Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T

Diagnosis and Treatment of Primary Cutaneous T-cell Lymphoma.

David Moreno-Ramírez, Alberto Herrera Saval, Francisco Camacho Martínez
Departamento de Dermatología Médico-quirúrgica
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España

Correspondencia:
David Moreno-Ramírez, Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, s/n. Sevilla 41073. (España) Tel.: (+34) 954-376474 Fax: (+34) 954-382763
e-mail: camachodp@medynet.com, morenez@yahoo.es

Resumen

Los linfomas cutáneos primarios representan un heterogéneo grupo de linfomas no-Hodgkin con una amplia variedad desde el punto de vista clínico, histológico, inmunofenotípico y pronóstico. Esta variedad, junto al diferente comportamiento biológico que han demostrado los linfomas cutáneos respecto a sus homólogos sistémicos, ha llevado al desarrollo de sistemas de clasificación específicos para el linfoma cutáneo, como la clasificación de la EORTC de 1997. El diagnóstico del linfoma cutáneo precisa de la integración de la información clínica, histológica, inmunohistoquímica y genética. No obstante, a pesar de la aplicación de técnicas de biología molecular existe un porcentaje de linfomas cutáneos que no llegan a diagnosticarse y clasificarse correctamente.

Debido al buen pronóstico del linfoma cutáneo en estadios iniciales y a la ausencia de tratamiento curativo han sido propuestos múltiples regímenes para el manejo de estos pacientes. El uso de corticoides tópicos, emolientes, mostazas nitrogenadas, carmustina, fototerapia, radioterapia (localizada, irradiación corporal total), agentes modificadores biológicos (interferón, bexaroteno), quimioterápicos (gemcitabina, pentostatina, etc) son algunas de las modalidades terapéuticas actualmente empleadas en estos pacientes. La elección adecuada de la modalidad más adecuada en cada caso debe tener en cuenta el tipo clínico de linfoma y especialmente el estadio clínico del mismo, además del perfil de seguridad y las tasas de respuestas conseguidas con cada uno de estos agentes.

Las clasificaciones actuales de linfoma cutáneo, modalidades terapéuticas, así como los protocolos de actuación para el manejo del paciente con linfoma cutáneo de células T son descritos con detalle en este artículo.

(Moreno-Ramírez D, Herrera Saval A, Camacho Martínez F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. Med Cutan Iber Lat Am 2003; 31(2): 75-100)

Palabras Clave: linfoma cutáneo de células T, protocolo diagnóstico, protocolo terapéutico.

Abstract

Primary cutaneous lymphoma is an heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas showing a considerable variation in clinical presentation, histology, immunophenotype, and prognosis.

This variety, together with a different biological behaviour from their systemic counterparts led to the development of specific classifications, like the EORTC system.

Integration of clinical, histological, immunohistochemical, and genetic information is needed to reach the correct diagnosis of cutaneous lymphoma. Nevertheless, despite the application of molecular biology techniques a percentage of lymphomas are not correctly diagnosed.

Due to the favourable prognosis of early stages the lack of curative therapy regimens for cutaneous lymphoma, multiple strategies have been proposed for the management of this condition. This includes topical corticosteroids, nitrogen mustard and carmustine, phototherapy, radiotherapy, biological response modifiers (bexarotene and interferon), chemotherapy (gemcitabine, pentostatin, etc), among others. Clinical type and particularly the clinical stage, toxicity profile as well as response rates should be taken into account in order to select the suitable regimen for each patient. Current concepts about classification, therapies and guidelines for the management of T-cell cutaneous lymphoma are discussed in detail in this paper.

Keywords: *primary cutaneous T-cell Lymphoma, diagnostic guidelines, therapeutic guidelines.*

La infiltración cutánea por células malignas linfoides puede tener un origen cutáneo o ser consecuencia de una diseminación secundaria de un linfoma sistémico. El consenso de la EORTC de 1997 define linfoma cutáneo primario como aquel linfoma no Hodgkin (LNH) que se presenta en la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico y en los 6 primeros meses de evolución de la enfermedad, tras estudio de extensión con los procedi-

mientos habituales de diagnóstico. Una excepción a esta definición la representan precisamente las formas más frecuentes de linfoma cutáneo, micosis fungoide y síndrome de Sézary, los cuales se consideran siempre cutáneos primarios aunque ya exista diseminación extracutánea en el momento del diagnóstico[1].

Los linfomas cutáneos primarios constituyen el segundo grupo más frecuente de LNH extranodal después de los linfoma gastrointestinales, representando algo más del 2% de los LNH. Los linfomas cutáneos primarios de células T son los más frecuentes en la práctica habitual, por lo que les dedicamos esta revisión[2,3].

Dentro de los linfomas cutáneos de células T (LCCT), la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS) constituyen las formas más frecuentes, representando el 50% del total de los linfomas cutáneos con una incidencia anual de 3-4 casos/1000000 de habitantes[4,5]. El resto de LCCT representan un 25%, quedando reservado otro 25% de linfomas cutáneos para los linfomas cutáneos de células B (LCCB)[2].

Hasta hace poco tiempo los linfomas cutáneos se incluían en las clasificaciones generales de linfomas sistémicos, lo que llevaba a la aplicación de protocolos diagnósticos y terapéuticos propios de estos cuadros generalizados. Actualmente, y después de años de controversia, se considera el linfoma cutáneo como un grupo de enfermedades con características clínicas, evolutivas y pronósticas bien definidas y diferenciadas de los linfomas ganglionares del mismo tipo histológico. Por tanto, es necesario el manejo del linfoma cutáneo de forma independiente al del linfoma ganglionar, partiendo de sistemas de clasificación y estadiaje órgano-específicos, y aplicando protocolos diagnósticos y terapéuticos acordes con sus diferentes características evolutivas y pronósticas.

Clasificación del linfoma cutáneo

La amplia heterogeneidad clínica, morfológica y pronóstica que presentan los linfomas cutáneos primarios obliga a unificar criterios que faciliten el proceso de toma de decisiones. Hasta 14 modelos diferentes de clasificación de LNH han sido desarrollados, la mayoría de ellos basados en información morfológica. En los años 80, las clasificaciónes de Kiel y la Working Formulation, fueron aplicadas en Europa y Estados Unidos respectivamente. Se trataba de clasificaciones basadas en criterios exclusivamente morfológicos que no consideraban los cuadros cutáneos como entidades independientes, y por tanto no constituían el marco de trabajo ideal para el manejo clínico de estos pacientes[6,7,8].

La clasificación REAL (Revised European-American classification for Lymphoid neoplasm) de 1994 fue el primer intento de estandarizar los criterios a ambos lados del Atlántico, incluyendo al mismo tiempo entidades en base a sus características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas[9]. Esta clasificación fue ampliamente adoptada y dio lugar a las clasificaciones posteriores de la WHO (World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid malignancies), aunque todavía no consideraba los linfomas cutáneos como entidades independientes y con diferente comportamiento que los ganglionares[6].

En 1997, el Grupo de Estudio de Linfoma Cutáneo de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) completó una clasificación de consenso entre dermatólogos y dermatopatólogos, que consideraba criterios morfológicos, clínicos, inmunofenotípicos y pronósticos para clasificar los linfomas cutáneos primarios, tanto de estirpe T como B (Tabla 1)[1]. Este sistema considera exclusivamente los linfomas cutáneos primarios, destacando el mejor pronóstico de estos frente a sus homólogos sistémicos. Incluye además, entidades, que como la papulosis linfomatoide, no eran consideradas en clasificaciones anteriores. No obstante, aunque existe consenso en cuanto a la clasificación del LCCT, diferenciando entidades de curso indolente, agresivo y cuadros provisionales, algunos autores consideran inadecuada la clasificación de la EORTC para los LCCB, ya que excluye alteraciones cromosómicas, define de forma imprecisa los linfomas foliculares y considera entidad aislada al linfoma B de las piernas[1,6,7,8].

Un nuevo intento de reagrupación de todos los sistemas clasificatorios para linfomas lo representa la más reciente versión de la clasificación de la WHO de 1999[6,9] (Tabla 2). Con el único objetivo de superar todas las clasificaciones anteriores incluidas la de la REAL y la órgano-específica de la EORTC, incluyó entidades exclusivamente cutáneas que no eran consideradas en los sistemas de consenso previos. Micosis fungoide y sus variantes, síndrome de Sézary y papulosis linfomatoide se consideraron entidades independientes. Establece como categorías definitivas entidades que la clasificación EORTC aceptaba como provisionales (ej. linfoma tipo paniculitis); modifica además algunos de los conceptos establecidos sobre el LCCB.

La última clasificación de la WHO ha representado el primer consenso mundial en linfomas y leucemias, y posiblemente constituirá el núcleo de clasificaciones futuras. A pesar de no tratarse de una clasificación órgano-específica y que desde el punto de vista de manejo del paciente, la toma de decisiones debe apoyarse en la clasificación órgano-específica de la EORTC, el dermatólogo debe estar familiarizado con la reciente clasificación de la WHO en tanto que este sistema será probablemente sustento de los informes patológicos de pacientes con linfoma cutáneo.

Tabla 1. Clasificación EORTC linfomas cutáneos primarios (Willemze, 1997)[1]

Linfoma Cutáneo Primario Células T
Indolentes
Micosis fungoide (MF)
MF + Mucinosis folicular
Reticulosis pagetoide
Linfoma-T células grandes CD30+
Anaplásico, Inmunoblástico, pleomórfico
Papulosis linfomatoide
Agresivos
Síndrome de Sézary
Linfoma-T células grandes CD30-
Inmunoblástico, pleomórfico
Provisionales
Piel laxa granulomatosa
Linfoma T pleomórfico células pequeñas/medianas
Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis
Linfoma Cutáneo Primario Células B
Indolentes
Linfoma centrofolicular
Inmunocitoma (linfoma de zona marginal)
Intermedio
Linfoma B de células grandes de las piernas
Provisionales
Linfoma B de células grandes intravascular
Plasmocitoma

Tabla 2. Clasificación WHO tumores linfoides (Jaffe, 1999)[10]

Neoplasias de células T y NK
Neoplasias de células T precursoras
Leucemia-linfoma linfoblastico T
Neoplasias de células T y NK maduras
Leucemia-linfoma T del adulto
Linfoma NK/T extranodal, tipo nasal
Linfoma T, tipo enteropatía
Linfoma T hepatoesplénico
Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis
Micosis fungoide
Síndrome de Sézary
Linfoma cutaneo primario anaplásico de células grandes
Linfoma T periférico inespecífico
Linfoma T angioinmunoblástico
Linfoma anaplásico de células grandes
Proliferaciones de células T de potencial maligno incierto
Papulosis linfomatoide

El proceso de toma de decisiones en linfoma cutáneo depende de un diagnóstico correcto desde el punto de vista clínico, histológico, inmunofenotípico y genético que permitan la clasificación del linfoma y que se continuará con el estudio de extensión. Con esta secuencia obtendremos toda la información necesaria para decidir la modalidad terapéutica más adecuada para el paciente.

Sistema de estadiaje de los linfomas cutáneos

Entre los diferentes sistemas de estadiaje aplicados al linfoma cutáneo, el método más simple y más extendido es el adoptado por Bunn y Lamberg en 1979, basado en el sistema TNMB del NCI (National Cancer Institute) y en el estadiaje clínico en estadios I-IV (Tablas 3 y 4) [11].

Tabla 3. Clasificación TNMB para LCCT (Bunn y Lamberg, 1979)[11] Modificado por Sausville, 1988[12]

T Afectación cutánea	T1. Placas limitadas. Afectación <10% superficie cutánea T2. Placas generalizadas. Afectación >10% superficie cutánea T3. Tumores cutáneos T4. Eritrodermia	
N Afectación ganglionar	*Bunn y Lamberg* NO. No afectación ganglionar N1. Ganglios palpables histológicamente negativos N2. Ganglios no palpables histologicamente afectados N3. Ganglios palpables y afectados histológicamente	*Sausville* LN1. Adenitis reactiva LN2. Adenitis dermatopática. Grupos pequeños céls. cerebriformes LN3. Adenitis dermatopática. Grupos grandes céls. cerebriformes LN4. Borramiento ganglionar
M Afectación visceral	M0. No afectación visceral M1. Afectación visceral	
B Sangre periférica	B0. Células de Sézary <5% B1. Células de Sézary >5%	

Tabla 4. Estadiaje clínico LCCT

Estadio clínico	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1-2	1	0
IIB	3	0-1	0
IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1-4	2-3	0
IVB	1-4	0-3	1

Posteriormente Sausville y colaboradores integraron los datos de supervivencia para cada uno de estos estadios proponiendo tres grupos de pacientes con distinto pronóstico en función del tipo de afectación cutánea y existencia o no de afectación ganglionar, visceral y/o sanguínea (Tabla 5) [12].

Tabla 5. Grupos pronósticos de Sausville, 1988[12]

Grupo	Manifestaciones	Estadio	Supervivencia media
Buen Pronóstico	Lesiones en placas No afectación ganglionar No afectación visceral No células de Sézary	IA-IB	> 12 años
Pronóstico Intermedio	Placas infiltradas Tumores, eritrodermia Afectación ganglionar Células de Sézary No afectación visceral	IIA-IIB	5 años
Mal Pronóstico	Adenopatías generalizadas Afectación visceral	IVA-IVB	2,5 años

Protocolo diagnóstico

(Figuras 1 y 2) [13-17]

Cualquier guía clínica de manejo de pacientes con linfoma cutáneo debe cumplir con el objetivo inicial de la confirmación del diagnóstico de linfoma, a lo que seguirá el intento de clasificación (EORTC, WHO), estadiaje y valoración pronóstica.

El diagnóstico de linfoma cutáneo necesita de la integración del exámen clínico, histopatológico, inmunohistoquímico y genético. Por medio de criterios clínicos e histológicos tan sólo se diagnostican del 50% al 75% de linfomas cutáneos, mientras que si asociamos criterios inmunohistoquímicos y genéticos podemos llegar al 80% de diagnóstico, restando un 5%-10% de linfomas que no pueden clasificarse correctamente[17].

Una historia clínica completa y un examen clínico cuidadoso aportarán información inicial sobre el tipo (mancha, placa, tumor, eritrodermia) y la extensión de las lesiones cutáneas (T), la existencia de adenopatías (N), así como de hepatomegalia y esplenomegalia (M). Debe interrogarse sobre la existencia de síntomas B (pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna) que hicieran sospechar afectación sistémica.

Los estudios basales que deben practicarse a todos los pacientes con linfoma cutáneo confirmado incluyen un análisis hematológico completo con recuento leucocitario, frotis y citometría de flujo de sangre periférica (B), además de bioquímica sérica que incluya un perfil general (calcio, fósforo, ácido úrico, etc), proteínas, inmunoglobulinas, pruebas de función hepática y renal, LDH y β_2-microglobulina.

Desde el punto de vista de una posible etiología infecciosa y sobre todo en formas especiales de linfoma (leucemia linfoma T del adulto, linfoma angiocéntrico, linfomas NK, linfomas B) la determinación de anticuerpos contra VIH, HTLV, Borrelia, VEB y CMV es igualmente recomendable en el estudio inicial de todos los pacientes con linfoma cutáneo.

