



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Epidemiología y factores pronósticos en los linfomas cutáneos primarios

Cristina Muniesa Montserrat



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

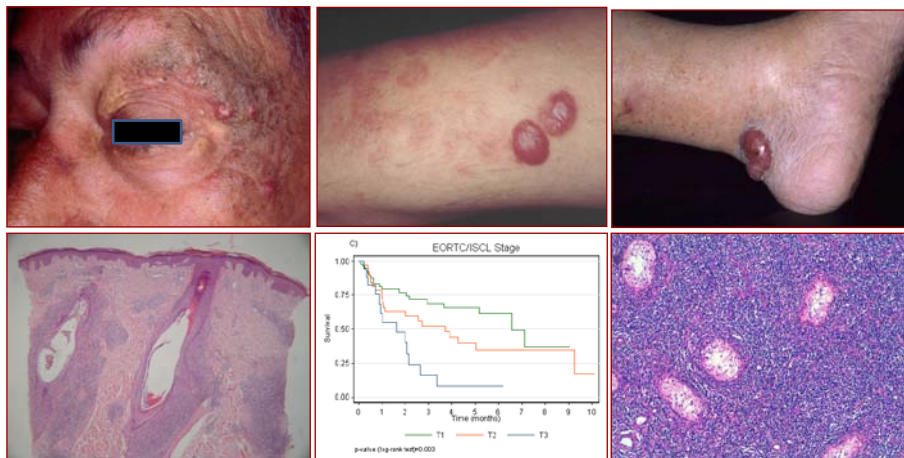
Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**

Tesis Doctoral Cristina Muniesa Montserrat

Epidemiología y factores pronósticos en los linfomas cutáneos primarios

Directores Prof. Dra. M^a Teresa Estrach Panella y Prof. Dr. Octavio Servitje Bedate



DOCTORAT EN MEDICINA. FACULTAT DE MEDICINA

A mis padres y hermano,

A Toni, Marta y Carla,

A Tere y Octavio,

ÍNDICE

-ABREVIATURAS	7
-RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS	9
-INTRODUCCIÓN	
I. Generalidades de los LCP	11
• Definición	
• Etiopatogenia	
II. Clasificación y subtipos de los LCP	13
• Evolución de las clasificaciones de los LCP	
• Aspectos generales de los subtipos de LCPCT y de células NK	
• Aspectos generales de los subtipos de LCPCB	
III. Epidemiología	23
• Incidencia global de los LCP y distribución de los subtipos de LCP	
▪ Registros europeos y americanos	
▪ Incidencia en Cataluña	
IV. Pronóstico	27
• Pronóstico de los LCPCT	
▪ Generalidades	
▪ Estadio y pronóstico	
▪ Índice pronóstico CLIPI	
▪ Foliculotropismo como factor pronóstico en la MF	
▪ Transformación a célula grande como factor pronóstico en la MF	
▪ Otros posibles factores pronósticos	
• Pronóstico de los LCPCB	
▪ Generalidades	
▪ Estadio y pronóstico	
▪ Pronóstico del LCPCBZM. Tasa de recidivas y supervivencia libre de enfermedad	
▪ Pronóstico del LCPCBDCG tipo piernas. Relación con los linfomas sistémicos	
V. Tratamiento	41
• Tratamiento de los LCPCT	
• Tratamiento de los LCPCB	

-HIPÓTESIS	47
-OBJETIVOS	49
-MATERIAL Y MÉTODOS	51
-RESULTADOS	
• Registro de la "Red Temática de Linfomas Cutáneos" de Barcelona	53
1. Incidencia global de los LCP de nuestro registro	
2. Distribución de los subtipos de LCPCT	
3. Distribución por estadios de las MF clásicas	
4. Distribución de los subtipos de LCPCB	
5. Evolución de los linfomas	
• TRABAJO 1: "Folliculotropic micosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases"	59
-INTRODUCCIÓN	
-MATERIAL Y MÉTODOS	
-RESULTADOS	
▪ TRABAJO 2: "Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: response to treatment and disease free survival in a serie of 137 patients"	71
-INTRODUCCIÓN	
-MATERIAL Y MÉTODOS	
-RESULTADOS	
▪ TRABAJO 3: "Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type and secondary cutaneous involvement by testicular B-cell lymphoma share identical clinicopathological and inmunophenotypical features"	83
-INTRODUCCIÓN	

-MATERIAL Y MÉTODOS

-RESULTADOS

-DISCUSIÓN

1. Epidemiología de los LCP91

2. El foliculotropismo como factor pronóstico en la MF95

3. Estudiar los factores pronósticos clínicos y biológicos predictivos de recidiva y analizar la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con LCPCBZM101

4. Describir los datos clínicos e inmunofenotípicos que relacionan los LCPCBDCG tipo piernas con los linfomas B de célula grande testiculares107

-CONCLUSIONES111

-REFERENCIAS113

-AGRADECIMIENTOS119

ABREVIATURAS

- CLIP**: Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index
- cols**: colaboradores
- EORTC**: European Organization for Research and Treatment of Cancer
- HTLV-1**: virus de la leucemia T tipo 1
- ISCL**: International Society of Cutaneous Lymphoma
- LACG CD30+**: linfoma anaplásico de célula grande CD30+
- LCP**: linfoma cutáneo primario
- LCPCT**: linfoma cutáneo primario de células T
- LCPCB**: linfoma cutáneo primario de células B
- LCPCBCF**: linfoma cutáneo primario de células B centrofoliculares
- LCPCBDCG tipo piernas**: linfoma cutáneo primario de células B difuso de células grandes tipo piernas
- LCPCBZM**: linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal
- LDH**: lactato deshidrogenasa
- MF**: micosis fungoide
- NK**: Natural Killer
- OMS**: Organización Mundial de la Salud
- PET**: tomografía por emisión de positones
- PL**: papulosis linfomatoide
- RC**: remisión completa
- RCT**: receptor de células T
- REAL**: Revised European American Lymphoma
- RMN**: resonancia magnética nuclear
- SLE**: supervivencia libre de enfermedad
- SNC**: sistema nervioso central
- SS**: síndrome de Sézary
- TAC**: tomografía axial computerizada
- VEB**: virus Epstein Barr
- UV**: ultravioleta

-WHO: World Health Organization

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Clasificación de la WHO-EORTC de los linfomas cutáneos primarios.

Tabla 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias linfoides.

Tabla 3. Distribución de los subtipos de LCP en las series europeas y americanas publicadas en la literatura.

Tabla 4. Supervivencia de los LCP (en 1905 casos) (Blood 2005).

Tabla 5. Supervivencia y riesgo de progresión de la MF/SS.

Tabla 6. Evaluación y estadificación inicial de los pacientes con MF/SS.

Tabla 7. Estadificación TNMB para la MF/SS.

Tabla 8. Estadio para la MF/SS.

Tabla 9. Supervivencia de los LCPCB a los 5 años.

Tabla 10. Evaluación y estadificación inicial de los linfomas cutáneos no MF/no SS.

Tabla 11. Estadificación TNM para los linfomas cutáneos no MF/no SS.

Tabla 12. Tratamiento de la micosis fungoide según el estadio.

Tabla 13. Recomendaciones de la EORTC/ISCL para el tratamiento de los LCPCB.

Tabla 14. Distribución de los subtipos de LCP en las principales series publicadas en la literatura.

Tabla 15. Series de casos de LCPCBZM publicadas en la literatura.

Tabla 16. Series de casos de LCPCBDCG tipo piernas en la literatura.

Figura 1. Gráficas de supervivencia según (A) estadio clínico y (B) estadio T.

Figura 2. Distribución de los LCP de nuestro registro.

Figura 3. Distribución de los subtipos de LCPCT del registro.

Figura 4. Estadio al diagnóstico de las MF clásicas.

Figura 5. Distribución de los subtipos de LCPCB del registro.

Figura 6. Estado en el último control de los LCP del registro.

Figura 7. Lesiones cutáneas de la MF foliculotropa.

INTRODUCCIÓN

I. Generalidades de los LCP

▪ Definición

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos malignos que se manifiestan inicialmente en la piel. Por tanto, no debe existir evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico¹.

Deben diferenciarse de los linfomas ganglionares o sistémicos en los que la afectación cutánea es secundaria y a menudo tardía, mostrando un peor pronóstico y requiriendo un enfoque terapéutico diferente.

Los LCP se dividen principalmente atendiendo a su origen celular en linfomas cutáneos derivados de linfocitos T (linfomas cutáneos primarios de células T [LCPCT]), linfomas cutáneos primarios de células B (LCPCB) y linfomas derivados de células NK (Natural Killer). La mayoría de los linfomas cutáneos son linfomas de células T (70-85%), mientras que entre un 15-30% corresponden a linfomas de células B².

▪ Etiopatogenia

Se desconocen los mecanismos patogénicos exactos implicados en el desarrollo de los distintos tipos de LCP. Se han descrito varios factores asociados a la etiopatogenia de estos procesos:

-Herencia: se ha constatado la asociación de algunos antígenos de histocompatibilidad (HLA)-Aw31, Aw32, B8, Bw38 y DR5- con el desarrollo de la micosis fungoide (MF)³.

-Contaminantes ambientales e industriales: se ha asociado la exposición ambiental u ocupacional a productos químicos, metales o herbicidas/pesticidas en la etiología de los LCP, aunque en varios estudios de casos control no se ha podido demostrar⁴.

-Virus: el virus Epstein Barr está implicado en la etiología del linfoma de células NK y el virus HTLV-1 en la leucemia linfoma de células T del adulto. Algunos trabajos han demostrado la presencia del virus HTLV-1 en sangre periférica o en las lesiones de algunos pacientes con MF, y otros trabajos con serologías positivas para el virus de Epstein-Barr, pero se desconoce el papel que pueden desempeñar en el desarrollo de la enfermedad^{5,6}.

-Bacterias: en los linfomas cutáneos primarios de células B de la zona marginal (LCPCBZM), se ha sugerido que podría estar implicada una estimulación antigénica crónica a agentes infecciosos bacterianos como la *Borrelia burgdorferi*, por un mecanismo similar al postulado en los linfomas MALT gástricos. Algunos estudios europeos de casos de LCPCBZM han demostrado esta asociación, mientras que no se ha observado en los casos reportados americanos y asiáticos⁷.

-Superantígenos: algunos superantígenos son capaces de estimular selectivamente ciertas fracciones variables beta (V-beta) del receptor del linfocito T. Un estímulo mantenido por parte de un superantígeno sería capaz de seleccionar ese determinado V-beta y poner en marcha el proceso. Algunos superantígenos presentes en *Candida albicans* o en estafilococo son capaces de estimular V-beta que se encuentran con frecuencia en clones de MF⁸.

-Citoquinas: se ha encontrado en las lesiones precoces de MF un predominio de las citoquinas tipo Th1 mientras que en las lesiones tumorales de MF y en el síndrome de Sézary (SS), existiría un predominio tipo Th2.

-Anomalías cromosómicas: en la MF se han identificado alteraciones cromosómicas, tanto numéricas (lo más frecuente es la pérdida del cromosoma 10) como estructurales (especialmente en los cromosomas 1 y 6). Las lesiones genéticas descritas en las contrapartidas nodales (p. ej. t(2;5)(p23;q35) en los linfomas nodales anaplásicos de células grandes CD30+ no parecen participar en el desarrollo de sus equivalentes cutáneos. Las translocaciones genéticas asociadas a los linfomas MALT gástricos, como la t(11;18) (q21;q21) (API2/MALT 1) y la t(1;14)(p22;q32), no se han encontrado en los LCPCBZM. Las mutaciones identificadas en sus equivalentes nodales (t(14;18)(q32;q21) en los linfomas centrolímbicos nodales; sólo se detectan excepcionalmente en las formas cutáneas primarias. En los linfomas cutáneos primarios de células B difusos de células grandes (LCPCBDCG) tipo piernas estudios de hibridación genómica comparada han demostrado desequilibrios cromosómicos en la mayoría de casos, afectando principalmente a 18q y 7p (ganancias) y 6q (pérdidas)⁹.

-Oncogenes: las alteraciones de p53 así como la inactivación de p16 (9p21), un antioncogén implicado en el ciclo celular también parece estar implicado en la progresión tumoral de la MF.

-Inmunosupresión: la inmunodepresión parece ser un factor de riesgo, ya que se han descrito bastantes casos en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en transplantados o después de tratamientos de linfomas.

II. Clasificación y subtipos de los LCP

▪ Evolución de las clasificaciones de los LCP

Las primeras clasificaciones de las neoplasias linfoides fueron la Kiel en 1975¹⁰ y la REAL (Revised European American Lymphoma) en 1994¹¹. Estas clasificaciones iniciales se basaban exclusivamente en aspectos morfológicos sin distinguir entre linfomas nodales o extranodales. En 1997 la clasificación de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) se consideró la primera clasificación de consenso para los LCP¹. Por primera vez esta clasificación tuvo en cuenta el comportamiento clínico de los linfomas cutáneos y la importancia de la correlación clinicopatológica para el diagnóstico. En el año 2005 se publicó la clasificación más comúnmente utilizada propuesta conjuntamente por la WHO (World Health Organization) y la EORTC². Esta clasificación integraba criterios clínicos, histológicos, inmunofenotípicos y genéticos. Se clasificaron los LCP en linfomas de células T o de células B y según su comportamiento y pronóstico en: linfomas de curso indolentes, intermedios o agresivos.

Tabla1. Clasificación de la WHO-EORTC de los linfomas cutáneos primarios (Blood 2005)².

Linfomas cutáneos de células T	Linfomas cutáneos de células B
-Micosis fungoide y variantes MF foliculotropa Reticulosis pagetoide Piel laxa granulomatosa -Síndrome de Sézary -Síndromes linfoproliferativos CD30+ Papulosis linfomatoide Linfoma anaplásico CD30+ -Leucemia/linfoma T del adulto -Linfoma T subcutáneo “paniculitis-like” -Linfoma NK/T extranodal “nasal-type” -Linfoma T periférico no especificado Linfoma CD8+ epidermotropo Linfoma cutáneo de células T gamma/delta Linfoma CD4 pleomórfico de células peq/med	-Linfoma de la zona marginal -Linfoma centrofolicular -Linfoma difuso de célula grande, tipo piernas -Linfoma difuso de célula grande, otros -Linfoma de célula grande intravascular

La clasificación de la WHO-EORTC establece como LCPCT de comportamiento clínico indolente a la micosis fungoide (MF) y sus variantes (la MF foliculotropa, la reticulosis pagetoide y la piel laxa granulomatosa); los síndromes linfoproliferativos CD30+ (la papulosis linfomatoide y el linfoma anaplásico de célula grande CD30+); el linfoma T subcutáneo paniculítico; y el linfoma

CD4+ de células pequeñas/medianas pleomórfico. Los LCPCT de comportamiento clínico agresivo son: el síndrome de Sézary, el linfoma NK/T extranodal tipo nasal, el linfoma T agresivo epidermotropo CD8+ y el linfoma cutáneo de células T gamma/delta. Respecto a los LCPCB, considera subtipos indolentes: el linfoma de la zona marginal y el linfoma centrofolicular. Mientras que establece un pronóstico intermedio para el linfoma difuso de células grandes tipo piernas u “otros” y el linfoma de célula grande intravascular.

En el año 2008 la OMS (Organización Mundial de la Salud) propuso una nueva clasificación que integraba los linfomas cutáneos dentro de la clasificación general de las neoplasias linfoides nodales y extranodales¹². Esta clasificación supone un importante avance para el reconocimiento de los linfomas cutáneos en el área hematológica con las implicaciones terapéuticas que ello conlleva.

Tabla 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias linfoides (Blood 2008)¹².

Linfomas de células T	Linfomas de células B
-Leucemia/linfoma T linfoblástica	-Linfoma/leucemia de células B linfoblástica
-Leucemia linfocítica de células T	-Linfoma linfoblástico
-Leucemia/linfoma de células T del adulto	-Linfoma de células del manto
-Micosis fungoide y variantes	-Linfoma de células B de la zona marginal extranodal
-Síndrome de Sézary	-Linfoma folicular
-Síndromes linfoproliferativos CD30+	-Linfoma cutáneo del centrofolicular
Papulosis linfomatoide	-Mieloma/plasmocitoma
Linfoma anaplásico CD30+	-Linfoma de células B difuso de célula grande (LCBDCG)
-Linfoma T subcutáneo “paniculitis-like”	-LCBDCG primario cutáneo tipo piernas
-Linfoma de células T asociado a enteropatía	-Leucemia/linfoma de Burkitt
-Linfoma NK/T extranodal “nasal-type”	
-Linfoma T periférico no especificado	
Linfoma CD8+ epidermotropo	
Linfoma cutáneo de células T gamma	
Linfoma CD4 pleomórfico de cél. peq/med	

▪ **Aspectos generales de los subtipos de LCPCT y de células NK²:**

Micosis Fungoide

La micosis fungoide (MF) es el tipo más frecuente de LCPCT. Fue descrita en 1806 por Alibert, quien la denominó así por el aspecto de “setas” de las lesiones tumorales del estadio avanzado de la enfermedad¹³. Su incidencia anual mundial se considera de entre 4 y 6 casos por millón de habitantes^{14,15}. Es más frecuente en varones que en las mujeres y aparece habitualmente en la quinta o sexta década de la vida.

Clásicamente, la MF presenta 3 fases típicas de la enfermedad. El cuadro se inicia con lesiones maculares superficiales con discreta descamación fina y prurito variable que se podrían denominar lesiones “en parche” o “maculares” o en inglés “patch lesions”. A lo largo de su evolución, estas placas superficiales se van transformando en placas palpables e infiltradas, de bordes bien circunscritos y de color pardo rojizo. Suelen localizarse en el tronco y especialmente en las zonas protegidas del sol como son las mamas y el glúteo. Estas placas pueden coalescer formando patrones anulares, arciformes o serpiginosos, a veces con una zona de aclaramiento central. En ocasiones, pueden extenderse prácticamente por toda la superficie corporal y dar lugar a una MF eritrodérmica, con descamación, prurito intenso y linfadenopatías secundarias. Finalmente, algunos pacientes desarrollan lesiones tumorales sobre estas placas o bien sobre zonas de piel sana. Son lesiones exofíticas, violáceas y con tendencia a la ulceración. Se localizan preferentemente en cara y pliegues cutáneos.

La afectación sistémica es rara en los estadios iniciales de máculas o placas, pero ocurre hasta en un 30-42% de los casos con tumores¹⁶. Lo más frecuente son las linfadenopatías regionales, pero cualquier órgano puede afectarse, especialmente los pulmones, el bazo, el hígado y el tracto gastrointestinal.

Existen 3 variantes de MF aceptadas en la clasificación de la WHO-EORTC²: la MF foliculotropa se caracteriza por la infiltración selectiva de los linfocitos T por el epitelio del folículo piloso. Además las lesiones en forma de pápulas foliculares, alopecia, quistes y comedones son muy características y se comentarán con detalle en uno de los trabajos. La reticulosis pagetoide (de Woringer-Kolopp) es una forma localizada de MF que habitualmente se manifiesta como una placa única de aspecto eccematoso en la pierna. La biopsia muestra una hiperplasia epidérmica con un infiltrado de distribución “pagetoide” de linfocitos en la epidermis. La piel laxa granulomatosa es una forma extremadamente rara de MF que cursa con lesiones de piel “laxa”, arrugada que habitualmente se localizan en los pliegues. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado linfocitario granulomatoso.

Se han descrito otras variantes clinicopatológicas de MF, tales como, formas similares a la pitiriasis liquenoide, verrucosas, purpúricas, hipopigmentadas, pustulosas y ampollas, entre otras.

Histológicamente, en la fase de placas, el cuadro característico de la MF consiste en un infiltrado predominantemente linfocitario, con algunas células plasmáticas y también algunos eosinófilos en la dermis papilar y reticular, con tendencia al epidermotropismo (que desaparecerá en el estadio tumoral, haciéndose el infiltrado más denso y afectando a la dermis

media y profunda). El grado de epidermotropismo puede ser muy variado, desde unos pocos linfocitos aislados hasta pequeños acúmulos bien agrupados formando los denominados microabscesos de Pautrier.

En el estudio inmunohistoquímico, las células de la MF expresan de forma variable marcadores de células T (CD3+, CD45RO), siendo típico el marcador CD4+ helper. A menudo estas células han perdido algunos de los antígenos característicos de los linfocitos maduros, como el CD5 o CD7. Recientemente se han descrito casos de MF con fenotipo CD8+¹⁷.

Se puede demostrar un reordenamiento clonal de los genes del RCT en el tejido afectado en la mayor parte de los casos.

Síndrome de Sézary

El síndrome de Sézary (SS) se caracteriza por la clásica tríada de eritrodermia generalizada, linfadenopatías y la presencia de células de Sézary en sangre periférica. Las células de Sézary se definen como linfocitos con núcleos irregulares de aspecto cerebriforme. En la nueva propuesta de estadiaje para la MF/SS de la ISCL (International Society for Cutaneous Lymphomas) y la EORTC, se considera como criterio diagnóstico para el SS (B2 de la clasificación TNMB): la presencia de más de 1000 células de Sézary por mm³ con clonalidad positiva. En caso de no ser posible determinar el número total de células de Sézary, puede utilizarse uno de los siguientes criterios junto con un reordenamiento clonal positivo del RCT: 1) un cociente CD4/CD8 > 10; o 2) aumento de linfocitos T circulantes CD4+ con marcadores aberrantes (pérdida de CD7 o CD26)¹⁸.

La eritrodermia del SS es de instauración rápida, de una tonalidad roja intensa y con ligera infiltración al tacto. El prurito suele ser muy intenso en todos los pacientes y a veces es el síntoma de mayor dificultad terapéutica. Además de la eritrodermia, desde el punto de vista cutáneo los pacientes pueden presentar queratodermia palmoplantar, ectropion, hiperpigmentación, alopecia y onicodistrofia.

La histología del SS es similar a la de la MF, aunque con un infiltrado más monomorfo y sin el epidermotropismo presente en las fases iniciales de la MF, y por lo tanto con un patrón más inespecífico.

El inmunofenotipo del SS muestra un fenotipo de células T CD3 y CD4+, pero los linfocitos que infiltran la dermis suelen presentar con mayor frecuencia fenotipos aberrantes similares a los presentes en sangre periférica con pérdida de CD7 y CD26.

Síndromes linfoproliferativos CD30+

Las proliferaciones linfoides CD30+ suponen el segundo grupo en frecuencia después de la MF/SS y representan aproximadamente el 30% de todos los LCPCT². El denominador común de estas entidades es la presencia del antígeno CD30, si bien no es exclusivo de estas. El antígeno CD30 fue descrito inicialmente en las células de Reed-Sternberg del linfoma de Hodgkin. Aunque también puede encontrarse en casos de transformación de MF en los tumores de alto grado y en células B y T activadas de los linfomas. Estos síndromes linfoproliferativos CD30+ se caracterizan por su buen pronóstico e incluyen la papulosis linfomatoide y el linfoma anaplásico de células grandes CD30+.

▪ Papulosis Linfomatoide

La papulosis linfomatoide (PL) puede presentarse a cualquier edad, tanto en niños como en adultos. Se manifiesta en forma de lesiones papulonodulares, eritematosas, en ocasiones pruriginosas, con tendencia a la ulceración y necrosis, localizadas preferentemente en el tronco, el glúteo y la zona proximal de las extremidades. Las lesiones suelen involucionar espontáneamente en unas semanas (de 4 a 8 semanas) dejando en ocasiones cicatrices hipopigmentadas o hiperpigmentadas con tendencia a la atrofia. El proceso de forma característica tiende a cursar en forma de brotes, con lesiones en diferentes estados evolutivos, y en la mayoría de los casos se autolimita en unos años.

Es importante señalar que en el 10-25% de los casos, la PL precede, se asocia o va seguida por otro tipo de linfoma, como la MF, el linfoma de Hodgkin o el linfoma anaplásico de célula grande^{19,20}.

Clásicamente, desde el punto de vista histológico, se han descrito tres subtipos de PL:

La PL tipo A es la forma más frecuente y se caracteriza por un infiltrado dérmico constituido predominantemente por células grandes atípicas que son las células CD30+, junto con un infiltrado celular mixto formado por linfocitos pequeños, histiocitos, neutrófilos y eosinófilos. El grado de epidermotropismo es variable.

La PL tipo B (tipo “micosis fungoide-like”) es poco frecuente y se caracteriza por la presencia de un infiltrado bien delimitado formado por células pleomórficas de aspecto cerebriforme, de pequeño y mediano tamaño con tendencia al epidermotropismo. Debe diferenciarse de la MF clásica en base a la historia clínica y la correlación clínicopatológica.

La PL tipo C (tipo "linfoma anaplásico de célula grande-like") se caracteriza por la presencia de un infiltrado nodular constituido por células grandes atípicas, junto con un infiltrado perivascular de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. En este caso la histología es indistinguible del linfoma anaplásico de célula grande por lo que es necesaria una buena historia clínica para el diagnóstico definitivo.

Recientemente, se han descrito otros subtipos de PL:

La PL tipo D (tipo "linfoma de células T citotóxicas CD8+") presenta un infiltrado de distribución pagetoide constituido por linfocitos de pequeño y mediano tamaño CD8+ y células linfoides CD30+ y que se asemeja al linfoma cutáneo primario T agresivo epidermotropo citotóxico CD8+. Sin embargo, las lesiones y el comportamiento clínico es como el de la PL²¹.

La histología de la PL tipo E muestra un infiltrado dérmico angiocéntrico formado por células linfoides de pequeño y mediano tamaño o células más grandes pleomórficas que expresan el antígeno CD30 y focalmente el antígeno CD8. Las células neoplásicas infiltran los vasos de pequeño y mediano calibre de la dermis, y en ocasiones del tejido celular subcutáneo. Puede observarse vasculitis con depósitos de fibrina en la pared de los vasos y fenómenos de trombosis vascular²².

La PL folicular es otra variante descrita, que se caracteriza por un infiltrado perifolicular de células linfoides atípicas CD30+ con grados variables de foliculotropismo y mucinosis folicular, semejante a la MF foliculotropa²³.

En el inmunofenotipo de las células neoplásicas de la PL es característica la expresión del antígeno CD30+. Suelen ser linfocitos CD4+, aunque en algunos casos puede observarse un fenotipo CD8+. Puede existir una pérdida variable de algunos antígenos, como CD2, CD3, CD5 o CD7.

Se detecta un reordenamiento clonal del gen del RCT en aproximadamente el 60-70% de los casos.

- **Linfoma anaplásico de célula grande CD30+**

El linfoma anaplásico de célula grande CD30+ (LACG CD30+) se manifiesta en la mayor parte de los casos como un nódulo o tumor habitualmente único, o bien de forma menos frecuente como pápulas agrupadas o generalizadas. Las lesiones tienen tendencia a la ulceración. Como ocurre en la PL, en el 20% de los pacientes se observa regresión parcial o completa de las

lesiones. Aproximadamente el 10% de los casos presentarán diseminación extracutánea con presencia de adenopatías.

En la histología se observa un infiltrado nodular o difuso dérmico que puede llegar hasta el tejido celular subcutáneo, constituido por un infiltrado predominante de linfocitos grandes y atípicos que son CD30+ (>75% de las células del infiltrado). También expresan el fenotipo de células T activadas CD3+, CD4+, CD8-, habiéndose descrito casos de CD8+. La mayoría de los casos expresan el antígeno CLA (antígeno linfocitario común), pero no expresan EMA (antígeno epitelial de membrana) ni ALK (anaplastic lymphoma kinase) indicativo de la traslocación (2;5) y que permite diferenciarlo del linfoma anaplásico de célula grande sistémico.

La mayoría de los casos muestran reordenamiento del gen del RCT.

Linfoma T subcutáneo paniculítico alfa/beta

Se trata de un linfoma de células T citotóxicas que afecta por igual a ambos sexos y es frecuente en adultos jóvenes. Clínicamente se presenta en forma de nódulos subcutáneos o placas que se localizan generalmente en las piernas y con menor frecuencia en el tronco. Los pacientes pueden referir sintomatología general como fiebre, astenia y pérdida de peso y, ocasionalmente, desarrollan un síndrome hemofagocítico rápidamente progresivo que representa la causa principal de muerte. La diseminación extracutánea es infrecuente.

El aspecto microscópico característico consiste en una infiltración del tejido celular subcutáneo que simula una paniculitis. Aparecen infiltrados septales y lobulillares en el panículo, con necrosis tisular y, en ocasiones, infiltrados angiocéntricos. Las células neoplásicas suelen ser células pequeñas con núcleos irregulares e hiper cromáticos y nucleolos poco prominentes, y en ocasiones células anaplásicas grandes en proporciones variables. Un hallazgo histológico característico es la disposición de las células neoplásicas rodeando los adipocitos (denominado "rimming"). El infiltrado neoplásico suele acompañarse de abundantes histiocitos.

La inmunohistoquímica evidencia positividad para CD3, CD8 y proteínas citotóxicas.

Por definición, este tipo de linfoma muestra un reordenamiento alfa/beta del RCT.

Linfoma NK/T extranodal tipo nasal

Este subtipo de linfoma consiste en una proliferación linfoide de células NK. Se considera etiológicamente relacionado a una infección por el virus Epstein Barr (VEB). Es más prevalente en los países asiáticos, centroamericanos y sudamericanos.

