

Factores pronósticos en micosis fungoide

Prognostic factors in mycosis fungoides

Ana María Pisauri,¹ Mariana Arias² y Alejandra Abeldaño³

RESUMEN

La micosis fungoide (MF) es el LCP más frecuente. Se caracteriza por tener un curso benigno; sin embargo, algunos pacientes desarrollan enfermedad progresiva y tienen peor pronóstico.

En la actualidad, muchos estudios han tratado de dilucidar cuáles son las características clínicas e histopatológicas que predicen la evolución de la MF. Se han postulado como probables factores pronósticos la extensión y el tipo de lesión cutánea, la afectación ganglionar, la invasión de órganos internos y sangre periférica, los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH), de beta 2 microglobulina, de eritrosedimentación y del receptor soluble de la interleucina 2 (sIL-2R), la eosinofilia, el espesor del infiltrado cutáneo, la transformación a células grandes (TCG) y parámetros inmunohistoquímicos como el porcentaje de CD8 o CD30 en el infiltrado.

En este trabajo realizamos una revisión bibliográfica, describimos los factores pronósticos de la MF encontrados en la literatura y detallamos aquellos que tienen mayor relevancia y proporcionan una ayuda al especialista para tomar una conducta terapéutica adecuada. (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (1): 16-31).

Palabras clave:

*micosis fungoide,
factores pronósticos.*

ABSTRACT

Mycosis fungoides (MF) is the most common form of cutaneous T cell lymphoma, characterized by a benign course. However, some patients develop progressive disease and have a worse prognosis.

Recently, many studies have attempted to identify the clinical and histopathological characteristics that predict the evolution of MF. Suggested prognostic features include extent and type of skin lesion, lymph node compromise, visceral disease or peripheral blood involvement, serum lactate dehydrogenase (LDH), beta 2 microglobulin, erythrocyte sedimentation rate and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R); eosinophilia, skin infiltrate thickness, large cell transformation (TCG), and immunohistochemical parameters such as the percentage of CD8 or CD30 in the infiltrate.

Based on a review of the literature, we describe MF prognostic factors, detailing the most relevant for diagnosis and treatment (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (1): 16-31).

Keywords:

*mycosis fungoides,
prognostic factors.*

Fecha de recepción: 26/03/2015 | Fecha de aprobación: 21/05/2015

¹ Médica concurrente. 3º año de la carrera de Especialista de la SAD

² Médica dermatóloga de planta

³ Jefa de Unidad. Docente adscripta (UBA)

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Pi y Margall 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Ana María Pisauri. anapisauri@gmail.com

Abreviaturas

- MF:** micosis fungoide
SS: síndrome de Sézary
CTCL: linfoma cutáneo de células T
MFCG: Grupo Cooperativo de Micosis Fungoide
AJCC: Comisión Conjunta Americana para el Cáncer
INC: Instituto Nacional del Cáncer
WHO: World Health Organization
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer
ISCL: Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos
LCP: linfomas cutáneos primarios
SV: sobrevida
LDH: lactato deshidrogenasa
VSG: eritrosedimentación
B₂M: beta 2 microglobulina
SEER: Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales
MF TCG: micosis fungoide con transformación a células grandes
LALs: células linfoides hiper cromáticas o núcleos vacuolados
PMA: microabscesos de Pautrier
IL-2R: receptor de interleucina 2
sIL-2R: receptor soluble de interleucina 2
SVG: sobrevida global
SVEE: sobrevida específica de enfermedad
BSA: área de superficie corporal
mSWAT: herramienta de evaluación ponderada de severidad modificada
MFF: micosis fungoide foliculotropía
MFP: micosis fungoide poiquilodérmica
LyP: papulosis linfomatoide

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son procesos linfoproliferativos malignos de linfocitos T o B, caracterizados por un infiltrado de linfocitos atípicos limitado a la piel al momento del diagnóstico. Engloba un grupo heterogéneo de entidades, de las cuales la micosis fungoide (MF) comprende a la mayoría. Se caracteriza por afectar la piel con máculas, placas, tumores o en forma de eritrodermia. Con menos frecuencia puede presentar diseminación extracutánea a ganglios linfáticos, médula ósea o vísceras.¹

Se ha demostrado en varias publicaciones que el pronóstico de la MF está ligado con el estadio de la enfermedad al inicio.^{2,3} La sobrevida (SV) de pacientes con estadios tempranos es casi similar a la de la población general de la misma edad o ligeramente inferior (SV a 5 años 49%-100%). Por otro lado, los estadios avanzados están asociados con un peor pronóstico (SV a 5 años 0-65%).⁴⁻⁶

En la literatura muchos estudios tratan de identificar las características clínicas e histológicas de la MF que puedan predecir la evolución de la enfermedad. Se han sugerido como factores pronósticos el tipo de afectación en la piel, la presencia de enfermedad extracutánea, el compromiso de sangre periférica, la transformación a la variante de células grandes, marcadores séricos como la LDH, β₂microglobulina (B₂M), receptor de IL-2 sérico, la eritrosedimentación (VSG) y también recientemente se han identificado anomalías genéticas.^{2,4,5,7-10} Sin embargo, aún los factores pronósticos son un tema de debate en comparación con otros linfomas.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica y describir los factores pronósticos de la MF encontrados en la literatura. También detallar aquellos que tienen mayor relevancia y proporcionan una ayuda al especialista para tomar una conducta terapéutica adecuada.

Micosis fungoide, 200 años de historia

En 1806, el dermatólogo francés Jean Louis Marc Alibert describió el primer caso de MF. En su libro *Description des maladies de la peau*, de 1814, hizo referencia a una enfermedad con lesiones tumorales que asemejaban a un hongo, no contagiosa y que se presentaba en climas no tropicales a la que llamó “pian fungoide”. Recién en 1832, en su obra *Monographie des dermatoses*, la denominó “micosis fungoide” (tabla 1).¹¹

Xavier Gillot y Louis Antoine Ranvier propusieron en 1869 que la MF evolucionaba en cuatro etapas: congestiva, placas liquenoides, tumores fungoides y ulceraciones-cicatrices, que era causada por la degeneración del tejido linfóide en la piel y la clasificaron como *lymphadénie cutanée*.^{12,13} Un año más tarde, Pierre Antoine Ernest Bazin detalló los tres estadios evolutivos sucesivos de la MF: fase eritematosa o eccemática, etapa liquenoide y fase tumoral o micósica. Emile Vidal y Jean Louis Brocq, en 1885, describieron la forma *d'emblée*, en la cual aparecen tumores sin que estén precedidos por las etapas anteriormente mencionadas.^{12,13} Sin embargo, estos pacientes son considerados en la actualidad como entidades patológicas distintas a la MF, dado que siempre deben cumplir con la evolución descrita por Bazin.¹⁴

En 1892, Hallopeau y Besnier, tras publicar sobre 6 pacientes con una erupción eritematosa generalizada, describieron la variante eritrodérmica de MF.¹³

TABLA 1. MF, 200 años de historia

Año	Autor	Observaciones
1806	J.L.M. Alibert	Describe primer caso de MF
1832	J.L.M. Alibert	Denomina la enfermedad como MF
1869	X. Gillot y L.A. Ranvier	Proponen cuatro etapas evolutivas (congestiva, placas liquenoides, tumores fungoides y ulceraciones-cicatrices). La clasifican como <i>lymphadénie cutanée</i>
1870	E. Bazin	Detalló tres estadios evolutivos de MF (fase eritematosa o eccemática, liquenoide, tumoral o micosítica)
1885	E. Vidal y J.L. Brocq	Describieron la forma tumoral <i>d'emblée</i>
1892	F.H. Hallopeau y E. Besnier	Describen la forma eritrodérmica de MF
1938	A. Sézary	Publica el primer caso de SS
1964	W.E. Clendenning <i>et ál.</i>	Relacionan la MF con el SS
1968	M.A. Lutzner	Observó el aspecto irregular "cerebriforme" del núcleo de la célula de Sézary
1975	M.A. Lutzner <i>et ál.</i>	Demostraron que la MF y el SS surgían de la piel y eran parte de un amplio espectro de CTCL
1975	MFCG	Desarrolló el sistema de estadificación para CTCL
1979	INC	Modificó la clasificación y estadificación de los CTCL
1997	WHO	Clasifican las neoplasias hematológicas según linaje celular
1997	EORTC	Propone una nueva clasificación de CTCL con énfasis en las características clínicas
2005	EORTC/WHO	Unifican clasificación de CTCL
2007	EORTC/ISCL	Nueva estadificación (TNMB) de MF
2008	WHO	Revisión de clasificación de tumores hematopoyéticos y de tejidos linfoides

