Olerud JE. Analysis of TCR gene rearrangement in lymph nodes of patients with Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol* 1998; 134:158-164.
178. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996; 88:2385-2409.
179. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM y cols. A randomized trial comparing electrom-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321:1784.
180. Rosen ST, Zimmer AM, Goldman-Leikin R y cols. Radioimmunodetection and radioimmunotherapy of cutaneous T-cell lymphomas using an 131I-labeled monoclonal antibody: an Illinois cancer council Study. *J Clin Oncol* 1987; 5:562.
181. Saleh MN, Le Maistre CF, Kuzel TM y cols. Antitumor activity of DAB389IL-2 fusion toxin in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:63-73.
182. Duvic M. Bexarotene and DAB389IL-2denileukin diftitox, (ONTAK) in treatment of cutaneous T-cell lymphomas: algorithms. *Clin Lymphoma* 2000; 1 Suppl 1:S51-55.
183. Savin A, Carrera CJ, Carson D, Beutler E, Piro LD. 2-chlorodeoxyadenosine: an active agent in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1992; 80:587-592.
184. Bigler RD, Crilley P, Micaily B y cols. Autologous bone marrow transplantation for advanced stage mycosis fungoides. *Bone Marrow transplant* 1991; 7:133-137.
185. Robinson MA. The human T cell receptor beta chain gene complex contains at least 57 variable gene segments. Identification of six V-beta genes in four new gene families. *J Immunol*. 1991; 146:4392-4397.

186. Arden B, Clark SP, Kabelitz D, Mark TW. Human T-cell receptor variable gene segment families (review). *Immunogenetics* 1995; 42:455-500.
187. Flaig MJ, Schuhmann K, Sander CA. Impact of molecular analysis in the diagnosis of cutaneous lymphoid infiltrates. *Sem. Cut Med Surg* 2000; 19:87-90.
188. Ralfkiaer E, O'Connor ATJ, Crick J, Wantzin GL, Mason DY. Genotypic analysis of cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 1987; 88:762-765.
189. Volkenandt M, Soyer HP, Kerl H, Bertino JR. Development of a highly specific and sensitive molecular probe for detection of cutaneous lymphoma. *J. Invest Dermatol.* 1991; 97:137-140.
190. Volkenandt M, Wienecke R, Koch OM y cols. Conformational polymorphisms of c-RNA of T-cell receptor genes as a clone-specific molecular marker for cutaneous lymphoma. *J Invest Dermatol* 1993; 101:514-516.
191. Simon M, Kaudewitz, Kokowski M y cols Automated high resolution polymerase chain reaction fragment analysis. A new method for detection of TCR gamma gene rearrangements in lymphoproliferative disease. *Am. J Pathol* 1998; 152:29-33.
192. Bakels V, van Oostren JW, Gordijn RLJ, Walboomers JM, Meijer CJ, Willemze R. Frequency and prognostic significance of clonal T-cell receptor beta gene rearrangements in the peripheral blood of patients with Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol* 1992; 128:1602-1607.
193. Terhume MH y cols. A logistic regression model to improve and standardise the early diagnosis of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1993; 100:538 (abstr).
194. Zelickson BD, Peters MS; Muller SA y cols. T cell receptor gene rearrangement analysis. Cutaneous T cell lymphoma, Peripheral T-cell lymphoma and premalignant and benign cutaneous lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1991; 68:1572-1582.
195. Veelken H, Wood GS, Sklar J. Molecular staging of cutaneous T cell lymphoma: Evidence for systemic involvement in early disease. *J Invest Dermatol.* 1995; 104:889-894.
196. Delfau-Larue MH, Dalac S, Lepage E y cols. Prognostic significance of a PCR detectable dominant T lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with Mycosis Fungoides. *Blood*; 1998; 92:3376-3380.
197. Cerroni L, Arzberger E, Ardigó H, Pütz B, Kerl H. Monoclonality of intraepidermal T lymphocytes in early Mycosis fungoides detected by molecular analyses after laser-beam based midrodissection. *J Invest Dermatol* 2000; 114:1154-1157.
198. Dereure O, Levi E, Kadin ME. T-cell clonality in pityriasis lichenoides et varioliformis acuta. *Arch Dermatol* 2000; 136:1483-1486.
199. Gordon KB, Guitart J, Kuzel T y cols Pseudo mycosis fungoides in a patient taking clonazepam and fluoxetine. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:304-306.