Su localización inicial más característica es la cavidad nasal y/o la nasofaringe en forma de lesión centrofacial muy destructiva. La piel es la segunda localización en frecuencia. Se presenta como placas o tumores que pueden ulcerarse. Las lesiones suelen ser diseminadas y se localizan preferentemente en el tronco y las extremidades inferiores. Con frecuencia se asocia a sintomatología sistémica y ocasionalmente a un síndrome hemofagocítico. Presenta una evolución clínica agresiva con frecuentes recurrencias y con una afectación extracutánea precoz (ganglios linfáticos, médula ósea, bazo y nasofaringe).

En la histología se observan densos infiltrados en la dermis e incluso en la hipodermis con epidermotropismo ocasional. Es típica la presencia de un angiocentrismo marcado con destrucción vascular e importantes zonas de necrosis.

En la inmunohistoquímica las células neoplásicas son CD56+ propio de las células NK. Las proteínas de gránulos citotóxicos suelen ser positivas (TIA-1, granzima B, perforina), mientras que otros marcadores de células T son habitualmente negativos. La expresión del VEB es prácticamente constante.

En la mayoría de los pacientes el RCT se encuentra en configuración germinal.

Linfoma T periférico no especificado

Dentro de este grupo se incluyen 3 subtipos de linfomas que son en general, poco frecuentes.

El linfoma cutáneo primario CD4+ de células pequeñas/medianas pleomórfico, consiste en una proliferación de células CD4+ que puede cursar con lesiones pequeñas únicas de evolución indolente, o bien con lesiones más grandes diseminadas y con tendencia a la diseminación visceral. El linfoma cutáneo primario T agresivo epidermotropo citotóxico CD8+, como su nombre indica, se trata de una proliferación de células T CD8+ citotóxicas epidermotropas que se manifiesta en forma de nódulos o tumores localizados o diseminados, con frecuencia ulcerados o de superficie hiperqueratósica y con tendencia a desarrollar también afectación extracutánea. El linfoma cutáneo de células T gamma/delta es un linfoma originado por la proliferación de células T maduras con fenotipo citotóxico y por definición con el RCT reordenado en gamma/delta. Las lesiones suelen localizarse en las extremidades en forma de nódulos o tumores ulcerados. Es un linfoma agresivo y es habitual la afectación de mucosas y la diseminación extracutánea.

- **Aspectos generales de los subtipos de LCPCB²⁴:**

Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal

Constituye el LCPCB más frecuente en nuestro medio. Es más frecuente en hombres que en mujeres y afecta principalmente a pacientes en la quinta o sexta década de la vida.

Clínicamente, los pacientes suelen presentar nódulos o tumores con frecuencia únicos o localizados en una o dos áreas anatómicas contiguas. En algunas ocasiones las lesiones pueden ser diseminadas. Las lesiones se localizan en el tronco (especialmente en la parte superior del tronco) o en las extremidades (con más predilección por las extremidades superiores).

Se trata de un linfoma de curso indolente. Menos del 10% de los pacientes desarrollarán afectación extracutánea. Las recidivas cutáneas son frecuentes (alrededor del 40-50% de los pacientes)²⁵.

La histología muestra habitualmente un patrón nodular en la dermis por linfocitos pequeños, de núcleo hendido y citoplasma acuoso (células de la zona marginal) junto con células linfoplasmocitoides y un número variable de blastos de nucleolo central prominente. Es típica la colonización de centros germinales reactivos por parte de la población neoplásica. También es característico el tropismo por los anejos (en especial de las glándulas ecrinas) hacia la formación de complejos linfoepiteliales.

En la inmunohistoquímica las células tumorales expresan CD20, CD79a, bcl-2 y negatividad para bcl-6 y CD10. Suelen presentar un número variable de células plasmáticas, que característicamente se disponen en la periferia de los nódulos tumorales y cerca de la epidermis y muestran expresión monotípica de cadenas ligeras.

Los LCPCBZM pueden presentar reordenamiento clonal para el gen de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas hasta en el 75% de los casos.

Linfoma cutáneo primario de células B del centrofolicular

En este tipo de linfoma las lesiones cutáneas suelen presentarse en forma de tumores o placas infiltradas, únicas o dispuestas en grupo, afectando principalmente el tronco y de manera característica las regiones de cabeza y cuello.

En la histología puede observarse un patrón folicular o un patrón de infiltración difuso de toda la dermis respetando la epidermis. El infiltrado está constituido por una mezcla de células de

aspecto centrocítico (células de núcleo hendido pequeñas y grandes) y centroblastos (células grandes de nucleolo prominente).

En cuanto a la inmunohistoquímica, las células tumorales expresan marcadores de células B como CD20 y CD79a, pero a diferencia del LCPCBZM el bcl-6 suele ser positivo. La negatividad de bcl-2 y CD10 permite diferenciarlo del linfoma folicular sistémico o nodal que en éste último suele ser positivo.

En la mayoría de casos puede detectarse clonalidad mediante técnicas de reordenamiento del RCT, pero a diferencia de los linfomas foliculares sistémicos, no se asocian a la t(14;18).

Linfoma de células B difuso de células grandes tipo piernas

Este linfoma es característico de pacientes de sexo femenino, de edad avanzada y se presenta en forma de nódulos o tumores que asientan en las extremidades inferiores (preferentemente en las piernas). Aunque entre un 10-15% de los casos pueden observarse en otras localizaciones diferente de las piernas.

Se trata de un linfoma de curso más agresivo que los anteriores subtipos de LCPCB. En este sentido, es frecuente la diseminación extracutánea (40-50% de los pacientes), sobre todo en los ganglios y el SNC²⁶.

La histología muestra una proliferación difusa en la dermis o el tejido celular subcutáneo de linfocitos atípicos grandes de núcleo redondo o hendido, tipo inmunoblastos o centroblastos respectivamente.

En la inmunohistoquímica, las células neoplásicas expresan marcadores de células B como el CD20, CD79a y CD22; y expresan positividad intensa para marcadores de célula B activada: bcl-2, MUM-1 y FOX-P1.

Recientemente, se ha descrito una variante de linfoma B difuso de célula grande del anciano asociada al virus Epstein Barr de clínica similar¹². Desde el punto de vista histológico, en esta entidad también es la del linfoma difuso de célula grande aunque con predominio de células grandes de núcleo redondo tipo inmunoblastos. A diferencia del linfoma de célula grande difuso convencional, las células suelen mostrar pérdida de expresión del CD20 y positividad focal para CD30. Para el diagnóstico definitivo se necesita demostrar la presencia del VEB.

III. Epidemiología de los LCP

▪ Incidencia global de los LCP y distribución de los subtipos de LCP

Los LCP son procesos infrecuentes. Se estima que su tasa de incidencia mundial es de 10 casos por millón de personas y año ($\times 10^6$ -año)²⁷. Esta incidencia ha ido aumentando a lo largo de los años. Sin embargo, un reciente trabajo publicado por Korgavkar y cols en 2013 que revisa las incidencias de los LCPCT de 9 centros de Estados Unidos, describe un incremento de 1973 a 1998, pero a partir de esta fecha los autores sugieren una tendencia a la estabilización¹⁴.

Registros europeos y americanos:

En el año 2009 Bradford y cols publicaron las tasas de incidencia de los LCP en Estados Unidos¹⁵. Se trata del artículo más importante publicado hasta la fecha sobre datos de epidemiología e incidencia de los LCP. Se estudió una población de 3884 casos durante los años 2001-2005. Según este estudio, la incidencia global de los LCP fue de 10,7 casos $\times 10^6$ -año. Para los LCPCT fue de 7,7 casos $\times 10^6$ -año y para los LCPCB de 3,1 casos $\times 10^6$ -año. La incidencia fue más elevada en los hombres (14 casos $\times 10^6$ -año) que en las mujeres (8,2 casos $\times 10^6$ -año). Las incidencias de los LCP en Estados Unidos en la raza negra o blanca no hispánica (11,5 casos $\times 10^6$ -año) fueron superiores que en la población blanca hispánica (7,9 casos $\times 10^6$ -año) o la población inmigrante procedente de las islas del pacífico asiático (7,1 casos $\times 10^6$ -año). El artículo también constató una tendencia creciente de la incidencia de los LCP desde los años 1980 hasta 2005 (de 5 casos $\times 10^6$ -año de 1980-1982 a 14,3 5 casos $\times 10^6$ -año durante el periodo 2001-2003).

En las series europeas la incidencia de los LCP es inferior a las de Estados Unidos. En Alemania²⁸ y el Reino Unido²⁹ la tasa aproximada de incidencia reportada es de 4 casos $\times 10^6$ -año. En la población noruega todavía es inferior (2,9 casos $\times 10^6$ -año)³⁰. Los registros de Holanda, Francia, Italia y Suiza publican sus series de casos con la frecuencia relativa de cada subtipo pero no proporcionan la incidencia global de los LCP en su población.

Los detalles sobre la distribución y las frecuencias relativas de los diferentes subtipos de LCP de los principales registros americanos y europeos descritos en la literatura, se resumen en la siguiente tabla^{2,15,27,31-33}.

Tabla 3. Distribución de los subtipos de LCP en las series europeas y americanas publicadas en la literatura.

TIPO DE LINFOMA	Netherlands + Austria ²		Austria ³¹		Alemania ²⁷		Francia ³²		Zurich ³³		U.S.A ¹⁵	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
LCPCT	1446	77	409	74	848	85	154	76	190	72	2769	71
Micosis Fungoide	800	44	281	ND	609	62	88	43	114	43	1487	38
MF foliculotropa	86	4	25	ND	38	2	14	7	15	6	ND	ND
Síndrome de Sézary	52	3	22	ND	20	2	16	8	29	11	33	<1
Síndromes linfoproliferativos CD30+											396	10
Papulosis linfomatoide	236	12	43	ND	70	7	15	7	12	5	ND	ND
Linfoma anaplásico CD30+	146	8	18	ND	70	7	7	4	22	8	ND	ND
Linfoma T subcutáneo paniculitis-like	18	1	3	ND	ND	<1%	2	1	ND	ND	23	<1
Linfoma de células T/NK	7	<1	3	ND	ND	<1%	0	0	1	<1	12	<1
Linfoma CD4+ pleomórfico de cell peq/med	39	2	7	ND	50	5	6	3	7	3	ND	ND
Linfoma gamma/delta	13	<1	ND	ND	ND	ND	1	<1	ND	ND	ND	ND
Linfoma epidermotropo agresivo CD8+	14	<1	4	ND	ND	ND	1	<1	ND	ND	ND	ND
Linfoma cutáneo periférico, inespecificado	47	2	ND	ND	70	7	2	1	5	2	809	21
Leucemia linfoma de células T del adulto	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	<1
LCPCB	429	23	147	26	150	15	49	24	73	28	1048	29
Linfoma de la zona marginal	127	7	62	ND	39	4	10	5	37	14	274	7
Linfoma centrofolicular	207	11	60	ND	67	7	36	18	22	8	331	9
Linfoma de células grandes, tipo de las piernas	85	4	23	ND	16	<2	2	1	10	4	101	3
Otros	10	1	2	ND	24	2	1	<1	4	2	342	10

ND: No hay Dato

² Willenze y cols Blood 2005; ³¹ Cerroni y cols Blood 2002; ²⁷ Assaf y cols JDDG 2007; ³² Bagot y cols BJD 2006; ³³ Dummetry y cols BJD 2011; ¹⁵ Bradford y cols Blood 2009.

Los LCPCT suponen entre el 71-85% del total de los LCP, mientras que los LCPCB son menos frecuentes y representan entre el 15-29% en las series.

La MF es, con diferencia, la forma más frecuente de LCP. Según las series, supone el 38-62% de los LCP. El segundo grupo en frecuencia corresponde a los síndromes linfoproliferativos CD30+ (10-20%). La frecuencia del SS oscila entre <1% en Estados Unidos hasta un 11% en la serie suiza. El resto de los LCPCT son poco frecuentes y representan menos del 7% del total de los linfomas.

Respecto a los LCPCB, el linfoma de la zona marginal (4-14% del total) y el linfoma centrofolicular (7-18% del total) constituyen los 2 subtipos más frecuentes. En la mayor parte de las series, el número de casos de linfoma centrofolicular es superior al de casos de linfoma de la zona marginal, a diferencia de la serie suiza y de lo que, como veremos, ocurre en nuestra área.

También la epidemiología de los LCP está sujeta a variaciones geográficas. Hay linfomas propios de determinadas áreas geográficas. El linfoma NK asociado al virus Epstein Barr es más prevalente en Asia, América Central y América del Sur³⁴. La leucemia linfoma T del adulto etiológicamente relacionada con la infección latente por el retrovirus humano HTLV-1, es endémica en Japón, Caribe, América del Sur y África Central^{35,36}. En una serie de Japón³⁵ la frecuencia del linfoma T/NK es del 3,8% y en Corea³⁷ del 16,6%. La leucemia linfoma de células T del adulto, en una revisión de 1733 de LPC del registro japonés, supone el 17% del total de linfomas y representa el segundo grupo en frecuencia de los LCPCT después de las MF³⁸. En cambio, en las series europeas y americanas la frecuencia de ambos linfomas es inferior al 1%. No obstante, es importante señalar, que durante los últimos años a consecuencia de la inmigración, la incidencia de estos linfomas está aumentando en los países occidentales, por lo que cada vez estaremos más familiarizados con estos tipos de linfomas.

Incidencia en Cataluña:

La incidencia de LCP en Cataluña es desconocida. Sin embargo, las provincias de Tarragona y Girona disponen de un registro de cáncer poblacional que incluye a los LCP.

La incidencia de los LCP del registro de cáncer poblacional de Girona se publicó por Vilar y cols. y fue de 14,3 casos x 10⁶-año (11,6 casos y 2,7 casos x 10⁶-año para los linfomas T y linfomas B, respectivamente). Se incluyeron 86 casos de LCP entre 1994 y 2004 (70 LCPCT y 16 LCPCB). El 46% de los casos correspondían a MF/SS, seguido por los LCPCB (19%) y las proliferaciones CD30+ (16%)³⁹.

En el área de Barcelona, en 1992 se creó el registro informático de la "Red Temática de Linfomas Cutáneos" con el objetivo de recopilar los casos de LCP de cuatro Hospitales Universitarios de Barcelona. Resulta difícil poder ofrecer datos exactos de incidencia de los LCP, pero el registro puede extrapolar una incidencia global de LCP aproximada por las poblaciones de referencia de los hospitales. Asimismo, el registro permite mostrar la incidencia relativa y distribución de los subtipos de LCP de nuestra área y que es motivo de estudio en la presente tesis.

IV. Pronóstico

▪ Pronóstico de los LCPCT

1. Generalidades

Los LCP presentan en general, un mejor pronóstico que sus equivalentes ganglionares. Se estima que la supervivencia global a los 5 años de los LCPCT es del 85%¹⁵, pero estas estadísticas varían notablemente según los diferentes subtipos de linfomas. En la tabla se muestran las supervivencias reportadas para cada subtipo en particular².

Tabla 4. Supervivencia de los LCP (en 1905 casos) (Blood 2005)².

TIPO DE LINFOMA	% supervivencia a los 5 años
LCPCT	
Micosis Fungoide	88
MF Folliculotropa	80
Reticulosis Pagetoide	100
Piel Laxa Granulomatosa	100
Síndrome de Sézary	24
Síndromes linfoproliferativos CD30+	
Papulosis linfomatoide	100
Linfoma anaplásico CD30+	95
Linfoma T subcutáneo paniculitis-like	82
Linfoma de células T/NK	NS
Linfoma CD4+ pleomórfico de cell peq/med	75
Linfoma gamma-delta	NS
Linfoma epidermotropo agresivo CD8+	18
Linfoma cutáneo periférico, inespecificado	16
LCPCB	
Linfoma de la zona marginal	99
Linfoma centrofolicular	95
Linfoma de células grandes, tipo de las piernas	
en las piernas	55
Otros	50
Linfoma B de célula grande intravascular	65

Se reportan supervivencias superiores al 80% a los 5 años para la MF en general y sus variantes. Los síndromes linfoproliferativos CD30+ y el linfoma T subcutáneo paniculítico presentan supervivencias cercanas al 100%. En cambio, otros subtipos como el SS, el linfoma

epidermotropo CD8+ y los linfomas T periféricos muestran supervivencias a los 5 años inferiores al 25%.

En la MF/SS, la supervivencia y el riesgo de progresión ha sido estudiada en varias publicaciones con largas series de casos, como puede observarse en la tabla^{16,40-43}.

Tabla 5. Supervivencia y riesgo de progresión de la MF/SS.

	Agar ⁴⁰ . (United Kingdom)	Talpur ⁴¹ . (USA-Anderson)	Kim ⁴² . (USA-Stanford)	Van Doorn ¹⁶ . (Dutch)	Ortiz ⁴³ . (Madrid)
Número de casos	1502	1263	525	309	100
% DE EXITUS	26%	8,1%	23%	15%	17%
SUPERVIVENCIA					
Media años de superv.	18,3 m	24,4 m	11,4 m	ND	276 m
SG a los 5 años	80%	ND	81%	89%	87%
SG a los 10 años	71%	ND	74%	75%	79%
SG a los 20 años	62%	ND	ND	ND	ND
RIESGO DE PROGRESIÓN					
% casos que progresan	34%	11,6%	ND	ND	20%
RP a los 5 años	27%	ND	10%	24%	ND
RP a los 10 años	39%	ND	13%	38%	ND
RP a los 20 años	47%	ND	16%	ND	ND

Legenda: SG (supervivencia global); RP (riesgo de progresión)

Durante años se han intentado dilucidar aquellos factores o marcadores de mal pronóstico que se asocian a una elevada mortalidad, a baja supervivencia o a mayor riesgo de progresión de los linfomas. En relación a los LCPCT, se han descrito como marcadores de mal pronóstico todos los siguientes: la edad mayor de 60 años, el sexo masculino, el estadio (progresión a un estadio mayor, afectación ganglionar o visceral), la no respuesta al primer tratamiento, la presencia de células de Sézary circulantes >10%, la presencia de células CD7- en sangre >20%, la eosinofilia >600 células/ml, la beta-2 microglobulina > 2,4 mg/l, la lactado deshidrogenasa >600 U/dl, la transformación a célula grande y la existencia de foliculotropismo⁴³. La gran mayoría de estos factores no han sido validados en la práctica clínica y hasta el momento el estadio (TNM) ha sido el marcador pronóstico de más valor predictivo^{40,41}.

2. Estadío y pronóstico

En los LCP se debe descartar la existencia de diseminación extracutánea en el momento del diagnóstico¹. Son excepción, la MF y el SS, que se consideran siempre primarios aunque no cumplan los criterios anteriormente mencionados. La evaluación inicial de los pacientes requiere una exploración física completa con evaluación detallada de las lesiones cutáneas, según sea en forma de máculas ("patches"), placas, tumores, o eritrodermia; y la palpación de adenopatías periféricas o visceromegalias. Se debe realizar una analítica que incluya un hemograma completo, una bioquímica con función hepática, la LDH, la beta-2 microglobulina; añadiendo estudios de clonalidad del RCT, y en el caso del SS se debe añadir la determinación del recuento del número absoluto de células de Sézary y/o citometría de flujo (CD4+/CD7- o CD4+/CD26-). Estudios de imagen como una radiografía de tórax y una ecografía abdominal se realizarán en los pacientes con estadios iniciales con enfermedad limitada a la piel, mientras que el resto de casos se debe solicitar un TAC toraco-abdominal sólo, o además, un PET-RMN en caso de que no se pueda realizar el TAC. La biopsia ganglionar se llevará a cabo en pacientes con adenopatías mayores de 1,5 centímetros, y preferentemente de un ganglio de la zona de drenaje que indiquen la exploración clínica y/o los estudios de imagen (PET), a ser posible de localización cervical, axilar e inguinal, por este orden. La biopsia se debe procesar para estudios de microscopía convencional, citometría de flujo y estudio de clonalidad para RCT. Respecto a la realización de la biopsia de médula ósea, se considera mandatoria en aquellos casos de linfomas con riesgo de diseminación extracutánea y de comportamiento intermedio o agresivo según la clasificación WHO-EORTC (el linfoma NK, el linfoma de células T CD8+ y el linfoma de células T gamma/delta). Mientras que en los linfomas de comportamiento clínico indolente, como el linfoma anaplásico de células T CD30+, ésta se plantea como optativa a menos que otras pruebas de estadificación resulten positivas^{18,44}.

Tabla 6. Evaluación y estadificación inicial de los pacientes con MF/SS.

Exploración física completa
Determinación del tipo de lesiones cutáneas -Si hay solo pápulas (“patches”)/placas o eritrodermia, valorar el porcentaje de área afectada, y tomar nota de cualquier ulceración de las lesiones -Si hay tumores, número, volumen, tamaño de la lesión mayor y regiones del cuerpo afectadas y existencia de ulceración
Evaluación de adenopatías palpables, especialmente > 1,5 cm de diámetro máximo, palpación y características
Identificación de visceromegalias
Biopsia cutánea
De la zona más indurada (si es biopsia única)
Inmunofenotipaje: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 y marcadores B: CD20. En casos de papulosis linfomatoide, linfoma anaplásico o linfoma de células grandes transformado, incluir CD30
Evaluación clonalidad RCT
Analítica
Hemograma recuento manual, bioquímica hepática, LDH y beta-2 microglobulina
RCT y relación con clonalidad piel
Recuento de células de Sézary absolutas y/o citometría de flujo (incluyendo CD4+/CD7- o CD4+/CD26-)
Estudios de imagen
Estadios T1N0M0 sin otras patologías y en pacientes T2N0M0 con enfermedad cutánea limitada: radiografía de tórax o ecografía de grupos ganglionares para demostrar la ausencia de adenopatías
En el resto de casos: TAC toraco-abdominal sólo o, además, PET-RMN en caso de que no se pueda realizar TAC
Biopsia ganglionar
Excisional en casos de adenopatías > 1,5 cm con clínica sospechosa -Lugar biopsia preferible en las zonas de drenaje indicadas por el PET -A ser posible, biopsiar adenopatías cervicales, axilares e inguinales por este orden
Estudio del ganglio: histología, citometría de flujo y RCT

Para la estadificación de la MF y el SS, tradicionalmente se ha utilizado el método propuesto por el MFCG (Mycosis Fungoides Cooperative Group) en 1979 y basado en el TNM (estadio Tumoral-Nodal-Metastasis)⁴⁵.

Olsen y cols en el año 2007, con la intención de adaptarse a los nuevos avances de la biología molecular, las técnicas de inmunohistoquímica y el estudio de factores pronósticos, realizaron una nueva revisión de la estadificación de la MF y el SS a modo de documento de consenso entre la ISCL y la EORTC, todavía pendiente de validación¹⁸.

Tabla 7. Estadificación TNMB para la MF/SS¹⁸.

Piel	
T ₁	Máculas limitadas, pápulas y/o placas cubriendo <10% de la superficie cutánea. Puede estratificarse en T1a (sólo máculas) vs T1b (máculas +- placas)
T ₂	Máculas, pápulas y/o placas cubriendo >10% de la superficie cutánea. Puede estratificarse en T2a (sólo máculas) vs T2b (máculas +- placas)
T ₃	Uno o más tumores (>1 cm de diámetro)
T ₄	Confluencia de eritema >80% de la superficie cutánea
Ganglios	
N ₀	No existencia de ganglios linfáticos periféricos anormales. No se requiere biopsia
N ₁	Ganglios periféricos clínicamente anormales, histológicamente Dutch gr 1 o NCI LN _{0,2}
N _{1a}	Clonalidad negativa
N _{1b}	Clonalidad positiva
N ₂	Ganglios periféricos clínicamente anormales, hstológicamente Dutch gr 2 o NCI LN ₃
N _{2a}	Clonalidad negativa
N _{2b}	Clonalidad positiva
N ₃	Ganglios periféricos anormales, histológicamente Dutch gr 3-4 o NCI LN ₄ clonalidad positiva o negativa
N _x	Ganglios periféricos clínicamente anormales, sin confirmación histológica
Visceral	
M ₀	No existencia de afectación visceral
M ₁	Afectación visceral (debe tener confirmación histológica y debe especificarse el órgano afectado)
Hematológica	
B ₀	Ausencia de afectación hematológica significativa: <5% de linfocitos atípicos (células de Sézary)
B _{0a}	Clonalidad negativa
B _{0b}	Clonalidad positiva
B ₁	Baja afectación hematológica: >5% de linfocitos atípicos, pero no cumple criterios para B2
B _{1a}	Clonalidad negativa
B _{1b}	Clonalidad positiva
B ₂	Alta afectación hematológica: >1.000/mcL células de Sézary con clonalidad positiva

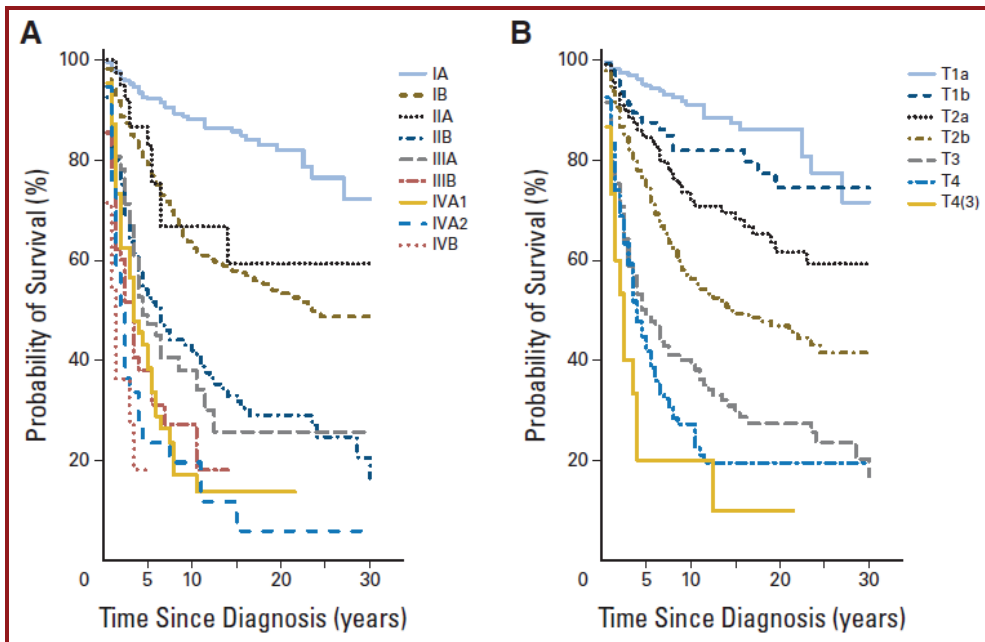
Tabla 8. Estadio para la MF/SS¹⁸.

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

Las aportaciones más importantes de esta nueva estadificación respecto al TNM clásico son: la diferenciación de las lesiones cutáneas en "patches" y placas. En cuanto al estadio N nodal: en el N0 en ausencia de ganglios periféricos palpables no se requiere la biopsia; y para el N1 y N2 se tienen en cuenta los estudios de biología molecular de clonalidad en el ganglio. Además, y a diferencia del TNM antiguo, por primera vez se incluye la afectación hematológica y la clonalidad en la sangre periférica para la determinación de los estadios.

Los pacientes con estadio IA tienen un excelente pronóstico con una supervivencia similar a la población de referencia de su mismo grupo de edad y sexo^{46,47}. A medida que se incrementa el estadio van disminuyendo progresivamente la supervivencia y aumentando el riesgo de progresión de la enfermedad, como puede observarse en la tabla y en las gráficas de supervivencia que se presentan a continuación⁴⁰.

Figura 1. Gráficas de supervivencia según (A) estadio clínico y (B) estadio T (Agar y cols. J Clinical Oncol 2010)⁴⁰.



A propósito de la nueva estadificación, Agar y cols en el año 2010 realizaron una revisión de 1502 pacientes con MF/SS con el objetivo de validar este nuevo método e identificar marcadores pronósticos⁴⁰.

Según este estudio, los siguientes factores se asociaron a una disminución de la supervivencia y/o a un mayor riesgo de progresión:

- Los pacientes con estadios T1b/T2b (en placas) presentaban un peor pronóstico que los pacientes con estadios T1a/T2a (en "patch").

- El estadio ganglionar N1 (adenopatías dermopáticas) tenía peor pronóstico que el estadio N0 (sin adenopatías). Los estadios ganglionares N2 y N3 mostraron unas supervivencias similares.

- La presencia en sangre periférica de una clona tumoral todo y la ausencia de células de Sézary (B0b) confería un peor pronóstico, mientras que se describieron supervivencias similares para aquellos pacientes con B1 y B2.

- La progresión en el estadio.

- Las edades avanzadas.

- El sexo masculino.

- La elevación de la LDH.

- La MF foliculotropa.

- La transformación a célula grande.

Por el contrario, la MF hipopigmentada, la MF poiquilodérmica y la MF con lesiones de PL, se asociaron a una mejor supervivencia y a un menor riesgo de progresión.

3. Índice pronóstico CLIPI

En base a los criterios mencionados anteriormente, Benton y cols (2013) propusieron un índice pronóstico para los linfomas cutáneos (CLIPI)⁴⁸. Para ello, se incluyeron los 1502 pacientes con MF/SS de Gran Bretaña publicados por Agar y cols y se validaron con otros 1221 pacientes de la Clínica Anderson de Estados Unidos^{40,41}. Se separaron los casos según el estadiaje, en estadios tempranos (IA-IIA) y estadios avanzados (IIB-IVB).