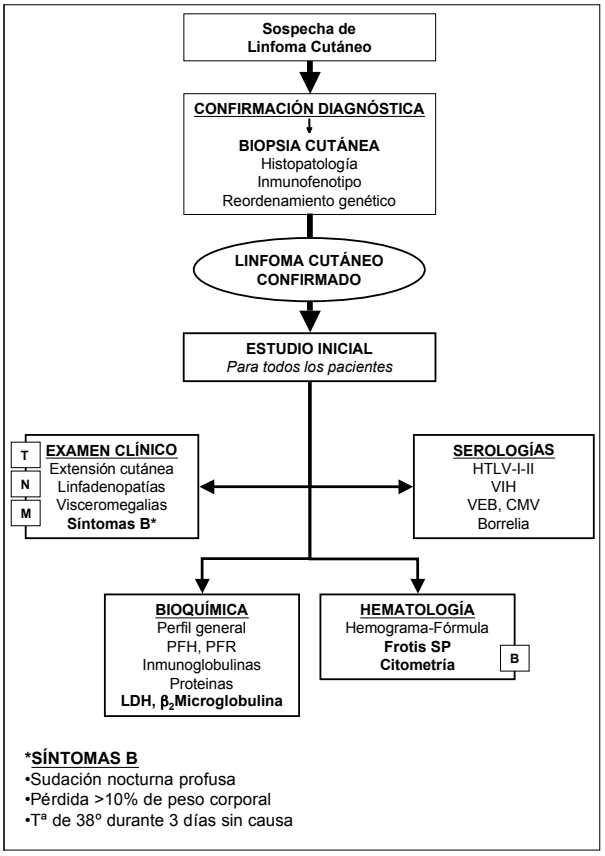

Figura 1. *Estudio inicial en paciente con sospecha de linfoma cutáneo.*

En cuanto al estudio de extensión, la exploración física aporta la mayor parte de la información necesaria para el estadiaje, sobre todo la referente a la extensión de la afectación cutánea (T). Para confirmar o descartar la existencia de afectación extracutánea (N y M) es necesario completar el estudio con técnicas de imagen. En pacientes con enfermedad cutánea localizada (T1-T2) y sin adenopatías palpables es suficiente la práctica de una radiografía de tórax. En caso de enfermedad tumoral, eritrodérmica, o ante cualquier caso que presente adenopatías palpables o enfermedad en sangre periférica (B1), es recomendable la práctica de TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis o tomografía por emisión de positrones, según disponibilidad.

En todos los casos con adenopatías palpables, o visibles en TAC, debe intentarse la obtención de material para estudio citológico o histológico mediante punción con aguja fina o biopsia.

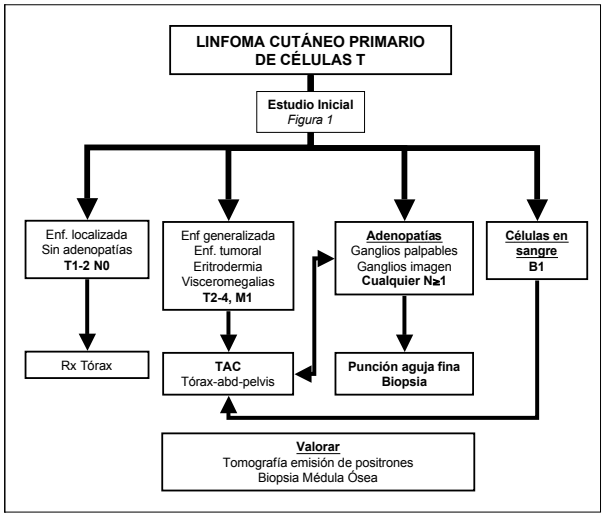

Figura 2. *Estadiaje pacientes con linfoma cutáneo de células T.*

Finalmente valoraremos la práctica de biopsia de médula ósea (BMO) en aquellos pacientes con estadio tumoral y eritrodémico (T3 y T4), enfermedad ganglionar (N1), afectación de sangre periférica (B1) y enfermedad visceral (M1). Otras indicaciones tipo-específicas de BMO la constituyen el linfoma NK, CD8+; así como todos los linfomas de células B.

Con la aplicación de esta batería de pruebas complementarias conseguiremos encuadrar al paciente en un grupo pronóstico (TNMB y otros factores pronósticos) lo que, indudablemente, facilitará la toma de decisiones terapéuticas.

Diagnóstico clínico

La presencia de máculas o placas eritematosas, únicas o múltiples, de tamaño variable, con descamación fina, irregularmente distribuidas sobre áreas no fotoexpuestas hace sospechar el diagnóstico de una MF inicial. Este polimorfismo y asimetría lesional, junto con piel ictiosiforme, telangiectasias y elementos foliculares, son datos clínicos de interés a favor del diagnóstico de MF. En fase tumoral y eritrodérmica la semiología es rica, y el diagnóstico diferencial igualmente amplio. Especial interés merecen también las formas ulceradas de linfoma cutáneo, las cuales representan una manifestación tardía del proceso linfoproliferativo en la mayor parte de casos, pero en otros son su primera manifestación. En general, las formas ulceradas representan linfomas cutáneos de peor pronóstico y de diagnóstico clínico e histológico más complejo[18].

A pesar de su escasa frecuencia, deben tenerse en cuenta las variantes clínico-patológicas de MF descritas hasta el momento. Entre ellas la poiquilodermia atrófica vascular, piel laxa granulomatosa, MF hipopigmentada, MF folicular, MF purpúrica, MF liquenoide, MF siringotrópica, enfermedad de Woringer Kolopp, MF palmoplantar, MF ampollosa y una reciente descripción que hace referencia al concepto de MF invisible, de diagnóstico clínico prácticamente imposible[19-22].

En cuanto al SS, los criterios clásicos de eritrodermia, linfadenopatía y prurito no son suficientes actualmente para establecer el diagnóstico definitivo de esta entidad. Se han desarrollado una serie de criterios básicos y adicionales que el paciente con SS debe cumplir[23] (Tabla 6). Russell-Jones y Whittaker propusieron una simplificación de los mismos considerando necesaria la presencia de eritrodermia, histología compatible con SS, recuento de células de Sézary en sangre superior al 5% y la demostración de un clon inmunofenotópico, citogenético o molecular[24].

Dermatopatología del linfoma cutáneo

A pesar de que el estudio dermatopatológico mediante hematoxilina-eosina se considera el método diagnóstico de más valor en el linfoma cutáneo, este es en muchas ocasiones inespecífico en fases iniciales y difícil de distinguir de otras dermatosis inflamatorias crónicas. Por ello, es habitual una fase "prediagnóstica", que puede durar entre 2 y 5 años, y durante la que se practican biopsias repetidas hasta llegar al diagnóstico final[15,16,17]. Incluso ni la inmunohistoquímica ni la biología molecular pueden identificar, en muchos casos, lesiones precoces de MF. Esto llevó a la EORTC a diseñar un estudio con el objetivo de definir criterios histológicos de MF precoz. Se estableció que la característica más importante para su diagnóstico histológico es la existencia de linfocitos con núcleos cerebriformes medianos-grandes (7-9µm) localizados de forma individual o agrupados en la epidermis y en pequeños cordones en la dermis. Otros criterios histológicos de interés diagnóstico fueron el epidermotropismo de células aisladas alineadas a lo largo de la unión dermoepidérmica, falta de fibrosis evidente en dermis papilar y ausencia de un número significativo de células blásticas en dermis[25].

En el estadio en placas de la MF, prototipo de fase epidermotrópica, la imagen histológica es diagnóstica en la mayoría de casos. Consiste en una infiltrado liquenoide de células mononucleadas en dermis papilar, células que pueden encontrarse también en forma de "células halo" o agrupadas en el interior de la epidermis dando lugar a los microabscesos de Pautrier, que aparecen en más del 50% de las biopsias[26]. A mayor aumento, estas células mononucleadas muestran un núcleo hipercromático cerebriforme. Se han descrito variantes histológicas granulomatosas, de

células pequeñas, foliculares asociadas o no a mucinosis folicular y siringotrópicas[27-30].

En el estadio tumoral son poco frecuentes los microabcesos de Pautrier y el epidermotropismo, con predominio de células grandes atípicas en el infiltrado. El diagnóstico histológico del SS está dificultado por una gran variabilidad de los hallazgos histológicos, siendo el patrón más frecuente el de un infiltrado en banda en dermis papilar con discreto epidermotropismo en algunos de estos casos[27]. En un estudio, solo se encontraron biopsias con criterios histológicos de SS en 2/3 de los pacientes[31].

Tabla 6. Criterios diagnósticos de síndrome de Sézary[23]

CRITERIOS BÁSICOS
Eritrodermia de más del 90% de la superficie
Células de Sézary en sangre periférica
CRITERIOS ADICIONALES
Fenotípicos:
↑ de células CD3 o CD4
CD4/CD8>10 (citometría de flujo)
↑ de células CD4+CD7-
Fenotipo aberrante con pérdida de CD2, 3, 4, 5
Coexpresión CD4/CD8
Linfocitosis
Células de Sézary de gran tamaño (>14 micras)
Clonalidad:
Demostración de un clon (SB o PCR)
Demostración de un clon con alt. cromosómicas
Histopatología:
Compatible en la piel
Compatible en ganglio
Clínica. Al menos 3 de los 5 siguientes signos acompañando a la eritrodermia:
Linfadenopatía
Afectación palmoplantar
Linfedema
Ectropion
Onicodistrofia
DIAGNÓSTICO
Eritrodermia y >1000 céls. Sézary, más 2 criterios adicionales
Eritrodermia y >500 céls. Sézary, más 4 criterios adicionales
Eritrodermia y <500 céls. Sézary, más 6 criterios adicionales

Inmunofenotipo

La utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de superficie celular y/o citoplásmicos en tejido parafinado permite determinar si el origen del infiltrado es linfoide, si la estirpe celular predominante del infiltrado es T, B o NK, identificar la pérdida de marcadores de activación y progresión de los linfomas cutáneos que ayuden al diagnóstico diferencial con procesos benignos, la identificación de subgrupos fenotípicos característicos y también permite intuir clonalidad mediante la observación de restricción de cadenas en linfocitos B. Este estudio inmunofenotípico puede aplicarse a la lesión cutánea, así como a los linfocitos de SP[15,32] (Tabla 7).

Tabla 7. Algunos antígenos útiles en el diagnóstico de linfomas cutáneos de células T (Modificado de Martí y cols, 1998 y 2001)[13,32]

Antígeno leucocitario común	CD45
Antígenos Pan-T	CD2, CD3, CD5, CD43
Antígeno T de memoria	CD45Ro
Antígeno T cooperador	CD4
Antígeno T supresor/citotóxico	CD8
Antígeno Ki-1	CD30

Una vez confirmado el origen linfoide mediante positividad del antígeno leucocitario común (LCA o CD45), el estudio inmunohistoquímico de material procedente de un LCCT clásico, por ejemplo MF, nos muestra un fenotipo CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45Ro+, CD8- y CD30-, lo que se corresponde con una proliferación de linfocitos T maduros de memoria que también aparece en dermatosis inflamatorias benignas, y por lo tanto no permite el diagnóstico diferencial[32,33].

Sin embargo, la presencia de un inmunofenotipo T aberrante, con pérdida de uno o más de los antígenos comunes T (Pan-T: CD2, CD3, CD5, CD7) es sugestiva de LCCT. Lo más frecuente es la ausencia de CD7, pero por si sola no es tampoco un dato diagnóstico, ya que se ha demostrado negatividad para CD7 en algunos procesos reactivos. Sin embargo, la asociación con pérdida de otro antígeno T refuerza el diagnóstico de LCCT. La expresión simultánea de CD4 y CD8 es también considerada un fenotipo aberrante, aunque poco frecuente. Otros datos que ayudan al diagnóstico de un proceso maligno de células T son la existencia de un fenotipo CD8+, que aparece en linfomas citotóxicos y en raros casos de MF, y un fenotipo CD30+. La determinación de CD30 tiene una importancia crucial en la clasificación de la EORTC. La existencia de un fenotipo CD30+ es un marcador de buen pronóstico cuando este aparece desde el origen del desarrollo de la proliferación. Ha sido útil para la descripción de los procesos linfoproliferativos cutáneos CD30+, que comprenden al linfoma T de células grandes CD30+ y a la papulosis linfomatoide, ambos establecidos como linfomas indolentes en la clasificación de la EORTC. El linfoma T de células grandes CD30- queda, sin embargo, tipificado como categoría agresiva de LCCT. Al contrario, cuando la positividad del CD30 aparece en un proceso linfoproliferativo inicialmente CD30-, por ejemplo una MF clásica, debe considerarse como progresión tumoral, lo que conlleva indudablemente un peor pronóstico[1,17].

En el SS, el fenotipo habitual de las células también se corresponde con el de linfocitos T maduros cooperadores (CD4, CD2, CD3, CD5), habitualmente CD7, CD8 y CD26 negativos y con pérdidas aberrantes de algunos de los antígenos pan-T (CD2, CD3, CD5, CD43, CD45Ro). La pérdida

de CD7 es de especial interés en tanto que se ha encontrado en células del infiltrado cutáneo así como en células leucémicas. El número de CD4+CD7- circulantes se correlaciona con el número de células de Sèzary por lo que el contaje de estas células junto con el análisis de otros antígenos nos permiten una información útil sobre diagnóstico y seguimiento de pacientes con SS. Aunque se han descrito una minoría de pacientes con SS CD7+, la ausencia de CD7 se acepta como una característica común de las células de Sèzary.

Otro grupo de entidades en los que el estudio inmunofenotípico es determinante son los linfomas citotóxicos/NK. Se incluyen en este grupo al linfoma citotóxico propiamente dicho (CD8+), linfoma NK (CD56+), linfoma T tipo-paniculitis, linfoma NK/T tipo-nasal, linfoma de células NK blastoides, linfoma NK intravascular y el linfoma citotóxico T periférico[34,35].

En cuanto a las proliferaciones de células B, la expresión simultánea de antígenos B y T es sugestiva de malignidad (ej. CD5 y CD43), así como la detección de restricción de cadenas kappa (K/λ>5-10:1) y lambda (Ratio K/λ 0.5-1:1), las cuales indican clonalidad[15].

Reordenamiento genético

Los estudios de reordenamiento genético suponen la contribución mas reciente al diagnóstico tradicional del linfoma. Los linfomas se caracterizan por la expansión clonal de una o más células linfoides, por lo que la presencia de una población monoclonal en el seno de un proceso linfoproliferativo es sugestiva de malignidad en la mayoría de los casos, con las excepciones que se detallan[36].

En el caso de los linfocitos T y B los marcadores más importantes de clonalidad van a ser los productos derivados de los genes del receptor de la célula T (RCT) y de las inmunoglobulinas, que son las moléculas características y diferenciales de cada uno de estos tipos celulares. En el caso de las células B, los genes que codifican las cadenas pesadas (IgH) son dianas ideales para el estudio de reordenamiento; mientras que en el caso del RCT, el estudio del reordenamiento del gen de la cadena gamma del RCT es el que ofrece mayores ventajas. El gen de la cadena gamma es menos complejo que los de las cadenas α, β y δ (menos segmentos variables y de unión) y presenta un reordenamiento muy precoz y prácticamente constante independientemente si la célula expresa RCT α-β ó γ-δ[36-39].

El reordenamiento genético comenzó a aplicarse por medio de Southern Blot (SB), todavía para muchos autores la técnica de elección. El umbral de detección de la técnica exige la presencia de al menos 1-5% de células clonales en el infiltrado para que estas sean detectadas. La técnica de SB es técnicamente más compleja, necesita más tiempo, gran cantidad de ADN (10-20µg), material en fresco y utiliza productos radiactivos. No obstante, es la técnica más específica, aunque de menor sensibilidad. Lo anterior ha motivado la preferencia por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que se ha impuesto sobre el SB por ser más rápida, no utilizar productos radiactivos, precisar cantidades muy pequeñas de ADN (1µg), permitir el uso de material parafinado y con un umbral de detección mucho menor que el SB. La PCR permite detectar entre el 0,1% y el 1% de células clonales en el seno del infiltrado[36,37,39].

La ventaja principal del reordenamiento genético consiste en facilitar el diagnóstico definitivo de LCCT. Además, es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de linfoma, pseudolinfoma y dermatosis simuladoras de MF, y para la obtención de información pronóstica mediante estudios de clonalidad en sangre periférica y ganglios linfáticos.

Clonalidad y diagnóstico de linfoma cutáneo

Con técnicas de alta sensibilidad hasta un 90% de las biopsias de pacientes con LCCT van a demostrar reordenamiento clonal del RCT, incluidas las lesiones precoces[40]. En estadios precoces de MF la sensibilidad oscila entre 45-55%, mientras que en estadio en placas esta es del 52% de los casos y del 85% en fase tumoral. En el caso de la papulosis linfomatoide se observa reordenamiento clonal en el 50-70% de las biopsias de piel[41].