Albert Sézary, en 1938, describió el primer caso de síndrome de Sézary (SS). Se trataba de una paciente con eritrodermia, prurito y adenopatías que presentaba células "monstruosas" en piel y en sangre periférica.¹⁵

En 1964, Clendenning *et ál.* relacionan la MF con el SS al observar las células descritas por Sézary en pacientes con MF.¹⁶

A mediados del siglo XX, Lutzner, con la ayuda de la microscopía electrónica, observó el aspecto irregular "cerebriforme" del núcleo de las células de Sézary.¹⁷

En 1975 se demostró que el SS y la MF surgían de la piel y eran parte de un amplio espectro de linfomas cutáneos de células T (CTCL).¹⁸ En el mismo año, el Grupo Cooperativo de Micosis Fungoide (MFCG), sobre la base de la clasificación de la Comisión Conjunta Americana para el Cáncer (AJCC), desarrolló el sistema de estadificación para CTCL y definió las características de los subtipos de MF/SS.¹⁹

A finales de la década del 70, el Instituto Nacional del Cáncer (INC) modificó la clasificación y estadificación de los CTCL.²⁰

En los años siguientes, el advenimiento de la inmunohistoquímica permitió distinguir los diferentes tipos de linfocitos, indistinguibles desde el punto de vista morfológico. Las clasificaciones más relevantes de los CTCL fueron la de la World Health Organization (WHO) y la de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), que si bien coincidían en lo esencial, tenían algunas diferencias.^{14,21}

En 2005, la EORTC y la WHO unificaron conceptos y formularon una clasificación sobre la base de criterios clínicos, histológicos, inmunofenotípicos, moleculares y pronósticos (tabla 2).⁷

Con el propósito de incorporar los nuevos conocimientos sobre factores pronósticos de linfomas cutáneos y proporcionar herramientas para una adecuada estadificación, en 2007 la EORTC y la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) realizaron una revisión de la clasificación y estadificación TNM vigente. Definieron que los subtipos de CTCL no MF/SS no comparten los mismos estadios ni el mismo pronóstico que la MF. Además, incorporaron nuevos estadios y el compromiso de la san-

TABLA 2. Clasificación de la WHO-EORTC de linfomas cutáneos primarios

Linfomas cutáneos de células T y células NK (CTCL)
Micosis fungoide (MF)
Variantes y subtipos de micosis fungoide
• MF foliculotropa (MFF)
• Reticulosis pagetoide
• Piel laxa granulomatosa
Síndrome de Sézary
Leucemia/linfoma de células T del adulto
Desórdenes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30-positivo
• Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
• Papulosis linfomatoide
Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis
Linfoma de células T extranodal NK/T, tipo nasal
Linfoma T periférico cutáneo primario, no especificado (PTL-NOS)
• Linfoma de células T epidermotropo agresivo CD8-positivo (provisional)
• Linfoma cutáneo de células T γ/δ (provisional)
• Linfoma cutáneo primario pleomórfico de células pequeñas y medianas CD4+ (provisional)
Linfomas cutáneos de células B (CBCL)
Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal
Linfoma cutáneo primario de células B centrofolicular
Linfoma cutáneo primario de células B difuso, tipo de la pierna
Linfoma cutáneo primario de células B difuso, tipo otros
Linfoma de células B intravascular
Neoplasia precursor hematológico
Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma blástico de células NK)

gre periférica como una variable más a considerar al momento de la estadificación (tablas 3 y 4).⁸

La comprensión de cambios genéticos y moleculares en el campo de las enfermedades hematopoyéticas y de tejidos linfoides llevó a la WHO a realizar una reevaluación de la clasificación, en la cual reforzó algunos conceptos de los LCP.²²

Epidemiología

Los LCP ocupan el segundo lugar en frecuencia entre los linfomas no Hodgkin extranodales. El 71% de los casos

corresponde a linfomas T, el 29% a linfomas B y el resto a otros linfomas (NK y precursores).²³

En los últimos años, la incidencia de CTCL ajustada por edad ha aumentado.²⁴ Según los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiológica y Resultados Finales (Surveillance, Epidemiology and End Results –SEER–), es de 7,7 nuevos casos por 1.000.000 de personas al año en Estados Unidos.^{23,24} La incidencia de CTCL aumenta significativamente con la edad, hasta 4 veces en mayores de 70 años.^{23,24}

El Grupo Argentino de Linfomas Cutáneos publicó recientemente un informe preliminar epidemiológico de LCP en la Argentina.²⁵ Al igual que en la literatura internacional,^{23,24} los hombres se vieron afectados con mayor frecuencia que las mujeres (relación hombre/mujer 1,4:1, 55,9%/44,1%).²⁵ Esta diferencia aumentó en aquellos pacientes diagnosticados luego de los 60 años.^{23,24} La edad promedio de diagnóstico fue de 53 años, y aproximadamente la mitad de los casos (45%) se observó en mayores de 60 años. Casi el 80% de los pacientes era de origen caucásico,²⁵ a diferencia de estudios realizados en Estados Unidos, donde predominó en pacientes de raza negra.^{23,24}

La mayoría de los pacientes se presenta con estadios tempranos de la enfermedad, caracterizada por máculas o placas limitadas a sitios no foto expuestos, y generalmente suelen tener una evolución lenta durante años o décadas.^{5,9} Sólo un tercio de los pacientes presenta progresión de lesiones cutáneas o compromiso de órganos extracutáneos (ganglios, vísceras y sangre periférica).^{5,9}

Factores pronósticos en micosis fungoide

Una amplia cantidad de trabajos trataron de identificar factores predictivos de sobrevida en pacientes con MF y SS. Los factores que se han estudiado como probables indicadores de mal pronóstico se muestran en la tabla 5.

Factores demográficos

Edad

Varios estudios han encontrado que la edad avanzada al momento del diagnóstico sería un factor pronóstico independiente,^{4,5,26,27} con peor sobrevida global (SVG) y específica de enfermedad (SVEE), y un mayor riesgo de progresión de enfermedad.⁹ Diamandidou *et ál.* observaron que pacientes mayores a 60 años tenían una sobrevida 4 veces menor que aquellos más jóvenes.²⁷ Según el estudio que se evalúe, el punto de corte de edad varía entre mayo-

TABLA 3. Revisión de la clasificación de MF y SS. Estadios TNMB

PIEL	
T1	Máculas, pápulas y/o placas que comprometen < 10% de la superficie corporal. T1a sólo máculas. T1b placas +/- máculas
T2	Máculas, pápulas o placas que comprometen > 10% de la superficie corporal. T2a sólo máculas. T2b placas +/- máculas
T3	Uno o más tumores (1 cm de diámetro)
T4	Eritrodermia (> 80% de la superficie corporal)
GANGLIOS	
N0	Sin ganglios linfáticos afectados clínicamente
N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales. Histología grado 1 (holandés), LN ₀₋₂ (NCI) N1 a clon negativo N1 b clon positivo
N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales. Histología grado 2 (holandés), LN ₃ (NCI) N2 a clon negativo N2 b clon positivo
N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales. Histología grado 3 (holandés), LN ₄ (NCI)
Nx	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales. Sin confirmación histológica
VISCERAL	
M0	Sin compromiso visceral
M1	Compromiso visceral (debe tener confirmación histopatológica y el órgano involucrado debe ser específico)
SANGRE PERIFÉRICA	
B0	Ausencia de compromiso significativo de sangre: < 5%. Linfocitos atípicos circulantes (células de Sézary)* B0a clon negativo# B0b clon positivo#
B1	Baja carga tumoral en sangre: > 5%. Linfocitos atípicos circulantes, pero no cumple criterios B2* B1a clon negativo# B1b clon positivo#
B2	Alta carga tumoral en sangre: ≥ 1000 / uL células de Sézary* con clon positivo#
*Las células de Sézary se definen como linfocitos con núcleo cerebriforme, convoluto (muescas y pliegues). Si las células de Sézary no pueden ser utilizadas para determinar la carga tumoral para B2, entonces uno de los siguientes criterios ISCL modificados junto con un reordenamiento clonal del TCR positivo se puede utilizar en su lugar: 1) relación CD4/CD8 ≥ 10 por aumento de células CD3 o CD4+, 2) aumento de células CD4+ con inmunofenotipo anormal, pérdida de CD7 o CD26. # Clonalidad T para el gen del receptor de células T (TCR) por PCR o Southernblot.	