Se propusieron 5 factores asociados a mal pronóstico para cada uno de estos dos grupos:

- Los factores pronósticos para el estadio temprano fueron: el sexo masculino, la edad mayor de 60 años, el estadio en placas (T1b, T2b), el foliculotropismo y el estadio N1/Nx.

- Los factores de peor pronóstico en el grupo de estadiaje avanzado fueron: el sexo masculino, la edad mayor de 60 años, el estadio B1/B2, el estadio N2/N3 y la afectación visceral.

El estudio identificó 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y elevado) en el estadio temprano y en el estadio tardío, e intentó así predecir la supervivencia. De este modo, la supervivencia de la MF/SS a los 10 años del estadio temprano fue del 90,3% para el de bajo riesgo (0-1), del 76,2% para el riesgo intermedio (2) y del 48,9% para el riesgo elevado (3-5). La supervivencia a los 10 años para el estadio avanzado fue del 53,2% para el grupo de bajo riesgo, del 19,8% para el riesgo intermedio y del 15% para el grupo de riesgo elevado.

4. Foliculotropismo como factor pronóstico en la MF

La MF en su forma clásica se caracteriza por una infiltración epidérmica (epidermotropismo) de linfocitos T atípicos. Sin embargo, en algunos casos, las células T atípicas tienen un especial tropismo por el epitelio del folículo piloso que conduce a una afectación folicular selectiva o predominante (foliculotropismo)^{2,16}.

El posible papel pronóstico de la presencia de foliculotropismo en la MF continúa siendo un tema de controversia en la literatura. Si bien una parte de los estudios apuntan un mayor riesgo de progresión y una supervivencia inferior a la MF clásica, otros estudios no confirman esta observación.

Los principales trabajos publicados en la literatura que proporcionan datos de progresión y supervivencia acerca de este fenómeno, son los siguientes:

-Van Doorn y cols en el año 2000 revisaron 32 pacientes con MF asociada a mucinosis folicular y encontraron progresión de la enfermedad a los 10 años en el 89% frente al 32% de 277 pacientes con MF sin mucinosis folicular¹⁶.

-Bonta y cols en el 2000 observaron en sus casos que el 7% de las MF foliculotropas progresaron rápidamente a afectación ganglionar comparado con menos del 3% de las formas clásicas de MF⁴⁹.

-Van Doorn y cols en el 2002 revisaron 51 pacientes con MF foliculotropa y encontraron unas tasas de supervivencias del 68% a los 5 años y del 26% a los 10 años. En el estudio se

compararon 49 pacientes con MF folicupotropa, 122 pacientes con MF en placas generalizadas y 36 pacientes con MF tumoral. Detectaron que los casos con MF foliculotropa tuvieron menos remisiones completas a la terapia inicial, y tanto la supervivencia media como la relacionada con la enfermedad en los pacientes con MF foliculotropa era similar a los 5 años o incluso peor a los 10 años que aquellos con MF tumoral sin mucinosis folicular asociada⁵⁰.

-En otro estudio más reciente del año 2008, Gerami y cols compararon las supervivencias según los estadios, de 43 pacientes con MF foliculotropa con 43 casos de MF clásica. En los estadios iniciales (igual o <IIA) la supervivencia de la MF foliculotropa fue claramente inferior a la MF clásica. En los estadios más avanzados (igual o >IIB) eran más equiparables, en la MF foliculotropa las supervivencias fueron del 41% y 25% y en la MF clásica del 67% y 27%, a los 10 y 15 años respectivamente. El estudio concluyó que la MF foliculotropa es una variante más agresiva que la MF clásica en estadios iniciales, pero que no hay evidencia de un peor pronóstico para estos pacientes en estadios tumorales o en enfermedad más avanzada⁵¹.

-Posteriormente en el año 2010, Agar y cols revisaron una serie de 1502 pacientes con MF/SS (139 casos de MF foliculotropa, el 13% del total). La supervivencia a los 5, 10 y 20 años de estos pacientes fue del 77%, del 62% y del 50%, respectivamente. El riesgo de progresión a los 5, 10 y 20 años fue del 34%, del 54% y del 63%, respectivamente. En el análisis multivariante la MF foliculotropa resultó ser un factor independiente asociado a una disminución de la supervivencia y a un mayor riesgo de progresión⁴⁰.

Por último es importante señalar, que en la reciente publicación del CLIP1 se incluye el foliculotropismo como factor pronóstico asociado a los estadios tempranos de la MF/SS, lo cual indica la importancia que se sigue atribuyendo a este factor, y que por tanto justifica profundizar en su estudio y validación⁴⁸.

5. Transformación a célula grande como factor pronóstico en la MF

Se entiende por MF transformada aquella que desarrolla cambios histológicos propios de un linfoma de célula grande. En general, se considera transformación a célula grande cuando más del 25% de total del infiltrado linfocitario está formado linfocitos atípicos de gran tamaño. La incidencia de transformación en los pacientes con MF oscila entre el 10 y 25%, dependiendo del estadio^{12,52}.

Clásicamente, este cambio se ha asociado a un curso clínico más agresivo. Diamandidou y cols en 1998 publicaron en sus casos una supervivencia media de 3 y 14 años para los pacientes con MF transformada y no transformada, respectivamente⁵². Cuando la transformación ocurría

en los 2 primeros años del diagnóstico se asociaba a una peor evolución. El porcentaje de pacientes con transformación de la MF aumentaba a medida que el estadio era mayor. Los niveles elevados de LDH y beta-2 microglobulina eran factores predictivos de transformación.

En estudios posteriores, como el de Agar y cols del año 2010 que revisaron los 1502 pacientes con MF/SS, se incluyeron 70 pacientes con transformación a célula grande y la media de supervivencia para estos casos fue de 8,3 años; sugiriendo un mejor pronóstico que el reportado en estudios previos⁴⁰.

No obstante, los pacientes con MF transformada presentan una evolución variable, de manera que mientras algunos casos progresan rápidamente, otros presentan un curso clínico más indolente^{53,54}. Marchina y cols revisaron una serie de 100 casos de MF transformada, observando unas tasas de supervivencia a los 2, 5 y 10 años del 62%, 38% y 36%, respectivamente⁵⁵. En este estudio, los factores que se asociaron a un pronóstico desfavorable fueron: las lesiones cutáneas generalizadas, el marcador CD30-, las formas foliculotropas y la presencia de enfermedad extracutánea.

6. Otros posibles factores pronósticos

- La presencia de células CD8+ en el infiltrado tumoral parece conferir un mejor pronóstico, debido probablemente al efecto antitumoral del marcador⁵⁶.
- Los pacientes con MF poiquilodérmica, MF hipopigmentada y MF clásica asociadas a lesiones de papulosis linfomatoide presentan una mejor supervivencia y una menor tasa de progresión⁴⁰.
- En un estudio se reportan supervivencias inferiores para los pacientes con una elevada tasa de sedimentación eritrocitaria⁵⁷.

▪ Pronóstico de los LCPCB

1. Generalidades

Los LCPCB se asocian a una supervivencia global media a los 5 años del 86-94%^{15,25}. Desde el punto de vista pronóstico, los LCPCB se dividen en dos grandes grupos: los de bajo grado o curso indolente en los que se incluyen el linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (LCPCBZM) y el linfoma cutáneo primario de células B centrofoliculares (LCPCBCF), y variantes de curso más agresivo como el linfoma cutáneo primario de células B difuso de células grandes (LCPCBDCG) tipo piernas².

Tabla 9. Supervivencia de los LCPCB a los 5 años.

	Netherlands + Austria ²	U.S.A ¹⁵	Alemania ⁵⁸	Italia ²⁵	Reino Unido ²⁹
NÚM DE CASOS	429	1105	299	467	61
TOTAL LCPCB	ND	86%	88%	94%/85% 10a	ND
Linfoma de la zona marginal	99%	93%	100%	99%/90% 10a	100%
Linfoma centrofolicular	95%	96%	98%	96%/89% 10a	60%
Linfoma difuso de célula grande	ND	77%	63%	73%/47% 10a	61%
Piernas	55%	46%	ND	ND	ND
Otros	50%	81%	ND	ND	ND
Linfoma intravascular	65%	NS	ND	ND	ND

ND: No hay Dato

² Willenze y cols Blood 2005; ¹⁵ Bradford y cols Blood 2009; ⁵⁸ Hallermann y cols Acta Derm Venereol 2011; ²⁵ Zinzani y cols JCO 2006; ²⁹ Bessell y cols BJD 2012.

2. Estadio y pronóstico

Con el objetivo de descartar una posible afectación sistémica en el momento del diagnóstico, en todo paciente con LCPCB se debe realizar una historia clínica y una exploración física detallada (presencia de síntomas B, examen cutáneo completo, y palpación de ganglios linfáticos y visceromegalias). El estudio de extensión debe incluir una analítica con recuento y fórmula de células en sangre periférica; un perfil bioquímico convencional con niveles de LDH y de beta-2 microglobulina; y las serologías para los virus de la hepatitis C, virus herpes tipo 8, citomegalovirus, virus Epstein Barr y Borrelia burgdorferi. Como prueba de imagen debe realizarse un TAC tocacoabdominal que incluya ventana pélvica. Se debe solicitar también en el momento del diagnóstico una biopsia de médula ósea en el LCPCBDCG tipo piernas, mientras que en los LCPCB de comportamiento clínico indolente como son el LCPCBZM y el LCPCBCF,

solo se realizará la biopsia de médula ósea en el caso de que otras pruebas de estadificación previas resulten positivas⁵⁹⁻⁶¹.

Tabla 10. Evaluación y estadificación inicial de los linfomas cutáneos no MF/no SS.

Exploración física completa
-Hemograma completo, bioquímica, LDH y beta-2 microglobulina -Citometría de flujo de sangre periférica (si se considera indicado)
Estudios de imagen
TAC tórax, abdomen, pelvis; PET; TAC-PET
Biopsia médula ósea y aspirado
-En los linfomas de grado intermedio o agresivos según la clasificación WHO-EORTC -En linfomas de bajo grado, si otros parámetros clínicos lo indicaran

El factor más importante que clásicamente se ha asociado al pronóstico de los linfomas es el estadio. Desde el año 1979 únicamente existía el clásico TNM usado en la MF/SS⁴⁵. En el año 2007 se publicó una nueva propuesta de estadificación a modo de documento de consenso entre la ISCL y la EORTC para adaptar el sistema de clasificación TNM a los LCP no MF/no SS. Esta estadificación se basó principalmente en la extensión y el diámetro de las lesiones cutáneas, además de incluir la afectación nodal y visceral⁵⁹.

Tabla 11. Estadificación TNM para los linfomas cutáneos no MF/no SS⁵⁹.

T	
T ₁	Lesión cutánea única
T _{1a}	Lesión única < 5 cm de diámetro
T _{1b}	Lesión única > 5 cm de diámetro
T ₂	Lesiones cutáneas múltiples en una zona del cuerpo o dos zonas contiguas
T _{2a}	Todas las lesiones localizadas en una área de < 15 cm de diámetro
T _{2b}	Todas las lesiones localizadas en una área de > 15 cm y < 30 cm de diámetro
T _{2c}	Todas las lesiones localizadas en una área de > 30 cm de diámetro
T ₃	Afectación cutánea generalizada
T _{3a}	Lesiones múltiples que afectan dos zonas del cuerpo no contiguas
T _{3b}	Lesiones múltiples que afectan más de tres zonas del cuerpo
N	
N ₀	No afectación ganglionar clínica o histológica
N ₁	Afectación de una región ganglionar periférica que drene el área de la lesión cutánea afectada
N ₂	Afectación de dos o más regiones ganglionares periféricas o cualquier región ganglionar que no drene una área de la lesión cutánea afectada
N ₃	Afectación de ganglios no periféricos
M	
M ₀	Sin evidencia de enfermedad extracutánea no ganglionar
M ₁	Afectación extracutánea no ganglionar

Por primera vez el TNM está adaptado a los linfomas diferentes de la MF/SS y puede aplicarse a los linfomas de células B. Es una propuesta de estadificación relativamente reciente, que por lo tanto precisa todavía más estudios para su validación.

3. Pronóstico del LCPCBZM. Tasas de recidivas y supervivencia libre de enfermedad

El LCPCBZM es el subtipo más frecuente de LCPCB de nuestra serie. Se trata de un linfoma de curso indolente con una supervivencia media a los 5 años del 99%^{2,25}. Menos del 10% de los pacientes desarrollarán afectación extracutánea a lo largo de la evolución²⁵. Debido a su excelente pronóstico a largo plazo, los estudios de supervivencia convencionales aportan escasa información. Sin embargo, se trata de entidades caracterizadas por presentar frecuentes recidivas cutáneas localizadas o a distancia, por lo que tiene mayor interés el estudio de las mismas. Prácticamente la mitad de los pacientes (40-50%) con LCPCBZM presentan recidivas cutáneas a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad^{25,62}. Existe poca información en la literatura acerca de los parámetros asociados al desarrollo de recidiva y los factores relacionados con el tiempo libre de enfermedad, así como del manejo de estos pacientes a largo plazo.

4. Pronóstico del LCPCBDCG tipo piernas. Relación con los linfomas sistémicos

El LCPCBDCG tipo piernas es un linfoma de curso intermedio-agresivo según la clasificación de la WHO-EORTC², con una supervivencia media a los 5 años del 50% (entre el 46-77%, según las series)^{2,63}. Los siguientes factores se han asociado a un peor pronóstico de este linfoma: la localización en las piernas, la ulceración y la presencia de múltiples lesiones al diagnóstico^{25,64}.

Es frecuente la diseminación extracutánea (40-50% de los pacientes), sobre todo en los ganglios y el SNC⁶⁵.

La histología muestra una proliferación difusa en la dermis o el tejido celular subcutáneo de células grandes que corresponden a linfocitos atípicos grandes de núcleo redondo o hendido, tipo inmunoblastos o centroblastos, respectivamente. En la inmunohistoquímica expresan marcadores de células B como el CD20, CD79a y CD22; y expresan positividad intensa para marcadores de célula B activada: bcl-2, MUM-1 y FOXP1⁶⁶. Esta histología de linfoma de célula grande junto con este inmunofenotipo que pertenece al grupo de los denominados “linfomas de célula grande B activada” pueden presentarlo otros tipos de linfomas de célula grande extranodales, entre ellos el linfoma B testicular^{67,68}. Señalar que el linfoma B testicular, aunque de manera muy infrecuente, puede presentar una diseminación cutánea secundaria que clínica

e histológicamente puede ser indistinguible de un LCPCBDCG tipo piernas y que es motivo de estudio en uno de los trabajos de esta tesis.

V. Tratamiento

▪ Tratamiento de los LCPCT^{69,70}

El tratamiento depende principalmente del subtipo de LCPCT y del estadio de la enfermedad.

Tratamiento de la MF/SS

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los tratamientos de la MF según el estadio.

Tabla 12. Tratamiento de la micosis fungoide según el estadio⁶⁹.

ESTADIOS IA A IIA
-Corticoides tópicos -Fototerapia (PUVA, UVB) -Mostaza nitrogenada (NH ₂) / Carmustina (BCNU) -Retinoides tópicos (Bexaroteno gel) -Radioterapia local (si lesiones tumorales únicas)
ESTADIOS IIB A IIIB
-Fototerapia (PUVA) -Irradiación corporal total -Bexaroteno oral -Interferon alfa -Combinación de los tratamientos anteriores -Inhibidores de la histona desacetilasa Vorinostat y Romidepsin -Agentes de fusión de la toxina botulínica Denileukin difitox -Anticuerpos monoclonales Alemtuzumab (antiCD52) Zanolimumab (antiCD4) Mogamulizumab (antiCCR4)
ESTADIO IV
-Agentes quimioterápicos únicos Metotrexate Clorambucil Gencitabina Ciclofosfamida Doxorrubicina liposomal pegilada Pentostatina Pralatrexato -Combinaciones de quimioterapia CHOP -Transplante alogénico de médula ósea -Fotoféresis extracorpórea

En los estadios iniciales de la MF, dado que los tratamientos agresivos no mejoran la supervivencia ni modifican el curso de la enfermedad, se recomiendan terapias conservadoras.

Los pacientes con estadios IA y IB, deben ser tratados con terapias dirigidas a la piel, tales como: corticoides tópicos, psoralenos + UVA (PUVA), UVB de banda estrecha o agentes citostáticos tópicos (mostaza nitrogenada o carmustina). Los pacientes con placas o tumores únicos o localizados, se pueden tratar con radioterapia local como terapia adyuvante.

En aquellos pacientes con placas infiltradas diseminadas y tumores, o en los casos refractarios a los tratamientos anteriores, se aconseja la combinación de PUVA más interferon alfa o retinoides (incluido bexaroteno), el interferon alfa con retinoides, o la irradiación corporal total. No son tratamientos curativos pero suelen conseguir remisiones que pueden durar varios años. La gencitabina y la doxorubicina liposomal se usan en pacientes refractarios o con enfermedad avanzada.

Se están investigando nuevas líneas de tratamiento, en su mayoría en ensayos clínicos aprobados por la FDA en uso compasivo, todavía en espera de ser aprobados por el registro europeo. Estos tratamientos más novedosos, con resultados variables, incluyen principalmente: los fármacos inhibidores de la histona desacetilasa (vorinostat y romidepsin), los agentes de fusión de la toxina botulínica (denileukin diftotox) y los anticuerpos monoclonales (alantuzumab –antiCD52- y zanolimumab –antiCD4-).

La quimioterapia tipo CHOP solo está indicada en los pacientes con diseminación ganglionar o visceral (estadio IV) o en pacientes con tumores multifocales refractarios a las terapias anteriores. En pacientes jóvenes con enfermedad progresiva y resistentes a los tratamientos, se debe valorar la posibilidad de realizar un trasplante alogénico de médula ósea⁷¹.

El SS es un linfoma de mal pronóstico que requiere de entrada un tratamiento sistémico. Las terapias dirigidas a la piel como el PUVA o los corticoides tópicos o la radioterapia local se consideran tratamientos coadyuvantes. La fotoféresis extracorpórea sola o asociada a interferon alfa, retinoides (bexaroteno), irradiación corporal total o PUVA, se considera el tratamiento de elección. Sin embargo, la supuesta superioridad de la fotoféresis extracorpórea sobre la pauta clásica de clorambucil a bajas dosis y prednisona, no se ha demostrado con ensayos clínicos controlados randomizados⁷².

Tratamiento de los síndromes linfoproliferativos CD30+

Los procesos linfoproliferativos CD30+ primarios cutáneos tienen un pronóstico excelente. En el caso de la PL puede adoptarse una conducta conservadora de “esperar y ver” debido a la frecuente autoinvolución de las lesiones. Los pacientes con LACG CD30+ con lesiones únicas o localizadas se suelen tratar con radioterapia local o intervención quirúrgica. Cuando las lesiones cutáneas presentan una distribución multifocal se puede usar el metotrexate a baja dosis. El bexaroteno o el interferon alfa se reservan para los pacientes que no responden a los tratamientos convencionales anteriores. Recientemente, estudios preliminares en la literatura publican buenos resultados con el anticuerpo anti-CD30 (brentuximab), pero todavía no está aprobada la indicación en linfoma cutáneo y solo puede solicitarse como uso compasivo, en casos de afectación cutánea extensa y refractaria⁷³.

Tratamiento del linfoma T subcutáneo paniculítico alfa/beta

El tratamiento del linfoma T subcutáneo paniculítico alfa/beta depende de si está o no asociado a un síndrome hemofagocítico. Si no se asocia al síndrome, el linfoma tiene un curso indolente y los corticoides sistémicos o los inmunosupresores se consideran los tratamientos de primera línea. Los casos resistentes a las terapias anteriores o los asociados al síndrome hemofagocítico, son tributarios de tratamiento con quimioterapia sistémica.

Tratamiento del linfoma NK/T extranodal

El linfoma NK/T extranodal cuando se presenta con afectación cutánea localizada, la radioterapia local es el tratamiento de elección. En los casos de enfermedad más avanzada, presentan un peor pronóstico y deben tratarse con quimioterapia sistémica.

Tratamiento de los linfomas T periféricos

El tratamiento del grupo de los linfomas T periféricos depende del tipo de linfoma.

El linfoma CD4+ de células pequeñas/medianas pleomórfico tiene en general un pronóstico favorable. Suele presentarse con lesiones únicas o localizadas y el tratamiento de elección es la intervención quirúrgica o la radioterapia local.

El linfoma T epidermotropo CD8+ y el linfoma T gamma/delta son linfomas de curso agresivo que se tratan con quimioterapia sistémica. Dado que las tasas de respuesta al tratamiento son bajas, en pacientes jóvenes se debe plantear la posibilidad de un trasplante alogénico de médula ósea para mejorar las supervivencias de estos pacientes.

- **Tratamiento de los LCPCB⁷⁴⁻⁷⁶**

Tabla 13. Recomendaciones de la EORTC/ISCL para el tratamiento de los LCPCB (Blood 2008)⁷⁴.

SUBTIPO DE LCPCB Y EXTENSIÓN	1ª LINEA	2ª LINEA
LCPCBZM/LCPCBCF		
Única/Localizada	Exéresis quirúrgica Radioterapia local Antibióticos*	Interferon alfa intralesional Rituximab intralesional Corticoides tópicos o intralesionales
Multifocales	“Esperar y ver” Radioterapia local Rituximab endovenoso Clorambucil	Interferon alfa intralesional Rituximab intralesional Corticoides tópicos o intralesionales Quimioterapia (CHOP/R-CVP)
LCPCBDCG tipo piernas		
Única/Localizada	R-CHOP	Radioterapia local Rituximab endovenoso
Multifocales	R-CHOP	Rituximab endovenoso

Tratamiento del LCPCBZM y del LCPCBCF

El LCPCBZM y el LCPCBCF son linfomas de curso indolente con unas supervivencias próximas al 100% a los 5 años y con lesiones frecuentemente únicas o localizadas. Por lo tanto, la terapia inicial debe estar dirigida a la piel. Los tratamientos de estos dos subtipos de linfomas son superponibles. Los tratamientos más utilizados, con diferencia, son la exéresis quirúrgica y la radioterapia local. Ambos tratamientos alcanzan un elevado porcentaje de respuestas completas. Habitualmente en las lesiones únicas fácilmente abordables con cirugía y con poco riesgo de cicatriz, se opta por la exéresis quirúrgica de la lesión. Mientras que las lesiones múltiples localizadas en una única región anatómica, se suelen tratar con radioterapia local. Entre los efectos secundarios de la radioterapia se incluyen la alopecia, la hiperpigmentación, la atrofia, las telangiectasias y el riesgo de segundas neoplasias cutáneas en la zona irradiada. No existen estudios en la literatura de largas series de casos que comparen el tratamiento de la cirugía versus la radioterapia local respecto a la aparición de recidivas cutáneas posteriores.

En los pacientes resistentes a la cirugía o a la radioterapia, o bien que presenten múltiples recidivas, se puede optar por otros tratamientos considerados de segunda línea, tales como: interferon alfa intralesional, rituximab intralesional o endovenoso, o corticoides tópicos o intralesionales. Otra opción a considerar puede ser el “esperar y ver” y tratar solo aquellas lesiones sintomáticas para el paciente, dado que la demora en el tratamiento no ensombrece

el pronóstico. Los pocos casos con participación sistémica secundaria, se pueden tratar con quimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona).

Respecto al tratamiento con rituximab intralesional, consiste en un anticuerpo monoclonal antiCD20, que en estudios recientes se propone como una alternativa eficaz para los linfomas de células B indolentes⁷⁷. Aunque es menos efectivo que el tratamiento con cirugía o radioterapia, las tasas de recidiva en estos pacientes son similares para estos tres tipos de tratamientos. El rituximab intralesional carece de efectos secundarios graves. En su mayoría son efectos secundarios de carácter leve, siendo lo más frecuente, el dolor en el punto de inyección del fármaco. Presenta unos resultados cosméticos excelentes y por lo tanto es una alternativa terapéutica a valorar en el caso de lesiones localizadas en la cara o cuero cabelludo, así como en caso de recidivas sobre cicatrices de cirugía previa o zonas previamente irradiadas.

Tratamiento del LCPCBDCG tipo piernas

A diferencia de los otros LCPCB de curso indolente, el LCPCBDCG tipo piernas es un linfoma de peor pronóstico, con frecuentes recidivas cutáneas y diseminación extracutánea, que precisa de entrada un tratamiento sistémico más agresivo. El rituximab más la quimioterapia sistémica tipo CHOP (R-CHOP) se considera la terapia inicial de elección para este tipo de linfoma. Grange y cols en el año 2007 revisaron 60 casos de LCPCBDCG tipo piernas y compararon los 12 pacientes tratados con R-CHOP versus los otros 48 pacientes tratados con otras terapias. El estudio concluía que los pacientes tratados con R-CHOP tenían un mejor pronóstico con mayores tasas de supervivencia y menores recidivas, que el resto de pacientes que recibieron otros tratamientos⁶⁵.

En el caso de que exista contraindicación por toxicidad para el tratamiento con quimioterapia y teniendo en cuenta que la mayoría de casos se trata de enfermos de edad avanzada, en lesiones únicas o localizadas se puede plantear tratamiento paliativo con radioterapia local o rituximab endovenoso.

HIPÓTESIS

- Los LCP en general son neoplasias poco frecuentes aunque su incidencia parece ir en aumento. Se dispone de escasos estudios sobre la epidemiología de los LCP. A partir de un registro multicéntrico y prospectivo (“Red Temática de Linfomas Cutáneos”) se pretende aproximar la incidencia y distribución de los LCP en nuestra área de influencia.
- Los LCPCT constituyen un grupo heterogéneo de linfomas cutáneos con comportamiento clínico variables. En sus fases iniciales, estos linfomas suelen responder a las terapias dirigidas a la piel pero un porcentaje de pacientes progresan hacia formas agresivas y resistentes a la terapia convencional. Es muy importante disponer de marcadores clínicos y biológicos de interés pronóstico que permitan identificar dichos pacientes de riesgo a fin de indicar terapias mas eficaces y mejorar su supervivencia.
- Los LCPCB son procesos linfoproliferativos de curso indolente. Su pronóstico a largo plazo es excelente pero frecuentemente presentan recidivas cutáneas y ocasionalmente sistémicas. Nuestra hipótesis contempla disponer de factores predictivos de carácter clínico que permitan preveer el riesgo de recidiva asicomo identificar los tratamientos más efectivos en cada caso concreto.
- Los LCPCBDG tipo piernas, constituyen un subtipo de LCPCB de curso agresivo y pronóstico intermedio. Sus características fenotípicas los clasifican dentro de los denominados linfomas de "fenotipo activado". Dicho fenotipo es compartido por linfomas de célula grande sistémicos de localizaciones extraganglionares. Se plantea la hipótesis de una posible relación entre ambas familias de linfomas.

OBJETIVOS

- 1- Describir la incidencia y distribución de los subtipos de LCP incluidos en el registro de la “Red Temática de Linfomas Cutáneos” desde 1988 a 2012. Comparar la incidencia y distribución de los LCP de dicha población con los registros europeos y americanos publicados en la literatura.
- 2- Evaluar el papel del foliculotropismo como factor pronóstico en la MF (MF foliculotropa) y su repercusión sobre la respuesta a los tratamientos convencionales.
- 3- Estudiar los factores pronósticos clínicos y biológicos predictivos de recidiva y analizar la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con LCPCBZM.
- 4- Describir los datos clínicos e inmunofenotípicos que relacionan los LCPCBDCG tipo piernas con los linfomas B de célula grande testiculares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este estudio se han incluido los pacientes diagnosticados de LCP del registro informático de la “Red Temática de Linfomas Cutáneos” desde 1988 a 2012. Esta “Red Temática de Linfomas Cutáneos” se creó en el año 1992. Tiene el reconocimiento de la Generalitat de Catalunya y forma parte de las redes temáticas de patología oncológica. Se trata de un registro multicéntrico que incluye los pacientes con LCP de cuatro Hospitales Universitarios de Barcelona: Hospital Clínic, Hospital de Bellvitge, Hospital de Sant Pau y Hospital del Mar.

A partir de la revisión sistemática de las historias clínicas de los pacientes, se han introducido en el registro informático los siguientes datos:

- 1. Filiación:** nombres y apellidos, número de historia clínica, sexo, fecha de nacimiento y fecha del diagnóstico del linfoma.
- 2. Diagnóstico:** diagnóstico principal (linfoma de células T, de células B o de células NK) y diagnóstico específico del subtipo de linfoma.
- 3. Antecedentes:** recogida de los principales antecedentes familiares, personales y patológicos del paciente.
- 4. Lesiones:** tipo, distribución y localización de las lesiones; estadio TNM (afectación de sangre periférica, médula ósea y visceral).
- 5. Tratamiento:** recogida de todos los tratamientos, con la fecha de inicio y finalización, y el tipo de respuesta al tratamiento. Recogida de las recidivas, fecha y localización de las mismas.
- 6. Seguimiento:** fecha y estado del paciente en el último control.

Los pacientes incluidos en los trabajos presentados en la tesis son pacientes procedentes de este registro. El registro ha constituido la base de los datos de los estudios publicados. El material y la metodología de cada uno de los trabajos se detallan en el apartado de Resultados.

RESULTADOS

INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LOS SUBTIPOS DE LCP DEL REGISTRO DE LA “RED TEMÁTICA DE LINFOMAS CUTÁNEOS”

1. Incidencia global de los LCP

Se incluyeron un total de 774 pacientes con LCP del registro, de los cuales 480 eran hombres (62%) y 294 (38%) mujeres, con una edad media de 57 años.