Se ha descrito que el estatus de clonalidad se mantiene positivo o negativo durante el curso de la enfermedad, y que esta clonalidad es idéntica en todas las lesiones cutáneas. Además, la detección de reordenamiento clonal gamma en lesiones de MF es un dato predictivo de respuesta al tratamiento[42,43].

Clonalidad en ganglios linfáticos

Más del 90% de los ganglios con afectación histológica de MF han demostrado un infiltrado clonal T, lo que se ha considerado como predictor de mala evolución y de supervivencia más corta independientemente de si el ganglio era clínicamente palpable o no[44]. Este dato debe interpretarse con cautela puesto que el 75% de los ganglios que solo muestran linfadenitis dermopática también han presentado clonalidad. Para algunos autores el reordenamiento genético en ganglios permitiría seleccionar pacientes que necesitarán tratamientos más activos [45]; mientras que otros no recomiendan el estudio genético de todos los ganglios si no existen adenopatías palpables, ya que esto no llevaría pareja una actitud terapéutica distinta. Estaría indicado, por tanto, en aquellos T>2, ya que en T1 el reordenamiento clonal del ganglio es extremadamente raro.

Clonalidad en sangre periférica

Un reciente estudio destacó un aumento de la proporción de clonalidad en sangre periférica con el estadio cutáneo, encontrando clonalidad en el 21% de T1, 35% de T2, 58% de T3 y 71% de los T4[46]. En este mismo estudio se demostró que la clonalidad en sangre actúa como factor pronóstico independiente en analisis uni y multivariante. Muche y colaboradores encontraron clonalidad en sangre periférica en el 46% de IA, 55% en IB, y 100% en III y IV, considerando estos autores que la enfermedad estaba diseminada desde el principio y necesitando por tanto abordaje sistémico[47]. Sin embargo, Delfau-Larue y colaboradores encontraron que la detección de células tumorales en sangre periférica mediante PCR era infrecuente (12,5%) en MF excepto en estadio T4. La aparición de un clon dominante en sangre pero no en piel apareció en el 30% de LCCT, 41% de infiltrados no LCCT y 34% de infiltrados benignos, siendo más frecuente este patrón en mayores de 60 años. Concluye este estudio con que los clones dominantes T detectados en sangre de pacientes con MF son raramente tumorales y se corresponden más al efecto de la edad, proponiendo el concepto de clonalidad de significado incierto[43].

La presencia de un clon T en sangre periférica es, además, uno de los requisitos para el diagnóstico de SS y puede ser utilizado igualmente para el estadiaje del LCCT eritrodérmico. En la mayor parte de los casos, los clones encontrados tanto en los ganglios como en sangre periférica son los mismos que los clones cutáneos[48,49].

Diagnóstico diferencial de las dermatosis benignas

No siempre clonalidad es sinónimo de malignidad, de hecho, el aspecto más controvertido de los estudios de reordenamiento genético es la presencia de reordenamiento clonal en pseudolinfomas, dermatosis inflamatorias benignas e incluso en sujetos sanos (Tabla 8).El concepto de "dermatitis clonal" se aplica a aquellas dermatosis inflamatorias histológicamente benignas en las que se demuestra clonalidad. Se considera a estas dermatosis precursoras de LCCT, o incluso para otros autores ya son LCCT sin hallazgos histológicos. Es prudente, ante esta situación, el seguimiento estrecho de estos pacientes por la posibilidad de desarrollar un linfoma cutáneo clínico e histológico[40,36,37].

Tabla 8. Situaciones clínicas y dermatosis que presentan reordenamiento clonal en piel o sangre periférica

Pseudolinfomas
Dermatitis de contacto linfomatoide
Erupción linfomatoide por drogas
Simuladores de micosis fungoide
Reticuloide actínico
Dermatitis purpúrica pigmentada persistente
Dermatosis inflamatorias
Parapsoriasis de pequeñas y grandes placas
Liquen plano (25%)
Liquen escleroso y atrófico (49%)
Psoriasis
Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (65%)
Pitiriasis liquenoide crónica (50%)
Otras situaciones
Sujetos sanos mayores de 75 años
Inmunodeprimidos
Infecciones virásicas agudas
Post-trasplante

Entre paréntesis, tasas de reordenamiento clonal descritas en algunas de estas dermatosis

En cuanto al diagnóstico diferencial con pseudolinfomas T, entre ellos la dermatitis de contacto linfomatoide, la erupción linfomatoide por drogas, el reticuloide actínico y la hiperplasia linfoide T, se han demostrado clones en un porcentaje de estos pacientes que desaparecen cuando se suprime el estímulo que los induce. En el polo opuesto existen cuadros linfomatosos clínica, histológia y fenotipicamente filiados que presentan reordenamiento negativo. Este es el caso de algunos linfomas inmaduros (linfoma linfoblástico), linfomas NK/T, y otros linfomas extranodales periféricos[37,50,51].

Diagnóstico de extensión (Figura 2)

La extensión extracutánea en LCCT está en relación con el tipo de lesión y superficie cutánea afectada, de forma que es muy rara en pacientes con lesiones maculares o placas poco extensas, poco frecuentes en placas generalizadas (8%), y frecuente en pacientes con lesiones tumorales o eritrodermia generalizada (30-42%)[17].

El estudio de extensión del LCCT detecta adenopatías en el 50-75% de los casos, afectación ganglionar verdadera en el 50-60% (LN3-4) y de sangre periférica en el 15-30%, correspondiendo estos porcentajes a enfermedad avanzada en la mayoría de casos. La afectación de médula ósea se ha visto tan solo en un 2-14%, correspondiendo además a estadios avanzados de enfermedad[13].

Según el protocolo establecido en nuestro Centro y partiendo de la escasa afectación extracutánea en estadios iniciales de MF, la práctica de una radiografía de tórax es

suficiente en enfermedad T1 y T2 sin adenopatías ni otras manifestaciones.

En estadios más avanzados, con enfermedad tumoral, eritrodérmica y/o con ganglios palpables, o en formas atípicas agresivas, es necesario aumentar la sensibilidad de las pruebas de imagen mediante la práctica de TAC o tomografía por emisión de positrones (TEP) [52].

TAC vs TEP

La mejor relación coste-beneficio en el estudio de extensión del LCCT nos la ofrece la TAC. La práctica de TAC de tórax, abdomen y pelvis debe ser indicada como parte del estadiaje inicial y seguimiento en pacientes con MF avanzada, SS y formas atípicas de linfoma cutáneo[53,54]. La TAC proporciona información relevante sobre afectación ganglionar y visceral no detectada clínicamente (N y M). Mediante TAC se ha descrito, en LCCT, un patrón típico de afectación ganglionar periférica con respeto de ganglios profundos mediastínicos y paraaórticos[53,55].

La práctica de TEP en el estadiaje de linfoma cutáneo está sometida a evaluación, en tanto que se trata de una técnica no disponible en todos los centros y más costosa que la TAC. Basada en el aumento de metabolismo de glucosa por las células malignas, la TEP ha demostrado mayor exactitud que la TAC en el estadiaje ganglionar y detección de enfermedad extranodal en linfomas sistémicos, sin que existan estudios del mismo tipo referidos a linfoma cutáneo hasta el momento. Después de iniciar un tratamiento quimioterápico o radioterápico, las alteraciones del patrón de intercambio y metabolismo de la glucosa en las células tumorales aparecen antes que los cambios estructurales observables en la TAC, por lo que la TEP parece más sensible para la detección precoz de respuesta a tratamiento, enfermedad residual, y recidiva precoz. Incluso existen datos de que la TEP pudiera predecir la agresividad tumoral y, por tanto, el pronóstico[56].

Se necesitan estudios adicionales para determinar si la TEP puede reemplazar a los actuales métodos de estadiaje por imagen o simplemente complementarlos. En nuestro caso la indicación vendría de aquellos casos con alta sospecha de enfermedad extracutánea no detectada en la TAC.

Estudio de ganglios linfáticos

La valoración clínica, histológica y genética de la afectación ganglionar va a tener repercusión pronóstica y terapéutica. La afectación ganglionar de pacientes con LCCT es habitualmente valorada mediante la extirpación ganglionar y estadiaje histopatológico de Sausville (Tabla 3). Originalmente se indicaba la necesidad de practicar biopsia ganglionar en todos los pacientes con LCCT, independientemente de que tuviera o no adenopatías palpables. Actualmente solo son tributarios de PAAF o biopsia aquellos ganglios palpables o visibles mediante la TAC.

Habitualmente el estudio histológico de un solo ganglio es utilizado para el estadiaje. Estudios recientes han demostrado que la valoración de más de un ganglio puede modificar el estadiaje, por lo que se recomienda esta forma de estadiaje ganglionar[57].

Estudio de médula ósea

La médula ósea puede estar afectada en el 2-14% de pacientes con LCCT en estadios avanzados. Martí y colaboradores evaluaron la utilidad de la biopsia de medula ósea e hígado en el estudio de extensión de pacientes con LCCT estableciendo que, a pesar de haber encontrado afectación medular en un caso con enfermedad T1, no se puede recomendar la biopsia de médula ósea en todos los pacientes con LCCT. Incluso la existencia de afectación sanguínea no es un dato que acompañe en todos los casos a la afectación de MO, habiéndose descrito en otros estudios afectación de médula ósea tan solo en el 10% de los casos con afectación sanguínea (B1)[58].

Por lo tanto, parece recomendable reservar el aspirado y biopsia de médula ósea para aquellos pacientes con LCCT en estadios avanzados (T3-4), afectación ganglionar, células de Sézary circulantes, linfomas citotóxicos (CD8+, CD56+) y ante la presencia de criterios de mal pronóstico. En el caso de los LCCB existen más controversias aunque para algunas escuelas debe practicarse biopsia de médula ósea a todos los linfomas cutáneos de células B[13,15].

Pronóstico del linfoma cutáneo primario

Uno de los puntos diferenciales de la clasificación EORTC fue la consideración del mejor pronóstico del linfoma cutáneo frente a su homólogo sistémico. Los trabajos de Zackheim y cols, entre otros, estiman las tasas de supervivencia relativa en función del estadio clínico de la enfermedad (Tabla 9) [59]. Merece la pena destacar de estos estudios unas tasas de supervivencia próximas al 100% a los 5 y 10 años en pacientes con micosis fungoide en estadio IA, idénticas a las observadas en adultos sanos de la misma edad, raza y sexo. En estadios más avanzados, las tasas de supervivencia descienden sensiblemente respecto a la población sana de la misma edad hasta llegar a un 40% de supervivencia a los 5 años en enfermedad tumoral y eritrodérmica (T3 y T4), con supervivencia de 6 a 8 meses cuando existe con enfermedad visceral (Tabla 9). En pacientes con SS y linfoma CD30- se describen unas tasas de supervivencia a los 5 años del 11% y 15% respectivamente[15,59]. Por el contra-

rio, el pronóstico de las proliferaciones CD30+ es bastante bueno, con supervivencias del 100% a los 5 años para la papulosis linfomatoide y del 80%-90% para el linfoma de células grandes CD30+. Por el contrario, la supervivencia del linfoma de células grandes CD30- se estima en un 15%-21% a los 5 años[17,60].

Tabla 9. Tasas de supervivencia, supervivencia media y progresión en pacientes con LCCT (MF)[59]

	5 años	10 años	Media supervivencia	Progresión
Estadio T1	96%-100%	88%-100%	-	4% a los 5 años 10% a los 10 años
Estadio T2	73%-96%	55%-83%	11,7 años	21% a los 5 años 39% a los 10 años
Estadio T3	51%-80%	40%	2,9 años	-
Estadio T4	41%	-	1,5-10,2 años	-

El curso natural de la MF hacia estadios más avanzados es otro factor a tener en cuenta en la valoración pronóstica. Se ha demostrado que el riesgo de progresión se incrementa con el estadio de la enfermedad, cifrándose en un 4%-10% en enfermedad IA, 21%-39% en estadio IB y del 70% en pacientes con enfermedad estadio III. La presencia de enfermedad extracutánea, el tipo y extensión de la enfermedad cutánea, la respuesta inicial al tratamiento y la presencia de mucinosis folicular son factores que se han asociado con la progresión de la enfermedad[61].

Factores pronósticos

Como se deduce de los estudios de Zackheim y Kim, el estadio clínico, en términos de enfermedad cutánea (T), ganglionar clínica o histológica (N), visceral (M) y sanguínea (B) es el factor fundamental que define el pronóstico de la enfermedad. En cuanto al estadio T, es necesario valorar no solo la extensión de la enfermedad cutánea en T1 y T2, sino también el grado de infiltración de las placas, ya que se ha demostrado un peor pronóstico en aquellos pacientes con placas de espesor mayor a 1mm. Incluso el estadio tumoral (T3) ha demostrado peor pronóstico que la enfermedad eritrodérmica (T4). En cuanto a la enfermedad ganglionar (N), no se ha encontrado diferencia significativa en la supervivencia de aquellos casos con ganglios clínicamente afectados e histológicamente probados, aunque para Sausville y colaboradores la afectación histológica es la que influye realmente en la supervivencia[12,59,62,63].

Numerosos trabajos han intentado identificar otros parámetros clínicos, bioquímicos, histológicos y fenotípicos que ayuden a predecir el pronóstico de la enfermedad. No obstante, tan solo algunos de ellos han demostrado ser factores independientes en análisis multivariante (Tabla 10).

Tabla 10. Factores pronósticos independientes demostrados en análisis multivariante

Factores	*Referencias*
Estadio TNM	61-67
Linfocitos atípico circulantes >20%	67
Densidad células de Langerhans	65
Niveles de LDH	63, 64
Proporción CD8 en infiltrado	66
Mucinosis folicular	61
Ausencia de remisión completa inicial	61
Espesor del infiltrado tumoral	64
Presencia de un clon en sangre periférica	46

La edad superior a 60 años es un factor que acorta la supervivencia de pacientes con LCCT (MF/SS). La mayoría de los autores demuestran una mayor progresión de la enfermedad en pacientes de edad avanzada, aunque establecen que estas edades se asocian a estadios más avanzados de enfermedad[61,63].

En cuanto a parámetros histológicos, el espesor del infiltrado es un factor independiente de mal pronóstico. Para algunos autores, este dato proporciona más información sobre la cantidad de masa tumoral que la obtenida por la extensión T, especialmente en lesiones de difícil clasificación como placas, nódulos o tumores[64]. La densidad de células de Langerhans ha sido también evaluada como factor pronóstico, considerándose una densidad celular mayor de 90 células/mm^2 predictor de pronóstico favorable[65]. La densidad de CD8, con una mayor proporción de linfocitos CD8 infiltrando la lesión, es un factor que mejora la supervivencia en pacientes con un mismo estadio T[66]. Un reciente trabajo considera la micosis fungoide folicular como una entidad clínico-patológica independiente más resistente al tratamiento y con peor pronóstico que la forma clásica de MF, con cifras de supervivencia del 68% a los 5 años y 26% a los 10 años[29].

Otros parámetros histológicos propuestos como predictores pronósticos son la ausencia o presencia de epidermotropismo y un elevado porcentaje de células blásticas en los infiltrados cutáneos[64].

Existen inmunofenotipos que también se relacionan con un curso más agresivo de la enfermedad. Además de la influencia de la expresión de CD30 en el pronóstico del

LCCT, la expresión de marcadores como CD8, CD56, TIA-1, granzyme-B y perforinas indican un fenotipo citotóxico correspondientes a linfomas agresivos[15].

La transformación hacia formas de células grandes es otra situación que acorta la supervivencia de los pacientes con LCCT. Se ha descrito una probabilidad de transformación entre el 21% a los 4 años y el 39% a los 12 años de evolución del LCCT; presentando un mayor riesgo de transformación aquellos pacientes con LCCT en fase tumoral (46% en T3) [63].

En sangre periférica, la existencia de un porcentaje de linfocitos atípicos circulantes superior al 20% y la presencia de un clon de células T en sangre periférica se han demostrado como factores independientes de mal pronóstico[46,67].