TABLA 4. Revisión de la clasificación de MF y SS. Estadios TNMB

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

res de 55 y 60 años.^{21,28} Kim *et al.* confirmaron que la peor sobrevida en pacientes mayores fue atribuible a muertes causadas por la MF y no a riesgos de salud asociados a la edad.⁵

Sexo

En la mayoría de los estudios el sexo masculino también se ha asociado con un pronóstico significativamente peor que el femenino.^{9,29} Agar *et al.*, en un análisis multivariado, encontraron que el sexo masculino es un factor pronóstico independiente para la sobrevida. Weinstocky *et al.*, sobre 1.479 pacientes con MF, informaron una mejor sobrevida global en mujeres y un pronóstico relativamen-

TABLA 5. Factores indicadores de mal pronóstico en MF

1- Factores demográficos: <ul style="list-style-type: none"> - Edad avanzada - Sexo masculino - Raza negra
2- Estadificación clínica (TNM) <ul style="list-style-type: none"> - Estadios avanzados (IIB a IV)
3- Compromiso cutáneo (T) y distribución tumoral <ul style="list-style-type: none"> - Tumores generalizados - Eritrodermia
4- Enfermedad extracutánea <ul style="list-style-type: none"> a- Compromiso ganglionar (N): N2 o N3 b- Compromiso de sangre periférica (SP): B2 o presencia de clon T + c- Compromiso visceral (M)
5- Variantes clínicas de MF y asociaciones <ul style="list-style-type: none"> a- MF foliculotropa b- MF con transformación a células grandes (MF TCG)
6- Características histopatológicas <ul style="list-style-type: none"> a- Atipia celular b- Células linfoides hiper cromáticas o con núcleos vacuolados (LALs) c- Bajo porcentaje de células CD8+ en el infiltrado d- Alto número de mastocitos en el infiltrado e- Microabscesos de Pautrier (PMAs) grandes (10 o más linfocitos atípicos) f- Espesor del infiltrado cutáneo > a 0,1 mm
7- Marcadores séricos <ul style="list-style-type: none"> a- Aumento de LDH b- Aumento de B₂M junto con aumento de LDH c- Eosinofilia d- Aumento de VSG e- Altos niveles séricos de células CD30+ f- Altos niveles séricos del receptor de interleucina 2 (sIL2-R) g- Bajo número de células circulantes CD8+

te mejor en aquellas que estaban casadas, en comparación con hombres casados o solteros y mujeres solteras.²⁹ Sin embargo, otros autores no han encontrado dicha diferencia en la supervivencia entre sexos. Talpur *et ál.* observaron que las diferencias en la supervivencia global entre mujeres y hombres no eran estadísticamente importantes.¹⁰ Por otro lado, un estudio informó un pronóstico significativamente mejor en hombres con CTCL que en mujeres.³⁰

Raza

La MF es más común en pacientes de raza negra y se ha observado que tienen una peor supervivencia.²⁹ En un estudio retrospectivo de un único centro estadounidense, el diagnóstico de MF en aquellos de raza negra fue a edades más tempranas comparado con los de raza blanca (45 años versus 55 años, respectivamente); además, presentaron mayor prevalencia de eosinofilia, lo que ensombrece aún más su pronóstico.³¹ Tobisawa *et ál.* analizaron los factores pronósticos de 105 japoneses con MF/SS y encontraron que la enfermedad extracutánea y la expresión de clusterina eran factores independientes de menor supervivencia en este grupo racial.³²

Estadificación

El sistema de estadificación de MF y SS en 7 estadios (IA-IVB) descrito por Bunn y Lambert, que tenía en cuenta el compromiso cutáneo (T), ganglionar (N) y la existencia de metástasis (M), estuvo en vigencia hasta 2007. En ese año la ISCL y la EORTC⁸ realizaron una revisión e incorporaron el compromiso de sangre periférica (SP) como una nueva variable a tener en cuenta al momento de la estadificación. Se denominó B0 a la ausencia o < del 5% de células de Sézary en SP; B1 > del 5% de células de Sézary en SP pero que no cumple con los criterios de B2; y B2 > 1.000 células de Sézary en SP con clon positivo.⁸ Este cambio fue impulsado por los constantes avances en el área de la biología molecular e inmunohistoquímica, así como también por la inconsistencia en las variables pronósticas, dado que en algunos trabajos la supervivencia en el estadio IIB (tumor) era peor que en el III (eritrodermia).^{27,33}

En un análisis multivariable se demostró que la estadificación es un valor pronóstico independiente; la mediana de supervivencia en los estadios avanzados (IIB a IV) fue 6 veces menor que para los estadios tempranos (I a IIA).²⁷ Si bien el estadio IIA es considerado un estadio temprano, tiene un peor pronóstico que el estadio I, y la presencia de ganglios palpables (N1) se asocia con mayor riesgo de muerte que N0.⁹

Aquellos pacientes con enfermedad avanzada (estadio IIB a IV) al momento del diagnóstico, es más probable que tengan progresión de enfermedad o muerte por MF que pacientes con estadios tempranos.¹⁰

Compromiso cutáneo y distribución tumoral

En la nueva clasificación se ha diferenciado la presentación clínica entre máculas y placas, como subcategorías de

T (T1 a/b o T2 a/b), pero no se utilizan para determinar etapas de estadificación. Sin embargo, se ha informado una mejor supervivencia en aquellos que presentan máculas versus placas.^{9,10,34}

Diamandidou *et ál.* observaron un peor pronóstico en pacientes con estadio tumoral (IIB) en comparación con eritrodermia (III).²⁷ Empero, otros investigadores reconocen a la eritrodermia como un predictor de menor supervivencia,³⁵ y otros trabajos han mostrado tasas de supervivencia similares.^{9,10}

En el TNMB el área de superficie corporal afectada (BSA) sólo es considerada para definir T1 y T2; sin embargo, la extensión de lesiones cutáneas podría tener relevancia en el pronóstico. Talpur *et ál.* observaron que los pacientes con tumores generalizados tenían una peor SVG y SVEE que aquellos con tumores solitarios.^{10,36}

Para cuantificar la carga tumoral cutánea de MF, en la actualidad se utiliza el mSWAT (herramienta de evaluación ponderada de la severidad modificada), que tiene en cuenta la superficie corporal afectada y el tipo de lesión cutánea (tabla 6).^{37,38} Esta técnica consiste en la evaluación directa de la BSA de cada tipo de lesión utilizando la regla de los nueve o los gráficos de Lund y Browder. El porcentaje de la superficie corporal para cada tipo de lesión se multiplica por un número (x 1 para máculas, x 2 para placas, x 4 para tumores) y se suman para obtener la puntuación mSWAT.³⁸

A pesar de que no se tiene en cuenta la carga tumoral en la estadificación TNMB, en muchos ensayos clínicos se utiliza el mSWAT para contabilizarla. El mSWAT proporciona documentación precisa del estado de la enfermedad y es esencial para evaluar la respuesta terapéutica en ensayos clínicos.^{39,40} Sin embargo, el significado pronóstico de mSWAT no se ha determinado.