A partir de las poblaciones de referencia de los 4 centros hospitalarios que formaron parte del registro: Hospital Clínico (540.000 habitantes), Hospital de Sant Pau (400.000 habitantes), Hospital del Mar (350.000 habitantes) y Hospital Universitario de Bellvitge (343.000 habitantes), representaron un área de influencia total de 1.633.000 personas.

En el registro se introdujeron los casos consecutivos de LCP durante 24 años (de 1988 a 2012), lo cual supuso unos 32 casos nuevos medios anuales.

Teniendo en cuenta estos datos, la incidencia media aproximada del área que abarcaron los hospitales del registro se estimó en 19 casos por millón de habitantes al año.

De los 774 casos, 600 casos (77%) correspondían a LCPCT y 174 casos (23%) correspondían a LCPCB. Respecto a los LCPCT, 366 eran hombres (61%) y 234 eran mujeres (39%), con una edad media de 57 años. En cuanto a los LCPCB, 110 eran hombres (63%) y 64 eran mujeres (37%), con una edad media de 57 años. En general, los LCP fueron más frecuentes en varones, excepto en el caso de los LCPCBDCG tipo piernas que predominaban en el sexo femenino (F:M de 1:1.53). En las papulosis liformatoides también encontramos un ligero predominio en el sexo femenino (F:M de 1:1.08).

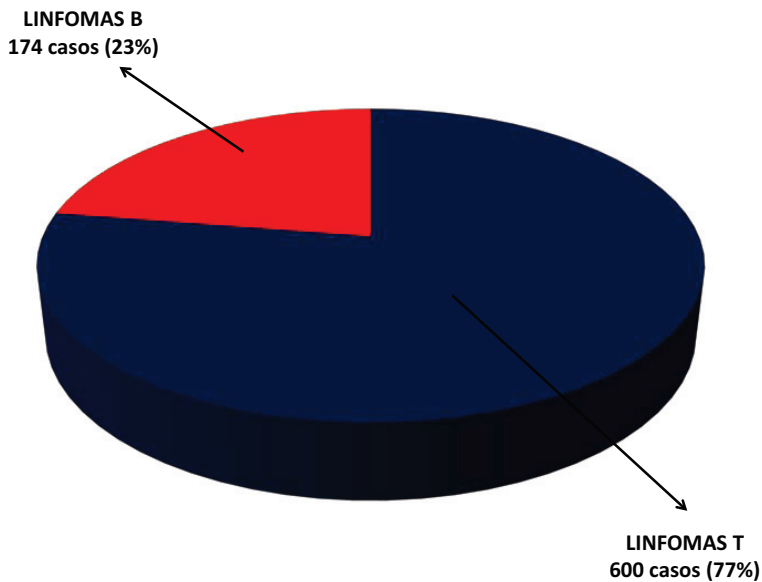


Figura 2. Distribución de los LCP de nuestro registro.

2. Distribución de los subtipos de LCPCT

Respecto a los 600 casos de LCPCT, la MF/SS constituyó el grupo más frecuente con 435 casos (73%), seguido por las proliferaciones CD30+ con 119 casos (20%). El resto de los subtipos fueron menos frecuentes (7%), e incluyeron 29 casos de linfomas T periféricos, 12 casos de linfomas NK/T extranodales tipo nasal y 5 casos de linfomas T subcutáneos paniculíticos.

En el siguiente gráfico se muestra la frecuencia relativa de cada uno de los principales subtipos de LCPCT:

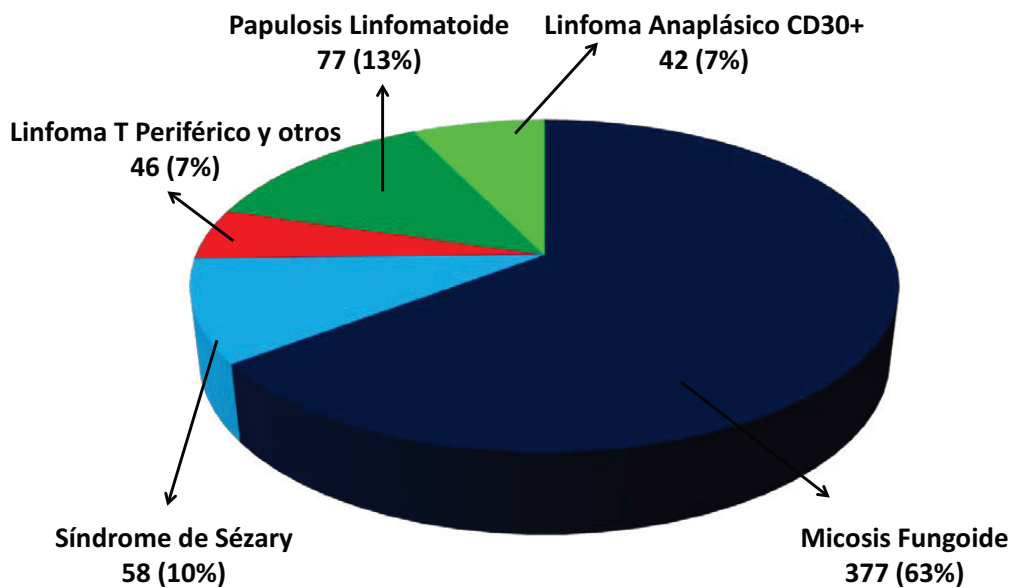


Figura 3. Distribución de los subtipos de LCPCT del registro.

3. Distribución por estadios de las MF clásicas

En el registro se revisaron 377 MF, de las cuales 321 casos (85%) correspondían a MF clásicas, 42 casos (11%) fueron MF foliculotropas, 6 casos de Reticulosis pagetoide y 8 casos se clasificaron como Otras (MF tipo purpura like, siringotropas o granulomatosas).

En cuanto al estadio al diagnóstico de las 321 MF clásicas, la mayoría de los pacientes presentaban el estadio inicial IA. Veinticinco pacientes tenían lesiones tumorales (estadio IIB) al diagnóstico y solo 4 pacientes presentaban un estadio superior a IIIB.

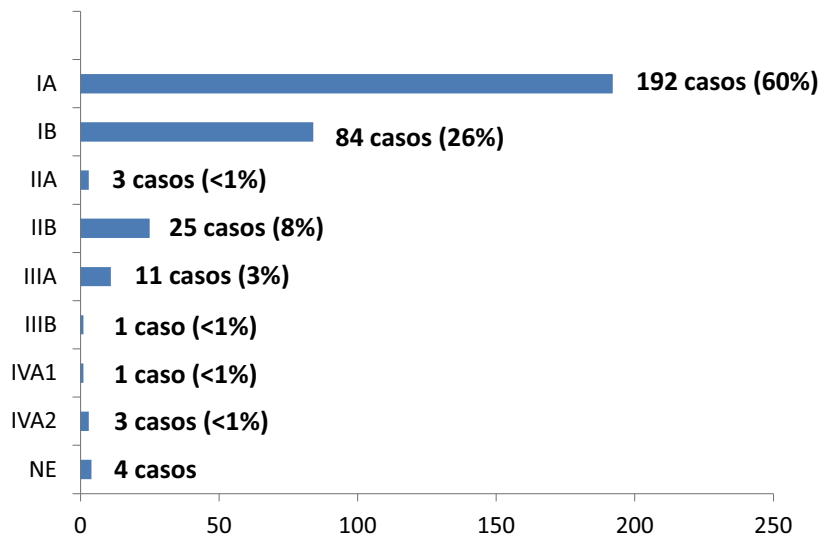


Figura 4. Estadio al diagnóstico de las MF clásicas.

4. Distribución de los subtipos de LCPCB

Los LCPCBZM constituyeron el subtipo más frecuente de LCPCB de nuestra serie y supusieron más de la mitad de los casos (55%). El resto de LCPCB, se repartían entre los LCPCBCF (26%) y los LCPCBDCG tipo piernas (19%).

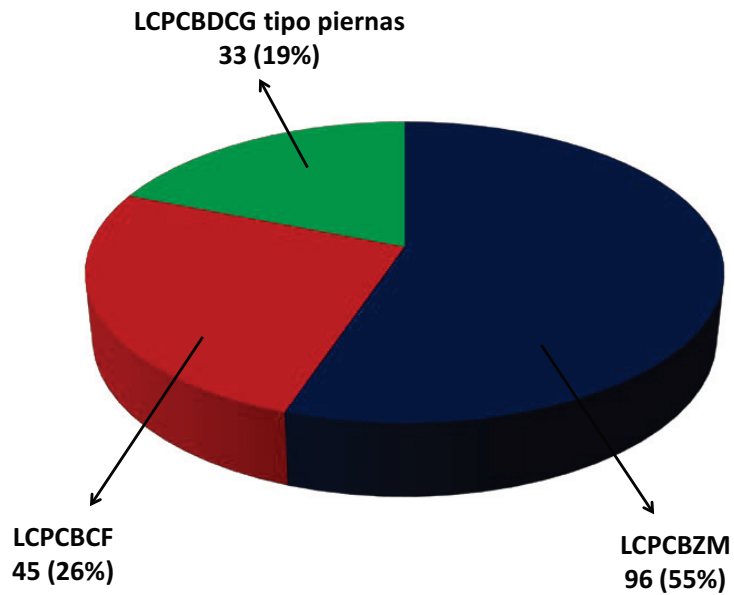


Figura 5. Distribución de los subtipos de LCPCB del registro.

5. Evolución de los linfomas

El seguimiento medio de los pacientes fue de 62 meses (3-288 meses). En cuanto al estado de los pacientes en la última visita de seguimiento: el 46% de los pacientes estaban vivos sin lesiones, el 35% estaban vivos con enfermedad residual, el 12% (99 pacientes) fueron exitus como consecuencia del linfoma y el 4% resultaron exitus por otra causa diferente al linfoma. En 21 casos se perdió el seguimiento.

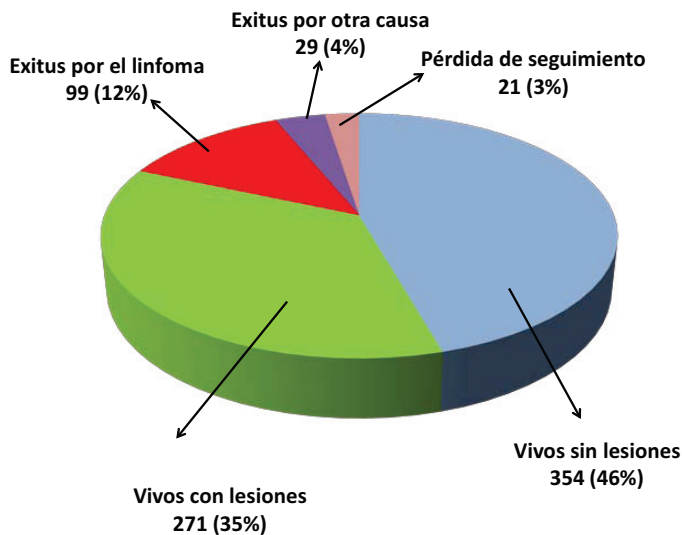


Figura 6. Estado en el último control de los LCP del registro.

De los 99 pacientes muertos a consecuencia del linfoma, 86 casos presentaban un LCPCT. Ochenta y seis de los 600 casos (14%) de LCPCT fueron exitus. Los LCPCT que resultaron exitus, correspondían a: 37 MF (que representa un 10% de las MF), de las cuales 33 eran MF clásicas, 1 MF foliculotropa, 2 MF granulomatosas y 1 Reticulosis pagetoide; 33 SS (el 57% de los SS de nuestro registro han sido exitus); 9 linfomas T periféricos, 1 linfoma T paniculítico, 5 linfomas NK/T y 1 linfoma anaplásico CD30+. Ningún paciente con PL fue exitus.

De los 99 pacientes muertos a consecuencia del linfoma, 13 casos presentaban un LCPCB. Trece casos de los 174 casos (7%) de LCPCB fueron exitus. Los LCPCB que resultaron exitus, correspondían a: 1 caso de LCPCBZM, 1 caso de LCPCBCF y 11 casos de LCPCBCDG tipo piernas. El 33% de los LCPCBCDG tipo piernas fueron exitus por el linfoma.

Trabajo 1

Folliculotropic mycosis fungoides: Clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases

Cristina Muniesa, MD,^a Teresa Estrach, MD,^b Ramon M. Pujol, MD,^c Fernando Gallardo, MD,^c
Pilar Garcia-Muret, MD,^d Josefina Climent, MD,^e and Octavio Servitje, MD^a
Barcelona, Spain

Journal of the American Academy of Dermatology 2010;62(3):418-26

Impact Factor: 4.9

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL TRABAJO 1:

INTRODUCCIÓN: La MF foliculotropa es una variante poco frecuente de LCPCT. Se caracteriza por un infiltrado neoplásico de células T atípicas con tropismo por el epitelio folicular, denominado foliculotropismo. El foliculotropismo se ha considerado un factor pronóstico clásico para los LCPCT, especialmente para las formas de MF y SS.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se seleccionaron los casos de MF foliculotropa del registro de la “Red Temática de Linfomas Cutáneos” de Barcelona, durante el periodo de 1988 a 2007. Dos observadores independientes realizaron una revisión sistemática de cortes histopatológicos representativos con el objetivo de identificar los casos de MF en los que había una infiltración selectiva y predominante del epitelio folicular por linfocitos T atípicos (foliculotropismo). Aquellos casos que cursaron con máculas o placas desde el inicio con epidermotropismo y diferentes grados de foliculotropismo, fueron excluidos del estudio y diagnosticados como MF convencional. A diferencia de los estudio previos del Dutch Cutaneous Lymphoma Group, no incluimos la presencia de mucinosis folicular como criterio histológico imprescindible para el diagnóstico de la MF foliculotropa.

De los 20 casos registrados, se revisaron la edad, el sexo, el tipo de lesiones cutáneas, la localización de las lesiones, la determinación del estadio, los tratamientos recibidos, las

respuestas a la terapia y la evolución de la enfermedad. En la histología además se prestó especial atención a la presencia o ausencia de mucinosis folicular.

RESULTADOS: Se revisaron un total de 20 pacientes con MF foliculotropa (11 varones, 9 mujeres) con una edad media de 54 años. El tiempo medio de seguimiento fue de 43 meses. Las localizaciones más frecuentes fueron la cara y el cuello (80%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las placas infiltradas (55%), las lesiones acneiformes (de tipo comedón y quistes epidérmicos) (45%) y las lesiones de tipo queratosis pilar folicular (45%). Los signos histopatológicos incluyeron un infiltrado selectivo del epitelio folicular de linfocitos atípicos en todos los casos. Se observó degeneración mucinosa del epitelio folicular en el 60% de los casos. El empleo de psoraleno más ultravioleta A fue el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, pero estos pacientes no respondieron tan bien como los pacientes con MF clásica. La radioterapia (local o con haz de electrones corporal total) fue el tratamiento más efectivo. El 75% siguen vivos con lesiones y un paciente fue exitus a consecuencia de la progresión del linfoma.

Folliculotropic mycosis fungoides: Clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases

Cristina Muniesa, MD,^a Teresa Estrach, MD,^b Ramon M. Pujol, MD,^c Fernando Gallardo, MD,^c Pilar Garcia-Muret, MD,^d Josefina Climent, MD,^c and Octavio Servitje, MD^a
Barcelona, Spain

Background: Folliculotropic mycosis fungoides (MF) is a rare variant of cutaneous T-cell lymphoma in which the neoplastic T lymphocytes display tropism for the follicular epithelium.

Objectives: To better categorize this rare form of cutaneous T-cell lymphoma we evaluated the clinical, pathological, and immunophenotypic findings, and the response to therapy and course of the disease.

Methods: Folliculotropic MF cases were selected from the registry of the Thematic Network of Cutaneous Lymphoma of Barcelona (Spain) from 1988 to 2007.

Results: Twenty patients (11 male, 9 female) with a mean age of 54 years were included. Mean follow-up time was 43 months. The most common sites of involvement were the head and neck (80%), upper extremities, and thorax. Infiltrated plaques (55%), acneiform lesions (comedo-like and epidermal cysts) (45%), and follicular keratosis-pilaris-like lesions (45%) were the more prominent features. Histopathological findings included selective infiltration of the follicular epithelium by atypical lymphocytes in all cases. Mucinous degeneration of the follicular epithelium occurred in 60% of cases. Psoralen plus ultraviolet A therapy was the treatment of choice in the majority of patients, but these patients did not respond as well as patients with classic MF. Radiotherapy (local or total skin electron beam) was found to be the most effective treatment. A good response to bexarotene was seen in some patients.

Limitation: This was a case series descriptive study.

Conclusions: Folliculotropic MF is a rare but well-defined clinicopathological variant of MF. Although refractory to standard therapies used in classic MF, most of our patients showed only slow disease progression. (J Am Acad Dermatol 2010;62:418-26.)

Key words: cutaneous T-cell lymphoma; folliculotropic mycosis fungoides; mycosis fungoides.

Cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) represent a heterogeneous group of T-cell lymphoproliferative disorders that originate in

Abbreviations used:	
CTCL:	cutaneous T-cell lymphoma
MF:	mycosis fungoides
TSEB:	total skin electron beam
UV:	ultraviolet

From the Departments of Dermatology^a and Pathology,^c Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL; and Departments of Dermatology at Hospital Clínic, IDIBAPS,^b Hospital del Mar, IMAS,^c and Hospital de Sant Pau.^d

Supported by Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) grant PI050458.

Conflicts of interest: None declared.

Accepted for publication March 12, 2009.

Reprints not available from the authors.

Correspondence to: Octavio Servitje, MD, Department of Dermatology, Hospital Universitari de Bellvitge, c/Feixa Llarga s/n, L'Hospitalet de Llobregat, 08907-Barcelona, Spain. E-mail: oservitje@bellvitgehospital.cat.

Published online January 18, 2010.

0190-9622/\$36.00

© 2010 by the American Academy of Dermatology, Inc.

doi:10.1016/j.jaad.2009.03.014

the skin. Mycosis fungoides (MF) is by far the most frequent form of CTCL and in its classic presentation is characterized by skin patches that typically evolve into plaques and eventually tumors.^{1,2}

Histologically, classic MF is defined by epidermal infiltration (epidermotropism) of atypical T lymphocytes. In some cases, however, the atypical T cells have a tropism for hair follicle epithelium leading to selective or predominantly follicular involvement.

Historically, MF with follicular involvement has been divided into those cases with or without follicular mucinosis, giving rise to confusing terminology

such as “MF-associated follicular mucinosis” or “purely follicular or pilotropic T-cell lymphoma,” respectively.³ In two recent studies the term “follicular or folliculotropic MF” has been proposed to define the whole group and it has been suggested that these patients have a worse prognosis than patients with classic forms of MF.^{3,4}

We report a series of 20 patients with folliculotropic MF to provide additional information regarding its clinicopathological features, the response to treatment, and the prognosis of this unusual form of CTCL.

METHODS

Cases were selected from the registry of the Thematic Network of Cutaneous Lymphoma, which includes 4 university hospitals in the area of Barcelona, Spain, from 1988 to 2007. A systematic review of representative histopathological sections was performed by two independent observers to identify those MF cases with evidence of folliculotropism. As classic MF can eventually have some degree of follicular involvement histopathologically, only those cases with selective or highly predominant follicular epithelium infiltration by atypical T lymphocytes were selected for study. Those cases with otherwise classic patch-plaque clinical presentation that were found to show some degree of pilotropic involvement in further biopsy specimens throughout the course of the disease were also excluded from the study. After a systematic protocol all cases were extensively reviewed and all data available regarding clinical presentation, staging, treatments, and response to therapy and follow-up were recorded. When necessary, patients were contacted and reevaluated. Immunohistochemical studies were performed with the DakoThechMate Immunostainer (DakoCytomation, Glodstrup, Denmark) applying a panel of lymphoid markers including CD3, CD8, CD20 (DakoCytomation), CD4, CD7, and CD5 (Novocastra, Newcastle, United Kingdom). The detection system used was En Vision Plus (DakoCytomation).⁵

RESULTS

Clinical features

A total of 20 patients (11 male and 9 female) with a median age of 54 years (ranging from 24-82 years) were included in the study. Folliculotropic MF represented 6.3% of the total number of patients with MF included in our

database. Detailed information about the clinical features of the included patients and a comparison with classic MF cases from the same database is provided in Tables I and II.

The clinical characteristics of folliculotropic MF skin lesions were quite variable and patients frequently showed a combination of features. However, the majority of patients presented predominantly with infiltrated plaques (11 cases), affecting the head and neck area (16 cases) (Fig 1, A). The eyebrows and the nucae were commonly involved (Fig 1, B and C) and lesions often had a follicular-based and tumid appearance (Fig 1, D). In addition, involvement of the trunk and

extremities was also common, especially affecting the forearms and thighs. On this site erythematous patches and plaques were commonly observed (Fig 1, E). Only in one case did the lesions involve the buttocks.

Another common presentation in our patients was the combination of comedo-like lesions with small milia-like cysts; this was observed in 9 cases (45%). Rarely, some of these patients had small pustular lesions as well (Fig 1, F and G). This acneiform pattern has been considered highly characteristic of what formerly was called “pilotropic MF.” Follicular keratotic papules and plaques resembling hyperkeratosis follicularis or even keratosis spinulosa was another frequent finding, observed in 9 patients (45%). Such lesions were found to be associated with extensive areas of nonscarring alopecia in 7 cases (Fig 1, H).

A number of different skin lesions were also observed in combination with those already described, including erythematous nodules on the face and extremities as well as tumors. Xanthomatous areas resembling xanthelasma lesions were rarely observed (Fig 1, B).

The lesions were often multiple, but in 3 cases solitary lesions were present. In one case, extensive skin involvement giving rise to erythroderma was observed.

As pruritus was a major finding in many of our patients (55%), prurigo-like nodules and excoriations were also observed in some of them.

At the time of diagnosis all patients had skin-limited disease with no clinical or radiologic

CAPSULE SUMMARY

- The clinical manifestations and pathological changes in patients with folliculotropic MF differ from those with classic MF.
- Clinical clues to differentiate folliculotropic MF from classic MF include localization of lesions on the head and neck and the presence of comedo-like, cystic, and acneiform lesions. Histopathologic examination shows infiltration of the follicular epithelium by atypical lymphocytes.
- Radiotherapy appears to be the most effective treatment for folliculotropic MF.

Table 1. Clinical findings, therapy, and follow-up in 20 cases with folliculotropic mycosis fungoides

Case	Age, y	Sex	Skin lesions	Location	Nodal involvement	Visceral involvement	Therapy	Outcome, mo
1	69	F	Infiltrated plaques, tumors, alopecia	Cheeks, scalp, eyebrows, arms, retroauricular	No	No	PUVA, local RDT, interferon alfa, MTX, topical steroids	AWD (168)
2	60	M	Infiltrated plaques, nodules	Cheeks, neck, nuchae, chest, arms, back	No	No	Local RDT, topical steroids, surgery	AWD (15)
3	41	F	Infiltrated plaques	Cheeks, retroauricular, arms, thigh	No	No	PDN + chlorambucil, local RDT, bexarotene	AWD (48)
4	24	F	Infiltrated plaques; milium-like cysts, alopecia	Forehead, scalp, ears, chest, then generalized	No	No	UVB, PUVA, topical steroids, TSEB, local RDT	AFD (60)
5	48	M	Infiltrated plaques; alopecia, nodules, tumors	Forehead, ears, eyebrows, cheeks, trunk, extremities	No	No	TSEB, local RDT, UVB, MTX, bexarotene	AWD (48)
6	47	F	Infiltrated plaques, tumors, keratosis follicularis	Cheeks, neck, ocular cantus	No	No	PUVA, local RDT, acitretin, bexarotene	AWD (36)
7	82	F	Follicular plaques, tumors, cystic lesions	Face, upper extremities, trunk	No	No	PUVA, interferon alfa, topical steroids	AWD (50)
8	28	F	Plaques, nodules, erythroderma	Face, leg, then generalized	No (dermatopathic lymphadenopathy)	No	PUVA, local RDT, CHOP, CHOP-bleo, acitretin, interferon alfa, CMOP, DVP-16, TSEB	DOL (176)
9	68	M	Follicular plaques, comedo and cystic lesions, pustules, alopecia	Ears, scalp, chest, back, abdomen, extremities	No	No	PUVA, isotretinoin, topical steroids	AWD (87)
10	60	M	Follicular plaques with comedo and cysts, keratosis follicularis, xanthelasma-like	Ears, chest, back, lumbar region, abdomen, extremities	No	No	PUVA, bexarotene	AWD (70)
11	64	M	Keratosis follicularis, comedo and cyst, prurigo-like nodules	Ears, trunk, extremities	No	No	PUVA, bexarotene	AWD (30)
12	48	F	Keratosis follicularis, comedones, one tumor	Ears, nose, cheeks, and upper aspect of chest	No	No	Local RDT, PUVA, topical steroids, interferon alfa, bexarotene	AWD (107)
13	59	M	Papules and nodules, comedo-like	Cheeks, scalp (nuchae region), trunk, upper extremities	No	No	PUVA + interferon alfa, TSEB, local RDT	AFD (30)
14	59	M	Pustular follicularis, plaques with telangiectatic changes	Arms, chest, back, abdomen	No	No	None	AWD (25)
15	46	F	Annular plaques with crust formation, nodular and cystic lesions	Arms, buttocks, thighs	No	No	PUVA, BCNU, topical steroids, bexarotene	AWD (85)
16	84	M	Infiltrated plaques and nodules	Scalp (nuchae region)	No	No	Local RDT	AFD (17)
17	61	M	Follicular plaque, alopecia	Scalp (nuchae region)	No	No	None	AWD (8)

Continued

Table I. Cont'd

Case	Age, y	Sex	Skin lesions	Location	Nodal involvement	Visceral involvement	Therapy	Outcome, mo
18	35	M	Annular plaques with crust formation, keratosis follicularis, alopecia	Arms, thighs, trunk	No	No	Bexarotene	AWD (14)
19	65	M	Keratosis follicularis, alopecia, comedones	Forearm, leg	No	No	Topical steroids	AWD (25)
20	34	F	Nodule	Neck	No	No	Surgery	AWD (14)

AFD, Alivis, free of disease; AWD, alive with disease; BCNU, carmustine; CHOP, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone; CHOP-Bleo, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, bleomycin and bleomycin; DOL, dead of lymphoma; F, female; M, male; MTX, methotrexate; PDN, prednisone; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; RDT, radiotherapy; TSEB, total skin electron beam; UV, ultraviolet.

evidence of nodal or visceral disease. In one case, however, histologically confirmed dermatopathic lymphadenopathy was present.

Histopathological findings

On histopathological grounds, all selected cases showed a marked and predominant involvement of hair follicles, mostly consisting on perifollicular and/or intrafollicular infiltration by small and medium atypical T lymphocytes (Fig 2, A). Only a small proportion of patients (two cases) showed clear-cut intrafollicular Pautrier microabscess formation. However, after multiple sections and a careful examination of the interfollicular epidermis, small foci of epidermotropism by T cells with hyperchromatic cerebriform nuclei similar to that seen in the early phases of classic forms of MF were noted in 9 biopsy specimens. Evidence of eccrine gland infiltration was also observed in 3 biopsy specimens.

Histopathological changes in patients with comedo-like structures and cystic lesions included open comedones and epidermal cysts, sometimes surrounded by the lymphocytic infiltrate, plasma cells, and some eosinophils (Fig 2, B).

Evidence of follicular mucinosis was found in 12 cases (60%) (Fig 2, C). Such cases presented predominantly with infiltrated plaques, nodules or tumors, but rarely patients with comedo-like and cystic lesions were also found to have mucinous changes.

A mature, T-helper phenotype with a CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ staining was commonly observed. In addition, an aberrant phenotype with loss of CD7 antigen was seen in 6 cases.

Therapy and outcome

Different therapeutic approaches were prescribed for our patients, including monotherapy or combination therapy. Details regarding the sequential introduction of these treatments are summarized in Table I.

Phototherapy was the most frequently used treatment with a total of 12 patients receiving it as initial therapy (10 cases) or during the evolution of the disease (2 cases).

In most cases, initial clinical responses were observed with this treatment, but complete responses were not achieved in any patient and second-line forms of therapy were needed.