Tres parámetros bioquimicos, LDH, β_2-microglobulina y receptor soluble de interleucina-2, han sido considerados de valor pronóstico en los últimos años. Un aumento de los niveles de LDH sérica se ha relacionado con supervivencia más corta, siendo un marcador indispensable para el manejo y pronóstico de los pacientes con linfoma cutáneo[64]. En cuanto a los niveles séricos de β_2-microglobulina, a pesar de haber sido demostrada una menor supervivencia en pacientes con niveles elevados frente a pacientes con niveles normales o bajos, no se considera un factor pronóstico independiente en análisis multivariante[63]. Los niveles de receptor soluble de interleucina-2 se han correlacionado con la carga tumoral en LCCT, siendo mayores los niveles de este factor soluble en función del estadio cutáneo y especialmente en casos de LCCT eritrodérmico[68].

La ausencia de respuesta completa inicial al tratamiento se considera también factor independiente de mal pronóstico en un reciente estudio de Van Doorn y cols[61].

En las formas eritrodérmicas de LCCT, MF eritrodérmica y SS, se han establecido criterios especiales desde el punto de vista pronóstico, de tal forma que la edad superior a 65 años, la presencia de más de un 5% de células de Sézary en sangre periférica y la afectación ganglionar y/o visceral han sido demostrados como factores que acortan la supervivencia. Para un paciente con LCCT eritrodérmico que no presenta ninguno de estos factores se establece una supervivencia de 10,2 años, mientras que esta se acorta hasta 3,7 años en presencia de 1 factor y hasta 1,5 años en presencia de 2 o más factores[60]. Además, en estos pacientes con enfermedad eritrodérmica se establece que la existencia de una mayor carga tumoral en sangre periférica y en ganglios linfáticos es un factor que también acorta la supervivencia[49].

Tratamiento

La mayoría de los autores involucrados en el desarrollo de terapéuticas específicas para el linfoma cutáneo coinciden en que no existe, actualmente, un tratamiento curativo para esta patología, lo que unido al curso "benigno" de la mayor parte de los casos y a los efectos secundarios y costes de algunas de estas modalidades terapéuticas nos obligan a ser selectivos a la hora de optar por una u otra modalidad terapéutica. Debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar una modalidad terapéutica las tasas de respuesta descritas para cada estadio, el perfil de efectos secundarios y el coste. Se deben instaurar los tratamientos de forma escalonada iniciando medidas con mejor perfil de seguridad y llegando a aquellos tratamientos más agresivos solo en caso de resistencia o enfermedad generalizada. Este es el caso de la quimioterapia y los modificadores de la respuesta biológica, los cuales deben reservarse para estadios avanzados o enfermedad resistente[13,69,70,71]. Finalmente, el tratamiento del LCCT es un tratamiento estadio-específico, puesto que el factor determinante en la elección terapéutica es el estadio clínico.

Protocolo terapéutico
(Figura 3)[13, 15, 69, 70, 71, 72]

Los pacientes con enfermedad limitada a la piel y localizada (<10%) (T1N0M0) representan en la clínica el mayor grupo de pacientes con MF. En estos pacientes los esfuerzos deben ir dirigidos hacia una mejora de la calidad de vida en tanto que, como se ha establecido, su supervivencia no se encuentra acortada. En este estadio el uso sistemático de emolientes, antibióticso tópicos (mupirocina, ácido fusídico) junto a corticoides tópicos de potencia media-alta, son la primera línea de tratamiento[70,73]. En casos más resistentes o en pacientes que ya no toleran corticoides otra opción adecuada para estos pacientes son el uso de mostazas nitrogenadas (mecloretamina) y carmustina. En enfermedad localizada y limitada a la piel se puede recurrir a fototerapia y sobre todo a radioterapia superficial cuando las lesiones se encuentran más infiltradas, con respuestas completas entre el 90 y el 98% de los pacientes.

En la enfermedad cutánea en placas generalizadas (T2N0) continúan teniendo valor las medidas locales comentadas anteriormente. La modalidad de mayor valor en este estadio es la fototerapia en sus distintas posibilidades de PUVA, UVB y UVB de banda estrecha, teniendo en cuenta el factor limitante que supone el grosor de la lesión.

En casos resistentes, las terapias modificadoras de la respuesta biológica, interferón (IFN) y bexaroteno, ocupan una segunda línea de tratamiento. El uso de metotrexato también se ha descrito beneficioso en enfermedad en placas gene-

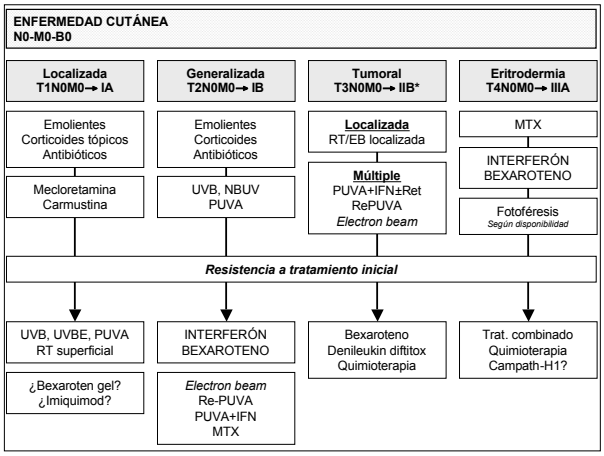

Figura 3. *Esquema terapéutico en LCCT sin afectación extracutánea.*

ralizadas. Las terapias combinadas e incluso la irradiación corporal total con electrones (electron beam) se considera una opción también válida en casos resistentes.

En la enfermedad tumoral el "patrón oro" de tratamiento del LCCT lo constituye la radioterapia, especialmente en las formas con tumores localizados. En estadio tumoral generalizado, las pautas combinadas con IFN, PUVA con o sin retinoides se han descrito como válidas en el tratamiento inicial, recurriendo al baño de electrones generalizado en otros casos. Terapéuticas más recientes como bexaroteno y denileukin diftitox, así como regímenes de quimioterapia se reservan para enfermedad resistente.

La enfermedad eritrodérmica es tributaria desde su inicio de tratamiento sistémico. El uso de MTX a dosis bajas ha demostrado, con un adecuado perfil de seguridad y coste, un beneficio significativo, por lo que se puede considerar primera línea en el paciente con linfoma eritrodérmico. En casos resistentes o en aquellos pacientes en los que el MTX esté contraindicado se puede recurrir a los modificadores de la respuesta biológica (IFN y bexaroteno). Como segunda línea de tratamiento en pacientes eritrodérmicos se deben considerar distintos regímenes de quimioterapia (pentostatina, clorambucil-prednisona, CHOP, etc).

Los pacientes con enfermedad ganglionar son tributarios de tratamiento sistémico o bien de la asociación de radioterapia de las cadenas afectadas además del tratamiento que estaban recibiendo según su estadio.

En estadios más avanzados, con enfermedad ganglionar múltiple o enfermedad visceral (estadio IV) la intención del tratamiento es paliativa por medio de regímenes de quimioterapia, o tratamientos experimentales.

Situaciones especiales

En pacientes con síndrome de Sézary la administración de clorambucil y prednisona a dosis bajas continuadas y la fotoféresis extracorpórea son consideradas la primera línea de tratamiento (Figura 4). No obstante, los resultados favorables obtenidos especialmente con metotrexato a dosis bajas-medias, o con los modificadores de la respuesta biológica (interferón, bexaroteno) hacen recomendable un ensayo previo con estas modalidades. En caso de resistencia o intolerancia se puede recurrir a otros regímenes de quimioterapia o irradiación corporal total con electrones[13,34].

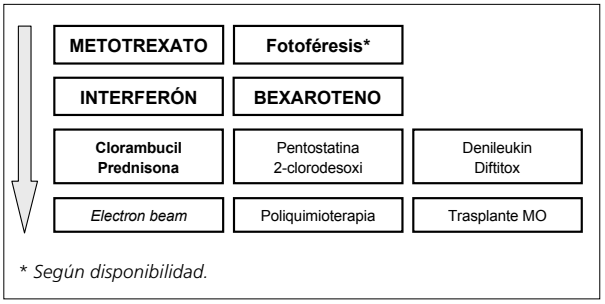

Figura 4. *Esquema terapéutico en síndrome de Sézary.*

El hecho de que la papulosis linfomatoide sea considerada como un linfoma indolente permite que no todos los casos tengan que ser tratados. Son tributarios de tratamiento aquellos pacientes con papulosis linfomatoide sintomática, o en aquellos casos con secuelas importantes desde el punto de vista cosmético (Figura 5). En este caso se considera de primera elección el metotrexato a dosis bajas (7,5-15mg/sem), dejando la fototerapia para pacientes resistentes a metotrexato o intolerantes a esta droga. En casos resistentes, han sido probadas dosis bajas de IFN, PUVA y recientemente se ha descrito beneficio de bexaroteno oral y gel en pacientes con papulosis linfomatoide. Además, estos pacientes se beneficiarán de la asociación de corticoides tópicos, tetraciclinas orales, así como radioterapia de lesiones más voluminosas[74,75].

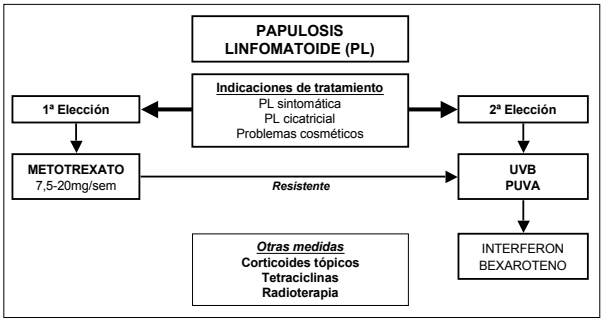

Figura 5. *Esquema terapéutico en papulosis linfomatoide.*

El 25% de pacientes con linfoma de célula grande CD30+ presentan resolución espontánea del cuadro. Parece prudente, por tanto, tomar una conducta expectante inicialmente y tratar aquellos pacientes en los que no se observa remisión después de 4-6 semanas y en aquellos que presentan enfermedad extracutánea inicial (Figura 6). En las formas solitarias se consideran la radioterapia o la exéresis quirúrgica como tratamientos efectivos. En formas múltiples el metotrexato constituye la primera línea de tratamiento mientras que se reservan los modificadores de la respuesta biológica y la quimioterapia para casos resistentes y de alto riesgo[74].

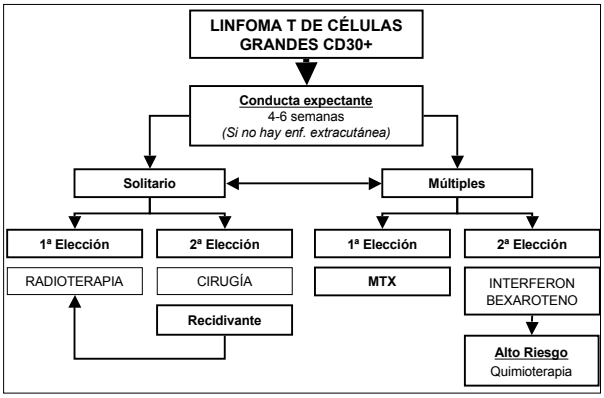

Figura 6. *Esquema terapéutico en linfoma T de células grandes CD30+.*

Pasemos a comentar detalladamente cada una de estas opciones terapéuticas en pacientes con LCCT.

Tratamiento tópico

Corticoides, emolientes y antibióticos

El uso de corticoides tópicos de potencia media-alta ha demostrado respuestas completas de hasta el 63%, con respuestas globales del 94% para pacientes en estadio T1. En estadios avanzados tiene un papel coadyuvante de otras terapias[73]. El mayor beneficio de los corticoides tópicos se obtiene en lesiones localizadas y escasamente infiltradas, debido a la falta de penetración en lesiones infiltradas y tumorales[72,73,76]. Entre los efectos adversos se describen la aparición de equímosis (20%), dermatitis de contacto (3%), atrofia y estrías (1%) y la posibilidad escasa de supresión adrenal (13%). Los corticoides no solo constituyen la primera línea de la enfermedad localizada sino que deben considerarse como coadyuvante de cualquier estadio clínico[13,23,72].

Para mantener la protección cutánea el empleo de emolientes a base de glicerina debe estar presente en el tratamiento de cualquier estadio del LCCT. Por la presunta activación de infecciones estafilocócicas se propone la utilización de cobertura antibiótica tópica (mupirocina, ácido fusídico) también en todos los estadios de la enfermedad[70].

Mostazas nitrogenadas

Aunque de uso no tan generalizado en nuestro medio, las mostazas nitrogenadas tópicas representan por su efecto alquilante una modalidad válida para pacientes con linfoma cutáneo en estadios precoces refractarios. Un estudio con mecloretamina incluyendo pacientes en estadios I-III consigue respuestas completas hasta en el 50% de los pacientes, con respuestas globales del 83%, porcentajes que ascienden hasta el 93% de respuesta global y 65% de respuesta completa en T1. En pacientes con enfermedad T2 las tasas de respuesta global y completa fueron del 72% y 34% respectivamente. Concluye este estudio que el uso de mostazas nitrogenadas continúa siendo un tratamiento inicial adecuado en MF en estadios T1 y T2, con buena seguridad en el seguimiento a largo plazo. No se encontraron diferencias en cuanto a eficacia entre la solución y el vehículo graso[77].

Para la preparación del producto se dispone de viales de 10 mg de mecloretamina que se puede reconstituir en excipiente acuoso o en pomada para su uso tópico, iniciando su utilización a concentraciones de 10 mg en 60ml de vehículo acuoso o 10mg en 100ml de vaselina o aquaphor®[78].

Debe aplicarse a diario respetando áreas intertriginosas, cara y genitales por el mayor riesgo de irritación. Las respuestas maximas se obtienen habitualmente entre 3 a 6 meses, siendo el tiempo necesario para el aclaramiento más largo con la pomada (6-12 meses) que con la solución.

El mayor inconveniente de las mostazas nitrogenadas es el importante porcentaje de dermatitis de contacto que origina, y que según series oscila entre el 10% y el 60%. Este efecto adverso es más habitual con el uso de fórmulas acuosas que con los vehículos grasos[72,76,77].

En cuanto a la carcinogénesis cutánea secundaria al uso de mostazas nitrogenadas, la incidencia de cáncer no melanoma en pacientes con tratamiento prolongado se ha cifrado en el 11%. Por tanto, es necesario controlar la posible aparición de tumores cutáneos en pacientes en tratamiento con mostazas nitrogenadas[72,76].

Carmustina

Se trata de una nitrosourea que ha proporcionado respuestas completas del 86% en T1, 48% en T2 y hasta un 21% en T4, con un tiempo medio para obtener respuesta completa

de 11,5 semanas. La aparición de reacciones eritematosas, telangiectasias permanentes y el desarrollo de mielosupresión hasta en un 10% de pacientes, limitan el uso de este agente citotóxico tópico. Sin embargo, no existen datos sobre aparición de malignidad cutánea secundaria. Puede utilizarse en forma de solución alcohólica (2mg/ml) o en forma de pomada al 20% o 40%[78-80].

Bexaroteno gel

La forma tópica del primer "rexinoide" aprobado para el tratamiento del LCCT ha sido evaluada en diferentes ensayos clínicos, con respuestas completas de hasta el 28% en estadio IA-IIA. La tolerancia del gel de bexaroteno al 1% es similar al de otros retinoides, asociando irritación local en el 70% de los pacientes tratados[81].

Imiquimod

Existe hasta el momento un caso anecdótico en el que la aplicación de imiquimod al 5% en lesiones de LCCT en estadio IA dio lugar a remisión completa del cuadro después de 4 meses de tratamiento.

El imiquimod es un potente estimulante de la respuesta celular Th-1 con producción de interferon alfa, gamma e IL-12. Aumenta la actividad de células NK, la expresión de FNT-alfa y la presentación de antígenos por parte de las células de Langerhans, además exhibe una actividad antitumoral prominente. Por la inhibición de las células clonales Th-2 y por la estimulación de una respuesta citotóxica tumor-específica que induce, el imiquimod puede ser una efectiva forma de tratamiento tópico para el LCCT.

Se ha iniciado un estudio doble ciego, placebo-control para una mejor evaluación de la eficacia del imiquimod en LCCT[82,83].