Enfermedad extracutánea

Compromiso ganglionar (N)

El compromiso de ganglios linfáticos en MF es infrecuente.⁹ La ISCL/EORT define adenopatía anormal a aquella mayor o igual a 1,5 cm de diámetro o a la presencia de algún ganglio palpable fijo, firme, irregular o agrupado. Recomienda que la estadificación ganglionar se base en las características histopatológicas y unifica los dos sistemas de clasificación vigentes (tabla 7).^{8,41,42} Si bien en algunos estudios la afectación ganglionar es considerada un factor pronóstico independiente,^{2,3,42} Diamandidou *et ál.* no lo

podieron demostrar en el análisis multivariado.²⁷ En el estudio realizado por el grupo británico, la SVG y SVEE disminuyó en aquellos con compromiso linfático avanzado y el riesgo relativo de muerte se triplicó en pacientes con N2 o N3 en comparación con N1.⁹

Compromiso de sangre periférica (B)

Luego de que en varios trabajos se demostrara que la afectación de sangre periférica (SP) es un factor pronóstico independiente,^{35,43} la ISCL/EORTC clasificó el compromiso hematológico según la carga tumoral circulante (porcentaje de linfocitos atípicos: células Sézary) en B0, B1 y B2 (véase tabla 3). La afectación de SP tipo leucémico se observó en pacientes con eritrodermia (T4).⁶ A medida que aumenta la carga tumoral circulante, mayor es el riesgo de progresión; además, también se observó que la presencia de células T clonales empeora el pronóstico

TABLA 6. Herramienta de evaluación ponderada de severidad modificada (mSWAT)

Región corporal	% BSA en región corporal	Evaluación del compromiso cutáneo del paciente		
		Mácula*	Placa †	Tumor ‡
Cabeza				
Nuca				
Tronco anterior				
Brazos				
Antebrazos				
Manos				
Tronco posterior				
Nalgas				
Muslos				
Piernas				
Pies				
Ingle				
Subtotal de BSA por lesión				
Factor de ponderación		X1	X2	X3
Subtotal de BSA por lesión	factor de ponderación			

NOTA: La puntuación mSWAT, igual a la suma de cada línea de la columna.

* Lesión de cualquier tamaño sin induración; puede presentar poiquilodermia.

† Lesión de cualquier tamaño elevada o indurada; puede presentar costras, ulceración o poiquilodermia.

‡ Cualquier lesión sólida o nodular de 1 cm de diámetro, con evidencia de infiltración profunda en la piel y/o crecimiento vertical.

TABLA 7. Estadificación histológica de ganglios linfáticos en MF y SS

Clasificación actualizada de la ISCL/EORTC	Sistema holandés ³⁸	Clasificación NCI-VA ³⁷
N1	Grado 1: linfadenopatía dermatopática (DL)	LN0: no hay linfocitos atípicos LN1: linfocitos atípicos ocasionales y aislados (no dispuestos en clusters) LN2: muchos linfocitos atípicos o en 3-6 grupos de células
N2	Grado 2: DL; participación temprana de MF (presencia de núcleos cerebriformes > 7,5 µm)	LN3: agregados de linfocitos atípicos; arquitectura ganglionar conservada
N3	Grado 3: borramiento parcial de la arquitectura LN; muchas células mononucleares cerebriformes atípicas (CMC) Grado 4: borramiento completo	LN4: borramiento parcial/completo de la arquitectura ganglionar por linfocitos atípicos o células francamente neoplásicas

aun con carga tumoral baja (< 5% células de Sézary circulantes).⁹ Talpur *et al.* comunican que la SVG fue 6 veces menor en pacientes con B2 en comparación con aquellos sin compromiso hematológico.¹⁰

Compromiso visceral (M)

La presencia de un órgano afectado diferente al ganglio, sangre periférica o piel define el compromiso visceral y se estadifica como IVb.⁸ Se afectan con más frecuencia el hígado, el pulmón, la médula ósea, el SNC, la cavidad oral y la faringe. Se observa principalmente en pacientes con estadio tumoral (T3)^{5,6} o eritrodérmicos (T4),⁴⁴ que además ya presentan afectación de ganglios o sangre periférica.^{4,44} Cuando está afectado el hígado, ya sea por aumento de enzimas hepáticas, estudios por imagen o al examen físico, se puede prescindir de la biopsia; también el compromiso esplénico se puede considerar con sólo la presencia de esplenomegalia o estudios por imagen que demuestren un defecto que no sea quístico o vascular sin necesidad de realizar biopsia.⁸

Está bien documentado que la afectación visceral es un factor pronóstico independiente.^{40,44} Se ha demostrado que estos pacientes tienen una menor sobrevida.^{4,44}

Aunque se ha sugerido que el hallazgo de linfocitos atípicos en médula ósea se correlaciona con supervivencia más corta,⁴⁰ un análisis multivariado no ha podido demostrar el valor pronóstico de esta afección.^{27,34}

Variantes clínicas de micosis fungoide y asociaciones

MF foliculotropa (MFF)

La MFF es una variante de MF que representa menos del 10% de los LCCT. En nuestra experiencia la MFF representó la variante atípica más frecuente de MF (31%).⁴⁵ Se caracteriza por un infiltrado de linfocitos atípicos perifoliculares, generalmente sin epidermotopismo, con o sin mucinosis folicular⁷ (foto 1). A diferencia de la MF clásica, tiene un curso más agresivo y peor pronóstico.⁴⁵ Van Doorm *et al.* encontraron un riesgo de progresión casi 3 veces mayor para los pacientes con mucinosis folicular en comparación con los que no la presentaban.⁷ Otro estudio sobre 51 pacientes con MFF también evidenció un mayor riesgo de progresión y una sobrevida específica de enfermedad a 5 años del 69%, valor similar al estadio tumoral pero francamente menor que los pacientes con MF en estadio IB (95%).⁴⁶

El foliculotropismo fue un factor de riesgo independiente de mal pronóstico con peor sobrevida y mayor riesgo de progresión, en un análisis multivariado, en 189 pacientes con MFF.⁹ Sin embargo, Talpur *et al.* no encontraron estos hallazgos sobre 1.263 pacientes con MF/SS que incluyó una pequeña proporción de pacientes con MFF (3,6%).¹⁰

Varios autores han sugerido considerar a la MFF como un estadio tumoral, dado que la localización del infiltrado

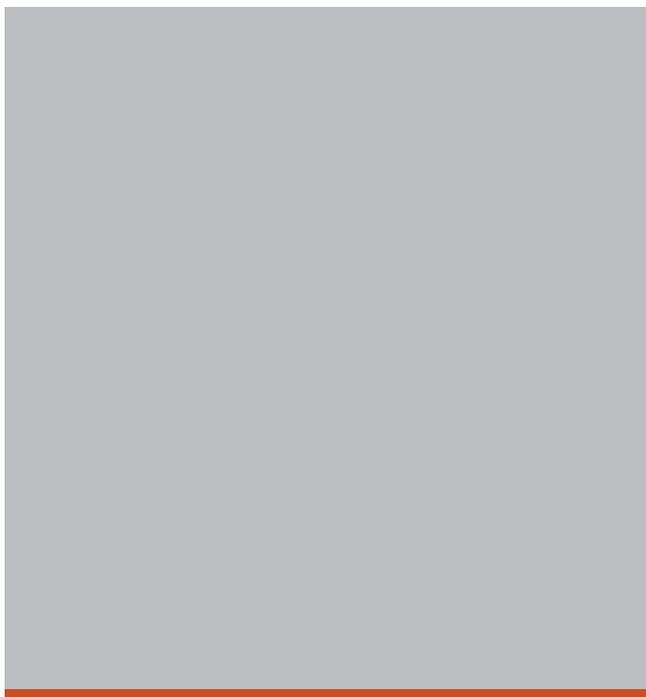


FOTO 1. Micosis fungoide foliculotropa. Placa eritematosa con resalto foli- cular, con sector indurado en zona ocular, acompañado de alopecia de ceja.