Local radiotherapy was the second most frequently used first-line therapy in our patients. In 3 cases (2, 12, and 16) with localized nodules or tumors, this was the initial treatment, with complete responses obtained in all 3. In addition, local radiotherapy was also prescribed for those patients with

Table II. Summary of clinical characteristics (frequencies) in 20 patients with folliculotropic mycosis fungoides in comparison with classic mycosis fungoides

Characteristic	FMF	Classic MF
No.	20	275
Age at diagnosis, mean (range), y	54 (24-82)	57 (18-91)
Sex		
Male	11 (55)	160 (58)
Female	9 (45)	115 (42)
Duration of skin lesions before diagnosis, median (range), mo	50 (2-264)	—
Type of skin lesions at diagnosis		
Infiltrated plaques	11 (55)	108 (39)
Cysts/comedones	9 (45)	0 (0)
Follicular papules	9 (45)	0 (0)
Alopecia	7 (35)	8 (3)
Patches	7 (35)	200 (73)
Nodules	6 (30)	16 (6)
Tumors	5 (25)	28 (10)
Follicular pustules	2 (10)	0 (0)
Prurigo	2 (10)	0 (0)
Erythroderma	1 (5)	20 (7)
Xanthelasma-like	1 (5)	0 (0)
Papules	0 (0)	36 (13)
Location of skin lesions		
Head and face	16 (80)	55 (20)
Upper extremities	13 (65)	140 (51)
Lower extremities	10 (50)	162 (59)
Chest	9 (45)	131 (48)
Abdomen	7 (35)	150 (55)
Back	7 (35)	92 (33)
Lumbar	3 (15)	83 (30)
Buttocks	1 (5)	115 (42)
Clinical stage at diagnosis		
Only skin lesions	19 (95)	251 (91)
Enlarged, but uninvolved nodes	1 (5)	10 (4)
Lymph node involvement	0 (0)	14 (5)
Visceral involvement	0 (0)	0 (0)
Initial treatment		
PUVA	10 (50)	105 (38)
Local radiotherapy	3 (15)	2 (0.7)
No treatment	2 (10)	5 (2)
Bexarotene	1 (5)	2 (0.7)
Total skin electron beam	1 (5)	6 (2)
Topical steroids	1 (5)	107 (39)
Surgery	1 (5)	0 (0)
Prednisone + chlorambucil	1 (5)	7 (3)
Interferon alfa	0 (0)	7 (3)

Continued

Table II. Cont'd

Characteristic	FMF	Classic MF
Methotrexate	0 (0)	4 (1)
Polychemotherapy	0 (0)	20 (7)
BCNU	0 (0)	10 (4)
Complete remission on initial treatment	5 (25)	121 (44)
Follow-up, median (range), mo	43 (8-176)	65.6 (6-228)
Current status		
Alive without disease	4 (20)	109 (40)
Alive with stable disease	15 (75)	143 (52)
Died of lymphoma progression	1 (5)	23 (8)

Unless otherwise indicated, data are number (percentage) of patients. BCNU, Carmustine; FMF, folliculotropic mycosis fungoides; MF, mycosis fungoides; PUVA, psoralen plus ultraviolet A.

limited skin recurrences during the follow-up period, yielding excellent responses as well.

Total skin electron beam (TSEB) therapy was also found to be a very effective therapeutic tool. TSEB was used as the initial therapy in one patient (case 5) who presented with very extensive disease and experienced complete clinical remission lasting 18 months. In 3 additional patients, TSEB was administered to control progressive or recurrent disease. In one of those patients (case 8) who had erythroderma, no significant response was obtained and the patient died from progressive disease. In the other two patients (cases 4 and 13) complete responses were obtained and one remains in complete remission after more than 5 years.

Bexarotene was prescribed in 8 patients, in one of them as initial treatment. A complete remission was achieved in one patient (case 3), whereas a partial response was observed in 5 patients. The other two patients had stable disease.

Other treatments used as initial therapy included chlorambucil in combination with prednisone (1 patient), surgery (1 patient with a solitary nodule on the neck), and topical steroids (1 patient). In 2 patients with limited and nonprogressive lesions no specific therapy has thus far been given.

A number of different treatments were prescribed during the follow-up period for patients showing minor and transient responses. These included interferon alfa (4 cases), acitretin (2 cases), isotretinoin (1 case), and polychemotherapy (1 case).

In 1 patient (case 15) not responding to initial psoralen plus ultraviolet A treatment, a complete local response was obtained after topical carmustine administration.



Fig 1. Clinical features of patients with folliculotropic mycosis fungoides (MF). **A**, Infiltrated erythematous plaques typically affecting head and neck. **B**, Xanthomatous plaques in association with comedo-cystic lesions and alopecia of eyebrow. **C**, Nuchal area is commonly affected, giving rise to alopecia. **D**, Follicular-based, tumid appearance of folliculotropic MF lesion on face. **E**, Erythematous patches and plaques affecting arms. Note excoriations caused by severe pruritus. **F**, Comedo-like lesions, inflammatory papules, and pustules giving rise to acneiform clinical presentation in patient with folliculotropic MF. **G**, Periauricular involvement in folliculotropic MF. Note comedones, small cystic lesions, and alopecia extending to scalp. **H**, Follicular keratotic papules and plaques resembling hyperkeratosis follicularis and alopecia.

After a mean follow-up period of 43 months (ranging from 12-176 months), 4 patients (20%) are alive without evidence of disease and 15 (75%) are alive with stable disease. Only one patient died because of progressive disease.

DISCUSSION

Folliculotropic MF is a rare form of CTCL that represents less than 10% of patients with MF.^{1,2} Although a slight male predominance has been reported, in our study no significant sex differences were noted. The age of presentation seems to be similar to that of classic MF forms. As some degree of folliculotropism can be observed in otherwise conventional clinicopathological forms

of MF, we included only those cases with evidence of selective or very predominant follicular involvement at the time of the initial diagnosis. We believe this was extremely important to define the exact characteristics and clinical behavior of this entity.

Unlike previous reports from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group, we did not include the presence of follicular mucinosis as histologic criteria for the diagnosis of folliculotropic MF, as we believe that this is not a constant feature.

Although the clinical findings can be quite variable, we agree with previous studies that folliculotropic MF can be suggested on the basis of clinical features alone. In contrast to conventional MF, patients with folliculotropic

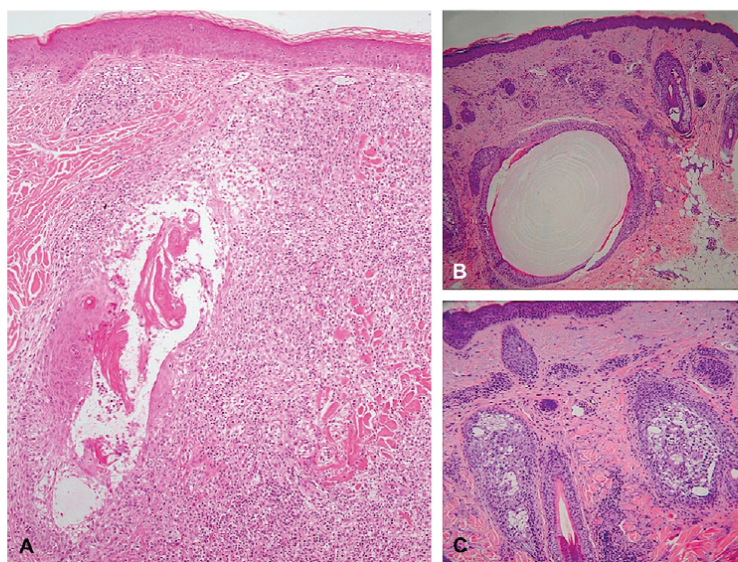


Fig 2. Characteristic histopathological features of folliculotropic mycosis fungoides (MF). **A**, Perifollicular and intrafollicular infiltration by small and medium atypical T lymphocytes. **B**, Epidermal cysts surrounded by T-cell infiltrate in mid dermis. **C**, Extensive mucinous degeneration of hair follicle in case of folliculotropic MF. (A to C, Hematoxylin-eosin stain; original magnifications: **A**, $\times 10$; **B** and **C**, $\times 40$.)

MF tend to present with lesions localized to the head and neck with tumid and follicular-based infiltrated plaques and alopecia being the most common features.^{3,6}

Another frequent clinical sign is the combination of small cystic lesions and comedo-like lesions mainly affecting the facial region, ears, and trunk. This presentation has already been identified in previous reports and has been considered highly specific for what was formerly called "pilolotropic MF."⁷⁻¹⁵ In our experience, this acneiform clinical pattern is often associated with extensive areas of alopecia.¹³ Other important observations in folliculotropic MF are the occasional presence of peculiar lesions such as excoriated nodules, xanthomatous changes, or pustules, which are very uncommonly found in conventional MF forms.

The extent of lesions can be quite variable. Solitary lesions are observed in a minority of patients, but more frequently more extensive lesions (involving >10% of the skin surface) are present. In very rare instances a diffuse erythroderma may develop as a clinical manifestation of folliculotropic MF.^{16,17}

Intense pruritus seems to be a rather frequent clinical feature in folliculotropic MF. In such patients several therapeutic approaches have failed to control

this clinical symptom. Some of these patients develop excoriated papules with crust formation and erosions giving rise to prurigo nodularis-like lesions.³

Histologically, dense perifollicular and intrafollicular infiltration by small to medium lymphocytes is a characteristic feature.^{1,5} As other authors have already described, Pautrier microabscesses are not frequently seen in folliculotropic MF. Epidermotropism involving the interfollicular epidermis has also been observed in folliculotropic MF.¹⁸⁻²¹

Mucinous degeneration of the follicular epithelia has always been considered a very typical and defining feature of so-called "MF-associated follicular mucinosis."²²⁻²⁷ However, as previously reported, follicular mucinosis in folliculotropic MF is not a constant feature.^{4,28-30} In almost 50% of our cases, after sectioning, no follicular mucinosis could be identified. The majority of cases showing follicular mucinosis were clinically manifested by infiltrated plaques, tumors, or nodules. Conversely, in those cases showing a predominance of comedo-like and cystic lesions, virtually no changes of follicular mucinosis were observed.

Because no significant clinical or evolutive differences exist between folliculotropic MF cases with or without follicular mucinosis, some authors have

proposed that the concept of follicular MF or folliculotropic MF should be applied to all cases of MF showing a prominent perifollicular and intrafollicular lymphomatous infiltration regardless of the presence of follicular mucinosis.³ Previous publications from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group³ and from Northwestern University in Chicago, IL,⁴ conclude that folliculotropic MF has a worse prognosis than conventional forms of MF. We believe, however, that patients with the acneiform pattern of lesions represent a peculiar clinical subset that tends to have a more indolent clinical course. In our series, no patient with this clinical pattern developed more advanced lesions (plaques or tumors). These features, along with the virtual absence of follicular mucinosis, suggest that perhaps two clinicopathological variants of folliculotropic MF should be separated. Moreover, considering the whole group, most of our patients had slow progression and only one patient died as a direct consequence of the disease.

Regarding the treatment of our patients at the time of diagnosis, it should be noted that none had signs of systemic involvement. Consequently, skin-directed therapies were the initial treatment in all cases. As in the classic forms of MF, phototherapy was used most often. In agreement with previous observations, patients with folliculotropic MF had a relatively poor response to psoralen plus ultraviolet A or ultraviolet B given alone or combined with interferon, with no patients achieving complete and durable responses.^{3,31-33} This is in contrast with the results obtained in classic MF. Perhaps the deeper location of the lymphocytic infiltrates along the follicular epithelia may explain the resistance to phototherapy.

Although most cases had several therapies during the follow-up period, radiotherapy was by far the most useful approach, both in cases with localized and with extensive disease. TSEB therapy was very effective and well tolerated, achieving persistent remissions even several months to years after treatment.³⁴

A good response to bexarotene was also observed in a significant number of patients, including partial or even complete responses.³⁵⁻³⁹ The clinical response seemed to last as long as the therapy was continued. In a recent article, Gerami et al⁴ proposed that psoralen plus ultraviolet A and bexarotene should be considered as the treatment of choice for folliculotropic MF. Our results support this concept as we believe that bexarotene given alone or in combination should have a prominent role in the therapeutic approach to patients with folliculotropic MF. In our series, most patients showed only slow disease progression despite presenting with active and persistent lesions.

REFERENCES

1. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:397-415.
2. van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-10.
3. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:191-8.
4. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144:738-46.
5. Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K, Bertsch HP, Kind P, Kaudewitz P, et al. Follicular mycosis fungoides: a histopathologic analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 2001;28:525-30.
6. Hodak E, Feinmesser M, Segal T, Yosipovitch G, Lapidot M, Maron L, et al. Follicular cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathological study of nine cases. *Br J Dermatol* 1999;141:315-22.
7. van de Kerkhof PC, van Rossum MM, Hengstman GJ, Bloem BR. Follicular cysts and hyperkeratoses as first manifestation, and involvement of the central nervous system as late manifestation of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:777-9.
8. Francis GJ, Silverman AR, Saleh O, Lee GJ. Follicular mycosis fungoides associated with lithium. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:308-9.
9. Klemke CD, Dippel E, Assaf C, Hummel M, Stein H, Goerdts S, et al. Follicular mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1999;141:137-40.
10. Fraser-Andrews E, Ashton R, Russell-Jones R. Pilotropic mycosis fungoides presenting with multiple cysts, comedones and alopecia. *Br J Dermatol* 1999;140:141-4.
11. Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Ortonne JP. Follicular mycosis fungoides. A clinical and histologic variant of cutaneous T-cell lymphoma: report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:330-4.
12. Oliwiecki S, Ashworth J. Mycosis fungoides with a widespread follicular eruption, comedones and cysts. *Br J Dermatol* 1992;127:54-6.
13. Böer A, Guo Y, Ackerman AB. Alopecia mucinosa is mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2004;26:33-52.
14. Grau C, Pont V, Matarredona J, Fortea JM, Aliaga A. Follicular mycosis fungoides: presentation of a case and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:131-6.
15. Vergier B, Beylot-Barry M, Beylot C, de Mascarel A, Delaunay M, de Muret A, et al. Pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis: a variant of mycosis fungoides? French study group of cutaneous lymphomas. *Arch Dermatol* 1996;132:683-7.
16. Cerroni L, Fink-Puches R, Bäck B, Kerl H. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 2002;138:182-9.
17. Bonta MD, Tannous ZS, Demierre MF, Gonzalez E, Harris NL, Duncan LM. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:635-40.
18. Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1430-8.
19. Hodak E, David M. Follicular mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 2002;29:625.

20. DeBloom J, Severson J, Gaspari A, Scott G. Follicular mycosis fungoides: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2001;28:318-24.
21. Pereyo NG, Requena L, Galloway J, Sangüeza OP. Follicular mycosis fungoides: a clinicohistopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:563-8.
22. Dalle S, Balme B, Berger F, Hayette S, Thomas L. Mycosis fungoides-associated follicular mucinosis under adalimumab. *Br J Dermatol* 2005;153:207-8.
23. Cerroni L, Kerl H. Primary follicular mucinosis and association with mycosis fungoides and other cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:146-7.
24. Gibson LE, Brown HA, Pittelkow MR, Pujol RM. Follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 2002;138:1615.
25. Vollmer RT. Mycosis fungoides and follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 2002;138:1613-4.
26. Campanati A, Giangiacomi M, Goteri G, Penna L, Turtù S, Offidani AM. A case of follicular mycosis fungoides with follicular mucinosis: a rare association. *Am J Dermatopathol* 2002;24:423-6.
27. Wittenberg GP, Gibson LE, Pittelkow MR, el-Azhary RA. Follicular mucinosis presenting as an acneiform eruption: report of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:849-51.
28. Monopoli A, Annessi G, Lombardo GA, Baliva G, Girolomoni G. Purely follicular mycosis fungoides without mucinosis: report of two cases with review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:448-52.
29. Ke MS, Kamath NV, Nihal M, Mikkola DL, Koc ON, Stevens SR, et al. Folliculotropic mycosis fungoides with central nervous system involvement: demonstration of tumor clonality in intrafollicular T cells using laser capture microdissection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:238-43.
30. Azar J, Bouloc A, Beylot-Barry M, Vergier B, Vaillant L, de Muret A, et al. Pilotropic T-cell lymphoma without mucinosis: 5 new cases. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:243-6.
31. Fujimura T, Aiba S, Yoshino Y, Kuroki S, Kimura Y, Kikuchi K, et al. CCR4 Expression by atypical T cells in systemic pilotropic lymphoma: its behavior under treatment with interferon gamma, topical PUVA and systemic retinoid. *Dermatology* 2004;208:221-6.
32. Beylot-Barry M, Vergier B. Pilotropic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:501-2.
33. Carrington PR. Follicular mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:502-3.
34. Lacour JP, Castanet J, Lagrange JL, Ortonne JP. Follicular mycosis fungoides: response to radiation therapy. *Br J Dermatol* 1994;130:256-7.
35. Drugeon C, Charlat I, Boulinguez S, Viraben R. Bexarotene therapy in folliculotropic cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:639-43.
36. Mitteldorf C, Stadler R, Bertsch HP, Neumann C. Folliculotropic mycosis fungoides with CD30⁺ large-cell transformation in a young woman: beneficial effect of bexarotene. *Br J Dermatol* 2007;156:584-6.
37. Leverkus M, Rose C, Brocker EB, Goebeler M. Follicular cutaneous T-cell lymphoma: beneficial effect of isotretinoin for persisting cysts and comedones. *Br J Dermatol* 2005;152:193-4.
38. Shistik G, Scalf LA, Fenske N, Glass LF. Follicular mycosis fungoides: successful treatment with oral bexarotene. *J Drugs Dermatol* 2004;3:301-4.
39. Apisarnthanarax N, Ha CS, Duciv M. Mycosis fungoides with follicular mucinosis displaying aggressive tumor-stage transformation: successful treatment using radiation therapy plus oral bexarotene combination therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:429-33.

Trabajo 2

ORIGINAL ARTICLES

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: Response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients

Octavio Servitje, MD,^a Cristina Muniesa, MD,^b Yolanda Benavente, PhD,^c Verónica Monsálvez, MD,^d
M. Pilar Garcia-Muret, MD,^e Fernando Gallardo, MD,^f Eva Domingo-Domenech, MD,^g Anna Lucas, MD,^h
Fina Climent, MD,ⁱ Jose L. Rodriguez-Peralto, MD,^j Pablo L. Ortiz-Romero, MD,^d Juan Sandoval, PhD,^k
Ramon M. Pujol, MD,^f and M. Teresa Estrach, MD, PhD^l
Barcelona and Madrid, Spain

Journal of the American Academy of Dermatology 2013;69(3):357-65

Impact Factor: 4.9

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL TRABAJO 2:

INTRODUCCIÓN: El LCPCBZM es el subtipo más frecuente de LCPCB en nuestra población. Son linfomas de curso indolente con poca tendencia a presentar afectación extracutánea. Se caracterizan por la tendencia a presentar múltiples recidivas cutáneas. El estudio aporta nueva información de todas las recidivas, se valida el nuevo estadiaje EORTC/ISCL y se analizan los marcadores pronósticos asociados a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en este tipo de linfoma.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se seleccionaron todos los casos de LCPCBZM del registro de la “Red Temática de Linfomas Cutáneos” de Barcelona y del Hospital 12 de Octubre de Madrid, durante el periodo de 1991 a 2011.

Para el estudio de estadificación inicial se realizó un TAC torácico, abdominal y pélvico en todos los casos para descartar enfermedad sistémica. La biopsia de médula ósea se realizó en 101 casos y en todos ellos resultó negativa.

La histología se revisó por un panel de expertos dermatopatólogos y teniendo en cuenta los criterios de la clasificación de la WHO-EORTC. En la inmunohistoquímica se utilizaron los anticuerpos para: CD20, CD79a, CD3, CD10, bcl-2, bcl-6 y las cadenas ligeras kappa y lambda. El estudio de clonalidad para el reordenamiento de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas se realizó en 54 casos.

En todos los casos se analizaron las siguientes variables para el estudio descriptivo de la serie: la edad, el sexo, el tipo, la extensión y localización de las lesiones, la aplicación del nuevo sistema de estadificación TNM de la EORTC/ISCL, la restricción de cadenas ligeras o la clonalidad, la LDH, la beta-2 microglobulina, el tratamiento inicial, la respuesta al tratamiento inicial, el número y la localización de las recidivas cutáneas, la afectación extracutánea y la evolución.

Se prestó especial interés en el estudio de las recidivas cutáneas. Se consideró recidiva cutánea la aparición de lesiones cutáneas localizadas o a distancia, confirmadas histológicamente y en aquellos pacientes que habían alcanzado una remisión completa tras el tratamiento inicial.

Para el estudio estadístico, se analizó la SLE definida como el tiempo desde la respuesta completa al tratamiento hasta la fecha de la primera recidiva o hasta la fecha del último control libre de lesiones, en los pacientes que recidivaron o que no recidivaron, respectivamente. Para los estudios de supervivencia global se aplicaron las tablas de supervivencia de Kaplan-Meier.

RESULTADOS: Se revisaron un total de 137 pacientes con LCPCBZM (89 hombres y 48 mujeres) con una edad media de 49 años. Setenta (51%) pacientes presentaban lesiones únicas (T1), 40 (29%) lesiones regionales (T2) y 27 (20%) lesiones generalizadas (T3). En 118 (86%) de los casos se utilizó como tratamiento inicial la extirpación quirúrgica, la radioterapia local o una combinación de ambas. En 121 de los 137 pacientes (88%) se alcanzó una remisión completa tras el tratamiento inicial (el 93% de los pacientes con lesiones únicas o regionales y el 71% de los pacientes con lesiones diseminadas). Cincuenta y tres pacientes (44%) presentaron recidivas cutáneas. La media de SLE fue de 47 meses. Los pacientes con lesiones diseminadas o estadio T3 presentaron una mayor tasa de recidiva y una SLE menor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de recidivas y SLE entre los pacientes inicialmente tratados con cirugía o radioterapia. La supervivencia a los 5 y 10 años fue del 93%. Seis pacientes (4%) desarrollaron afectación extracutánea durante la evolución.

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: Response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients

Octavio Servitje, MD,^a Cristina Muniesa, MD,^b Yolanda Benavente, PhD,^c Verónica Monsálvez, MD,^d M. Pilar García-Muret, MD,^c Fernando Gallardo, MD,^f Eva Domingo-Domenech, MD,^g Anna Lucas, MD,^h Fina Climent, MD,ⁱ Jose L. Rodriguez-Peralto, MD,^j Pablo L. Ortiz-Romero, MD,^d Juan Sandoval, PhD,^k Ramon M. Pujol, MD,^f and M. Teresa Estrach, MD, PhD^l
Barcelona and Madrid, Spain

Background: Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas are low-grade lymphomas running an indolent course. Skin relapses have been frequently reported but little information about disease-free survival (DFS) is available.

Objective: We sought to evaluate relapse rate and DFS in patients with primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas.

Methods: Clinical features, European Organization for Research and Treatment of Cancer/International Society for Cutaneous Lymphomas stage, light chain restriction, clonality, treatments, skin relapses, DFS, stage progression, extracutaneous disease, and outcome are analyzed in a series of 137 patients.

Results: Patients were classified as solitary lesion (T1) (n = 70; 51%), regional skin involvement (T2) (n = 40; 29%), and generalized skin lesions (T3) (n = 27; 20%). Surgical excision, local radiotherapy, or a combination were the initial treatment in 118 patients (86%). In 121 of 137 patients (88%) a complete remission was observed after initial treatment, including 99 of 106 patients (93%) with solitary or localized disease and 22 of 31 patients (71%) with multifocal lesions. Cutaneous relapses were observed in 53 patients (44%). Median DFS was 47 months. Patients with multifocal lesions or T3 disease showed higher relapse rate and shorter DFS. No significant differences were observed between surgery and radiotherapy, but surgery alone was associated with more recurrences at initial site. Overall survival at 5 and 10 years was 93%. Six patients (4%) developed extracutaneous disease during follow-up.

Limitations: This was a case series retrospective study.

Conclusion: Our results support long-term follow-up in patients with primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas. Disseminated skin lesions have higher relapse rate and shorter DFS suggesting further investigation on systemic therapies in such a group of patients. (J Am Acad Dermatol 2013;69:357-65.)

Key words: B-cell lymphoma; disease-free survival; extracutaneous disease; primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma; skin relapses; treatment.

From the Departments of Dermatology^a and Pathology,^l Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona; Department of Dermatology, Hospital de Viladecans, Barcelona^b; Unit of Infections and Cancer^c and Departments of Hematology,^g Radiation Oncology,^h and Epigenetics,^k Hospital Duran i Reynals, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, Barcelona; Departments of Dermatology^d and Pathology,^j Instituto i+12, Medical School, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid; Department of Dermatology, Hospital de Sant Pau, Barcelona^e; Department of Dermatology, Hospital del Mar, IMAS, Barcelona^f; and Department of Dermatology, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain.^l

Funding sources: None.

Conflicts of interest: None declared.

Accepted for publication April 25, 2013.

Reprints not available from the authors.

Correspondence to: Octavio Servitje, MD, Department of Dermatology, Hospital Universitari de Bellvitge, c/Feixa Llarga s/n, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain.

E-mail: oservitje@bellvitgehospital.cat.

Published online June 24, 2013.

0190-9622/\$36.00

© 2013 by the American Academy of Dermatology, Inc.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.047>

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas (PCMZBCL) are low-grade B-cell lymphomas that run an indolent course.^{1,2} Although a high number of cutaneous recurrences have been observed, there is little information about disease-free survival (DFS) in these patients.³ Moreover, a new staging system has been recently proposed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) but its prognostic interest is still pending validation.⁴ Briefly, this system classifies skin lesions as follows: T1, solitary lesion (T1a: <5 cm in diameter; T1b: >5 cm); T2, regional skin involvement, multiple lesions affecting 1 body region or 2 contiguous body regions (T2a: all disease <15 cm diameter circular area; T2b: >15 and <30 cm; T2c: >30 cm); and T3, generalized skin lesions (T3a: multiple lesions affecting 2 noncontiguous body regions; T3b: multiple lesions involving ≥ 3 body regions) (Fig 1). Surgical excision and local radiotherapy have been the most recommended treatments but comparative data about relapse rate and DFS related to these specific therapies are still scarce.

We retrospectively review a large series of PCMZBCL patients focusing on relapse rate and DFS analysis.

METHODS

In all, 137 consecutive PCMZBCL cases were selected from the Cutaneous Lymphoma Network database in Barcelona (Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital de Sant Pau, Hospital del Mar, and Hospital Clinic) and Hospital 12 de Octubre in Madrid, from 1991 to 2011. Extracutaneous disease at diagnosis was ruled out in all patients by complete staging procedures, including thoracic, abdominal, and pelvic computed tomography scan in all cases and bone-marrow biopsy in 101 cases. Histopathological and immunohistochemical preparations were reviewed by an expert panel of dermatopathologists to use the World Health Organization (WHO)/EORTC diagnostic classification for these lymphomas.¹ Immunohistochemical markers were restained or completed when needed to include at

least the next panel of antibodies: CD20, CD79a, CD3, CD10, bcl-2, bcl-6, and kappa and lambda light chains. Clonality studies of the IgH gene rearrangement were performed in 54 cases.

The following variables were included in the statistical analysis: age at diagnosis, sex, type and extension of skin lesions, anatomic locations, EORTC/ISCL

clinical stage, light chain restriction or clonality, initial treatment, response to initial treatment, number and location of skin recurrences, DFS, progression to a higher stage, extracutaneous disease, and outcome. Biologic parameters studied were lactate dehydrogenase and β -2 microglobulin levels.

Skin disease extension was defined as follows: solitary, when a single lesion was observed; localized, when there were multiple lesions that could be irradiated within 1 radiation field, and multifocal, when lesions were in adjacent anatomic areas that could not be irradiated within 1 field or for

lesions involving multiple nonadjacent body regions. To compare this method with the EORTC/ISCL staging, clinical descriptions were complemented with clinical photographs and every case was accordingly restaged as described above.⁴

Complete remission (CR) was defined as the disappearance of all clinical evidence of disease. Partial remission (PR) was defined as more than 50% reduction in the largest dimension of involved sites. Stable disease was defined as less than 50% regression or less than 25% increase of the known sites of disease. Skin recurrence was defined as new histologically confirmed lesions in patients achieving CR after initial or consecutive treatments.⁵

Statistical analysis

For patients who achieved CR after initial treatment, we computed DFS as the time elapsed from the date of response to the date of first recurrence or last disease-free follow-up visit for those who relapse or not, respectively. Overall survival was established from diagnosis to time of death or last known date alive. Life-table estimates of survival were derived by the Kaplan-Meier⁶ method and compared statistically using the stratified log rank test of Mantel.⁷ Clinical, histopathological, and treatment features

CAPSULE SUMMARY

- Little information exists about disease-free survival in patients with primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas.
- The 5- and 10-year disease-free survival analysis in 137 cases confirmed the potential for long-term recurrences in patients with primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas. Patients with T3 stage have higher relapse rate and shorter disease-free survival.
- These results support the need for continuous follow-up in patients with primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas.

Abbreviations used:

CR:	complete remission
DFS:	disease-free survival
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ISCL:	International Society for Cutaneous Lymphomas
IV:	intravenous
PCMZBCL:	primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma
PR:	partial remission
WHO:	World Health Organization

were described. Analysis was carried out with software (Stata, Version 10, StataCorp LP, College Station, TX); all tests were 2-sided and significance level established at .05.

RESULTS

Clinical findings

In all, 137 patients (89 men and 48 women) were included. Clinical data are summarized in Table I. Mean age at diagnosis was 49 years (range 20-87). Medical history was notable for previous malignancies in 9 cases, including Hodgkin disease in 3 cases (2 of them previously reported), mycosis fungoides, diffuse large B-cell lymphoma (Epstein-Barr virus +), leukemia, Kaposi sarcoma, metastatic prostate cancer, and pleural mesothelioma. Two cases developed autoimmune hemolytic anemia during the evolution.

The most frequent initial location was the trunk (54%), followed by the upper extremities (36%), and the head and neck area (23%). Most patients presented initially with tumoral lesions (115 cases; 84%), followed by infiltrated plaques in 36 (26%). Solitary lesions were the most common clinical presentation observed in 70 cases (51%), localized lesions in 36 cases (26%), and multifocal lesions in 31 cases (23%). According to the ISCL/EORTC staging, patients were classified as T1 (n = 70; 51%), T2 (n = 40; 29%), and T3 (n = 27; 20%) (Table I). Elevated lactate dehydrogenase or β -2 microglobulin serum levels at the time of initial diagnosis were detected in 8 and 5 of cases, respectively.