Fototerapia

La fototerapia, en cualquiera de sus modalidades, se considera primera línea de tratamiento en estadios precoces del LCCT. Incluso los baños de sol que el paciente puede practicar siguiendo los consejos del especialista son eficaces en micosis fungoides maculares, y por ello recomendable en áreas geográficas soleadas.

La radiación ultravioleta, por la apóptosis de células T que induce, es una modalidad efectiva y bien tolerada en estadios precoces, ya sea en monoterapia o combinada con otras modalidades.

Radiación ultravioleta B (UVB)

El uso de UVB (280-320nm) se está extendiendo por la comodidad que no administrar psoralenos y por unas tasas de respuesta similares a la fotoquimioterapia con UVA. En estadio I, la aplicación de UVB ha conseguido hasta un 74% de respuesta completa, con períodos de remisión que llegan hasta los 51 meses (22-51 meses) y necesitando 5 meses de tiempo medio para lograr la remisión. Estas respuestas son más evidentes en enfermedad macular, ya que el UVB no penetra lo suficiente para conseguir aclarar lesiones con infiltración más profunda. Existe una correlación entre el fototipo y la respuesta a UVB, de forma que los pacientes con piel clara responden mejor que los fototipos más altos. Daño solar agudo, cataratas, lesión corneal, fotoenvejecimiento y aumento del riesgo de cáncer de piel son efectos adversos reconocidos. La dosificación y protocolo habituales de UVB se detallan en la tabla 11[84-86].

UVB-banda estrecha (UVB-BE)

Una reciente modalidad dentro de la fototerapia con UVB la representa el UVB de banda estrecha (311nm), con el que se han conseguido respuestas completas en el 75% de pacientes en estadio en manchas. A pesar de que es una modalidad plenamente desarrollada en psoriasis y que se ha demostrado más eficaz que el UVB y casi tan efectivo como el PUVA en esta indicación, se necesitan más estudios en linfoma cutáneo que apoyen su generalización. En este caso no existe una dependencia de la respuesta con el fototipo del paciente, pero igual que con el uso de UVB se puede originar eritema, prurito y fotoenvenjecimiento[72,86,87,88].

Ultravioleta A más psoraleno (PUVA)

La utilización de UVA más psoraleno ha demostrado los resultados más espectaculares, con mayor efectividad que UVB, y por tanto debe ser la primera elección cuando necesitamos de fototerapia intensiva en pacientes con linfoma cutáneo en estadio precoz. La utilización de PUVA consigue respuestas completas en 74% a 90% de pacientes según series, con respuestas globales del 95% y periodos libres de enfermedad habitualmente largos (hasta 43 meses). Estas tasas de respuesta proceden en su mayoría de pacientes con enfermedad IA-IIA, con pobres respuestas en enfermedad tumoral, eritrodérmica y Sezary, lo que se añade a la mala tolerancia de este tratamiento en pacientes eritrodérmicos y con SS.

A pesar de conseguir periodos libre de enfermedad prolongados, las tasas de recidiva con PUVAterapia son considerables, hasta el 31% en estadio IA, por lo que se precisa habitualmente continuar con pautas de mantenimiento con dosis cada 2-4 semanas.

Como en el resto de indicaciones de PUVAterapia la pauta de administración de psoraleno consiste en una dosis de 0,5-0,6mg/Kg de 8-metoxipsoraleno 1 hora antes de la exposición a la dosis calculada de UVA (Tabla 11). Proble-

mas habituales de la ingesta de psoraleno son elevaciones de transaminasas, trastornos gastrointestinales, y los conocidos efectos de la fotoquimioterapia a corto y largo plazo, eritema solar, daño corneal, cataratas, dermatitis fotoalérgica, fotoenvejecimiento y aumento del riesgo de cáncer de piel[72,89,90].

Tabla 11. Dosificación UVB, UVB-BE y UVA en LCCT. Modificado de Zanolli, 2000[86]

	Fototipo Fitzpatrick	DOSIS INICIAL mJ/cm^2	INCREMENTO DE DOSIS mJ/cm^2	DOSIS MÁXIMA mJ/cm^2
UVB	I	10	5	50
	II	10	5	50
	III	20	10	100
	IV	20	10	100
	V	30	20	200
	VI	30	20	200
UVB-BE	I	400	100	1800
	II	400	100	1800
	III	500	100	1800
	IV	500	100	3000
	V	600	100	3000
	VI	600	100	3000
UVA	I	1	1	8
	II	1	1	8
	III	1	1	8
	IV	2	1	12
	V	2	1	12
	VI	2	1	12

Fotoféresis extracorpórea (FEC)

Se trata de una modificación de la PUVAterapia técnicamente más compleja y consistente en la exposición extracorpórea de las células monucleadas circulantes a UVA después de la ingestión de 8-MOP. La FEC representa el tratamiento de elección en LCCT eritrodérmico y SS en aquellos centros donde la técnica está disponible, con respuestas globales de hasta el 80% y respuestas completas entre el 14% y 26% según series. Estas remisiones se pueden observar a partir de los 6-12 meses de tratamiento[15,34,91,92,93,94].

La pauta habitual de administración consiste en sesiones 2 días consecutivos a intervalos de 2 semanas los primeros 3 meses y posteriormente a intervalos de 4 semanas. Algunos factores determinantes de la respuesta son el inicio del tratamiento dentro de los 2 años desde el diagnóstico, niveles de CD8 normales, actividad NK normal, ausencia de adenopatías y afectación visceral y presencia de células de Sézary en SP (10-20% de celularidad). Este último es considerado como el mejor predictor de respuesta a tratamiento, de forma que para algunos autores la ausencia de un clon en SP es una contraindicación para la fotoféresis. Una FEC efectiva precisa de un sistema inmune competente, por lo que deben evitarse pautas de quimioterapia previas al tratamiento con FEC[34,95].

En comparación con otras medidas aplicables a pacientes eritrodérmicos, los efectos secundarios derivados de FEC son mínimos: Nausea por psoralenos, fiebre postinfusión, eritema e hipotensión, y muy raramente sepsis por catéter[15,72].

A pesar de su uso generalizado en los centros que disponen de esta técnica, existe controversia en cuanto al beneficio de supervivencia de la fotoféresis particularmente en SS, comparado con otras modalidades, por lo que se precisan de estudio multicéntricos que aclaren los beneficios de esta costosa modalidad[34,96].

Radioterapia

La radioterapia localizada mediante rayos-x o irradiación con electreones supone el tratamiento de elección para formas localizadas y placas infiltradas resistentes a otros tratamientos y sobre todo en formas tumorales (T3) de linfoma cutáneo. Además debe contemplarse en cualquier estadio sobre lesiones aisladas tumorales o más infiltradas. La importante radiosensibilidad de los tumores linfoides hace que sean necesarias dosis habitualmente bajas para alcanzar resoluciones completas, con dosis totales de 30-40Gy en fracciones de 2-4Gy 3-4 veces por semana. No obstante la recidiva es un problema con este tratamiento[23,70,71]. Otra aplicación de la radioterapia consiste en la irradiación de territorios ganglionares clínica e histológicamente afectados.

La irradiación corporal total con electrones (Electronbeam) es el método aislado de más valor para inducir remisiones completas en enfermedad generalizada en mancha, placas y tumores con tasas de respuesta completa del 71% en T2, 36% en T3 y 64% en T4[15,97].

Se ha propuesto como terapia inicial en pacientes con estadio IA y posiblemente aquellos con T1N1, con un 95% de remisiones clínicas y patológicas completas, pero con una supervivencia libre de progresión a los 10 años del 50%. En estadio IB y en aquellos con T2N1 se puede conseguir una tasa de remisión del 90% pero sólo un tercio de los pacientes permanece libre de enfermedad a los 5 años, por lo que en este estadio debemos considerar la asociación de terapias adyuvantes. En estadio IIB con enfermedad extensa o en placas generalizadas se puede indicar EB en monoterapia como un efectivo tratamiento paliativo. Pacientes en estadio III con eritrodermia difusa presentan remisiones en el 75% de los casos. Aquellos pacientes sin afectación sanguínea pueden ser tratados con EB para intentar una prolongada supervivencia libre de enfermedad, mientras que en pacientes con afectación sanguínea (B1) pueden ser tratados con EB como paliativo. Finalmente, en pacientes en estadios IIIA y

IVB el tratamiento con EB actúa como paliativo eficaz mejorando la calidad de vida. Del consenso de la EORTC sobre radioterapia con irradiación corporal total con electrones se concluye que la mayoría de los pacientes con micosis fungoide pueden beneficiarse de al menos un curso de EB en algún momento de su curso clínico[97].

Los efectos secundarios habituales son alopecia, eritema, descamación, onicomadesis, xerosis, anhidrosis y telangiectasia persistente. No es una modalidad recomendable en SS por el riesgo de descamación excesiva, aunque se puede utilizar en combinación con QT u otros regímenes en pacientes con enfermedad ganglionar[15,71,72].

Modificadores de la respuesta biológica

Interferón

El interferón-α es el agente modifIcador de la respuesta biológica de uso más generalizado en el tratamiento del LCCT, por sus efectos antiproliferativos, citotóxicos e inmunomoduladores. De los tres IFN existentes, (α, β y γ), el IFN-α ha sido el más estudiado en esta indicación, del que también existen dos subtipos, 2a y 2b, entre los que no parecen que existan diferencias[72,98].

El IFN-α ha demostrado mayor beneficio en enfermedad limitada a la piel, con respuestas completas del 50-62% en estadio I, 45% en estadio II y del 8-16% en estadio III y IV, por lo que a pesar de ser uno de los tratamientos más activos en el LCCT, en monoterapia es poco eficaz en enfermedad avanzada y la duración media de la respuesta es habitualmente corta, en torno a los 6 meses. Como tratamiento intralesional, ha conseguido el aclaramiento de las lesiones en el 83% de los casos[99-101].

Las pautas habituales de IFN-α en el tratamiento del LCCT comprenden la administración de 1,5 a 20 MUI 3 veces por semana, según tolerancia y respuesta, dosis con las que se observará respuesta en un tiempo medio de 4 a 6 meses[99].

El uso de IFN-α tiene la importante desventaja de unos efectos adversos que, aunque no graves, empeoran la calidad de vida del paciente tratado. Durante el tratamiento es habitual la presentación de un síndrome pseudogripal con fiebre, escalofríos, mialgias y malestar general después de cada administración subcutánea.

Otros efectos adversos tales como fatiga, anorexia, diarrea, leucopenia, efluvio telógeno, trombocitopenia, hepatitis, confusión y cambios en el estatus mental, han sido también descritos. Aparece disfunción tiroidea en el 6% de los pacientes, siendo más frecuente el hipotiroidismo que el hipertiroidismo[102,103].

Bexaroteno

Aprobado por la FDA en 1999 como tratamiento de pacientes con LCCT resistentes al menos a un tratamiento sistémico previo, bexaroteno es actualmente uno de los modificadores de la respuesta biológica que está proporcionando resultados más favorables[72,104].

Bexaroteno es un retinoide sintético con acción selectiva sobre receptores intracelulares X (RXR), que tienen una acción más específica sobre los mecanismos de apoptosis que los receptores de retinoides-R, siendo este mecanismo responsable de parte de su acción.

Se ha establecido su dosis óptima en 300mg/m^2/día, con lo que se han conseguido tasas de respuesta global del 54% en pacientes con enfermedad precoz y del 45% en estadios avanzados. Bexaroteno ha demostrado ser beneficioso en todos los estadios de MF, tanto en monoterapia como combinado a otras modalidades, e incluso como tratamiento de mantenimiento después de otros tratamientos sistémicos. En pacientes con MF eritrodérmica y en SS mejora el eritema y la descamación en el plazo de unas 8 semanas, e incluso en algunos pacientes con SS redujo temporalmente el recuento de células CD4+CD7- en sangre periférica[105,106].

Efectos Secundarios

Un capítulo importante en cuanto al uso de este retinoide lo ocupan sus efectos secundarios, en tanto que son frecuentes y muchas veces limitadores de su administración (Tabla 12). No obstante una adecuada monitorización evita complicaciones mayores en la mayor parte de los casos. Por tratarse de efectos dosis-dependiente podemos controlar la aparición de estos comenzando el tratamiento con dosis bajas, 75mg-150mg/día, que se incrementarán en función de la respuesta clínica y de la aparición de efectos adversos[107]. Por otra parte, la combinación con otras modalidades terapéuticas permitirá la administración de dosis menores de bexaroteno.

Las alteraciones de los lípidos en sangre son el efecto adverso más frecuente, apareciendo hipertrigliceridemia en el 79%-83% de los pacientes e hipercolesterolemia en el 22%-62%. Le sigue en importancia y frecuencia el desarrollo de hipotiroidismo central y neutropenia. Tanto la dislipemia como el hipotiroidismo aparecen ya desde las primeras semanas de tratamiento y son reversibles con la suspensión del mismo. Otros efectos secundarios descritos son la elevación de enzimas hepáticos (4%), cefaleas y pancreatitis aguda, esta última referida en el 0.7 a 3% de los pacientes (Tabla 12) [107,108].

Tabla 12. Efectos adversos de bexaroteno oral en monoterapia. Talpur et al., 2002[108]

Hipertrigliceridemia	83%
Hipotiroidismo	74%
Neutropenia	41%
Descamación	37%
Leucopenia	27%
Elevación LDH	26%
Cefaleas	26%
Hipercolesterolemia	22%
Diarreas	17%
Reflujo gastroesofágico	11%
Nauseas	11%
Anorexia	9%
Insomnio	7%
Estreñimiento	6%
Linfocitosis	4%
Anemia	4%
Neumonía	4%
Zoster	4%
Enfermedad coronaria	4%
Pancreatitis	4%
Nerviosismo	2%
Reacción alérgica	2%
Sensibilidad a luz brillante	2%

Monitorización y control de efectos secundarios

(Figura 7) [108]

Antes de comenzar el tratamiento todos los pacientes deben tener completo un hemograma con fórmula, análisis de triglicéridos y colesterol en ayunas, TSH y T4, enzimas hepáticos, CPK y test de embarazo. Estas medidas se repetirán a lo largo del tratamiento, semanalmente durante el primer mes y mensualmente posteriormente.

Algunos autores recomiendan comenzar el tratamiento con hipolipemiantes desde el inicio del tratamiento con bexaroteno. Atorvastatina y fenofibrato son los hipolipemiantes de elección. Se han comprobado mejores respuestas a bexaroteno en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con dos hipolipemiantes frente a los que utilizaron uno o ningún hipolipemiante, efecto relacionado con un mejor mantenimiento del tratamiento con bexaroteno.

Por inhibir el metabolismo oxidativo de bexaroteno, está contraindicado el uso de gemfibrozil como hipolipemiante, ya que aumentaría los niveles de bexaroteno en plasma y por ello también de triglicéridos.

La leucopenia que estos pacientes pueden desarrollar es habitualmente controlada por la administración intermitente de factor estimulante de colonias de granulocitos.

En cuanto al hipotiroidismo, la administración de levotiroxina reduce los síntomas de intolerancia al frío, fatiga y depresión. Como los niveles de tirotropina continúan suprimidos durante el tratamiento con bexaroteno, tan solo es necesario monitorizar los niveles de tiroxina libre para ir controlando la dosis de levotiroxina.