FOTO 2. Micosis fungoide hipopigmentada. Máculas hipopigmentadas que alternan con placas levemente eritematosas con escamas finas en la superficie.

perifolicular en dermis profunda podría explicar la falta de respuesta de estos pacientes a tratamientos convencionales y el peor pronóstico que presentan.^{46,47} Abeldaño *et ál.*, en una casuística de 18 casos de MFF, observaron que todos los pacientes presentaban estadio avanzado al momento del diagnóstico y que la respuesta al tratamiento era pobre en la mayoría de ellos; sugieren que esto podría deberse al infiltrado perifolicular que caracteriza a esta variante de MF.⁴⁸

MF poiquilodérmica

La MF poiquilodérmica (MFP) se presenta a edades más tempranas y se manifiesta como placas atróficas, con hipo e hiperpigmentación y telangiectasias en la superficie, localizadas o generalizadas.^{8,49,50} Agar *et ál.*, sobre 168 pacientes con MFP, observaron una mejor sobrevida y un menor riesgo de progresión de la enfermedad que los pacientes con MF clásica, y en el análisis multivariado fue el único factor independiente de mejor sobrevida específica de enfermedad.⁹ Estos hallazgos también fueron encontrados en un estudio que incluyó a 49 pacientes con MFP, en el que sólo 2 pacientes (4%) tuvieron progresión de enfermedad.⁴⁹

MF hipopigmentada

La MF hipopigmentada se presenta en personas jóvenes de fototipo alto (III/IV) y se caracteriza por tener buena respuesta a los tratamientos convencionales, dado que se presenta clásicamente en estadio maculoso⁵⁰ (foto 2). Tiene un curso clínico benigno con un riesgo de progresión a 5 años del 9%,⁹ aunque las recurrencias son frecuentes.⁴⁸

MF asociada a papulosis linfomatoide

Se ha observado que la MF asociada a papulosis linfomatoide tiene un mínimo riesgo de progresión de enfermedad y una mejor sobrevida global y específica de enfermedad⁹ (foto 3).

MF con transformación a células grandes

La MF con transformación a células grandes (MF TCG) se define histológicamente como la presencia de células grandes con un tamaño 4 veces mayor a un linfocito pequeño, que comprenden más del 25% del infiltrado o si forman nódulos microscópicos⁵¹ (foto 4).

La incidencia de MF TCG varía, según los estudios, del 6 al 55%.^{10,52,53} Tiene un curso clínico agresivo con un elevado riesgo de progresión de enfermedad, principalmente



FOTO 3. Micosis fungoide asociada a papulosis linfomatoide. Placa eritematoescamosa sobre la que asienta pápula eritematosa.

cuando la transformación ocurre dentro de los 2 años del diagnóstico.^{27,52} Diamandidou *et ál.* observaron que la mitad de los pacientes con estadio tumoral (T3) presentó TCG, lo que indica un mayor riesgo de transformación en este grupo de pacientes.⁵³ Estos autores comunicaron una supervivencia media de 20 meses en pacientes con MF TCG, 8 veces menor a los pacientes que no presentaron transformación (SV media MF sin TCG, 163 meses). En concordancia con estos hallazgos, Abeldaño *et ál.* comunicaron una menor SV y un peor pronóstico en los pacientes con MF TCG en comparación con los síndromes linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+.⁵⁴

Benner *et ál.* presentan el mayor estudio sobre pacientes con MF TCG (n = 100) publicado hasta la actualidad. Encontraron resultados similares, además observaron que aquellos con estadio avanzado tenían menor supervivencia, principalmente los que presentaban transformación extracutánea. No hallaron diferencias en la supervivencia entre pacientes con estadio IIB con y sin TCG, por lo que recomiendan no utilizar tratamientos más agresivos en pacientes con estadio IIB con TCG. También demostraron que la expresión de CD30 era un factor independiente de mejor supervivencia,³⁶ hallazgo que no pudo ser demostrado en otros trabajos.⁵²



FOTO 4. Micosis fungoide con transformación a células grandes. Tumores ulcerados con bordes definidos eritematosos indurados, fondo fibrinoso, que alternan con placas eritematosas y áreas cicatrizales redondeadas.

El grupo de trabajo francés que evaluó a 148 pacientes con MF con TCG encontró que aquellos con más de un 50% de células CD20+ tenían una menor SV media; sin embargo, los hallazgos no fueron estadísticamente significativos.⁵⁵

Características histopatológicas

El impacto de las características histopatológicas e inmunofenotípicas en el pronóstico de CTCL ha sido abordado por muchos autores.

El espesor del infiltrado cutáneo > a 0,1 mm (medido desde la capa granular hasta el límite inferior del infiltrado) mostró tener un impacto en el pronóstico.⁵⁶

Recientemente, Vonderheid *et ál.* estudiaron las características histopatológicas en 33 pacientes con MF en estadio temprano (I a IIA) que sufrieron progresión de enfermedad, y encontraron que la presencia de grandes microabscesos de Pautrier (10 o más linfocitos atípicos), linfocitos atípicos con núcleo hiper cromático o vesicular y bajo recuento de células CD8 + en el infiltrado dérmico, se correlacionaron con menor supervivencia y progresión de enfermedad.⁵⁷ No obstante son necesarios estudios más grandes y prospectivos para confirmar dichos hallazgos. El

hallazgo de un alto porcentaje de células CD8+ en el infiltrado dérmico se asoció con un incremento de la supervivencia y mejor comportamiento clínico gracias al efecto antitumoral que tienen estas células.^{58,59}

Otro marcador de superficie que se ha encontrado aumentado en el infiltrado dérmico de lesiones de MF avanzada es el CD163, lo que implicaría algún rol en el pronóstico.⁶⁰

Los mastocitos son reguladores del microambiente tumoral en diferentes neoplasias. Se han encontrado aumentados en CTCL y CBCL con un curso progresivo. El número de mastocitos hallados en el infiltrado se correlacionó con enfermedad progresiva.⁶¹

Marcadores séricos

En consistencia con trabajos previos,^{9,27,62} un grupo británico demostró tanto en el análisis univariado como en el multivariado que el valor elevado de LDH es un factor de riesgo independiente de menor supervivencia y progresión de enfermedad.⁹ Vidulich *et al.* demostraron que los niveles de LDH tenían asociación con el número de células atípicas circulantes.⁶² Por otro lado, la elevación de los niveles de B₂M también se ha asociado con peor pronóstico.^{27,62-64} Diamandidou *et al.* observaron que la mayoría de los pacientes con niveles altos de B₂M tenía un T alto y menor supervivencia, pero no fue seleccionada como un factor pronóstico independiente. Cuando se encuentra elevada junto con la LDH, predicen un mayor riesgo de TCG.⁵³

En un análisis multivariado que incluyó a 104 pacientes con CTCL, el 30% presentó eosinofilia, la cual fue asociada con una menor supervivencia y mayor riesgo de muerte por enfermedad.⁶⁵ Sin embargo, estos hallazgos no pudieron ser demostrados en el trabajo realizado por Vidulich *et al.*⁶²

Un estudio alemán de 97 pacientes con MF demostró que la VSG elevada era un marcador de peor pronóstico con una supervivencia específica de enfermedad francamente disminuida.⁶⁶

Altos niveles séricos de CD30 pueden ser encontrados en pacientes con MF y han sido correlacionados con un peor pronóstico para algunos autores, no así los niveles de CD25.^{67,68} Por el contrario, Vonderheid *et al.*, en el análisis multivariado, no encontraron asociación entre niveles

elevados de CD30 y progresión de enfermedad. Además, estos autores observaron que el aumento de IgE no se correlacionaba con un peor pronóstico.⁵⁷

Se ha encontrado una fuerte correlación entre la concentración sérica del receptor de interleucina 2 (sIL-2R) y la gravedad de las manifestaciones cutáneas en pacientes eritrodérmicos, sí como también en aquellos pacientes que presentan TCG en piel o en ganglios linfáticos y que podría ser considerado un factor de riesgo.⁶⁹