Histopathological features

All patients fulfilled the histopathological and immunophenotypical criteria for PCMZBCL included in the WHO/EORTC classification. Light chain expression restriction was observed in 73 (73%) of 100 cases studied (47 kappa; 26 lambda); 7 cases showed expression of both light chains and 20 cases showed no light chain expression. A clonal IgH rearrangement was detected in 29 (54%) of 54 cases studied, including 5 cases with no light chain expression and 1 case with expression of both light chains.

Regarding the 6 patients showing light chain polyclonal expression, 3 of them had multifocal lesions (T3a), 2 localized disease (T2a and T2b), and 1 a solitary lesion (T1a). All these 6 patients came into CR after initial treatment but the 3 patients with multifocal disease developed cutaneous relapse.

Treatment and clinical response

Findings are summarized in Table I. Surgical excision, local radiotherapy, or a combination of both was the initial treatment in 118 patients (86%), resulting in CR in all but 2 patients (1 treated with surgery and 1 with local radiotherapy). In general, surgical excision was performed in small single lesions, whereas local radiotherapy was used for single or multiple lesions arranged in a regional distribution. Solitary lesions were treated with a single electron field that encompassed the lesion with wide margins (5 cm at least per side). In the case of multiple lesions, radiotherapy field was used to cover the entire involved anatomic region. Dose ranged from 30 to 40 Gy. In 17 patients a variety of other initial treatments were used including topical or intralesional steroids (12 cases; 4 CR and 8 PR), total-skin electron beam irradiation (2 cases; 2 PR), intravenous (IV) rituximab (1 case, PR), IV rituximab in combination with fludarabine (1 case; CR), and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone (1 case; PR). Two patients refused treatment. One of them remained alive with stable disease after 30 months of follow-up and the other patient died of unrelated causes.

Considering the whole group, 121 of 137 patients (88%) reached a CR after initial treatment, including 99 (93%) of 106 patients with solitary or localized disease and 22 (71%) of 31 patients with multifocal skin lesions.

Relapse rate and DFS

Data are summarized in Table II and Fig 2. Cutaneous relapses were observed in 53 (44%) of 121 patients who had CR after initial therapy. In 17 cases the first relapse developed at the initial treated sites, in 33 cases at a distant site, and in 3 cases in both the initial and distant sites. In all, 35 patients (29%) presented only 1 relapse and 18 (15%) developed 2 or more relapses. In 1 patient up to 6 skin relapses were observed during a follow-up of more than 13 years. Ten cases (5 T1, 4 T2, and 1 T3) progressed to a higher cutaneous stage. In none of these 10 cases was extracutaneous involvement observed. No clinical or histopathological differences were identified in these patients in comparison with the general group.

Median DFS for all patients was 47 months. The 5- and 10-year DFS were 46% and 17%, respectively (Fig 2, A).

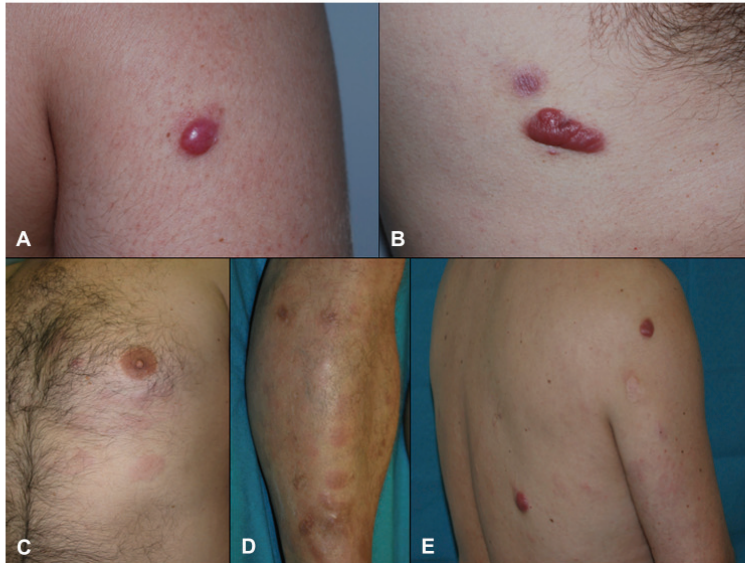


Fig 1. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas: clinical examples of European Organization for Research and Treatment of Cancer/International Society for Cutaneous Lymphomas skin stages. **A**, T1a, solitary lesion, <5 cm. **B**, T2a, regional involvement, <15 cm. **C**, T2b, regional involvement, <30 cm. **D** and **E**, T3b, generalized skin lesions (both photographs from same patient).

Considering the extension of skin disease, relapse rate was significantly higher among patients with multifocal disease (77%) compared with localized or solitary lesions (47% and 30%, respectively) ($P = .0001$). Accordingly, patients with multifocal lesions showed significantly shorter DFS (1.1 years) in comparison with patients with localized or solitary lesions (3.8 and 6.6 years, respectively) (Fig 2, *B*), and similar results were obtained when analyzing relapse rate and DFS in relationship to EORTC/ISCL clinical stages (Fig 2, *C*).

No significant differences were observed between patients treated initially with surgery or local radiotherapy in terms of relapse rate or DFS (Fig 2, *D*). However, patients treated with surgical excision as a single therapy showed a higher number of recurrences at the initial site (10 cases) compared with those treated with radiotherapy (3 cases) or surgery plus radiotherapy (2 cases). However, these differences did not reach statistical significance.

No differences in relapse rate or DFS were found according to sex, age, type and location of lesions, lactate dehydrogenase, and β -2 microglobulin levels, light chain restriction expression, or clonality.

In the majority of cases skin relapses were again well controlled with local therapies, such as local

radiotherapy or surgery. Intralesional rituximab was another second-line therapeutic approach used in 5 cases (1 achieving CR and 4 PR). IV rituximab was administered as monotherapy in 1 patient achieving CR or in combination with fludarabine (4 cases; 1 CR, 2 PR, and 1 stable disease) or chlorambucil (1 case; CR).

Outcome

Mean follow-up was 54 months (range 12-165). In all, 105 patients (77%) remained alive in CR and 26 patients (19%) had remaining disease. Six patients died during follow-up, only 1 of them because of lymphoma progression and the other 5 of unrelated causes. Overall survival at 5 and 10 years was 93%. Six of 137 patients (4%) developed extracutaneous disease (3 T1a; 1 T2a; 2 T3a). Affected sites included lymph nodes (4 patients), gastrointestinal tract (1 patient), bone marrow (1 patient), and lung (1 patient). In 3 of these 6 patients, extracutaneous involvement developed with simultaneous skin relapse and the other 3 cases had previous cutaneous relapses. Mean time until systemic disease was 24 months (range 5-44). These patients were treated with chemotherapy (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone) (1 case), IV rituximab (1 case), or combination treatments (1 case

Table 1. Clinical findings, initial therapy, and outcome in patients with primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

No.	137
Age at diagnosis, y, mean (range)	49 (20-87)
Sex	
Male	89 (65%)
Female	48 (35%)
Type of skin lesions at diagnosis*	
Tumors	115 (84%)
Plaques	36 (26%)
Papules	26 (19%)
Location of skin lesions*	
Head/neck	32 (23%)
Trunk	74 (54%)
Upper extremities	50 (36%)
Lower extremities	26 (19%)
Extension of skin lesions	
Solitary	70 (51%)
Localized	36 (26%)
Multifocal	31 (23%)
EORTC/ISCL stage	
T1 [T1a/T1b]	70 (51%) [62 (45%)/8 (6%)]
T2 [T2a/T2b/T2c]	40 (29%) [31 (23%)/7 (5%)/2 (1%)]
T3 [T3a/T3b]	27 (20%) [20 (15%)/7 (5%)]
Elevated serum lactate dehydrogenase	8/116 (7%)
Elevated serum β -2 microglobulin	5/118 (4%)
Initial therapy	
Surgery	60 (44%) [41 T1a; 3 T1b; 8 T2a; 2 T2b; 1 T2c; 3 T3a; 1 T3b]
Radiotherapy	51 (37%) [11 T1a; 3 T1b; 23 T2a; 3 T2b; 1 T2c; 8 T3a; 2 T3b]
Surgery + radiotherapy	7 (5%) [3 T1a; 2 T1b; 1 T2b; 1 T3a]
Other	17 (12%)
None	2 (2%)
Complete response after initial therapy	121 (88%)
Relapse rate	53/121 (44%)
≥ 2 Relapses	18/121 (15%)
Extracutaneous involvement	6 (4%)
Follow-up, mo, median (range)	54 (12-165)
Outcome	
Alive free of disease	105 (77%)
Alive with disease	26 (19%)
Died of lymphoma	1 (<1%)
Died, other cause	5 (4%)

EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; ISCL, International Society for Cutaneous Lymphomas.

*Subjects affected for type/location of lesions can be included in >1 group.

rituximab-cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone; 1 case R-chlorambucil; and 1 case R-fludarabine) achieving CR in all but 1 who died of lymphoma progression 37 months afterwards.

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the largest published series focusing exclusively on patients with PCMZBCL who were followed-up for a long period of time. In this work we specifically focused on the analysis of relapse rate and DFS. In addition we validated the new staging system proposal by EORTC/ISCL in a large population of patients.

As previously observed, our results showed that PCMZBCL affects middle-aged individuals with a male predominance.⁸⁻¹² Medical history demonstrated a significant number of previous neoplastic conditions, in particular Hodgkin disease.¹³ It is notable that such association has been described in patients with gastric MALT lymphoma and splenic marginal zone B-cell lymphoma.^{14,15} In 2 cases autoimmune hemolytic anemia developed during the evolution. Autoimmune disorders have been observed in patients with PCMZBCL including rheumatoid arthritis and hepatitis.¹⁶ Autoimmune hemolytic anemia has been seen in association with splenic marginal zone B-cell lymphoma, mycosis fungoides, and Sézary syndrome,^{17,18} however, as far as we know only 1 previous case of PCMZBCL and hemolytic anemia has been reported.¹⁹

Clinically, PCMZBCL presented frequently with tumoral lesions and infiltrated plaques. In contrast to primary cutaneous follicular center B-cell lymphomas, PCMZBCL has been said to predominantly affect the trunk and extremities.²⁰⁻²² Although this has also been true in our study, we point out that 32 patients (23%) presented with head and neck involvement, including scalp lesions similar to those typically associated to primary cutaneous follicular center B-cell lymphomas. These findings are in agreement with previous observations by Golling et al²³ reporting head and neck involvement as the second most frequent tumor localization in PCMZBCL.

In this study a single cutaneous lesion significantly was the most frequent clinical presentation in half of the cases. This is in agreement with previous data reported by Zinzani et al²⁴ but in contrast with other published series observing a predominance of multifocal versus localized or single lesions.^{16,20} In our opinion these discrepancies can be a result of different diagnostic criteria applied by different groups. We have been very careful to include light chain restriction analysis as a diagnostic tool in a majority of cases. Patients without evidence of

Table II. Univariate analysis of relapse incidence among 121 patients obtaining complete response after initial treatment

	Complete remission PCMZBCL, N (%)			<i>P</i> (log rank test)
	No relapse (N = 68)	Relapse (N = 53)	HR (95% CI)	
Sex				
Male	25 (36.8)	21 (39.6)	Ref	.8
Female	43 (63.2)	32 (60.4)	0.9 (0.5-1.6)	
Age, y				
<35	12 (17.7)	16 (30.2)	Ref	.3
35-55	32 (47.1)	26 (49.1)	0.62 (0.33-1.16)	
>55	24 (35.3)	11 (20.8)	0.68 (0.31-1.46)	
Type of lesions*				
Tumors	53 (77.9)	44 (83)	1.36 (0.66-2.80)	.7
Plaques	15 (22.1)	17 (32.1)	1.17 (0.66-2.10)	.6
Papules	13 (19.1)	10 (18.9)	0.95 (0.48-1.89)	.9
Location of lesions*				
Head and neck	8 (15.1)	20 (29.4)	0.61 (0.29-1.31)	.2
Chest	9 (13.2)	6 (11.3)	0.86 (0.37-2.00)	.7
Back	9 (13.2)	17 (32.1)	1.67 (0.93-2.99)	.08
Abdomen/genitals	6 (8.8)	2 (3.8)	0.44 (0.11-1.80)	.2
Buttocks/lower aspect of back	5 (7.4)	7 (13.2)	1.25 (0.56-2.81)	.6
Upper limb	17 (25)	23 (43.4)	1.83 (1.05-3.17)	.03
Lower limb	9 (17)	10 (14.7)	1.33 (0.65-2.73)	.4
Distribution of lesions				
Solitary	44 (64.7)	19 (35.9)	Ref	.0001
Localized	19 (27.9)	17 (32.1)	1.40 (0.72-2.74)	
Multifocal	5 (7.4)	17 (32.1)	3.90 (1.99-7.63)	
Stage				
1	44 (64.7)	19 (35.8)	Ref	.001
2	19 (27.9)	21 (39.6)	1.64 (0.88-3.08)	
3	5 (7.35)	13 (24.5)	3.60 (1.75-7.51)	
β -2				
Normal	51 (92.7)	47 (97.9)	Ref	.5
High	4 (7.3)	1 (2.1)	0.55 (0.08-4.01)	
Lactate dehydrogenase				
Normal	52 (94.5)	46 (95.8)		
High	3 (5.5)	2 (4.2)	1.19 (0.29-4.93)	.8
Treatment				
Surgery	33 (48.5)	25 (45.2)	Ref	
Radiotherapy	29 (42.6)	20 (37.7)	0.90 (0.49-1.63)	
Other	6 (8.8)	8 (15.1)	1.23 (0.55-2.73)	.8
Clonality				
Clonal	14 (53.8)	9 (47.4)	Ref	.7
No clonal	4 (15.4)	2 (10.5)	0.40 (0.81-1.93)	
Polyclonal	7 (26.9)	7 (36.8)	0.79 (0.28-2.20)	
Not ratable	1 (3.9)	1 (5.3)	0.85 (0.11-6.77)	
Light chain restriction				
Kappa	17 (39.5)	21 (51.2)	Ref	.7
Lambda	12 (27.9)	11 (26.8)	0.64 (0.28-1.47)	
Polyclonal	3 (7.00)	3 (7.3)	1.06 (0.30-3.74)	
No expression	11 (25.6)	6 (14.6)	0.85 (0.31-2.37)	

Statistically significant values set in italics.

CI, Confidence interval; HR, hazard ratio; PCMZBCL, primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma; Ref, reference.

*Subjects unaffected for type/location of the lesion is included in the reference group; subjects can be included in more than one group.

clonality were only included if incontrovertible histologic features and/or progressive evolution were found. We believe that since the introduction of light

chain restriction analysis as a routine investigation more single-lesion cases are now included in the PCMZBCL category and that this fact can be

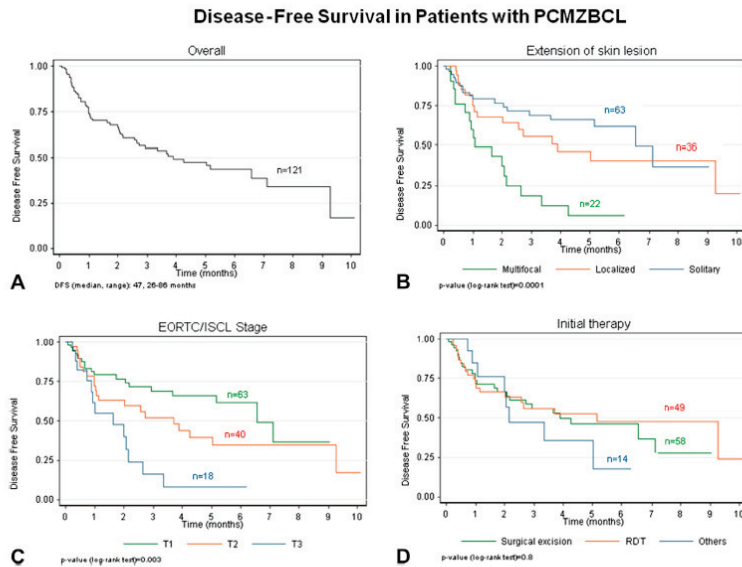


Fig 2. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma (PCMZBCL). Kaplan-Meier disease-free survival (DFS). **A**, DFS for all patients who achieved complete remission after initial treatment. **B**, Patients with multifocal lesions showed significantly shorter DFS than patients with localized or solitary lesions. **C**, Patients with T3 stage had significantly shorter DFS in comparison with patients with T1 or T2 stages. **D**, No significant differences in DFS were detected between patients treated initially with surgery or radiotherapy. *EORTC*, European Organization for Research and Treatment of Cancer; *ISCL*, International Society for Cutaneous Lymphomas.

important in assessing the correct approach in these patients.

Recently, a new staging system for non-mycosis fungoides cutaneous lymphoma has been proposed by EORTC/ISCL but few groups have applied it to PCMZBCL so far.^{4,16,25} We reclassified all patients to validate this new staging system in a large series of cases. A good correlation with previous methods was observed, however, 4 cases previously classified as multifocal disease were further reclassified into the T2 (localized involvement) stage confirming that minimal deviation can occur.

Our results confirm that radiotherapy and surgery are the most frequently used therapies in PCMZBCL.^{3,26} Moreover, surgical excision was the single most frequent initial therapy used in 60 (44%) of our patients, particularly in those with solitary lesions. Local radiotherapy was indicated mostly in those patients with localized involvement but several fields of radiotherapy were also used in some patients with multifocal disease. In a small number of patients surgery was complemented with extra radiotherapy over the excised area. In agreement with previous experience by other groups these

initial therapies lead to a CR in virtually all patients with single and localized disease and in a significant number of multifocal lesions.^{21,24,26} A variety of other initial treatments were used in some patients with extensive disease also achieving a number of CR, so considering the whole group, 88% of patients went into CR after any form of initial therapy used.

It is notable that the use of rituximab either IV or intralesionally did result mostly in PR in our patients. Although based on a small number of cases, these results are in contrast with recent data by Peñate et al²⁷ reporting CR in 74% of patients with primary cutaneous B-cell lymphoma after intralesional rituximab. In some patients with extensive disease we used IV rituximab in association to oral fludarabine. In our hands this combination had demonstrated an overall CR rate of 60% in extranodal marginal zone lymphomas. However, patients with extragastric locations showed significantly lower CR rates suggesting that cutaneous cases can be particularly resistant to this combination.²⁸ We believe that more experience is needed to define the precise role of rituximab in the treatment of PCMZBCL.

Our data confirmed that patients with PCMZBCL tend to relapse in a high proportion of cases.^{3,16,20,21,24} Almost half of the patients going into CR after first treatment had a cutaneous relapse with 15% having multiple skin relapses up to 13 years after initial remission. As far as DFS is concerned, patients obtaining an initial CR had a median DFS of 47 months. The 5- and 10-year DFS was 46% and 17%, respectively, demonstrating the potential for very delayed relapses in such patients.

Previous data suggested that patients with localized or multifocal disease have a shorter DFS than patients with single lesions.²⁴ In contrast, our results demonstrated that only those patients with multifocal or T3 disease have significantly higher relapse rate and shorter DFS whereas patients with solitary or localized lesions or T1 to T2 disease showed the same long-term risk of recurrence.

Our study showed no differences in relapse rate and long-term DFS between patients initially treated with surgery or radiotherapy. However, although not statistically significant, a higher incidence of recurrences at initial site was seen in patients treated with surgical excision only. These data are in agreement with previous results by Senff et al²⁶ supporting additional radiotherapy in some of these single-lesion cases. Further studies focusing on the use of wider surgical margins are needed.

Extracutaneous dissemination was a rare event in our series. All patients progressing to extracutaneous disease had simultaneous or previous skin relapses. Mean time to systemic spread was 2 years but we note that 1 patient developed lung involvement 44 months after the initial diagnosis. Previous observations suggested that only those patients with stages higher than 2b were at risk of extracutaneous involvement, but our results showed that even patients in T1 initial stage can develop systemic disease.^{16,29}

In summary, our DFS analysis clearly supports long-term follow-up in patients with PCMZBCL. Only those patients with disseminated skin lesions have significantly higher incidence of cutaneous relapse and shorter DFS suggesting the need for further investigation in the use of systemic therapies in such patients.

REFERENCES

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
3. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-9.
4. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al; ISCL and the EORTC. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:479-84.
5. Olsen E, Whittaker S, Kim Y, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598-607.
6. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:157-81.
7. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother* 1966;34:163-70.
8. Grønbaek K, Møller PH, Nedergaard T, Thomsen K, Baadsgaard O, Hou Jensen K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. *Br J Dermatol* 2000;142:913-23.
9. Yang B, Tubbs RR, Finn W, Carlson A, Pettay J, Hsi ED. Clinicopathologic reassessment of primary cutaneous B-cell lymphomas with immunophenotypic and molecular genetic characterization. *Am J Surg Pathol* 2000;24:694-702.
10. Servitje O, Gallardo F, Estrach T, Pujol RM, Blanco A, Fernández-Sevilla A, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a clinical, histopathological, immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases. *Br J Dermatol* 2002;147:1147-58.
11. Bathelieer E, Thomas L, Balme B, Coiffier B, Berger F, Ffrench M, et al. Marginal zone B-cell lymphoma affecting the skin: histological and phenotypic study of 49 cases. *Ann Dermatol Venerol* 2008;135:748-52.
12. Bessell EM, Humber CE, O'Connor S, English JS, Perkins W, Dickinson PD, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma in Nottinghamshire UK: prognosis of subtypes defined in the WHO-EORTC classification. *Br J Dermatol* 2012;167:1118-23.
13. Servitje O, Martí RM, Estrach T, Palou J, Gallardo F, Limón A, et al. Occurrence of Hodgkin's disease and cutaneous B-cell lymphoma in the same patient: a report of two cases. *Eur J Dermatol* 2000;10:43-6.
14. Oka K, Nagayama R, Yonekawa N, Nihei T, Sando N, Yatabe Y, et al. Concurrent gastric MALT and Hodgkin lymphoma: a case report. *Int J Surg Pathol* 2012;20:201-4.
15. Zettl A, Rüdiger T, Marx A, Müller-Hermelink HK, Ott G. Composite marginal zone B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological study of 12 cases. *Histopathology* 2005;46:217-28.
16. Gerami P, Wickless SC, Rosen S, Kuzel TM, Ciurea A, Havey J, et al. Applying the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome in primary cutaneous marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:245-54.
17. de Misa RF, Megido M. Autoimmune hemolytic anemia and cutaneous T-cell lymphoma: review of the literature. *Acta Haematol* 1993;89:168.

18. Knox JP, Massa MC, Gradini R, Fu TS, Stiff P, Welykyj SE. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with mycosis fungoides. *Cutis* 1990;45:52-6.
19. Velázquez D, de Pablo P, García D, Ramírez JR. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: an atypical case. *Dermatol Online J* 2010;16:5.
20. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Heule F, van Voorst Vader PC, Sanders CJ, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol* 2005;141:1139-45.
21. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokk WA, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007;25:1581-7.
22. Takino H, Li C, Hu S, Kuo TT, Geissinger E, Muller-Hermelink HK, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathological study of cases from Asia, Germany, and the United States. *Mod Pathol* 2008;21:1517-26.
23. Gollig P, Cozzio A, Dummer R, French L, Kempf W. Primary cutaneous B-cell lymphomas—clinicopathological, prognostic and therapeutic characterization of 54 cases according to the WHO-EORTC classification and the ISCL/EORTC TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1094-103.
24. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Baliva G, Rupoli S, et al; Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. Prognostic factors in primary cutaneous B cell lymphoma: the Italian study group for cutaneous lymphomas. *J Clin Oncol* 2006;24:1376-82.
25. Senff NJ, Willemze R. The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used by the Dutch cutaneous lymphoma group. *Br J Dermatol* 2007;157:1205-11.
26. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R; Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol* 2007;143:1520-6.
27. Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez LI, Santiago F, Rosales B, Servitje O, et al. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicenter study; the Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol* 2012;167:174-9.
28. Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, Canales MA, Gallardo F, Servitje O, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. *Cancer* 2009;115:5210-7.
29. Gerami P, Wickless SC, Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Guitart J. Cutaneous involvement with marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:142-5.

Trabajo 3

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type and secondary cutaneous involvement by testicular B-cell lymphoma share identical clinicopathological and immunophenotypical features

Cristina Muniesa, MD,^a Ramon M. Pujol, MD,^b M. Teresa Estrach, MD,^c Fernando Gallardo, MD,^b M. Pilar García-Muret, MD,^d Josefina Climent, MD,^e Antonio Salar, MD,^f and Octavio Servitje, MD^g
Barcelona, Spain

Journal of the American Academy of Dermatology 2012;66(4):650-4

Impact Factor: 4.9

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL TRABAJO 3:

INTRODUCCIÓN: El LCPCBDCG tipo piernas presenta un curso agresivo. La afectación extracutánea ocurre hasta en el 50% de los casos. Es frecuente que lo haga en los ganglios y en el SNC pero también puede diseminarse a los testículos. Por otro lado, el linfoma B testicular puede desarrollar afectación cutánea secundaria en forma de nódulos o tumores en las piernas con histología e inmunofenotipo similares al LCPCBDCG tipo piernas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se seleccionaron tres casos del registro de la "Red Temática de Linfomas Cutáneos", dos de ellos con clínica, histología e inmunofenotipo característicos del linfoma de célula B tipo de las piernas y que de forma simultánea se presentaron junto a un linfoma testicular de células B. Asimismo, se reporta un caso de LCPCBDCG tipo piernas con afectación testicular secundaria por el linfoma.

RESULTADOS: Los 3 casos presentaban tumores localizados en las piernas. Histológicamente, en todos los casos se observó un infiltrado difuso no epidermotropo constituido por células grandes tipo inmunoblastos y centroblastos. El inmunofenotipo fue positivo para los marcadores de célula B activada: bcl-2, MUM-1 y FOX-P1. El virus Epstein Barr y el marcador

CD30 resultaron negativos. En todos los casos la infiltración testicular presentaba la misma histopatología y el mismo inmunofenotipo que la observada en las lesiones cutáneas.

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type and secondary cutaneous involvement by testicular B-cell lymphoma share identical clinicopathological and immunophenotypical features

Cristina Muniesa, MD,^a Ramon M. Pujol, MD,^b M. Teresa Estrach, MD,^c Fernando Gallardo, MD,^b M. Pilar García-Muret, MD,^d Josefina Climent, MD,^e Antonio Salar, MD,^f and Octavio Servitje, MD^g
Barcelona, Spain

Background: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (PCDLBCL), leg type can eventually disseminate to extracutaneous sites including testes. In addition, patients with testicular lymphoma can develop specific skin involvement.

Objective: We sought to describe similarities between PCDLBCL, leg type and testicular B-cell lymphoma affecting the skin.

Methods: We report two cases with typical clinicopathological and immunophenotypical features of leg type lymphoma occurring simultaneously with a testicular B-cell lymphoma. We also report an additional case of PCDLBCL, leg type with secondary testicular involvement.

Results: All cases presented with typical red tumors exclusively located on the legs. Histologically, all cases showed a diffuse nonepidermotropic infiltrate composed of large blastic cells mainly centroblastic type. Phenotype showed strong positivity for Bcl-2, MUM-1, and FOXP1. Epstein-Barr virus stains and CD30 were negative in the 3 cases. In all cases the testicular infiltration showed the same pathological and phenotypical changes to those observed in the skin.

Limitations: This was a retrospective case series study.

Conclusion: Skin involvement by testicular B-cell lymphomas and PCDLBCL, leg type are indistinguishable on the basis of pathologic and immunophenotypical features, therefore specific investigation and clinic correlation are needed. (J Am Acad Dermatol 2012;66:650-4.)

Key words: extracutaneous involvement; extracutaneous spread; primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg type; secondary cutaneous involvement; testicular involvement; testicular lymphoma.

The concept of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (PCDLBCL), leg type was introduced to designate a specific subtype of primary cutaneous B-cell lymphoma with characteristic clinicopathological, immunohistochemical, and evolutive features.¹ This entity is usually manifested by red or bluish-red tumors or

Abbreviations used:

CNS:	central nervous system
CT:	computed tomography
EBV:	Epstein-Barr virus
PCDLBCL:	primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma

From the Department of Dermatology, Hospital de Viladecans^a; Departments of Dermatology^b and Hematology,^f Hospital del Mar, Institut Municipal Assistència Sanitària (IMAS); Department of Dermatology, Hospital Clínic, Institut Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Department of Dermatology, Hospital de Sant Pau^d; and Departments of Dermatology^g and Pathology,^e Hospital Universitari de Bellvitge, Institut Investigació Biomèdiques Bellvitge (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat.

Funding sources: None.

Conflicts of interest: None declared.

Reprint requests: Octavio Servitje, MD, Department of Dermatology, Hospital Universitari de Bellvitge, C/Feixa Llarga s/n, L' Hospitalet de Llobregat, 08907-Barcelona, Spain. E-mail: oservitje@bellvitge.hospital.cat.

Published online August 4, 2011.