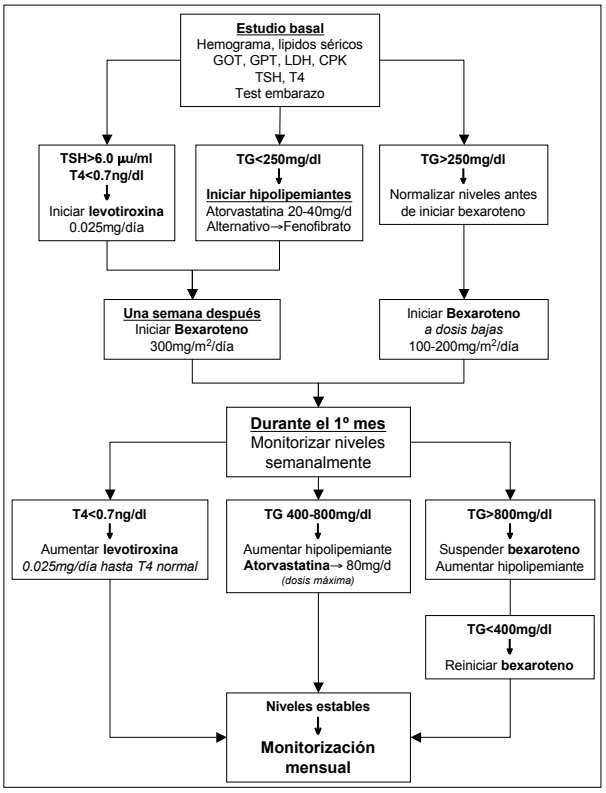

Figura 7. *Algoritmo de monitorización y tratamiento de hipertrigliceridemia e hipotiroidismo en pacientes tratados con bexaroteno oral (Talpur et al, 2002[108]).*

Interleucinas

Aunque el tratamiento con citocinas ha demostrado mejoría en pacientes con LCCT, los estudios existentes hasta el momento son escasos y con número de pacientes insuficiente.

La interleucina-2 (IL-2) induce la expansión de linfocitos T contra un antígeno específico de la superfice tumoral. Altas dosis de IL-2 han conseguido respuesta completa en 42% de pacientes con LCCT estadio III-IVA en un estudio con tan solo 7 pacientes[109]. Además se ha descrito una toxicidad importante derivada del uso de esta droga, que obliga incluso a su adminitración en Unidades de vigilancia intensiva.

La interleucina-12 (IL-12) recombinante restaura el defecto de IL-12 existente en los pacientes con LLCT. Un estudio en fase I demuestra un 56% de respuesta global y un 22% de respuesta completa después de la administración de IL-12 subcutánea. En un estudio multicéntrico en fase II se trató a pacientes con LCCT en fases precoces, consiguiendo respuestas parciales del 43%, mostrándose en este caso el tratamiento con IL-12 como una pauta bien tolerada con efectos adversos menores[110,111].

Denileukin diftitox (ontak)

Denileukin diftitox es una proteína de fusión recombinante que actúa sobre el receptor de IL-2 de las células T. La molécula combina un dominio de unión al receptor de IL-2 con toxina diftérica. La unión al receptor de IL-2 da lugar a la inhibición de la síntesis proteica mediada por la porción diftérica[112].

La pauta habitual consiste en la administración intravenosa de 9-18µg/Kg/día durante 5 días consecutivos, repitiendo el ciclo cada 3 semanas en pacientes con enfermedad refractaria y con presencia de CD25 (receptor de IL-2). Un estudio en fase III describe respuestas parciales del 20% y completas del 10% en pacientes con estadios IB-IV, sin diferencias significativas entre las dos dosis probadas (9 y 18µg/Kg/día) [113]. No obstante, a dosis de 18µg/Kg/día denileukin diftitox ha demostrado especial efectividad en pacientes con enfermedad tumoral (IIB) y estadios más avanzados (>IIB), con respuestas del 50% y 38% respectivamente y con importante mejoría de la calidad de vida[113,114].

Como efecto adverso destacable, aparece el síndrome de "escape capilar" hasta en el 25% de los pacientes, con edema, hipoalbuminemia e hipotensión. La premedicación con corticosteroides sistémicos y paracetamol desciende la frecuencia de reacciones aguda. Síndrome pseudogripal e hipertransaminasemia son otros efectos frecuentes[115].

Campath-1H

Campath-1H o alemtuzumab es una inmunoglobulina humana dirigida contra el receptor CD52, el cual se expresa en más del 95% de linfocitos T y B, especialmente malignos. Después de su unión al receptor CD52 es capaz de inducir la lisis mediada por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos y apoptosis[116].

Campath-1H se administra de forma intravenosa o subcutánea. Hasta el momento son escasos los estudios completados con este tratamiento y con resultados no definitivos. En un estudio multicéntrico europeo con utilización de campath-1H en LNH se obtuvo una respuesta global del 50%, incluyendo dos respuestas completas en 8 pacientes con linfoma cutáneo avanzado y resistente a tratamientos previos. Se obtuvo respuesta completa en sangre periférica del 94% de pacientes y en medula ósea del 32%. Más recientemente un estudio en fase II sobre 22 pacientes con MF/SS avanzado (III/IV) resistente a tratamientos previos demuestra tasas de respuesta global del 55% y 32% de respuesta completa. El aclaramiento de células de Sezary de SP fue visto en el 86% de los casos y la resolución de la eritrodermia en el 69%, comparado con una respuesta global del 40% en placas o tumores. Todos los pacientes tuvieron además importante reducción del prurito[117,118].

El problema con este tipo de tratamientos es su perfil de seguridad, ya que se asocia con inmunosupresión, reactivación de virasis (herpes, CMV), toxicidad infusional aguda, linfopenia en todos los pacientes y neutropenia en el 28% de ellos. Infecciones oportunistas, sepsis bacteriana y disfunción cardiaca también han sido descritas[72].

Campath-1H muestra una actividad clínica prometedora con un aceptable perfil de seguridad en pacientes con LCCT avanzado, particularmente en aquellos con SS o LCCT eritrodémico. La eficacia demostrada en clínica y la toxicidad controlable hacen de campath-1H un agente interesante en el tratamiento de estos tumores.

Quimioterapia

Se han aplicado al tratamiento de linfomas cutáneos los mismos protocolos utilizados para el tratamiento de linfomas sistémicos, con resultados variables pero en general con bajos porcentajes de respuesta, lo que unido a la toxicidad de estos ciclos hacen que se reserven para estadios avanzados con afectación sistémica.

Poliquimioterapia

Los estudios más favorables con regímenes de poliquimioterapia clásicos, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) y COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexate y prednisona) han demostrado respuestas completas del 23% y 57% respectivamente con duraciones medias de la remisión entre 6 y 12 meses. Esto se une a una importante toxicidad sistémica en forma de mielosupresión, infecciones oportunistas, sepsis y muerte relacionadas con la inmunosupresión. Bajas tasas de respuesta, corta duración de las mismas y una importante toxicidad sistémica contraindican esta modalidad para pacientes con enfermedad inicial limitada a la piel[119-121].

La dificultad en la aplicación de ciclos de poliquimioterapia ha llevado a la utilización de regímenes en monoterapia con citostáticos clásicos como el metotrexato, así como con análogos purínicos (2-deoxicoformicina, fludarabina y 2-deoxicloroadenosina) que disminuyen los problemas de toxicidad relacionada con la poliquimioterapia.

Metotrexato (MTX)

Su perfil de efectos secundarios, bien tolerados por los pacientes, una cómoda dosificación, el bajo coste, y sobre todo los resultados obtenidos en pacientes con LCCT en estadio tumoral, eritrodérmico, síndrome de Sèzary y proliferaciones CD30+, han convertido al MTX a dosis bajas

o medias en la primera línea de tratamiento de algunas de estas situaciones.

La administración de dosis única semanal entre 5 y 125mg consiguieron respuestas completas del 41% en MF eritrodérmica, con respuesta parcial del 17%. En SS se describen tasas de respuesta completa y parcial del 41% y 35% respectivamente, con una media de supervivencia de 100 meses, resultados equivalentes a los obtenidos mediante fotoféresis. En este caso, la mejoría clínica se acompañó de un descenso de las células de Sézary circulantes. A dosis de 50-100mg/sem. se ha demostrado también efectivo en MF en estadio tumoral[122].

En un estudio de MTX en proliferaciones CD30+ fueron suficientes dosis de 15-20mg/sem, para controlar la enfermedad en el 87% de los pacientes con períodos libres de enfermedad de 127 meses, siendo suficientes 7,5-20mg/sem. para mejorar la clínica del paciente con papulosis linfomatoide[123].

En cuanto a los efectos secundarios encontrados en los diferentes estudios, se describe la aparición de fatiga (47%), nauseas (22%), pérdida de peso (13%), trastornos gastrointestinales (10%), elevación de transaminasas (27%), anemia (11%) y leucopenia (9%). Los efectos secundarios limitadores de su utilización son infrecuentes y se relacionan con la toxicidad hepática y pulmonar[72,123].

Un aspecto controvertido del tratamiento con MTX en linfoma cutáneo es su posible papel en la transformación de MF en linfoma de células grandes, papel que aunque ha sido sugerido necesita de confirmación en estudios más amplios[124].

Gemcitabina

Es un nuevo análogo pirimidínico valorado por su baja toxicidad y sencilla dosificación ya que se toma una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas cada mes. Los únicos datos favorables en cuanto a su uso en linfoma cutáneo vienen de un estudio que incluye 30 MF previamente tratadas en estadio T3-4, en las que se consiguen respuestas globales del 70% con un 10% de respuesta completa y con mínimos efectos adversos. En otro estudio del Anderson Center, se trataron 14 pacientes con LCCT en estadios IB-IVB han sido tratados hasta ahora, con una respuesta completa, 8 respuestas parciales y una tasa de respuesta global del 64% (datos no publicados de Duvic). Supresión de MO, leucopenia, hiperpigmentación, elevación de trasaminasas son algunos de los efectos secundarios descritos con su uso. Por su buena tolerancia la gemcitabina puede ser un tratamiento eficaz para la MF especialmente en estadios tumorales[72,125].

Fludarabina

La acción de este derivado de la vidaribina en monoterapia se ha probado en estudios con pacientes de MF en estadios avanzados, en los que se encontró respuesta global en el 20% de pacientes[126]. Otros estudios han valorado la eficacia de fludarabina combinada con otras opciones. Un estudio combinando fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LCCT eritrodérmico, SS y MF tumoral encuentra respuesta en aquellos con síndrome de Sezary, con importante toxicidad medular, por lo que puede ser considerada como paliativa en estos pacientes[127]. Otro estudio combinando fludarabina e IFN-alfa a dosis bajas demuestra una mayor eficacia de la combinación con un 51% de respuestas globales y un 11% de respuestas completas, sobre todo en pacientes con Sèzary y enfermedad tumoral[126-128].

En cuanto a la toxicidad, se describe mielosupresión grave con un alto riesgo de desarrollo de sepsis e infecciones oportunistas, además de neurotoxicidad[128].

Pentostatina

La pentostatina (2-deoxicoformicina) induce linfotoxicidad T específica por medio de la inhibición de la adenosina deaminasa, demostrando eficacia en linfomas cutáneos avanzados y SS[129]. En monoterapia ha conseguido respuestas globales del 35%-40% en linfomas refractarios, con un 7%-11% de respuesta completa, más evidente en enfermedad eritrodérmica. En SS demostró un 62% de respuesta global sin toxicidad significativa en relación con el tratamiento[130]. En combinación con IFN a dosis bajas consiguió tasas de respuesta global del 41%, con respuesta completa en Sezary y eritrodermia. En general, todos estos estudios indican una mayor eficacia de la pentostatina en pacientes con LCCT refractarios, eritrodérmicos o con SS[131].

El efecto adverso más común de la pentostatina es la toxicidad hematológica con granulocitopenia y trombocitopenia. Se observa inmunosupresión en la mayoría de los pacientes por lo que se debe indicar profilaxis antiviral y anti-pneumocystis. Nausea, insuficiencia renal, neurotoxicidad y cardiotoxicidad, son otros efectos adversos descritos[129-131].

2-Clorodesoxiadenosina-cladribina

Es el análogo purínico más recientemente desarrollado. El estudio que mejores resultados ha demostrado respuestas completas en el 14% y globales en el 28% de los pacientes tratados, con duración media de la respuesta de 4,5 meses. Como el resto de analogos de purinas inducen mielosupresion e infecciones oportunistas[132].

Clorambucil

La administración de clorambucil asociado a prednisona ha sido recomendado como primera línea de tratamiento en pacientes con LCCT eritrodérmico y SS, estadio en el que se ha descrito respuesta en el 58% de los pacientes tratados. El régimen clásico de Winkelmann puede sustituirse por ciclos cortos intermitentes (Tabla 13) que eviten, con resultados favorables, la importante toxicidad (leucemia, aplasia) de las pautas originales[133-135].

Tabla 13. Pautas de clorambucil a dosis bajas intermitentes

	1º día	2º día	3º día
CLORAMBUCIL	12 mg	12 mg	12 mg
PREDNISONA	75 mg	75 mg	75 mg

Pauta:
Ciclos 1,2 y 3: cada 2 semanas
Ciclos 4, 5 y 6: cada 3 semanas
Posteriormente hasta 4 semanas hasta respuesta
Mantenimiento: cada 8 semanas

Trasplante de médula ósea

A pesar de la generalización del trasplante de médula ósea (TMO) y de células progenitoras de sangre periférica en el tratamiento de leucemias y linfomas sistémicos, la experiencia en linfomas cutáneos es muy limitada. Uno de los limitadores más importantes para esta opción terapéutica lo constituye la alteración de la barrera cutánea que presentan estos pacientes, exponiéndose por tanto a un riesgo añadido de infección durante la fase de inmunosupresión[69].

El trasplante autólogo de células progenitoras ha sido aplicado a pocos casos de LCCT. Los pacientes requieren un ciclo de quimioterapia mieloablativa o combinación de quimioterapia y radioterapia previa a la infusión de las células madre, con el riesgo de infecciones oportunistas que conlleva, especialmente en una condición en la que la barrera cutánea está comprometida. Por otra parte, el trasplante autólogo no ha demostrado remisiones duraderas en pacientes con LCCT[72].

El trasplante alogénico de células progenitoras cuenta con el mismo problema, pero evita la contaminación del trasplante por células neoplásicas. La eficacia de esta modalidad es parcialmente mediada por la respuesta injerto contra huésped que induce. Mediante trasplante alogénico se pueden conseguir respuestas duraderas con ciclos de quimioterapia menos agresivos, siendo propuesto por algunos autores como la única opción curativa para los pacientes con MF[136,137].

Tratamientos combinados

La combinación entre las distintas modalidades terapéuticas descritas es una constante en el tratamiento con LCCT. Pocos pacientes van a conseguir un control adecuado de la enfermedad con medidas aisladas. Entre los objetivos de las pautas combinadas se encuentran conseguir mejores tasas de respuesta que los regímenes en monoterapia y permitir la administración de dosis inferiores de las distintas modalidades, con lo que se reducirá la toxicidad relacionada con estos agentes.

La asociación PUVA más IFN-α ha llegado a ser una pauta estándar en el tratamiento de la enfermedad I-IIA, resultando en respuestas completas del 70% y globales del 93%. Estas tasas de respuestas son comparables a las obtenidas con PUVA solo pero con la ventaja de la utilización de dosis menores de IFN y UVA[15,71].

La asociación de PUVA y retinoides (RePUVA) consigue igualmente remisiones más rápidas con dosis menores de UVA, aunque las tasas de respuesta no son mejoradas de forma significativas). En casos resistentes a las combinaciones anteriores se ha descrito la utilidad de la combinación PUVA-IFN-retinoides[15].

Después de conseguir remisiones completas con "electron beam" algunos autores continuan con tratamiento adyuvante con PUVA o con mecloretamina, lo que ha demostrado una supervivencia libre de recidiva más prolongada, sin beneficio de la supervivencia[138].

La administración de bexaroteno en asociación con PUVA, radioterapia, interferón y denileukin diftitox están actualmente en estudio, habiendo demostrado ya algunos beneficios en series cortas de pacientes con LCCT avanzado[139-141].

En cualquier estadio el paciente se beneficiará de los tratamiento tópicos a base de corticoides y emolientes, así como de radioterapia localizada en cualquier lesión tumoral o con un mayor grado de infiltración.

Conclusión

Los linfomas cutáneos son una entidad dermatológica que recibe actualmente un especial interés por parte de los investigadores. Los avances en el diagnóstico histológico, inmunofenotípico y, sobre todo, molecular están permitiendo una mejor caracterización de entidades nosológicas hasta ahora no bien definidas. El desarrollo de las técnicas de imagen y la búsqueda de marcadores pronósticos son fundamentales para una utilización racional de las nuevas terapéuticas desarrolladas para el tratamiento del linfoma cutáneo. A pesar de todos estos nuevos conocimientoss estamos ante un grupo de entidades que en estadios iniciales no precisan de grandes esfuerzos terapéuticos, pero que en fases más avanzadas solo podemos abordar con medidas paliativas. Por ello, mientras se consiguen terapéuticas realmente curativas para el linfoma cutáneo, la calidad de vida debe ser el objetivo a cumplir en el manejo de estos pacientes.