Un grupo de trabajo italiano observó que los pacientes con bajos niveles de linfocitos CD8+ en sangre periférica (< 600 cel/uL) tenían un riesgo alto de muerte; aunque la muestra fue algo limitada, plantean que en un futuro podría ser un predictor pronóstico de supervivencia.⁷⁰

Marcadores pronósticos en estudio

Actualmente se encuentran en estudio múltiples moléculas que intervienen en la regulación de la respuesta inmune antitumoral que podrían tener alguna influencia en la progresión de la MF. Uno de ellos es el FoxP3, un factor de transcripción que interviene en la función y en la adquisición del fenotipo de células T reguladoras CD4+ CD25+ (Treg),⁷¹ las cuales cumplen un rol importante en la evolución y control de neoplasias. En los últimos años, en varios trabajos se ha observado una disminución de la expresión de FoxP3 en lesiones cutáneas de MF, más evidente en lesiones tumorales y MF TCG; por lo tanto se postula que la ausencia de este marcador podría estar relacionada con la progresión de MF.^{72,73} Esto no pudo ser demostrado en un pequeño trabajo realizado por Freid *et al.*⁷⁴

Alcántara-Hernández *et al.* observaron que el HIF-1α (factor inducible por hipoxia 1 alfa) estaría involucrado en la disminución de la expresión de FoxP3. Proponen que podría ser considerado un nuevo marcador pronóstico de MF, dado que demostraron un aumento de HIF-1α en pacientes con importante compromiso cutáneo y con enfermedad avanzada.⁷³

Cabe destacar que la detección de FoxP3 es dificultosa, dado que es una proteína intracelular que se cuantifica a través de los niveles de ARNm por PCR, Western Blot, inmunohistoquímica y citometría de flujo.⁷²

Otra proteína de superficie que también se encuentra involucrada en los mecanismos de evasión de la respuesta

inmune es el PD1, la cual se ha hallado aumentada en estadios tempranos. El uso de anticuerpos anti PD1 favorecería la respuesta inmune antitumoral y evitaría la progresión de MF a estadios avanzados.⁷⁵

La células tumorales de CTCL expresan en su superficie altos niveles de CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico); la activación de este receptor resulta en la inhibición de las funciones del linfocito T, lo que permite la progresión y el crecimiento tumoral.⁷⁶

Johnson *et ál.* estudiaron la posible relación de marcadores genéticos con la progresión de MF temprana y encontraron un incremento de la expresión de ARNm de IL-4 asociada con un mayor riesgo de progresión de MF. Al igual que estudios previos observaron descenso de la expresión de FoxP3 y también de STAT 4 en pacientes con enfermedad avanzada.⁷⁷

La proteína SATB1 controla varios genes del ciclo celular y apoptosis; en pacientes con MF/SS que tuvieron reacción positiva en muestras de lesiones de piel, se observó un mayor tiempo de progresión entre los estadios de MF, con lo cual cumpliría un rol protector.⁷⁸ Otro marcador de buen pronóstico que se encuentra en estudio es el micro ARN 150. Se ha postulado que inhibiría la invasión tumoral y las metástasis en CTCL avanzados.⁷⁹

Trabajos recientes han correlacionado la pérdida de BCL2 y metilaciones de ADN con peor pronóstico y mayor riesgo de enfermedad progresiva en estadios tempranos de MF.^{80,81}

Por último, también se ha demostrado que algunas anomalías cromosómicas podrían tener un impacto en el pronóstico de la MF. La ganancia de MYC (cr8q24.21) y las pérdidas de CDKN2A, CDKN2B, MTAP (9p21.3) y MGMT, EBF3 (10q26qter) se asociaron con una menor SV.⁸²

Conclusión

La MF se caracteriza por tener un curso indolente; sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes desarrollará progresión de enfermedad y tendrá un desenlace fatal. Por lo tanto, conocer los factores pronósticos que puedan predecir la evolución de la enfermedad sería de gran utilidad para identificar a aquellos individuos con mayor riesgo de progresión, que eventualmente requerirán un tratamiento más agresivo.

Luego de este largo análisis, no cabe duda de que el TNMB es un buen indicador pronóstico; empero, hay muchos otros posibles factores pronósticos que son independientes al sistema de estadificación clínica, como el grado de compromiso cutáneo (mSWAT), el género, el sexo y las características histopatológicas, entre otros.

Pese a que existen algunos trabajos que incluyen una importante cohorte de pacientes, éstos fueron realizados en centros únicos, por lo que sus resultados no pueden ser extrapolados globalmente y algunos tienen resultados contradictorios. Por esta razón, es necesario realizar estudios amplios, multicéntricos y prospectivos que eviten sesgos de selección, diferencias geográficas e inconsistencias en la definición de parámetros. Así se obtendrán datos comparables y reproducibles que permitirán desarrollar un índice pronóstico que facilitaría el manejo de las MF.

Si bien múltiples moléculas, tales como el FoxP3, PD1, HIF-1a, intervendrían en la inmunosupresión inducida por células tumorales, y favorecerían la progresión de la enfermedad, estas hipótesis se desprenden de trabajos pequeños. La asociación con el pronóstico es difícil de determinar, pero podría ser de gran utilidad en el futuro.

Bibliografía

1. Abeldaño A., Azcune R., Carvalho A., Marini M. *et ál.* Consenso linfomas cutáneos primarios, *Sociedad Argentina de Dermatología*, 2007, 5-10.
2. Green S.B., Byar D.P., Lamberg S.I. Prognostic variables in mycosis fungoides, *Cancer*, 1981, 47: 2671-2677.
3. Sausville E.A., Eddy J.L., Makuch R.W., Fischmann A.B. *et ál.* Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome definition of three distinctive prognostic groups, *Ann. Internal. Med.*, 1988, 9: 372-382.
4. Van Doorn R., Van Haselen C.W., Van Voorst Vader P.C., Geerts M.L. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients, *Arch. Dermatol.*, 2000, 136: 504-510.
5. Kim Y.H., Howard L.L., Mraz-Gernhard S., Varghese A. *et ál.* Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome, *Arch. Dermatol.*, 2003, 139: 857-866.