0190-9622/\$36.00

© 2011 by the American Academy of Dermatology, Inc.

doi:10.1016/j.jaad.2011.03.031

violaceous plaques or nodules often (but not exclusively) arising on one or both legs.¹⁻³ Histologically, a diffuse, monomorphous dermal or subcutaneous infiltration by a proliferation of large B cells, predominantly centroblasts and immunoblasts, with scattering centrocytes is observed. In addition to B-cell markers (CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺), the neoplastic cells show a strong Bcl-2, MUM-1, and FOXP1 antigen expression.⁴ PCDLBCL, leg type is an aggressive lymphoma with intermediate prognosis with an estimated 5-year survival ranging from 41% to 71%.^{5,6} Skin relapses and extracutaneous involvement are not uncommon in PCDLBCL, leg type. Involvement of lymph nodes and central nervous system (CNS) have been the most frequently reported extracutaneous sites.⁵ The characteristic clinical, histopathological, and immunophenotypical features of PCDLBCL, leg type usually enable the diagnosis.

We herein report two cases (cases 1 and 2) with the typical clinicopathological and phenotypical features of leg type lymphomas occurring simultaneously with a testicular B-cell lymphoma. We also report an additional case (case 3) of PCDLBCL, leg type with secondary testicular involvement. We wanted to point out that skin involvement by testicular B-cell lymphomas and PCDLBCL, leg type are indistinguishable on the basis of pathologic and phenotypic features, therefore specific investigation and clinic correlation are needed.

CASE REPORTS

Case 1

A 77-year-old man was admitted to the hospital with cutaneous erythematous tumors on the left leg (Fig 1, A). No clinical or radiologic signs of extracutaneous involvement were detected at that time. Histologic examination of the skin biopsy specimen showed dense lymphocytic infiltrate of centroblasts (large cells with round or oval nuclei and several small nucleoli) and immunoblasts. An immunohistochemical analysis identified the tumor as a CD20⁺, and a combined expression of MUM-1, Bcl-2 and Bcl-6, and FOXP1 was observed. CD30 and Epstein-Barr virus (EBV) stains including Epstein Barr encoded RNA (EBER) and latent membrane protein (LMP-1) showed negative results. A diagnosis of PCDLBCL, leg type was initially established.

Simultaneously, the patient reported a significant increase in the size of the right testis. An ultrasound examination showed a nodular lesion, 6 cm in diameter involving the right testis. In addition, a smaller nodule, 1.7 cm in diameter was also detected in the left testis. A bilateral orchidectomy was performed. Histopathological and immunophenotypical features

showed similar changes to that of the skin lymphoma. Polychemotherapy (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone) was prescribed and a complete response of skin and testicular lesions was achieved. The patient died 17 months later because of myocardial infarction while in clinical remission.

Case 2

A 76-year-old man presented with a 2-month history of multiple, deeply infiltrated, violaceous cutaneous tumors developing on the upper aspect of his right leg. A skin

biopsy was performed. Histopathological examination disclosed a dense diffuse infiltrate of large atypical lymphoid cells involving the entire dermis and subcutaneous fat. Tumoral cells corresponded to large, noncleaved centroblasts and immunoblasts. Immunohistochemical stains revealed that large atypical lymphocytes were positive for CD20, Bcl-2, MUM-1, and FOXP1, and negative for CD10 and Bcl-6. Both CD30 and EBV stains revealed negative findings. Of the neoplastic cells, 90% were positive for Ki-67 antigen. A thoracic and abdominal computed tomography (CT) scan showed no evidence of enlarged lymph nodes or extracutaneous involvement. However, a detailed physical examination identified a palpable mass on the left testis. An orchidectomy was performed and the diagnosis of B-cell diffuse large cell lymphoma with similar histopathological and phenotypical findings to that of the skin lymphoma was demonstrated. The patient was treated with 6 cycles of chemotherapy (cyclophosphamide, liposomal doxorubicin, vincristine, and prednisone) and rituximab, local radiotherapy to the contralateral testes, and prophylactic intrathecal chemotherapy achieving a complete clinical remission. After 12-month follow-up, the patient remained free of relapse.

Case 3

A 65-year-old patient was referred to our department with a 5-month history of skin lesions affecting

CAPSULE SUMMARY

- Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type can disseminate to extracutaneous sites including testes.
- We show that skin involvement by testicular B-cell lymphoma and primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type share identical histopathological and immunophenotypical features.
- Male patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type should be specifically investigated to rule out testicular involvement.



Fig 1. A, Secondary skin involvement in large B-cell testicular lymphoma (case 1). **B,** Skin lesions in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type with secondary testicular involvement (case 3). Note strikingly similar clinical features in both patients.

the left leg. Medical history was unremarkable. Physical examination disclosed several small nodules and a large tumor localized on the front aspect of the left leg (Fig 1, *B*). No regional enlarged lymph nodes were present. The rest of the physical examination revealed unremarkable findings. A thoracic and abdominal CT scan and bone-marrow biopsy specimen were negative for systemic lymphoma. A skin biopsy specimen showed a dense and diffuse atypical lymphocytic infiltrate throughout the dermis composed of large centroblasts and immunoblasts (Fig 2). The immunohistochemical analysis revealed clear positivity for CD20, Bcl-2, MUM-1, and FOXP1. CD-10, Bcl-6, and CD30 were negative. EBV including EBER and LMP-1 were also negative. More than 75% of large cells were strongly positive for Ki-67. A diagnosis of PCDLBCL, leg type was established and the patient was treated with 6 courses of polychemotherapy (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone) achieving a complete clinical response. Six months later, a skin relapse with new lesions developing on the same initial sites was detected. In addition, on clinical examination, deep hard infiltration of the right testis was identified. A new CT scan examination revealed no other extracutaneous sites of involvement. An orchidectomy was performed demonstrating testicular involvement by large B-cell lymphoma with identical phenotypical markers to those observed in the initial skin lesions (Fig 3). The patient was treated with a new course of chemotherapy [etoposide, methylprednisolone, citarabine, cisplatin (ESHAP)-ifosfamide, mitoxantrone, etoposide (MINE)] and local radiotherapy, followed by autologous stem-cell transplantation obtaining a

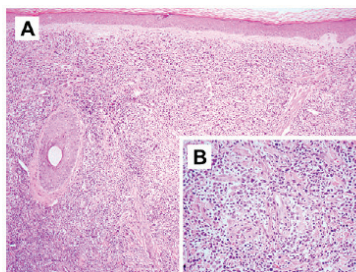


Fig 2. A, Skin biopsy specimen showing dense and diffuse atypical lymphocytic infiltrate throughout dermis. **B,** Neoplastic cells correspond to large, noncleaved centroblasts and immunoblasts. (**A** and **B,** Hematoxylin-eosin stain; original magnifications: **A**, $\times 100$; **B**, $\times 400$.)

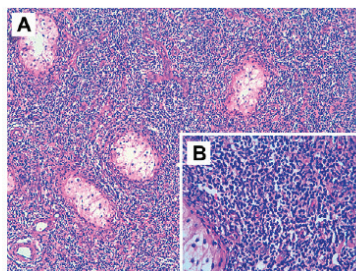


Fig 3. A, Orchidectomy was performed demonstrating diffuse lymphomatous testicular infiltration. **B,** Infiltrate was composed of centroblasts and immunoblasts, showing histopathological findings similar to initial skin lesions. (**A** and **B,** Hematoxylin-eosin stain; original magnifications: **A**, $\times 100$; **B**, $\times 400$.)

complete remission. Three months later, however, a new relapse occurred in the previously affected cutaneous site of the legs and the patient received rituximab intravenously for 6 consecutive cycles achieving a complete response again. Finally, the patient presented another skin relapse that did not respond well to the combination of chlorambucil and local radiotherapy and the patient died 32 months after diagnosis.

DISCUSSION

Primary testicular lymphoma is a rare neoplasm accounting for approximately 9% of testicular malignant tumors.⁷ It is usually observed in elderly patients as a unilateral painless scrotal swelling, sometimes with a significant increase in the size of one or both testes or hydrocele.⁸ Histopathologically, a diffuse

large B-cell lymphoma is the most common subtype of primary testicular lymphoma, although more aggressive subtypes, such as Burkitt lymphoma, are more prevalent in cases of secondary lymphomatous testicular involvement.⁷ Primary testicular lymphoma tends to metastasize to extranodal sites, including the skin, CNS, Waldeyer ring, contralateral testis, and lung.^{9,10} Orchiectomy followed by doxorubicin-containing chemotherapy regimen or rituximab-cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone combination; CNS prophylaxis with intrathecal chemotherapy; and prophylactic irradiation of the contralateral testis is the recommended first-line treatment for patients with testicular lymphoma.¹¹ In one of our cases this approach was the therapy of choice and the patient is still alive with no signs of recurrence so far.

PCDLBCL, leg type is one of the main types of primary cutaneous B-cell lymphoma.¹ This entity mainly affects elderly patients and has been seen to be more prevalent among women. From the clinical point of view it is usually manifested by nodular lesions often (but not exclusively) developing on one or both legs. Histologically, a diffuse, monomorphic dermal or subcutaneous infiltration by atypical large B cells, expressing B-cell markers (CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺) and Bcl-2, MUM-1, and FOXP1 antigens is observed.^{3,4} The main differential diagnosis should be established with the primary cutaneous follicular center lymphoma, diffuse type, and EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. The first entity can disclose similar histopathological changes although immunophenotype is clearly different from that of PCDLBCL, leg type normally showing Bcl-6 positivity but Bcl-2 and MUM-1 negativity. The EBV positive B-cell lymphoma of the elderly is a recently described entity characterized by large and diffuse infiltration of transformed B cells. By definition the neoplastic cells should express EBV markers and are normally CD30⁺. In a large series of PCDLBCL, leg type, the development of extracutaneous involvement was noted in 43% of patients.⁵ The more frequent extracutaneous sites were regional lymph nodes and CNS. In our series (unpublished data), we have observed extracutaneous spread in 52% of patients and lymph node involvement was detected in 30% of cases. We have also detected one patient presenting specific lymphomatous testicular involvement. To our knowledge, testicular involvement in PCDLBCL, leg type has only been reported in one single case in the literature.⁵

Primary testicular lymphoma and PCDLBCL, leg type share a similar histopathological and immunophenotypic profile and a tendency to spread to

the skin and testes, respectively.^{9,12} In our two first cases, both patients came to the hospital because of the skin lesions on their legs. Since routine thoracic and abdominal CT scan and bone-marrow biopsy specimen showed negative results a diagnosis of PCDLBCL, leg type was initially established. However, the simultaneous identification of a testicular lesion lead us to consider both cases as primary testicular lymphomas with secondary cutaneous involvement.

Because testicular exploration is usually not performed as a routine staging procedure in patients with PCDLBCL, leg type, subclinical testicular involvement may be overlooked by patients and physicians leading to an erroneous diagnosis of a primary cutaneous lymphoma. For the above-mentioned reasons it seems reasonable to recommend a routine clinical and/or ultrasound testicular survey in all male patients when the diagnosis of PCDLBCL, leg type is suspected.

In conclusion, PCDLBCL, leg type and skin infiltration by testicular B-cell lymphoma share identical clinical, histopathological, and immunophenotypic features. An increased awareness regarding this particular situation would seem to be important to establish a correct diagnosis and to avoid erroneous therapeutic approaches.

REFERENCES

1. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;523-31.
2. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-9.
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
4. Espinet B, Garcia-Herrera A, Gallardo F, Baró C, Salgado R, Servitje O, et al. FOXP1 molecular cytogenetics and protein expression analyses in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg-type. *Histol Histopathol* 2011;26:213-21.
5. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007;143:144-50.
6. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokk WA, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007;25:1581-7.
7. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, Norrby K, Sender Baum M, Ekman T. Testicular lymphoma—a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004;43:758-65.

8. Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano L, Valagussa P, Giardini R, Rampinelli I, et al. Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* 1999;17:2854-8.
9. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the international extranodal lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2003;21:20-7.
10. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, Januszczewicz EH, Wirth A, Prince HM. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 2001;2:109-15.
11. Park BB, Kim JG, Sohn SK, Kang HJ, Lee SS, Eom HS, et al. Consideration of aggressive therapeutic strategies for primary testicular lymphoma. *Am J Hematol* 2007;82:840-5.
12. Langar S, Sharma PK, Bhardwaj M, Kar HK. Cutaneous relapse of primary testicular non-Hodgkin lymphoma-the first sign of disease dissemination. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:576-8.

DISCUSIÓN

1. Epidemiología de los LCP

La incidencia global de los LCP se estima en 10 casos por millón de habitantes y año²⁷.

En Cataluña sólo se disponen de registros de cáncer poblacional en las poblaciones de Girona y Tarragona. Solo los casos de Girona han sido publicados. La incidencia en la serie de Girona fue de 14 casos por millón de habitantes y año.

Nuestra incidencia poblacional extrapolada de los datos del registro aproximada fue de 19 casos por millón de habitantes y año. Creemos que esta tasa de incidencia más elevada en nuestra área se debe a que los 4 hospitales incluidos en el registro, como centros universitarios de referencia, reciben más casos de LCP de otros territorios diferentes a las poblaciones asignadas a cada centro.

En la siguiente tabla se comparan los resultados de los casos de LCP de nuestro registro con las principales series publicadas en la literatura^{2,15,27,31-33,38}.

Tabla 14. Distribución de los subtipos de LCP en las principales series publicadas en la literatura.

TIPO DE LINFOMA	Nuestro Registro		Netherlands + Austria ²		Austria ³¹		Alemania ²⁷		Francia ³²		Zurich ³³		U.S.A ¹⁵		Japón ³⁸	
	%		%		%		%		%		%		%		%	
LCPCT	77		77		74		85		76		72		71		86	
Micosis fungoide	49		44		ND		62		43		43		38		43	
MF folliculotropa	5		4		ND		2		7		6		ND		ND	
Síndrome de Sézary	7		3		ND		2		8		11		<1		2	
Síndromes linfoproliferativos CD30+	15		20		ND		14		11		13		10		12	
Papulosis linfomatoide	10		12		ND		7		7		5		ND		4	
Linfoma anaplásico CD30+	5		8		ND		7		4		8		ND		8	
Linfoma T subcutáneo paniculitis-like	<1		1		ND		<1%		1		ND		<1		2	
Linfoma de células T/NK	2		<1		ND		<1%		0		<1		<1		2	
Linfoma CD4+ pleomórfico de cell peq/med	ND		2		ND		5		3		3		ND		1	
Linfoma gamma-delta	ND		<1		ND		ND		<1		ND		ND		<1	
Linfoma epidermotropo agresivo CD8+	ND		<1		ND		ND		<1		ND		ND		<1	
Linfoma cutáneo periférico, inespecificado	4		2		ND		7		1		2		21		6	
Leucemia linfoma de células T del adulto	<1		ND		ND		ND		ND		ND		<1		17	
LPCPB	23		23		26		15		24		28		29		13	
Linfoma de la zona marginal	13		7		ND		4		5		14		7		4	
Linfoma centrofollicular	6		11		ND		7		18		8		9		2	
Linfoma de células grandes, tipo de las piernas	4		4		ND		<2		1		4		3		6	
Otros	ND		1		ND		2		<1		2		10		1	

ND: No hay Dato. ² Willenze y cols Blood 2005; ³¹ Cerroni y cols Blood 2002; ²⁷ Assaf y cols JDDG 2007; ³² Bagot y cols BJD 2006; ³³ Dummer y cols BJD 2011; ¹⁵ Bradford y cols Blood 2009; ³⁸ Hamada y cols 2014.

En general, la distribución de los subtipos de LCP de nuestro registro fue similar a la de las series europeas, de Estados Unidos y de Japón^{2,15,27,31-33,38}. En todas las series, los LCPCT constituyeron los linfomas más frecuentes (71-77%). Además los países asiáticos como Japón todavía presentaban un predominio más marcado (>80%) de los linfomas de células T sobre los linfomas de células B (<20%), que en Estados Unidos y en las series europeas (a excepción de la serie alemana que tiene un 85% de LCPCT). En nuestro registro los LCPCT supusieron el 77% del total de los linfomas, la misma incidencia que en los 1875 casos de Holanda y Austria revisados en el artículo de clasificación de Willenze en la revista Blood en 2005. Como en todas las series, la MF fue el subtipo más frecuente. Casi la mitad de todos los linfomas de nuestra serie (49%) fueron MF. Los síndromes de Sézary representaron un 7%, similar a las otras series, a excepción de Estados Unidos donde tenían muy poca incidencia (<1%). Del mismo modo que en las otras series, los síndromes linfoproliferativos CD30+ fueron el segundo grupo en frecuencia (15% del total), menos en la serie de Estados Unidos donde el segundo grupo en frecuencia después de las MF fueron los linfomas T periféricos (con un 21% del total de linfomas) y en la revisión del registro de LCP de Japón donde fueron las LLTA (17%). El resto de los subtipos de LCPCT fueron poco frecuentes (<5%), como ocurría en la mayoría de series.

Respecto a los linfomas de células T/NK, asociados al virus EB, en todas las series europeas y americanas suponían menos del 1% de los linfomas. En la serie de Japón publicada por Fujita y cols en 2011 reportaron una incidencia del 4%³⁵ y en la serie de Corea, 16 casos (un 17%) de los 96 LCP revisados, fueron linfomas de células T/NK³⁷. Señalar que en nuestra serie se incluyeron 12 casos de linfomas de células T/NK, lo cual supone un 2% del total de linfomas.

En cuanto a las LLTA, asociado al virus HTLV-1, la mayoría de las series europeas no disponen de datos y la serie de Estados Unidos sólo incluyó dos casos de los 3884 publicados (<1%) por Bradford y cols en 2009¹⁵. En cambio, en la serie japonesa de Fujita y cols en 2011³⁵ se recopilaron 13 casos de 130 casos revisados (10%) y cabe señalar la serie de los 1733 casos de LCP de Hamada y cols (año 2014)³⁸ en Japón, de los cuales 290 (17%) correspondieron a LLTA. En otro artículo publicado por Bittencourt y cols en el año 2013, se revisaron 84 pacientes con LCP en Brasil y se informaron 19 casos de LLTA (22%)⁷⁸. En nuestro registro se incluyeron 5 casos de LLTA. Cuatro de ellos provenían del área de L'Hospitalet de Llobregat donde existe afincada un elevado número de población Sudamericana. Posiblemente las corrientes migratorias de los últimos años procedentes de áreas endémicas de estos virus, harán variar la incidencia de estos subtipos.

Respecto a los LCPCB, tuvimos en nuestra serie una incidencia del 23%, similar a la mayoría de las series. La incidencia más elevada de los linfomas B fue reportada en la serie de Estados Unidos (29%) y resultaron ser menos frecuentes en Japón (13%) y Alemania (15%). Destacar que en la mayor parte de las series, los LCPCBCF constituyeron el subtipo más frecuente de LCPCB, siendo más frecuente que los LCPCBZM. Por el contrario, nosotros y del mismo modo que ocurría en la serie Suiza, los LCPCBZM fueron el subtipo más frecuente y de hecho supusieron más de la mitad de todos nuestros LCPCB (55%). Posiblemente estas diferencias sean debidas a diferentes criterios histopatológicos de clasificación. En cambio, en Japón el subtipo más frecuente de LCPCB fue el de los LCPCBDCG tipo piernas.

Noventa y nueve pacientes (12%) de nuestro registro fallecieron a consecuencia del linfoma. La mayoría correspondieron a LCPCT (principalmente a MF avanzadas y síndromes de Sézary) y de los LCPCB la mayoría fueron LCPCBDCG.

2. El foliculotropismo como factor pronóstico en la MF

2.1-Evaluar el papel del foliculotropismo como factor pronóstico en nuestra serie de casos de MF foliculotropa

El foliculotropismo es un concepto histológico que consiste en la infiltración del epitelio folicular y/o alrededor del folículo piloso por parte de linfocitos de pequeño o mediano tamaño. El valor pronóstico de la presencia de foliculotropismo en los pacientes con MF, continúa siendo un tema controvertido. En el primer trabajo estudiamos el comportamiento de la MF foliculotropa para intentar dilucidar el papel del foliculotropismo como factor pronóstico a partir de esta entidad.

La MF foliculotropa es una forma infrecuente de LCPCT que representa menos del 10% de los pacientes con MF^{16,79}. Aunque se ha descrito un ligero predominio del sexo masculino, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre sexos. La edad de presentación parece ser similar a las formas clásicas de MF. Aunque los signos clínicos pueden ser muy diversos, estamos de acuerdo con lo indicado por estudios previos, en cuanto a que puede sugerirse una MF foliculotropa en función solamente de las características clínicas. A diferencia de la MF convencional, los pacientes con MF foliculotropa tienden a presentar lesiones localizadas en la cabeza y el cuello, que tienen como características más frecuentes las placas infiltradas con aspecto de origen folicular y tumefacto, y la alopecia^{50,80}. Otro signo clínico frecuente es la combinación de lesiones quísticas pequeñas y lesiones de tipo comedón, que afectan principalmente a la región facial, las orejas y el tronco. Esta forma de presentación se ha identificado ya en estudios previos y se ha considerado muy específica de lo que anteriormente se denominaba “MF pilotrópica”⁸¹⁻⁸⁹. En nuestra experiencia, este patrón clínico acnéiforme se asocia a menudo a zonas amplias de alopecia⁸⁷. Otras manifestaciones de la MF foliculotropa son la presencia ocasional de lesiones peculiares como los nódulos con excoriación, las alteraciones xantomatosas o las pústulas, que se observan de manera muy infrecuente en las formas de MF convencionales.



Figura 7. Lesiones cutáneas de la MF foliculotropa: a. Placa eritematosa en la mejilla, la región periocular y el lado derecho de la frente con infiltración y alopecia de la ceja derecha; b. Placa infiltrada con disminución de la población pilosa de la ceja izquierda; c. Quistes en el lóbulo de la oreja y la región infraauricular; d. Hiperqueratosis folicular en el tronco; e. Lesiones noduloquisticas y comedones en la región glútea; f. Espinulismo y placas de alopecia en el antebrazo; g. Placas infiltradas y tumores en el lado izquierdo del cuello. Véase también la zona alopecia temporo-occipital del cuero cabelludo del paciente.

La extensión de las lesiones puede ser muy diversa. Se observaron lesiones solitarias en una minoría de pacientes, pero es más frecuente que haya lesiones más extensas (que afecten a >10% de la superficie corporal). En raros casos, puede desarrollarse una eritrodermia difusa como manifestación clínica de la MF foliculotropa^{49,90}.

El prurito intenso parece ser una manifestación clínica bastante común en la MF foliculotropa. En estos pacientes, varios enfoques terapéuticos no han logrado controlar este síntoma clínico. Algunos de estos pacientes desarrollan pápulas excoriadas con formación de costras y erosiones, que causan lesiones de tipo prurigo nodular⁵⁰.

Histológicamente, la presencia de un infiltrado perifolicular e intrafolicular denso por parte de linfocitos de tamaño pequeño y mediano es un dato característico^{79,91}. Tal como han descrito

ya otros autores, no es frecuente observar microabscesos de Pautrier en la MF foliculotropa. Se ha observado también un cierto grado de epidermotropismo que puede afectar a la epidermis interfolicular⁹²⁻⁹⁵.

Del mismo modo que ocurre con la sintomatología, la histología puede ser diversa y adoptar varios patrones. Gerami y cols en el año 2008 revisaron 53 casos de MF foliculotropa y propusieron 5 patrones histológicos⁵¹. Se incluyeron el patrón clásico descrito de foliculotropismo con o sin mucinosis folicular, un patrón de folliculitis-like eosinofílica, el patrón quístico con linfocitos atípicos dentro del epitelio de los quistes foliculares, otro patrón en el cual la MF foliculotropa presentaba una hiperplasia epitelial con inducción basaloides de la epidermis, y finalmente el patrón granulomatoso con linfocitos atípicos y células multinucleadas alrededor del área de ruptura del epitelio folicular.

En cuanto a la presencia o no de degeneración mucinosa del epitelio folicular, han existido discrepancias. Inicialmente se consideraba siempre como una característica muy típica y definitoria de la denominada “mucinosis folicular asociada a MF”⁹⁶⁻¹⁰¹. Sin embargo, como se ha indicado antes, la mucinosis folicular en la MF foliculotropa no es una característica constante^{51,101-104}. A aquellos casos de MF foliculotropa sin mucinosis folicular, algunos autores les asignaban el término de “MF pilotrópica”. Estudios recientes, demuestran que no existen diferencias clínicas ni evolutivas entre los casos de MF foliculotropa con o sin mucinosis folicular, de tal manera que algunos autores han propuesto que el concepto de MF folicular o MF foliculotropa debe aplicarse a todos los casos de MF que muestran un infiltrado linfomatoso perifolicular e intrafolicular prominente, con independencia de la presencia de mucinosis folicular⁵⁰. En nuestra serie, en el 40% de los casos, tras el examen de los cortes histológicos no pudo identificarse una mucinosis folicular. Observamos que la mayoría de los casos que presentaban mucinosis folicular se manifestaban clínicamente por placas infiltradas, tumores o nódulos. En cambio, en los casos con un predominio de lesiones de tipo comedón y lesiones quísticas, no se observaron prácticamente signos de mucinosis folicular.

Respecto al pronóstico de la MF foliculotropa, tradicionalmente, la presencia de foliculotropismo en los LCPCT se ha relacionado con una peor evolución del linfoma⁵⁰. En la mayor parte de los estudios, el foliculotropismo se ha asociado a una disminución de la supervivencia y a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad⁴⁰. En la mayoría de las series publicadas, la MF foliculotropa tiene un peor pronóstico que los pacientes con formas de MF clásica.

En otros estudios, se concluye que MF foliculotropa es una variante más agresiva que la MF clásica en estadios iniciales, pero que no hay evidencia de un peor pronóstico para estos pacientes en estadios tumorales o en enfermedad más avanzada⁵¹.

Recientemente, se ha propuesto un nuevo índice pronóstico internacional para los LCP (el CLIPI) y probablemente sea en base a estos resultados, por los que se ha incluido el foliculotropismo como un factor asociado a un peor pronóstico de los estadios tempranos (<IIA) de la MF/SS⁴⁸.

Serán necesarios más estudios para verificar si realmente la MF foliculotropa constituye una forma clínica de MF más agresiva, y para determinar qué parámetros dentro de esta variante puedan hacernos sospechar que la evolución sea más o menos indolente. En este sentido, nosotros creemos que los pacientes con patrón acneiforme, constituyen un subgrupo clínico peculiar que tiende a tener un curso clínico más indolente. En nuestra serie, ninguno de los pacientes con este patrón clínico desarrolló lesiones más avanzadas (placas o tumores). Estas características, junto con la práctica ausencia de mucinosis folicular, sugieren que tal vez deban diferenciarse dos variantes clinicopatológicas de la MF foliculotropa. Además, considerando la totalidad del grupo, la mayor parte de nuestros pacientes presentaron una progresión lenta y solamente un paciente falleció como consecuencia directa de la enfermedad.

2.2-Evaluar la repercusión del foliculotropismo sobre los tratamientos convencionales en nuestra serie de casos de MF foliculotropa

Ninguno de los pacientes con MF foliculotropa presentaba signos de afectación sistémica en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, los tratamientos dirigidos a la piel fueron la terapia inicial en todos los casos. Como en las formas clásicas de la MF, la fototerapia fue el tratamiento más utilizado. En consonancia con los estudios previos, los pacientes con MF foliculotropa presentaron una respuesta relativamente mala al tratamiento con psoraleno más ultravioleta A o ultravioleta B utilizado solo o en combinación con interferon, y ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa y duradera^{50,105-107}. Esto contrasta con los resultados obtenidos en la MF clásica. Probablemente la localización más profunda de los infiltrados linfocitarios a lo largo de los epitelios foliculares por parte de esta entidad pueda explicar la resistencia a la fototerapia.

Aunque en la mayoría de los casos se aplicaron varios tratamientos durante el periodo de seguimiento, la radioterapia fue el tratamiento más efectivo, tanto en los casos de

enfermedad localizada como en los casos de enfermedad extensa. El tratamiento con irradiación corporal total se toleró bien, y produjo remisiones persistentes incluso varios meses o años después del tratamiento.

Se observó también una buena respuesta a bexaroteno en un número significativo de pacientes, con respuestas parciales o incluso completas. La respuesta clínica persistió durante todo el tiempo en el que se continuó el tratamiento. En un reciente artículo, Gerami y cols en 2008 propusieron el empleo de psoraleno más ultravioleta A y bexaroteno como tratamiento de elección para la MF foliculotropa⁵¹. Nuestros resultados respaldan este concepto, puesto que creemos que bexaroteno administrado solo o en combinación debe tener un papel predominante en el enfoque terapéutico de estos pacientes con MF foliculotropa.

3. Estudiar los factores pronósticos clínicos y biológicos predictivos de recidiva y analizar la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con LCPCBZM

En el segundo trabajo se revisaron 137 pacientes con LCPCBZM. Se trata del único estudio publicado en la literatura que se centra especialmente en el análisis de las recidivas y en la supervivencia libre de enfermedad en una larga serie de casos de LCPCBZM.

En la siguiente tabla se muestran las principales características de las series de LCPCBZM publicadas en la literatura^{25,51,62,63,108-118}.

Tabla 15.- Series de casos de LCPCBZM publicadas en la literatura.