200. Sander CA, Kind P, Flaig M y cols. Genotypic analysis in cutaneous lymphoproliferative disease –a reliable test?. *J Cutan Pathol*, 1998; 25:511-517.
201. Guitart J, Kaul K. A new polymerase chain reaction based method for the detection of T-cell clonality in patients with possible Cutaneous T cell Lymphoma. *Arch Dermatol* 1999;135:158-162.
202. Sklar J, Weiss LM. Applications of antigen receptor gene rearrangements to the diagnosis and characterization of lymphoid neoplasms. *Annu Rev Med* 1988; 39:315-334.
203. Bertness V, Kirsch J, Hollis G, Johnson B, BunnPA Jr. T cell receptor gene rearrangement as clinical markers of human T cell lymphomas. *N Eng J Med*. 1985; 313:534-538.
204. Posnett DM, Sinha, R, Kabak S, Russo C. Clonal populations of T cells in normal elderly humans: the T-cell equivalent to “benign monoclonal gammopathy”. *J Exp Med* 1994; 179:609-618.
205. Weiss LM, Hu E, Wood GS, Moulds C, Cleary ML, Wanke R, Sklar J. Clonal rearrangements of T-cell receptor genes in Mycosis Fungoides and dermatopathic lymphadenopathy. *N Eng J Med* 1985; 313:539-544.
206. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russel-Jones, Seed PT, Whittaker SJ. Detection of a peripheral blood T-cell clone is an independent prognostic marker in Mycosis Fungoides. *J Invest Dermatol* 2000; 114:117-121.
207. Bendelac A, O’Connor NTJ, Daniel MT y cols. Non neoplastic circulatory Sézary-like cells in cutaneous T cell lymphoma. Ultrastructural, immunologic and TCR gene rearrangement studies. *Cancer*. 1987; 60:980-986.
208. Domman SN, Domman-Scherrer CC, Dours-Zimmermann MT, Zimmerman DR, Kural-Serbes B and burg G. Clonal disease in extracutaneous compartments in CTCL. A comparative study between CTCL and pseudolymphomas. *Arch Dermatol Res*. 1996; 288:163-167.
209. Muche M, Lukowsky A, Asadullah K, Gellrich S, Sterry W. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T cell lymphoma *Blood* 1997; 90:1636-1642.
210. Waldmann TA, Davis NM, Bongiovanni KT, Korsmeyer SJ. Rearrangements of genes for the antigen receptor on T cells as markers of lineage and clonality in human lymphoid neoplasms. *N Eng J Med* 1985;313:776-783.
211. Lamberg S, Green S, Byar D y cols. Status report of 376 mycosis fungoides patients at 4 years: Mycosis Fungoides cooperative Group. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:701-707.
212. Weinstock M, Horn J. Population-based estimate of survival and determinants of prognosis in patients with mycosis fungoides. *Cancer* 1988; 62:1658-1661.

213. Herman J, Roenigk H, Hurria A y cols. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:234-242.
214. Quiros P, Kacinski B, Wilson L. Extent of skin involvement as a prognostic indicator of disease free survival of patients with T3 cutaneous T-cell lymphoma treated with total skin electron beam radiation therapy. *Cancer* 1996; 77: 1912-1917.
215. Marti RM, Estrach T, Reverter JC, Mascaro JM. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1991; 127:1511-1516.
216. Schmid MH, Bird P, Dummer R, Kempf W, Burg G. Tumor burden index is a prognostic tool for cutaneous T-cell lymphoma: a new concept. *Arch Dermatol* 1999; 135:1204-1208.
217. Edelson RL. Cutaneous T cell lymphoma: mycosis fungoides, Sézary syndrome and other variants. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2:89-106.
218. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Burg G, for the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group study. *Arch Dermatol* 2000; 136:497-502.
219. Ming M, LeBoit PE. Can dermatopathologist reliably make the diagnosis of mycosis fungoides? If not, who can? *Arch Dermatol* 2000; 136:543-546.
220. Lambert WC, Everett MA. The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:373-395.
221. Chuang TY, Su WPD, Muller SA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma and other rare skin cancer in a defined population. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:254-256.
222. Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1979; 1:5-26.
223. Davis TH, Morton CC, Miller-Cassman R, Balk SP, Kadin ME. Hodgkin's disease, lymphomatoid papulosis, and cutaneous T-cell lymphoma derived from a common T-cell clone. *N Engl J Med* 1992; 326: 1115-1122.
224. Beljaards RC, Willemze R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol* 1992; 126:596-602.
225. Bekkenk MW, Geelen F, van Voorst V. et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95:3653-3661.
226. Smoller BR, Marcus IL. Risk of secondary cutaneous malignancies in patients with long-standing mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:201-204.
227. Vakeva L, Pukkala E, Ranki A. Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2000; 115:62-65.

228. Scarisbrick JJ, Child FJ, Evans AV, Fraser-Andrews EA, Spittle M, Russell-Jones R. Secondary malignant neoplasms in 71 patients with Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1999; 135:1381-1385.
229. Ocaña-Riola R, Martínez García C. Predicción de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer en España para el año 2000. XVIII Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Oct 2000, Madrid.
230. Quiros P, Jones G, Kacinski B, Braverman I, Heald P, Edelson R, Wilson L. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous t-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:1027-1035.
231. Kashani-sabet M, Zackheim HS. A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:700-706.
232. Ionescu MA, Tancrede-Bohin E, de la Salmoniere P y cols. Valeur pronostique de l'hyperéosinophilie sanguine au cours des lymphomes T cutanés primitifs. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 27:4538.