6. Quaglino P., Pimpinelli N., Berti E., Calzavara-Pinton P. et al. Time Course, Clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides. A multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas, *Cancer*, 2012, 118: 5830-5839.
7. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, *Blood*, 2005, 105: 3768-3785.
8. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), *Blood*, 2007, 110: 1713-1722.
9. Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S., Mitchell T.J. et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organization for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal, *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28: 4730-4739.
10. Talpur R., Singh L., Daulat S., Liu P. et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009, *Clin. Cancer Res.*, 2012, 18: 5051-5060.
11. Curcio N.M. A strange case of yaws in Paris or the first case of mycosis fungoides?, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004, 51: 28.
12. Martí Laborda R.M. Alibert I La història dels limfomes cutanis de cèl·lules T., *Rev. R. Acad. Med. Catalunya*, 2011, 26: 23-26.
13. Geiges M., Kempf W., Burg G. Cutaneous lymphomas historical aspects citado por: Burg G., Kempf W., Cutaneous Lymphomas., *Ed. Taylor & Francis Group*, 2005, 1-6.
14. Willemze R., Kerl H., Sterry W., Berti E. et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. A proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), *Blood*, 1997, 90: 354-362.
15. Sézary A., Bouvraïn Y. Erythrodermic avec presence de cellules monstroses dans dermeet dans sang circulant, *Bull Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1938, 45: 254-260. Citado por: Lutzner M., Edelson R., Schein P., Green I et al. Cutaneous T- cell lymphomas: the Sezary syndrome, mycosis fungoides and related disorders, 1975, 83: 534-552.
16. Clendenning W.E., Brecher G., Van Schott E. J. Mycosis fungoides. Relationship to malignant and cutaneous reticulosis and Sézary syndrome, *Arch. Dermatol.*, 1964, 89: 785-792. Citado por: Lutzner M., Edelson R., Schein P., Green I. et al. Cutaneous T- cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides and related disorders, *Ann. Int. Med.*, 1975, 83: 534-552.
17. Lutzner M.A., Jordan H.W. The ultrastructure of an abnormal cell in Sézary's syndrome, *Blood*, 1968, 31: 719-726.
18. Lutzner M., Edelson R., Schein P., Green I. et al. Cutaneous T- cell lymphomas: the Sezary syndrome, mycosis fungoides and related disorders, *Ann. Intern. Med.* 1975, 83: 534-552.
19. Lamberg S.I., Diamond E.L., Lorincz A.L. Caro W.A. et al. Mycosis Fungoides Cooperative Study, *Arch. Dermatol.*, 1975, 111: 457-459.
20. Bunn P.A., Lamberg S.I. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas, *Cancer Treat. Rev.*, 1979, 63: 725-728. Citado por Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), *Blood*, 2007, 110: 1713-1722.
21. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G. et al. The world health organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting airlie house, *Hematol J.*, 2000, 1: 53- 66.
22. Nogueira Zerbini M.C., Soares F.A., Rodrigues Pereira Velloso E.D., Chauffaille M.L. et al. World Health Organization Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008 major changes from the 3rd edition, 2001, *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2011, 57: 66-73.
23. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., Toro J.R. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases, *Blood*, 2009, 113: 5064-5073.
24. Criscione V.C., Weinstock M.A. Incidence of Cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002, *Arch. Dermatol.*, 2007, 143: 854-859.
25. Andrade J.H., Meiss R., Chuit R., Abeldaño A. et al. Linfomas cutáneos primarios en la República Argentina, *Acad. Nac. Med.*, 2014, 1-9.
26. Kim Y.H., Chow S., Varghese A., Hoppe R. Clinical characteristics and long outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides, *Arch. Dermatol.*, 1999, 135: 26-32.
27. Diamandidou E., Colome M., Fayad L., Ducic M. et al. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 40: 914-924.
28. Kim Y.H., Brishop K., Varghese A., Hoppe R. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary síndrome, *Arch. Dermatol.*, 1995, 131: 1003-1008.
29. Weinstock M.A., Reynes J.F. The changing survival of patients with mycosis fungoides, *Cancer*, 1999, 85: 208-212.
30. Schmid M.H., Bird P., Dummer R., Kempf W. et al. Tumor iurden Index as a prognostic tool for cutaneous T-cell lymphoma anew concept, *Arch. Dermatol.*, 1999, 135: 1204-1208.
31. Zampella J.G., Ginette A.H. Racial differences in mycosis fungoides: a retrospective study with a focus on eosinophilia, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, 68: 967-971.
32. Tobisawa S., Honmaa M., Yamamoto A.I., Saijo Y. et al. Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome: Clusterin expression as a novel prognostic factor, *J. Dermatol. Sci.*, 2013, 71: 160-166.

33. Fuks Z.Y., Bagshaw M.A., Farber E.M. Prognostic signs and the management of the mycosis fungoides, *Cancer*, 1973, 6: 1385-1395.
34. Zackheim H.S., Amin S., Kashani-Sabet, Mc Millan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 40: 418-425.
35. Toro J.R., Stoll H.L. Jr, Stomper P.C., Oseroff A.R. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1997, 37: 58-67.
36. Benner M.F., Jansen P.M., Vermeer M.H., Willemze R. Prognostic factor in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases, *Blood*, 2012, 119: 1643-1649.
37. Stevens S.R., Ke M.S., Parry E.J., Mark J. et al. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT), *Arch. Dermatol.*, 2002, 138: 42-48.
38. Olsen E., Wittaker S., Kim Y.H., Duvic M. et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and Cutaneous Lymphoma task force of the European Organization for research and treatment of cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29: 2598-2607.
39. Duvic M., Sherman M.L., Wood G.S., Kuzel T.M. et al. A Phase II open-label study of recombinant human interleukin-12 in patients with stage IA, IB or IIA mycosis fungoides, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006, 55: 807-813.
40. Olsen E.A., Kim Y.H., Kuzel T.M., Pacheco T.R. et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25: 3109-3115.
41. Scheffer E., Meijer L.M., Van Vloten W.A. Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides, *Cancer*, 1980, 45: 137-148. Citado por Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), *Blood*, 2007, 110: 1713-1722.
42. Sausville E.A., Worsham G.F., Matthews M.J., Makuch R.W. et al. Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sézary syndrome (Cutaneous T-cell Lymphoma), *Hum. Pathol.*, 1985, 16: 1098-1108.
43. Fraser-Andrews E.A., Woolford A.J., Russell-Jones R., Seed P.T. et al. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides, *J. Invest. Dermatol.*, 2000, 114: 117-121.
44. Bunn P.A., Huberman M.S., Whang-Peng J., Schechter G.P. et al. Prospective staging evaluation of patients with cutaneous T-cell lymphomas. Demonstration of a high frequency of extra cutaneous dissemination, *Ann. Int. Med.*, 1980, 93: 223-230.
45. Abeldaño A., Arias M., Benedetti A., Ochoa K. et al. Unusual variants of mycosis fungoides, *Skin Med.*, 2011, 9: 218-222.
46. 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.
47. Muniesa C., Estrach T., Pujol R.M., Gallardo F. et al. Follicular mycosis-fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, 62: 418-426.
48. Abeldaño A., Arias M., Benedetti A., Maskin M. et al. Abstracts: Folliculotropic mycosis fungoides: report of 18 cases in a single centre in Argentina, *Br. J. Dermatol.*, 2014, 171: 1-76.
49. Abott R.A., Sahni D., Robson A., Agar N. et al. Poikilodermatous mycosis fungoides: a study of its clinico pathological, immunophenotypic, and prognostic features, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011, 65: 313-319.
50. Abeldaño A., Arias M., Ochoa K., Benedetti A. et al. Micosis fungoide más allá de la forma clásica de Alibert-Bazin: comunicación de diecisiete variantes atípicas, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 124-133.
51. Salhany K.E., Cousar J.B., Greer J.P., Casey T.T. et al. Transformation of cutaneous T Cell lymphoma to large cell lymphoma, *Am. J. Pathol.*, 1988, 132: 265-277.
52. Arulogun S.O., Prince, Ng J, Lade S, et al. Long-term outcomes of patients with advanced stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation, *Blood*, 2008, 112: 3082-3087.
53. Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L., Duvic M. et al. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis, *Blood*, 1998, 92: 1150-1159.
54. Abeldaño A., Benedetti A., Maskin M., Arias M. et al. Síndromes linfoproliferativos CD30+. Serie de 26 casos y revisión de la literatura, *Rev. Arg. Dermatol.*, 2011, 17: 284-293
55. Jullié M.L., Carlotti M., Vivot A., Beylot-Barry M. et al. CD20 antigen may be expressed by reactive or lymphomatous cells of transformed mycosis fungoides diagnostic and prognostic impact, *Am. Surg. Pathol.*, 2013, 37: 1845-1854.
56. Martí R.M., Estrach T., Reverter J.C., Mascaró J.M. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma, *Arch. Dermatol.*, 1991, 127: 1511-1516.
57. Vonderheid E.C., Pavlov I., Delgado J.C., Martins T.B. et al. Prognostic factors and risk stratification in early mycosis fungoides, *Leuk. Lymphoma.*, 2014, 55: 44-50.
58. Hoppe R.T., Medeiros J.F., Warnke R.A., Wood G.S. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 32: 448-453.
59. Vermeer M.H., Van Doorn R., Dukers D., Bekkenk M.W. et al. CD8+ T cell in cutaneous T cell lymphoma: expresión of cytotoxic proteins, FAS-ligand, and killing inhibitory receptors and their relationship with clinical behavior, *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19: 4322-4329.