Bibliografía

1. Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood Review 1997;1:354-71.
2. Gillian AC, Wood GS. Primary Cutaneous Lymphoma other than Mycosis Fungoides. Semin Oncol 1999;26:290-306.
3. Weinstock MA, Horn JW. Mycosis Fungoides in the United States: Increasing incidence and descriptive epidemiology. JAMA 1988;260: 42-6.
4. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL et al. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. J Am Acad Dermatol 2000;43:793-6.
5. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. Am J Public Health 1999;89:1240-4.
6. Russell-Jones R. World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissues: implications for dermatology. J Am Acad Dermatol 2003;48:93-102.
7. Estrach T. Clasificación de los linfomas cutáneos. Monogr Dermatol 2001;14:120-6.
8. Willemze R, Meijer CJ. EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: The best guide to good clinical management. Am J Dermatopathol 1999;21:265-73.
9. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84: 1361-92.
10. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoi Tissues. Am J Clin Pathol 1999;111:S8-S12.
11. Bunn PA, Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. Cancer Treat Rep 1979;63:725-8.
12. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW et al. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Definition of three distinctive prognostic groups. Ann Intern Med 1988;109:372-82.
13. Martí RM, Estrach T. Linfomas Cutáneos. Med Cutan Iber Lat Am 1998;26:113-36.
14. Estrach T. ¿Qué debe saber el dermatólogo "práctico" de la evaluación y tratamiento de los linfomas cutáneos?. Piel 2001;16: 149-55.
15. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. J Am Acad Dermatol 2002;46:325-57.
16. Dalton JA, Yag-Howard C, Messina JL, Glass LF. Cutaneous T-cell lymphoma. Int J Dermatol 1997;36:801-9.
17. Polo M, López I, Manteiga E, del Potro E. Linfomas cutáneos: definición, patogénesis, diagnóstico y clasificación. Rev Cancer (Madrid) 2000;14:1-37.
18. Carbia SG, Hochman A, Dei-Cas I et al. Linfomas cutáneos ulcerados. Diez años de experiencia. Medicina (Buenos Aires) 2000;60:565-569.
19. Howard MS, Smoller BR. Mycosis Fungoides: Classic disease and variant presentations. Semin Cutan Med Surg 2000;19:91-9.
20. Spieth K, Grundmann-Kollmann M, Runne U et al. Mycosis-fungoides-type cutaneous T cell lymphoma of the hands and soles: a variant causing delay in diagnosis and adequate treatment of patients with palmoplantar eczema. Dermatology 2002;205:239-44.
21. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. J Am Acad Dermatol 2001;45:934-9.
22. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E et al. Invisible mycosis fungoides: A diagnostic challenge. J Am Acad Dermatol 2000;42: 324-8.
23. Izu R, Díaz-Ramón JL, Díaz-Pérez JL. Linfomas cutáneos de células T. Micosis fungoide. Síndrome de Sézary. Diagnóstico. Estudio de extension. Tratamiento. Monogr Dermatol 2001;14:149-62.
24. Russell-Jones R, Whittaker S. T-cell receptor gene analysis in the diagnosis of Sezary syndrome. J Am Acad Dermatol 1999;41: 254-9.
25. Santucci M, Biggeri A, Feller AC et al. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides. Am J Surg Pathol 2000;24:40-50. 26.Nickoloff BJ. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. Am J Dermatopathol 1988;10:469-77.
26. Nikoloff BJ. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. Am J Dermatopathol 1988;10:469-77.
27. Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. Am J Surg Pathol 1994;18:645-67.
28. Ackerman AB, Flaxman BA. Granulomatous mycosis fungoides. Br J Dermatol 1970;82: 397-401.
29. Van Doorn R, Sheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis. Arch Dermatol 2002;138:191-8.
30. Van Haselen CW, Diederen PV, Toonstra J et al. The small-cell variant of mycosis fungoides. A clinicopathological and quantitative electron microscopic study on 14 patients. Arch Dermatol Res 1998;290: 583-90.
31. Trotter MJ, Whittaker SJ, Orchard GE, Smith NP. Cutaneous histopathology of Sezary syndrome: a study of 41 cases with a proven circulating T-cell clone. J Cutan Pathol 1997;24:286-91.
32. Martí RM. Aplicaciones de la inmunohistoquímica al diagnóstico de los procesos linfoproliferativos cutáneos. Monogr Dermatol 2001;14:127-37.
33. Cerroni L, Kerl H. The use of monoclonal antibodies on paraffin sections in the diagnosis of cutaneous lymphoproliferative disorders. Dermatol Clin 1994;12:219-29.
34. Russell-Jones R, Whittaker S. Sezary syndrome: diagnostic criteria and therapeutic options. Semin Cutan Med Surg 2000;19: 100-8.
35. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. Cancer. 2003 Feb 1;97(3):610-27.
36. Ortiz P. Aplicación de las técnicas de biología molecular para el diagnóstico de los linfomas cutáneos. Monogr Dermatol 2001;14:138-48.
37. Holm N, Flaig MJ, Yazdi AS, Sander CA. The value of molecular analysis by PCR in the diagnosis of cutaneous lymphocytic infiltrates. J Cutan Pathol 2002;29:447-52.
38. Flaig MJ, Schuhmann K, Sander CA. Impact of molecular analysis in the diagnosis of cutaneous lymphoid infiltrates. Semin Cutan Med Surg 2000;19:87-90.
39. Bachelez H, Bioul L, Flageul B et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements with the use of the polymerase chain reaction in cutaneous lesions of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Arch Dermatol 1995;131:1027-31.
40. Wood GS, Tung RN, Haeffner AC y cos. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangemets in early mycosis fungoides/Sézary syndrome by PCR and DG-GE. J Invest Dermatol 1994;103:34-41.

41. Cerroni L. The value of gene rearrangement studies and other molecular analyses for early diagnosis of cutaneous lymphoma. EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Clinical Meeting; 13-15 Junio 2003; Helsinki.
42. Delfau-Larue MH, Petrella T, Lahet C et al. Value of clonality studies of cutaneous T lymphocytes in the diagnosis and follow-up of patients with mycosis fungoides. J Pathol 1998;184:185-90.
43. Delfau-Larue MH, Dalac S, Lepage E et al. Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T-lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. Blood. 1998 1;92: 3376-80.
44. Kern DE, Kidd PG, Moe R, Hanke D, Olerud JE. Analysis of T-cell receptor gene rearrangement in lymph nodes of patients with mycosis fungoides. Prognostic implications. Arch Dermatol 1998;134: 158-64.
45. Bakels V, Van Oostveen JW, Geerts ML et al. Diagnostic and prognostic significance of clonal T-cell receptor beta gene rearrangements in lymph nodes of patients with mycosis fungoides. J Pathol 1993;170: 249-55.
46. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R et al. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. J Invest Dermatol 2000;114:117-21.
47. Muche JM, Lukowsky A, Asadullah K et al. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Blood 1997;90:1636-42.
48. Fraser-Andrews EA, Russell-Jones R, Woolford AJ et al. Diagnostic and prognostic importance of T-cell receptor gene analysis in patients with Sezary syndrome. Cancer 2001;92:1745-52.
49. Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. Blood 2001;97:624-30.
50. 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;135:158-62.
51. Bignon YJ, Souteyrand P. Genotyping of cutaneous T-cell lymphomas and pseudolymphomas. Curr Probl Dermatol 1990;19:114-23.
52. Kulin PA, Marglin SI, Shuman WP et al. Diagnostic imaging in the initial staging of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Arch Dermatol 1990;126:914-8.
53. Howlett DC, Wong WL, Smith NP, Ayers AB. Computed tomography in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. Eur J Radiol 1995;20:39-42.
54. Bass JC, Korobkin MT, Cooper KD et al. Cutaneous T-cell lymphoma: CT in evaluation and staging. Radiology. 1993;186:273-8.
55. Miketic LM, Chambers TP, Lembersky BC. Cutaneous T-cell lymphoma: value of CT in staging and determining prognosis. AJR Am J Roentgenol 1993;160:1129-32.
56. Shapiro M, Yun M, Junkins-Hopkins JM et al. Assessment of tumor burden and treatment response by 18F-fluorodeoxyglucose injection and positron emission tomography in patients with cutaneous T- and B-cell lymphomas. J Am Acad Dermatol 2002;47:623-8.
57. Breneman DL, Raju US, Breneman JC et al. Lymph node grading for staging of mycosis fungoides may benefit from examination of multiple excised lymph nodes. J Am Acad Dermatol 2003;48:702-6.
58. Martí RM, Estrach T, Reverter JC et al. Utility of bone marrow and liver biopsies for staging cutaneous T-cell lymphoma. Int J Dermatol 1996;35:450-4.
59. Zackheim HS, 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;40:418-25.
60. Grange F, Bagot M. Pronostic des lymphomes cutanés primitifs. Ann Dermatol Venereol 2002;129:30-40.
61. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol 2000;136:504-10.
62. Kim YH, Bishop K, Varhese, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. Arch Dermatol 1995;131:1003-8.
63. Diamandidou E, Colome M, Fayad L. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol 1999;40:914-24.
64. Martí RM, Estrach T, Reverter JC, Mascaró JM. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 1991;127:1511-16.
65. Meissner K, Michaelis K, Rehpenning W, Loning T. Epidermal Langerhans' cell densities influence survival in mycosis fungoides and Sezary syndrome. Cancer 1990;65:2069-73.
66. Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke RA, Wood GS. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1995;32:448-53.
67. Toro JR, Stoll HL, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol 1997;37:58-67.
68. Wasik MA, Vonderheid EC, Bigler RD et al. Increased serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in cutaneous T-cell lymphoma. Clinical and prognostic implications. Arch Dermatol 1996;132: 42-7.
69. Manteiga E, del Potro E, Polo M, López I. Avances en la terapéutica de los linfoma cutáneos. Rev Cancer (Madrid) 2000;14: 28-37.
70. Duvic M. Current treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. Dermatol Online J 2001;7: 3.
71. Muche JM, Gellrich S, Sterry W. Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphomas. Semin Cutan Med Surg 2000;2:142-148.
72. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma. Am J Clin Dermatol 2002;3:193-215.
73. Zackheim HS, Kashani-Sabet, Smita A. Topical steroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. Arch Dermatol 1998;134:949-54.
74. Drews R, Samel A, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis and anaplastic large cell lymphomas of the skin. Semin Cutan Med Surg 2000;19:109-17.
75. Krathen RA, Ward S, Duvic M. Bexarotene is a new treatment option for lymphomatoid papulosis. Dermatology 2003;206:142-7.
76. Ramsay DL, Meller JA, Zackheim HS. Topical treatment of early cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9:1031-55.
77. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. Arch Dermatol 2003;139:165-73.
78. Zackheim HS.Topical and intralesional chemotherapeutic agents. En: Wolverton SE ed. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001; p. 595-606.
79. Zackheim HS, Epstein EH, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. J Am Acad Dermatol 1990;22: 802-10.
80. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides. Semin Dermatol 1994;13:202-6.
81. Breneman D, Duvic M, Martin A et al. Long-term treatment of patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma with bexarotene gel 1%. Póster 229. 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 22-27 Febrero 2002; New Orleans (LA).
82. Suchin KR, Junkins-Hopkins JM, Rook AH. Treatment of stage IA cutaneous T-Cell

lymphoma with topical application of the immune response modifier imiquimod. Arch Dermatol 2002;138:1137-9.

83. Muche JM, Born A, Sterry W, Gellrich S. Imiquimode in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Clinical Meeting; 13-15 Junio 2003; Helsinki.
84. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 1992;128:931-3.
85. Resnik KS, Vonderheid EC. Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long-term follow-up observations in thirty-one patients. J Am Acad Dermatol 1993;29: 73-7.
86. Zanolli MD. Cutaneous T-cell lymphoma. En: Zanolli MD, Feldman SR, Clark A, Fleischer A eds. Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing, 2000;p.107-17.
87. Clark C, Dawe RS, Evans AT et al. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. Arch Dermatol. 2000;136:748-52.
88. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999;135: 1377-80.
89. Herrmann JJ, Roenigk HH, Honigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9:1077-88.
90. Herrmann JJ, Roenigk HH, Hurria A et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. J Am Acad Dermatol 1995;33: 234-42.
91. Edelson R, Berger C, Gasparro F et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. N Engl J Med 1987;316:297-303.
92. Heald P, Pérez M, Christensen I et al. Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: The Yale-New Haven hospital experience. Yale Biol Med 1989;62:629-38.
93. Duvic M, Hester J, Lemak A. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1996;35:573-9.
94. Russell-Jones R, Fraser-Andrews E, Spittle M et al. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome. Lancet 1997;350:886.
95. Rook AH, Suchin KR, Kao DM et al. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. J Investig Dermatol Symp Proc 1999;4:85-90.
96. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: inconsistent data underlie the need for randomized structures. Br J Dermatol 2000;142:16-21.
97. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. J Am Acad Dermatol 2002;47:364-70.
98. Olsen E, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9:1089-107.
99. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. Br J Dermatol 1999;140:427-31.
100. Ross C, Tingsgaard P, Jorgensen H et al. Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Eur J Haematol 1993;51: 63-72.
101. Wolff JM, Zitelli JA, Rabin BS et al. Intralesional interferon in the treatment of early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1985;13:604-12.
102. Quesada JR, Talpaz M, Ríos A et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: A review. J Clin Oncol 1986;4:234-43.
103. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. Thyroid 1997;7:891-6.
104. Wong SF. Oral bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Ann Pharmacother 2001;35:1056-65.
105. Duvic M, Hymes K Heald P and cols. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell Lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001;19:581-93.
106. Duvic M, Martin AG, Kim Y et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2001;137:581-93.
107. Vittorio CC, Rook AH, French LE et al. Therapeutic advances in biological response modifiers in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. BioDrugs 2001;15:431-7.
108. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N et al. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2002;47:672-84.
109. Marolleau JP, Baccard M, Flageul B y colaboradoresHigh-dose recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 1995;131: 574-9.
110. Rook AH, Zaki MH, Wysocka M et al. The role for interleukin-12 therapy of cutaneous T cell lymphoma. Ann N Y Acad Sci 2001;941:177-84.
111. Duvic M, Rook A, Foss F et al. A phase 2 open-label study of recombinant human interleukin-12 (Ril-12) in patients with stage Ia, Ib or IIa cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Póster 82. 36th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 20-23 Mayo 2000; New Orleans (LA).
112. Foss FM. DAB389IL-2 (ONTAK): A novel fusion toxin therapy for lymphoma. Clin Lymphoma 2000;1:110-6.
113. Olsen E, Duvic M, Frankel A et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2001;19:376-88.
114. Duvic M, Cather J, Maize J, Frankel AE. DAB389IL2 diphtheria fusion toxin produces clinical responses in tumor stage cutaneous T cell lymphoma. Am J Hematol 1998;58:87-90.
115. Foss FM, Bacha P, Kuzel TM. Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB389IL-2 (denileukin diftitox) in cutaneous T-cell lymphoma: decreased frequency and severity with steroid premedication. Clin Lymphoma 2001;1: 298-302.
116. Flynn JM, Byrd JC. Campath-1H monoclonal antibody therapy. Curr Opin Oncol 2000;12:574-81.
117. Lundin J, Osterborg A, Brittinger G et al. CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 1998;16:3257-63.
118. Dearden CE. CAMPATH-1H in cutaneous T-cell lymphoma. EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Clinical Meeting; 13-15 Junio 2003; Helsinki.
119. Case DC. Combination chemotherapy for mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, and prednisone. Am J Clin Oncol 1984;7:453-5.
120. Fierro MT, Quaglino P, Savoia P et al. Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. Leuk Lymphoma 1998;31:583-8.
121. Rosen ST, Foss FM. Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9:1109-16.

122. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Results in twenty-nine patients. J Am Acad Dermatol 1996;34:626-31.
123. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. J Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. J Am Acad Dermatol 1996;34:470-81.
124. Abd-el-Baki J, Demierre MF, Li N, Foss FM. Transformation in mycosis fungoides: the role of methotrexate. J Cutan Med Surg 2002;6:109-16.
125. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol 2000;18: 2603-6.
126. Von Hoff DD, Dahlberg S, Hartstock RJ, Eyre HJ. Activity of fludarabine monophosphate in patients with advanced mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. J Natl Cancer Inst 1990;82: 1353-5.
127. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol 2001;144: 1010-5.
128. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. J Clin Oncol 1994;12:2051-9.
129. Foss FM. Activity of pentostatin (Nipent) in cutaneous T-cell lymphoma: single-agent and combination studies. Semin Oncol 2000;27:58-63.
130. Dearden C, Matutes E, Catovsky D. Pentostatin treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Oncology (Huntingt) 2000;14: 37-40.
131. Greiner D, Olsen EA, Petroni G. Pentostatin (2' –deoxycoformycin) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1997;36:950-5.
132. Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E et al. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 1996 Feb 1;87(3): 906-11.
133. Harland CC, Balsitis M, Millard LG. Sezary-type cutaneous T-cell leukaemia. Response to Winkelmann regimen. Acta Derm Venereol 1990;70:251-3.
134. Winkelmann RK, Diaz-Perez JL, Buechner SA. The treatment of Sezary syndrome. J Am Acad Dermatol 1984;10:1000-4.
135. Wieselthier JS, Koh HK. Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. J Am Acad Dermatol 1990;22:381-401.
136. Masood N, Russell KJ, Olerud JE et al. Induction of complete remission of advanced stage mycosis fungoides by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Am Acad Dermatol 2002;47:140-5.
137. Burt RK, Guitart J, Traynor A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides: evidence of a graft-versus-tumor effect. Bone Marrow Transplant 2000;25:111-3.
138. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:951-8.
139. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC et al. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2003;139: 771-5.
140. French LE, Shapiro M, Junkins-Hopkins JM et al. Regression of multifocal, skin-restricted, CD30-positive large T-cell lymphoma with interferon alfa and bexarotene therapy. J Am Acad Dermatol 2001;45:914-8.
141. Duvic M. Bexarotene and DAB(389)IL-2 (denileukin diftitox, ONTAK) in treatment of cutaneous T-cell lymphomas: algorithms. Clin Lymph 2000;1:S51-5.

Anexo 1. Cuestionario de autoevaluación

1. En cuanto al inmunofenotipo del linfoma cutáneo de células T (LCCT), señale la respuesta incorrecta:
   a. La observación de un fenotipo CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45Ro+, CD8- y CD30-, es suficiente para confirmar el diagnóstico de LCCT.
   b. La pérdida de uno o más de los antígenos comunes T (CD2, CD3, CD5 o CD7) es sugestiva de la naturaleza neoplásica del infiltrado.
   c. La existencia de un fenotipo CD8+, así como la expresión simultánea de CD4 y CD8 son sugestivas de malignidad.
   d. La ausencia de CD7 es una característica común en el síndrome de Sézary.
   e. La positividad del CD45 indica la probabilidad de un infiltrado de naturaleza linfoide.

2. En cuanto al estudio de reordenamiento genético mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), indique la respuesta incorrecta:
   a. Precisa cantidades de ADN menores que mediante Southern blot.
   b. Permite detectar entre el 0,1% y el 1% de células clonales en el infiltrado.
   c. No permite el uso de material fijado en formol e incluido en parafina.
   d. No utiliza productos radiactivos.
   e. Es menos específica pero más sensible que Southern blot.

3. En cuanto a los sistemas de clasificación desarrollados para linfomas, indique la respuesta incorrecta:
   a. La clasificación de la EORTC es un sistema órgano-específico que considera criterios morfológicos, clínicos, inmunofenotípicos y pronósticos para clasificar los linfomas cutáneos primarios.
   b. La clasificación de la EORTC considera la micosis fungoide como entidad independiente dentro de los linfomas cutáneos de células T de curso indolente.
   c. La clasificación EORTC considera al linfoma CD30- como entidad independiente dentro de los linfomas de células T de curso agresivo.
   d. La más reciente clasificación de la WHO (1999) supone una clasificación órgano-específica de consenso mundial entre dermatopatólogos, hemato-oncólogos y dermatólogos.
   e. La clasificación de la WHO (1999) considera la papulosis linfomatoide dentro de las proliferaciones de células T de potencial maligno incierto.

4. En cuanto al pronóstico del linfoma cutáneo, indique la respuesta incorrecta:
   a. En pacientes con estadio I de micosis fungoide se describen tasas de supervivencia próximas al 100% a los 5 y 10 años, idénticas a las observadas en adultos sanos de la misma edad, raza y sexo.

b. El pronóstico de las proliferaciones CD30+ es bastante bueno, con supervivencias del 100% a los 5 años para la papulosis linfomatoide y del 80%-90% para el linfoma de células grandes CD30+.
c. El estadio clínico (TNMB), es el factor fundamental que define el pronóstico de la enfermedad.
d. Se ha descrito un peor pronóstico de la enfermedad tumoral (T3) frente a la enfermedad eritrodérmica (T4).
e. El riesgo de progresión de la enfermedad es independiente del estadio clínico, dependiendo exclusivamente del tipo histológico de linfoma.

5. ¿Cuál de los siguientes factores pronósticos no ha demostrado ser un factor independiente en análisis multivariante?
a. Nivel sérico de LDH sérica.
b. Estadio TNM.
c. Espesor del infiltrado.
d. Nivel sérico de β_2-microglobulina.
e. Densidad de células de Langerhans.

6. En cuanto a la fototerapia en el tratamiento de los LCCT, indique la respuesta incorrecta:
a. Las altas tasas de respuesta descritas para la fototerapia hacen referencia a cualquier estadio limitado a la piel especialmente en la enfermedad macular con infiltración escasa.
b. Existe una correlación entre el fototipo y la respuesta a UVB, de forma que los pacientes con piel clara responden mejor que los fototipos más altos.
c. Con la utilización de UVB se evitan los riesgos de daño solar agudo, fotoenvejecimiento y aumento de cáncer de piel.
d. Una ventaja fundamental de la fototerapia con UVB es la de no necesitar psoraleno, con lo que se evitan los efectos adversos derivados de su ingesta.
e. Los baños de sol son una opción simple de fototerapia recomendable en pacientes residentes en áreas soleadas.

7. En cuanto a la hiperlipemia relacionada con el tratamiento con bexaroteno, indique la respuesta incorrecta:
a. Las alteraciones de los lípidos en sangre son el efecto adverso más frecuente, apareciendo hipertrigliceridemia en el 79%-83% de los pacientes e hipercolesterolemia en el 22%-62%.
b. Por su capacidad de elevar los niveles séricos de bexaroteno y triglicéridos se desaconseja el uso de fenofibrato como hipolipemiante en pacientes en tratamiento con bexaroteno.
c. Atorvastatina a dosis iniciales de 20-40mg/d es el hipolipemiante de elección en pacientes en tratamiento con bexaroteno.
d. Se han comprobado mejores respuestas a bexaroteno en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con dos hipolipemiantes frente a los que utilizaron uno o ningún hipolipemiante.
e. Es recomendable el inicio del tratamiento hipolipemiante una semana antes de iniciar el tratamiento con bexaroteno, incluso en pacientes que no presenten niveles basales de triglicéridos elevados.

8. En cuanto al diagnóstico y estadiaje del linfoma cutáneo, indique la respuesta incorrecta:
a. Por medio de criterios clínicos e histológicos se diagnostican del 50% al 75% de linfomas cutáneos, mientras que si asociamos criterios inmunohistoquímicos y genéticos podemos diagnosticar hasta el 80%.
b. El diagnóstico definitivo de linfoma cutáneo necesita de la integración del exámen clínico, histopatológico, inmunohistoquímico y genético.
c. La práctica de frotis y citometría de flujo de sangre periférica está indicada tan solo en aquellos pacientes con enfermedad avanzada.
d. La exploración física nos aporta la mayor parte de la información necesaria para el estadiaje, sobre todo la referente a la extensión de la afectación cutánea.
e. Hemograma con fórmula leucocitaria, inmunoglobulinas, pruebas de función hepática y renal, LDH y β_2-microglobulina deben practicarse a todos los pacientes con diagnóstico de LCCT.

9. En cuanto al tratamiento del LCCT mediante radioterapia, indique la respuesta incorrecta:
a. La radioterapia localizada supone el tratamiento de elección para formas localizadas y placas infiltradas resistentes a otros tratamientos y sobre todo en formas tumorales de linfoma cutáneo.
b. La recidiva es un problema infrecuente con esta modalidad de tratamiento.
c. La importante radiosensibilidad de los tumores linfoides hace que sean necesarias dosis habitualmente bajas para alcanzar resoluciones completas
d. La irradiación corporal con electrones, en pacientes en estadios IIIA y IVB actúa como paliativo eficaz mejorando la calidad de vida
e. La radioterapia es el tratamiento de elección de las formas localizadas de linfoma T de células grandes CD30+.

10. En cuanto al estudio de extensión en pacientes con LCCT, indique la respuesta incorrecta:
a. Mediante TAC se ha descrito, en LCCT, un patrón típico de afectación ganglionar periférica con respeto de ganglios profundos mediastínicos y paraaórticos.
b. La práctica de TAC de tórax, abdomen y pelvis debe ser indicada como parte del estadiaje inicial y seguimiento en pacientes con MF avanzada, SS y formas atípicas de linfoma cutáneo.
c. La TEP parece más sensible que la TAC para la detección precoz de respuesta a tratamiento, enfermedad residual y recidiva.
d. En pacientes con estadios iniciales de enfermedad es suficiente la realización de radiografía de tórax como técnica de imagen.
e. La TEP ha demostrado beneficio claro en el estudio de extensión de cualquier estadio de LCCT, por lo que debe ser recomendada como técnica de imagen de elección en estos pacientes.

11. En el tratamiento de la papulosis linfomatoide:
a. La administración de metotrexato a dosis elevadas (>25mg/sem) constituye la primera línea de tratamiento.
b. No es necesario el tratamiento inicial de todos los casos de papulosis linfomatoide.
c. La radioterapia no ha demostrado beneficio en pacientes con papulosis linfomatoide.
d. El uso de bexaroteno oral y gel no ha demostrado beneficio en pacientes con papulosis linfomatoide.
e. La fototerapia no ha demostrado beneficio en pacientes con papulosis linfomatoide.

12. ¿Cuál de los siguientes no es considerado como criterio diagnóstico de síndrome de Sézary según Russell-Jones y colaboradores?
a. Presencia de eritrodemia.
b. Prurito intenso en las dos últimas semanas.
c. Presencia de un clon inmunofenotípico, citogenético o molecular.
d. Histología compatible con síndrome de Sézary.
e. Recuento de células de Sézary superior al 5% en sangre periférica.

13. En cuanto al pronóstico del LCCT, indique la respuesta incorrecta:
a. Los pacientes con enfermedad T1 presentan una supervivencia similar a la población sana de la misma edad.
b. Los pacientes con enfermedad tumoral (T3) presentan supervivencia algo mas corta que los pacientes con enfermedad eritrodérmica (T4).
c. En pacientes con síndrome de Sézary, la supervivencia media a los 5 años se estima en el 11%.

d. El pronóstico de las proliferaciones CD30+ es bastante bueno, con supervivencias del 100% a los 5 años para la papulosis linfomatoide y del 80%-90% para el linfoma de células grandes CD30+.
e. El pronóstico del linfoma de células grandes CD30- se estima en un 80-90% a los 5 años.

14. ¿Cuál de los siguientes pacientes con LCCT no es tributario de biopsia de médula ósea inicial para el estudio de extensión?
a. Pacientes con enfermedad en placas generalizadas (T2).
b. Pacientes con enfermedad tumoral múltiple (T3).
c. Pacientes con enfermedad ganglionar (N>0).
d. Pacientes con linfoma citotóxico (CD8+).
e. Pacientes con afectación visceral hepática (M1).

15. En cuanto al tratamiento del LCCT con mostazas nitrogenadas, indique la respuesta incorrecta:
a. Las respuestas máximas se obtienen habitualmente entre 3 y 6 meses, siendo el tiempo necesario para el aclaramiento más largo con la pomada que con la solución.
b. La dermatitis de contacto alérgica es el efecto adverso más habitual con esta modalidad.
c. El desarrollo de dermatitis de contacto es más habitual con la pomada que con la solución.
d. El tratamiento con mecloretamina obtiene respuestas globales hasta del 93% en enfermedad T1.
e. La incidencia de cáncer no melanoma en pacientes con tratamiento prolongado se ha cifrado en el 11%.

16. En cuanto al tratamiento del LCCT con interferón-α, indique la respuesta incorrecta:
a. Como tratamiento intralesional, ha conseguido el aclaramiento de las lesiones en el 83% de los casos.
b. El IFN-α ha demostrado mayor beneficio en enfermedad limitada a la piel, con respuestas completas del 50-62% en estadio I.
c. En monoterapia es una de las medidas más eficaces en enfermedad avanzada.
d. Las pautas habituales de IFN-α en el tratamiento del LCCT comprenden la administración de 1,5 a 20 MUI 3 veces por semana.
e. Aparece disfunción tiroidea en el 6% de los pacientes, siendo más frecuente el hipotiroidismo que el hipertiroidismo.

17. En cuanto al metotrexato en el tratamiento del LCCT, indique la respuesta incorrecta:
a. Su perfil de efectos adversos, cómoda posología, coste y eficacia lo convierten en una modalidad a considerar en el tratamiento del LCCT.
b. A dosis medias-bajas ha demostrado respuestas completa en pacientes con papulosis linfomatoide, por lo que debe ser considerado tratamiento de elección en esta situación.
c. En síndrome de Sézary, ha demostrado resultados muy inferiores a los obtenidos con fotoféresis extracorpórea.
d. Se considera primera línea de tratamiento de linfomas CD30+ con lesiones mútiples.
e. Los mayores beneficios demostrados en LCCT se consiguen en pacientes con enfermedad eritrodérmica.

18. ¿Cuál de las siguientes dosis y concentraciones de los siguientes agentes no se corresponden con las utilizadas habitualmente en pacientes con LCCT?
a. Interferón-α 1,5-20MU 3 veces en semana.
b. Bexaroteno 300mg/m2/día.
c. Metotrexato 25mg/día.
d. Denileukin diftitox 8-18µg/Kg/día.
e. Mecloretamina 10mg en 100ml de solución.

19. ¿Cuál de los siguientes agentes debe su acción a la unión de receptores CD52?
a. Metotrexato.
b. Gemcitabina.
c. Interleucina-12.
d. Alemtuzumab.
e. Denileukin diftitox.

20. En cuanto a las pautas de tratamiento combinado en el paciente con LCCT:
a. La combinación entre distintas modalidades terapéuticas es una constante en el tratamiento con LCCT.
b. La asociación PUVA e IFN-α no aporta eficacia ni disminuye la toxicidad de ambos agentes en monoterapia.
c. Entre los objetivos de las pautas combinadas se encuentran conseguir mejores tasas de respuesta que los regímenes en monoterapia y permitir la administración de dosis inferiores de las distintas modalidades, con lo que se reducirá la toxicidad relacionada con estos agentes.
d. La administración de bexaroteno en asociación con PUVA, radioterapia o interferón están actualmente en estudio, habiendo demostrado ya algunos beneficios en series cortas de pacientes con LCCT avanzado
e. En cualquier estadio el paciente se beneficiará de los tratamientos tópicos a base de corticoides y emolientes, así como de radioterapia localizada en cualquier lesión tumoral o con un mayor grado de infiltración.

Respuestas del cuestionario

1a 2 c 3d 4e 5d 6c 7b 8c 9b 10e 11b 12b 13e 14 a 15c 16c 17c 18 c 19d 20b