60. Sugaya M., Miyagaki T., Ohmatsu H., Suga H. *et ál.* Association of the numbers of CD163+ cells in leisonal skin and serum levels ef soluble CD163 with disease progression of ctaneous T cell lymphoma, *J. Dermatol. Sci.*, 2012, 68: 45-51.
61. Rabenhorst A., Schlaak M., Heukamp L.C., Forster A. *et ál.* Mast cells play a protumorigenic role in primary cutaneous lymphoma, *Blood*, 2012, 120: 2042-2054.
62. Vidulich K.A., Talpur R., Bassett R.L., Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, *Int. J. Dermatol.*, 2009, 48: 243-252.
63. Marti R.M., Pujol R.M., Servitje O., Romagosa V. *et ál.* Sézary syndrome and related variants of classic cutaneous T-cell lymphoma. A descriptive and prognostic clinicopathologic studay of 29 cases, *Leuk. Lymphoma*, 2003, 44: 59-69.
64. Litam P., Swan F., Cabanillas F., Tucker S.L. *et ál.* Prognostic value of serum B2 microglobulin in low-grade lymphoma, *Ann. Inter. Med.*, 1991, 114: 855-860.
65. Tancrede-Bohin E., Ionescu M.A., De La Salmonière P., Dupuy A. *et ál.* Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T cell lymphoma, *Arch. Dermatol.*, 2004, 140: 1057-1061.
66. Hallermann C., Niermann C., Fischer R.J., Schulze H.J. Erythrocyte sedimentation rate as an independent prognostic factor in mycosis fungoides, *Br. J. Dermatol.*, 2012, 166: 873-874.
67. Kadin M.E., Pavlov I.Y., Delgado J.C., Vonderheid E.C. High soluble CD30, CD25 and IL-6 may identify patients with worse survival in CD30+ cutaneous lymphomas and early mycosis fungoides, *J. Invest. Dermatol.*, 2012, 132: 703-710.
68. Edinger J.T., Clark B.Z., Pucevich B.E., Geskin L.J. *et ál.* CD30 expression and proliferative fraction in non-transformed mycosis fungoides, *Am. J. Surg. Pathol.*, 2009, 33: 1860-1868.
69. Vonderheid E.C., Zhang Q., Lessin S.R., Polansky M. *et ál.* Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 38: 207-220.
70. Abeni D., Frontani M., Sampogna F., Sera F. *et ál.* Circulating CD8 + lymphocytes, White blood cells, and survival in patients with mycosis fungoides, *Br. J. Dermatol.*, 2005, 153: 324-330.
71. González Parias J.L., Duque Giraldo V.E., Velázquez Lopera M.M. FOXP3: controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales, *Inmunología.*, 2010, 29: 74-84.
72. Gjerdrum L.M., Woetmann A., Odum N., Burton C.M. *et ál.* FOXP3 + regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival, *Leukemia.*, 2007, 21: 2512-2518.
73. Alcántara-Hernández M., Torres Zárata C., Pérez Montesinos G., Jurado Santacruz F. *et ál.* Overexpression of hipoxia-indicible factor 1 alpha impacts FOXP3 levels in micosis fungoides-cutaneous T cell lymphoma: clinical implications, *Int. J. Can.*, 2014, 134: 2136-2145.
74. Fried I., Cerroni L. FOXP3 in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides, *Am. J. Dermatopathol.*, 2012, 34: 263-265.
75. Kantekure K., Yang Y., Raghunath P., Schaffer A. *et ál.* Expression patterns of the immunosuppressive proteins PD-1/CD279 and PD-L1/CD274 at different stages of cutaneous T cell Lymphoma/mycosis fungoides, *Am. J. Dermatopathol.*, 2012, 34: 126-128.
76. Wong H.K. Novel biomarkers, dysregulated epigenetics and therapy in cutaneous T-cell Lymphoma, *Discov. Med.*, 2013, 16: 71-78.
77. Johnson V.E., Vonderheid E.C., Hess A.D., Eischen C.M. *et ál.* Genertic markers associated with progression in early mycosis fungoides, *Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2014, 28: 1431-1435.
78. Grzanka A., Grzanka D., Gagat M., Tadrowski T. *et ál.* Correlation of satb1 expression with clinical courseof cutaneous t-cell lymphomas, *Pol. J. Pathol.*, 2012, 2: 101-105.
79. Ito M., Teshima K., Ikeda S. *et ál.* MicroRNA-150 inhibits tumor invasion and metastasis by targeting the chemokine receptor CCR6, in advanced cutaneous T-cell lymphoma, *Blood*, 2014, 123: 1499-1511. Citado por: Mishra A., Garzon R. The (miR) e of CTCL, *Blood*, 2014, 123: 1438.
80. Litvinov I.V., Zhou Y., Kupper T.S., Sasseville D. Loss of BCL7A expression correlates with poor disease prognosis in patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma, *Leuk. Lymphoma.*, 2013, 54: 653-654.
81. Ferrara G., Pancione M., Votino C., Quaglino P. *et ál.* A specific DNA methylation profile correlates with a high risk of disease progression in stage I classical (Alibert-Bazin type) mycosis fungoides, *Br. J. Dermatol.*, 2014, 170: 1266-1275.
82. Wilcox R.A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management, *Am. J. Hematol.*, 2014, 86: 929-948.

Cuestionario de autoevaluación

1) Respecto de la historia de la micosis fungoide (MF):

- a. Alibert describió los primeros casos de MF y síndrome de Sezary (SS)
- b. Bazin detalló los tres estadios evolutivos de la MF
- c. La clasificación vigente de CTCL en la actualidad es la propuesta por la EORTC/ISCL
- d. Los subtipos de CTCL no MF/SS comparten los mismos estadios y pronóstico que la MF

2) En cuanto a la epidemiología:

- a. La incidencia de CTCL es de 17,7 casos por millón de personas al año
- b. El 95% de los LCP corresponde a CTCL
- c. La incidencia de CTCL disminuye con la edad
- d. En la Argentina la edad promedio de LCP diagnóstico es de 53 años

3) La MF se caracteriza por:

- a. Tener una sobrevida (SV) similar a la población general de la misma edad, en estadios tempranos.
- b. Manifiesta desde el inicio con estadios avanzados
- c. Evolucionar rápidamente en semanas o meses
- d. Dos tercios de los pacientes sufren progresión con compromiso de órganos extracutáneos.

4) Cuáles de los siguientes son factores de mal pronóstico:

- a. Sexo femenino
- b. Pacientes jóvenes (< 60 años)
- c. Individuos solteros
- d. Raza negra

5) La estadificación no tiene en cuenta:

- a. El compromiso de sangre periférica
- b. La superficie de área corporal afectada por máculas y placas
- c. El mSWAT
- d. Presencia de tumores > a 1 cm

6) Respecto de la enfermedad extracutánea:

- a. La estadificación ganglionar se basa en las características histopatológicas
- b. La afectación de sangre periférica es un factor pronóstico independiente
- c. Se observa principalmente en estadio eritrodérmico y tumoral
- d. Todas son correctas

7) Las variantes de MF con curso más agresivo son:

- a. MF foliculotropa (MFF) y MF poiquilodérmica (MFP)
- b. MF hipopigmentada (MFH) y MF con transformación a células grandes (MF TCG)
- c. La MFF y la MF TCG
- d. MFH y la MFP

8) Los hallazgos histopatológicos que impactan en el pronóstico son:

- a. Bajo recuento de células CD8+
- b. Espesor del infiltrado < 0,1 mm
- c. Presencia de microabscesos de Pautrier pequeños
- d. Bajo número de mastocitos en el infiltrado

9) Señale la respuesta correcta:

- a. La LDH debe estar aumentada junto con la B2 microglobulina (B₂M) para impactar en el pronóstico
- b. La eosinofilia marca mayor riesgo de progresión
- c. La elevación de los niveles séricos de B₂M y de LDH predice mayor riesgo de TCG
- d. c y b son correctas

10)Cuál no es un marcador pronóstico de MF en estudio:

- a) FoxP3
- b) HIF-1a
- c) CTLA-4
- d) HERV-K

Respuestas correctas vol. XX – N° 6 / 2014

1, a | 2, a y c | 3, b | 4, d | 5, a | 6, d | 7, b | 8, e | 9, d | 10, c