Artículo (ref)	Nº Casos	Edad	Sexo H:M	Únicas/Regionales/Multifocales	Cabeza/Tronco/EESS/EEII	RC tras TI	Recidivas cutáneas	Afectación Extracutánea	Seguimiento (meses)	VSE/VECE/EOC/EL
1	137	49 (20-87)	1,9	51%/26%/23%	23%/54%/36%/19%	88%	44%	6 casos (4%)	54	77%/19%/4%/<1% (1 exitus)
2 (25)	151	55 (19-84)	1,56	58%/25%/17%	13%/46%/17%/6%	95%	44%	9 casos (6%)	150	95%/44%/ND/ND
3 (63)	71	53 (23-87)	2,1	24%/24%/52%	14%/55%/37%/27%	82%	57%	6 casos (8,5%)	ND	59%/24%/6%/1% (1 exitus)
4 (62)	50	50 (21-78)	2,33	22%/6%/72%	12%/60%/34%/34%	80%	48%	2 casos (4%)	36	72%/26%/2%/0%
5 (108)	60	56 (26-87)	1	ND	27%/46%/23%/4%	68%	29%	0 casos (0%)	36	ND/52%/ND/0%
6 (51)	30	50 (15-80)	1,5	13% únicas/70% múltiples	7%/83% tronco y EESS/7%	37%	64%	2 casos (7%)	67	13%/75%/3%/0%
7 (109)	32	50 (25-93)	1,46	53%/25%/22%	6%/59%/50%/22%	ND	48%	0 casos (0%)	48	68%/32%/0%/0%
8 (110)	24	43 (23-87)	0,85	67%/25%/8%	50%/33%/21%/4%	33%	25%	0 casos (0%)	27	43%/57%/0%/0%
9 (111)	22	51 (24-77)	10	14%/75%/9%	27%/45%/36%/32%	100%	27%	5 casos (23%)	81	68%/19%/5%/5% (1 exitus)
10 (112)	16	54 (26-86)	1,29	56%/25%/19%	6%/19%/50%/50%	67%	27%	0 casos (0%)	30	69%/25%/6%/0%
11 (113)	12	52 (34-73)	3	ND	8%/75%/25%/17%	ND	25%	4 casos (33%)	88	50%/17%/8%/25% (3 exitus)
12 (114)	11	50 (30-69)	0,83	82% únicas/18% múltiples	36%/36%/27%/0%	100%	27%	0 casos (0%)	24	100%/0%/0%/0%
13 (115)	9	56 (24-73)	0,33	33%/67%/0%	67%/11%/33%/0%	100%	33%	4 casos (44%)	90	22%/78%/0%/0%
14 (116)	9	56 (29-86)	2	ND	44%/44%/11% EE	ND	33%	0 casos (0%)	75	33%/66%/0%/0%
15 (117)	7	53 (29-86)	0,4	71% únicas/29% múltiples	43%/57%/0%/0%	100%	43%	2 casos (29%)	36	86%/14%/0%/0%
16 (118)	6	58 (34-77)	1	57%/14%/29%	33%/67%/0%/0%	100%	50%	0 casos (0%)	42	67%/33%/0%/0%

1 Nuestra serie; 2 Zinzani y cols/2006²⁵; 3 Senff y cols/2007⁶³; 4 Hoefnagel y cols/2005⁶²; 5 Takino y cols/2008¹⁰⁸; 6 Gerami y cols/2008⁵¹; 7 Cerroni y cols/1997¹⁰⁹; 8 Li y cols/2003¹¹⁰; 9 Servitje y cols/2002¹¹¹; 10 Rijlaarsdam y cols/1993¹¹²; 11 Gronbaek y cols/2000¹¹³; 12 Tomaszewski y cols/2000¹¹⁴; 13 De la Fouchardière y cols/1999¹¹⁵; 14 Yang y cols/2000¹¹⁶; 15 Bailey y cols/1996¹¹⁷; 16 de Leval y cols/2001¹¹⁸.

ND: no hay dato; M: mujer; H: hombre; RC: remisión completa; TI: tratamiento inicial; VSE: vivo sin enfermedad; VCE: vivo con enfermedad; EOC: exitus por otra causa; EL: exitus por el linfoma.

Como se observa en los estudios publicados, nuestros casos también afectaban a pacientes de edad media y con predominio en el sexo masculino^{29,111,113,116,119}.

Clínicamente, los LCPCBZM se presentaron con lesiones nódulo-tumorales y placas infiltradas. A diferencia del LCPCBCF, los LCPCBZM se localizaban básicamente en el tronco y las extremidades (sobre todo en la mitad superior del tronco y en las extremidades superiores)^{62,63}. Sin embargo, en un número no despreciable de casos (en 32 pacientes, en el 23%) las lesiones se localizaron en las regiones de la cabeza y del cuello, incluso con lesiones en el cuero cabelludo, más características del LCPCBCF. Estos resultados coinciden con los publicados por Golling y cols en el año 2008 que reportaron las localizaciones de la cabeza y del cuello como la segunda localización más frecuente de las lesiones en el LCPCBZM¹²⁰.

En nuestra serie, las lesiones cutáneas únicas fueron la presentación clínica más frecuente, observándose en la mitad de los casos. Lo mismo ocurrió en la serie de Zinzani²⁵, pero en otros estudios, como las series publicadas por el grupo holandés⁶³ y de Chicago¹²¹, se describieron un predominio de lesiones múltiples sobre las lesiones únicas o regionales. En nuestra opinión, estas discrepancias pueden ser debidas a diferentes criterios de clasificación aplicados por los diferentes grupos. En nuestro estudio, prestamos especial cuidado en la inclusión de los casos, especialmente en aquellos casos con lesiones únicas. La mayor parte de los casos incluidos, presentaban restricción clonal de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Los pocos casos de la serie sin restricción, presentaban una histología típica y una evolución característica del LCPCBZM.

En los pacientes de nuestra serie se aplicó el nuevo método de estadificación propuesto por la EORTC/ISCL para los linfomas no MF/no SS⁵⁹. Reclasificamos todos los pacientes con el objetivo de validar el nuevo sistema de estadificación en una larga serie de casos. En general, se observó una buena correlación y solamente 4 casos previamente clasificados como enfermedad multifocal, fueron reclasificados en el nuevo estadiaje como T2 (enfermedad localizada). Únicamente, otros dos grupos en la literatura lo han aplicado en sus casos previamente^{121,122}. El grupo holandés aplicó el nuevo TNM en sus 71 casos de LCPCBZM y como nos sucedió a nosotros, encontraron solo discrepancia en 8 casos clasificados previamente como lesiones multifocales (según el estadiaje tradicional del Dutch Group) y que pasaron a clasificarse como T2 (en el nuevo TNM para no MF/no SS).

Respecto al tratamiento, nuestros resultados confirman que la radioterapia local y la cirugía son los tratamientos más comunmente utilizados en el LCPCBZM^{74,123}. En nuestro estudio, la cirugía fue la terapia inicial más frecuentemente usada, realizada en 60 pacientes (44%),

principalmente en los pacientes con lesiones únicas. La radioterapia local se indicaba en aquellos casos con lesiones localizadas, pero también se realizaron varios campos de tratamiento con radioterapia en 8 pacientes con lesiones multifocales. En 7 casos la cirugía se complementó con radioterapia local posterior en la zona intervenida. De acuerdo a la experiencia previa de otros grupos, estos tratamientos iniciales permiten alcanzar una RC prácticamente en todos los pacientes con lesiones únicas o localizadas, y en un alto porcentaje de pacientes con lesiones multifocales^{25,63,123}. Una variedad de otros tratamientos (corticoides tópicos o intralesionales, rituximab intralesional, rituximab combinado con fludarabina, irradiación corporal total y CHOP) fueron administrados como terapias iniciales en pacientes con enfermedad extensa y en general con buenas respuestas. Considerando la totalidad del grupo, el 88% de los pacientes alcanzaron una RC tras la terapia inicial. En la mayor parte de los estudios se alcanzan unas tasas de RC tras el tratamiento inicial superiores al 80%.

Nuestros datos confirman que los pacientes con LCPCBZM tienden a recaer en una alta proporción de casos^{25,62,63,121}. Casi la mitad de los pacientes (44%) que alcanzaron la RC tras el tratamiento inicial, experimentaron recaídas y un 15% de los pacientes presentaron múltiples recaídas, incluso en un paciente, después de 13 años del tratamiento inicial. Respecto a los pacientes que consiguieron RC tras el tratamiento inicial, la media de SLE fue de 47 meses. La SLE a los 5 y 10 años fue del 46% y del 17%, respectivamente, lo cual demuestra que las recaídas pueden ir ocurriendo a lo largo del tiempo. Algunas de estas recaídas sucedieron incluso tras varios años desde el diagnóstico inicial, lo que justifica el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Revisando la literatura, la mayor parte de los estudios que analizan largas series de casos de LCPCBZM, presentan unas tasas de recidiva comprendidas entre el 29-64% (véase tabla 15). La serie de Zinzani y cols en el año 2006 que revisó 151 casos de LCPCBZM, mostró unos resultados similares a los nuestros, una misma tasa de recidiva (44%) y el 19% de los pacientes presentaban dos o más recaídas²⁵.

En este estudio de Zinzani y cols, concluyeron que los pacientes con lesiones localizadas o multifocales tenían una menor SLE que los pacientes con lesiones únicas²⁵. A diferencia de este estudio, en nuestra serie se observó que solo los pacientes con lesiones multifocales o estadio T3 tenían una mayor tasa de recidiva y una SLE menor que los pacientes con lesiones localizadas o únicas (o estadios T1 y T2). Estos mismos resultados se observaron en la serie del grupo holandés publicado por Hoefnagel y cols en el año 2005⁶². A diferencia de este último estudio, en nuestra serie no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de recidiva y de SLE entre los pacientes con enfermedad localizada (T2) y con lesiones únicas (T1).

Nuestro estudio no demostró diferencias respecto a la tasa de recidiva y al tiempo de SLE, entre los pacientes que fueron inicialmente tratados con cirugía o radioterapia local. Zinzani y cols también encontraron similares tasas de recidivas tras radioterapia local y cirugía sola, y por dicho motivo, concluyeron que no era necesaria la radioterapia posterior sobre el área tratada inicialmente con cirugía²⁵. Sin embargo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, en nuestra serie se observó una mayor tasa de recidiva en el área inicial en los pacientes que habían sido tratados solo con cirugía. Estos resultados están en concordancia con los publicados por Senff y cols que apoyan el tratamiento de radioterapia local coadyuvante posterior a la cirugía inicial para evitar recidivas posteriores en la zona tratada¹²³.

El LCPCBZM es un linfoma de curso indolente con una supervivencia a los 5 años próxima al 100%^{2,58}. En nuestros casos, solo un paciente murió a consecuencia del linfoma. En la mayor parte de las series de la literatura, la afectación extracutánea es inferior al 10% de los casos^{25,62,63}. En nuestra serie, 6 casos de los 137 pacientes (4%) desarrollaron afectación extracutánea durante la evolución. La diseminación más frecuente es la nodal, aunque también se describen del tracto gastrointestinal, las glándulas salivares, la glándula parótida, la órbita, el bazo, el hígado, la mama, el pulmón y la médula ósea. Todos los pacientes de nuestra serie que desarrollaron afectación extracutánea habían presentado previamente o simultáneamente recidivas cutáneas. La media del tiempo de progresión de la enfermedad extracutánea en nuestros casos fue de dos años, pero cabe señalar que en uno de los casos, el paciente desarrolló diseminación pulmonar a los 44 meses del diagnóstico. Estudios previos apuntaban que solo los pacientes con estadios T2b o superiores desarrollaban afectación extracutánea^{121,124}. Sin embargo, en nuestra serie cualquier estadio, incluso el estadio T1, ha presentado afectación extracutánea durante la evolución.

4. Describir los datos clínicos e inmunofenotípicos que relacionan los LCPCBDCG tipo piernas con los linfomas B de célula grande testiculares

El LCPCBDCG tipo piernas es uno de los principales subtipos de LCPCB¹². Esta entidad es más frecuente en mujeres de edad avanzada y suele manifestarse con nódulos o tumores que afectan (aunque no exclusivamente) a una o ambas piernas. Histológicamente, presenta un infiltrado difuso monomorfo de células B atípicas (sobre todo inmunoblastos) en la dermis y que puede extenderse a la hipodermis. Las células neoplásicas expresan los marcadores propios de células B (CD19+, CD20+, CD22+) y marcadores de células B activadas, como son: bcl-2+, MUM-1+ y FOX-P1+^{2,125}. Los principales diagnósticos diferenciales deben establecerse con el LCPCBCF tipo difuso y el linfoma difuso de célula grande VEB+ del anciano. La primera entidad puede mostrar una histología similar pero el inmunofenotipo es diferente. El LCPCBCF habitualmente presenta positividad para bcl-6 como marcador del centro del folículo y, a diferencia del LCPCBDCG tipo piernas, muestra negatividad para los antígenos bcl-2 y MUM-1. El linfoma difuso de célula grande VEB+ del anciano es una entidad descrita recientemente¹². Se caracteriza por una infiltración difusa de células B atípicas transformadas y que por definición, expresa el marcador para VEB+. Frecuentemente, el marcador CD30 suele ser positivo.

En la tabla se muestran las principales series de casos publicadas en la literatura de LCPCBDCG tipo piernas^{25,63-65,126,127}.

Tabla 16. Series de casos de LCPCBDCG tipo piernas en la literatura.

No	Autor	Nº Casos	Edad/Sexo	Lesiones en piernas	Únicas	Tratamiento	RC tras el TI	Recidivas	Afectación extracutánea	Supervivencia a los 5 años
1	Grange et al. ⁶⁵	60	76 (60%/M/40%H)	72%	33%	50% QMT, 38% RDTL	68%	63%	43%	41%
2	Senff et al. ⁶³	58	78 (65%/M/35%H)	88%	28%	55% RDTL, 24% QMT	85%	69%	47%	50%
3	Zinzani et al. ²⁵	51	70 (53%/M/47%H)	67%	33%	55% RDTL, 39% QMT	82%	55%	17%	73%
4	Kodama et al. ¹²⁶	40	79 (63%/M/37%H)	80%	50%	ND	ND	ND	ND	62%
5	Hallerman et al. ⁶⁴	21	70 (57%/M/43%H)	76%	40%	ND	38%	ND	ND	68%
6	Vermeer et al. ¹²⁷	18	76 (78%/M/22%H)	78%	33%	78% RDTL, 17% QMT	94%	50%	39%	58%
7	Nuestra serie (datos preliminares)	23	76 (52%/M/48%H)	83%	35%	44% RDTL, 35% QMT	61%	69%	52%	43%

ND: no hay dato; M: mujer; H: hombre; RC: remisión completa; TI: tratamiento inicial; QMT: quimioterapia; RDTL: radioterapia.

En el LCPCBDCG tipo piernas es frecuente la afectación extracutánea. En la serie más larga de casos publicada en la literatura por Grange y cols en el año 2007, la afectación extracutánea ocurrió en el 43% de los casos⁶⁵. Se trata del único estudio que detalla las localizaciones de la diseminación extracutánea. Las localizaciones más frecuentes fueron en los ganglios linfáticos regionales y en el SNC. En los casos de nuestro registro observamos diseminación extracutánea en el 52% de los pacientes y la afectación ganglionar ocurrió en el 30% de los casos. Aunque es infrecuente, nosotros detectamos un paciente con diseminación testicular. Únicamente se ha reportado un caso en la literatura de LCPCBDCG tipo piernas con afectación testicular⁶⁵.

El linfoma testicular primario es una neoplasia poco frecuente que supone aproximadamente el 9% de los tumores malignos testiculares. Sin embargo, se considera el tumor testicular maligno más frecuente en pacientes mayores de 50 años¹²⁸. Aproximadamente el 85% de los pacientes son mayores de 60 años. Clínicamente se suele manifestar con eritema y dolor escrotal unilateral, a veces acompañado de aumento de tamaño de uno o ambos testículos o con hidrocele¹²⁹. Desde el punto de vista histopatológico, el linfoma de célula B difuso de células grandes (LCBDCG) es el subtipo más frecuente (80-90%) de linfoma testicular primario; otros subtipos más agresivos, como el linfoma de Burkitt, son más prevalentes en los casos de infiltración linfomatosa testicular secundaria¹²⁸. Los LCBDCG testiculares son tumores agresivos con tendencia a la diseminación rápida (especialmente el primer y segundo año tras el diagnóstico) a áreas extraganglionares como el anillo de Waldeyer, el SNC, el testículo contralateral, la médula ósea y la piel (hasta en un 36% de los casos)^{130,131}. En un estudio multicéntrico que incluyó 373 pacientes, la afectación cutánea en el momento del diagnóstico ocurrió en solo un 2,5% de los casos¹³². Cuando el LCBDCG testicular metastatiza en la piel habitualmente lo hace en forma de nódulos y tumores que asientan en las extremidades inferiores similar al LCPCBDCG tipo piernas. La supervivencia de este linfoma a los 5 años sin tratamiento es de un 10-30%. El tratamiento recomendado consiste en la orquidectomía seguida por quimioterapia de doxorubicina o pauta de rituximab con CHOP, quimioterapia intratecal del SNC profiláctica e irradiación profiláctica del testículo contralateral¹³³. Uno de los casos presentados en el trabajo se trató con este régimen de tratamiento, y sigue libre de enfermedad y sin signos de recidiva.

El estudio demuestra que el linfoma testicular primario y el LCPCBDCG tipo piernas presentan una histopatología y un perfil inmunohistoquímico similar, con tendencia a diseminarse a la piel y al testículo, respectivamente^{68,130}. En nuestros dos primeros casos del trabajo, ambos pacientes acudieron al hospital por lesiones cutáneas en las piernas. Dado que el estadiaje inicial con un TAC toraco-abdominal y una biopsia de médula ósea resultaron normales, se

diagnosticaron de LCPCBDCG tipo piernas. Sin embargo, la identificación prácticamente simultánea de la afectación testicular, permitió considerar definitivamente ambos casos como linfomas primarios testiculares con diseminación cutánea secundaria.

Debido a que la exploración testicular no suele realizarse de forma rutinaria en los pacientes con un LCPCBDCG tipo piernas, la afectación testicular subclínica puede pasar inadvertida y pueden cometerse errores diagnósticos. Por este motivo, para el estadiaje inicial de los pacientes varones con sospecha de LCPCBDCG tipo piernas, se recomienda una exploración física completa que incluya la palpación de los testículos y la realización de un TAC toraco-abdominal que incluya ventana pélvica o bien una ecografía testicular.

CONCLUSIONES

1. La distribución de los casos de LCP de nuestro registro es similar a las series publicadas europeas y americanas.
2. Los LCPCT supusieron el 77% de los casos de nuestro registro. Las MF/SS constituyeron el grupo más frecuente, seguido por los síndromes linfoproliferativos CD30+. Respecto a los LCPCB (23%), los LCPCBZM y a diferencia de otras series, fueron el subtipo más frecuente.
3. La MF foliculotropa es una variante clinicopatológica infrecuente pero bien definida de LCPCT.
4. Los pacientes con MF foliculotropa son más refractarios al tratamiento estándar de la MF inicial. La radioterapia (local o ICT) es el tratamiento más efectivo.
5. La presentación clínica en forma de lesiones foliculares tipo quistes y comedones sin mucinosis folicular parece tener una mejor evolución con menor tendencia a la progresión.
6. Aunque en la literatura el foliculotropismo se asocia tradicionalmente a factor de mal pronóstico para los LCPCT, la mayoría de nuestros pacientes presentaron un curso clínico indolente con una progresión lenta de la enfermedad.
7. El LCPCBZM se caracteriza por la tendencia a presentar frecuentes recidivas cutáneas, incluso después de varios años del diagnóstico inicial, lo que justifica el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.
8. Los pacientes con lesiones multifocales o estadio T3 presentan una mayor tasa de recidivas y una menor SLE que los pacientes con lesiones localizadas o únicas, sugiriendo la necesidad de investigar el uso de terapias sistémicas en estos pacientes.
9. No hay diferencias respecto a la tasa de recidivas y a la SLE entre los pacientes tratados inicialmente con cirugía o radioterapia local.
10. El LCPCBZM es un linfoma de curso indolente con una supervivencia a los 5 años del 95%. Menos de un 10% desarrollan afectación extracutánea, pero cualquier estadio puede desarrollar diseminación extracutánea durante la evolución.

1 . El LCPCBDCG tipo piernas y la infiltración cutánea secundaria por parte del linfoma de células B testicular muestran una clínica, histopatología e inmunofenotipo idénticos.

1 . Para el estadiaje inicial de los pacientes varones con sospecha de LCPCBDCG tipo piernas, se recomienda una exploración física completa que incluya la palpación de los testículos y la realización de un TAC toraco-abdominal que incluya ventana pélvica o una ecografía testicular, con el objetivo de descartar una diseminación cutánea secundaria de un linfoma testicular.

REFERENCIAS

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* 1997;90:354-71.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
3. Shin J, Monti S, Aires DJ et al. Lesional gene expression profiling in cutaneous T-cell lymphoma reveals natural clusters associated with disease outcome. *Blood* 2007;110:3015-27.
4. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1560-7.
5. Hall WW, Liu CR, Schneewind O et al. Deleted HTLV-I provirus in blood and cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Science* 1991;253:317-20.
6. Ghosh SK, Abrams JT, Terunuma H et al. Human T-cell leukemia virus type I tax/rex DNA and RNA in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1994;84:2663-71.
7. Ponzoni M, Ferreri AJ, Mappa S. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in a series of 98 primary cutaneous lymphomas. *Oncologist* 2011;16:1582-8.
8. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:423-31.
9. Gimenez S, Costa S, Espinet B et al. Comparative genomic hybridization analysis of cutaneous large B-cell lymphomas. *Exp Dermatol* 2005;14:883-90.
10. Richards MA, Stansfeld AG. Update Kiel classification. *Lancet* 1998;1:937.
11. 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.
12. Swerlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC:Lyon 2008.
13. Alibert JLM. Tableau de Pian Fongoide: Description des maladies de la peau observées à l'hôpital St. Louis. Exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement. Paris, France. *Barriol L'Aineet files* 1806;157.
14. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013;149:1295-9.
15. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-73.
16. 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.
17. Aung PP, Climent F, Muzzafar T et al. Immunophenotypic shift of CD4 and CD8 antigen expression in primary cutaneous T-cell lymphomas: a clinicopathologic study of three cases. *J Cutan Pathol* 2014;41:51-7.
18. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22.
19. Beljaards RC, Willenze R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol* 1992;126:596-602.
20. Servitje O, Marti RM, Estrach T et al. Occurrence of Hodgkin's disease and cutaneous B-cell lymphoma in the same patient: a report of two cases. *Eur J Dermatol* 2000;10:43-6.
21. Cardoso J, Duhra P, Thway Y et al. Lymphomatoid papulosis type D: a newly described variant easily confused with cutaneous aggressive CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2012;34:762-5.
22. Kempf W, Kazakov, Scharer L et al. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1-13.

23. Kempf W, Kazakov DV, Baumgarther HP et al. Follicular lymphomatoid papulosis revisited: a study of 11 cases, with histopathological findings. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:809-16.
24. Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:329.e1-13.
25. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N et al. Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 2006;24:1376-82.
26. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007;143:1144-50.
27. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:662-8.
28. Schlaak M, Theurich S, Pickenhain J et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced primary cutaneous T-cell lymphoma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85:21-31.
29. Bessell EM, Humber CE, O'Connor S et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma in Nottinghamshire U.K.: prognosis of subtypes defined in the WHO-EORTC classification. *Br J Dermatol* 2012;167:1118-23.
30. Saunes M, Nilsen TI, Johannesen TB. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. *Br J Dermatol* 2009;160:376-9.
31. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B et al. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002;99:800-5.
32. Bouaziz JD, Bastuji-Garin S, Poszepczynsea-Guigne et al. Relative frequency and survival of patients with primary cutaneous lymphomas: data from a single-centre study of 203 patients. *Br J Dermatol* 2006;154:1199-1219.
33. Jenni D, Karpova B, Seifert B et al. Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2011;164:1071-77.
34. Liao JB, Chuang SS, Chen HC et al. Clinicopathologic analysis of cutaneous lymphoma in taiwan: a high frequency of extranodal natural killer/t-cell lymphoma, nasal type, with an extremely poor prognosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:996-1002.
35. Fujita A, Hamada T, Iwatsuki K. Retrospective analysis of 133 patients with cutaneous lymphomas from a single Japanese medical center between 1995 and 2008. *J Dermatol* 2011;38:524-30.
36. Nagasawa T, Miwa H, Nakatsuka S et al. Characteristics of cutaneous lymphomas in Osaka, Japan (1988-1999) based on the European Organization for Research and Treatment of Cancer classification. *Am J Dermatopathol* 2000;22:510-4.
37. Park JH, Shin HT, Lee DY et al. World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphoma in Korea: a retrospective study at a single tertiary institution. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1200-9.
38. Hamada T, Iwatsuki K. Cutaneous lymphoma in Japan: A nationwide study of 1733 patients. *J Dermatol* 2014;41:3-10.
39. Vilar Coromina N, Marcos-Gragera R. Primary cutaneous lymphomas. Population-based incidence and survival, 1994-2004. *Med Clin (Barc)* 2008;131:396-7.
40. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.
41. Talpur R, Singh L, Daulat S et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-60.
42. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-66.
43. Gómez de la Fuente E, Ortiz P, Vanaclocha F. Factores clínicos y analíticos de progresión y supervivencia en linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary). *Actas Dermosifiliogr* 2003;94:356-67.
44. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598-607.

45. Bunn PA and Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas, *Cancer Treat Rep* 1979;63:725-728.
46. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E et al. Gruppo Italiano Linfomi Cutanei. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer* 2012;118:5830-9.
47. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL et al. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol* 1996;132:1309-13.
48. Benton EC, Crichton S, Talpur R et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013;49:2859-68.
49. Bonta MD, Tannous ZS, Demierre MF et al. Gonzalez E, Harris NL, Duncan LM. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:635-40.
50. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:191-8.
51. Gerami P, Rosen S, Kuzel T et al. Folliculotropic mycosis fungoides. An aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144:738-46.
52. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L et al. Transformation of micosis fungoides/Sezary síndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998;92:1150-9.
53. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH et al. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012;119:1643-9.
54. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French study Group of Cutaneous lymphomas. *Blood* 2000;95:2212-18.
55. Marchina F, Benner PM, Jansen MH et al. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012;119:1643-49.
56. Vermeer MH, van Doorn R, Dukers D et al. CD8+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: expression of cytotoxic proteins, Fas Ligand, and killing inhibitory receptors and their relationship with clinical behavior. *J Clin Oncol* 2001;19:4322-9.
57. Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ et al. Erythrocyte sedimentation rate as an independent prognostic factor in mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2012;166:873-4.
58. Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ et al. Survival data for 299 patients with primary cutaneous lymphomas: a monocentre study. *Acta Derm Venereol* 2011;91:521-5.
59. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:479-84.
60. Muniesa C, Hernández-Machín B. Is bone marrow biopsy always indicated in patients with primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma? *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:667-71.
61. Senff NJ, Kluin-Nelemans HC, Willenze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;142:52-6.
62. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol* 2005;141:1139-45.
63. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007;25:1581-7.
64. Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ et al. New prognostic relevant factors in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:588-97.
65. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007;143:1144-50.
66. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 2005;105:3671-8.

67. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H et al. Testicular lymphoma-a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004;43:758-65.
68. Langar S, Sharma PK, Bhardwaj M et al. Cutaneous relapse of primary testicular non-Hodgkin lymphoma-the first sign of disease dissemination. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:576-8.
69. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL et al. ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:149-54.
70. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-30.
71. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:597-604.
72. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000;142:16-21.
73. Perini GF, Pro B. Brentuximab Vedotin in CD30+ Lymphomas. *Biol Ther* 2013;3:15-23.
74. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-9.
75. Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:343.
76. Vermeer MH, Willemze R. Recent advances in primary cutaneous B-cell lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2014;26:230-6.
77. Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez LI et al. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol* 2012;167:174-9.
78. Bittencourt AL, Oliveira PD, Andrade AC et al. Analysis of cutaneous lymphomas in a medical center in Bahia, Brazil. *Am J Clin Pathol* 2013;140:348-54.
79. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:397-415.
80. Hodak E, Feinmesser M, Segal T et al. Follicular cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathological study of nine cases. *Br J Dermatol* 1999;141:315-22.
81. van de Kerkhof PC, van Rossum MM, Hengstman GJ et al. Follicular cysts and hyperkeratoses as first manifestation, and involvement of the central nervous system as late manifestation of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:777-9.
82. Francis GJ, Silverman AR, Saleh O et al. Follicular mycosis fungoides associated with lithium. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:308-9.
83. Klemke CD, Dippel E, Assaf C et al. Follicular mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1999;141:137-40.
84. Fraser-Andrews E, Ashton R, Russell-Jones R. Pilotropic mycosis fungoides presenting with multiple cysts, comedones and alopecia. *Br J Dermatol* 1999;140:141-4.
85. Lacour JP, Castanet J, Perrin C et al. Follicular mycosis fungoides. A clinical and histologic variant of cutaneous T-cell lymphoma: report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:330-4.
86. Oliwiecki S, Ashworth J. Mycosis fungoides with a widespread follicular eruption, comedones and cysts. *Br J Dermatol* 1992;127:54-6.
87. Böer A, Guo Y, Ackerman AB. Alopecia mucinosa is mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2004;26:33-52.
88. Grau C, Pont V, Matarredona J et al. Follicular mycosis fungoides: presentation of a case and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:131-6.
89. Vergier B, Beylot-Barry M, Beylot C et al. Pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis. A variant of mycosis fungoides? French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 1996;132:683-7.
90. Cerroni L, Fink-Puches R, Bäck B et al. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 2002;138:182-9.

91. Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K et al. Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 2001;28:525-30.
92. Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1430-8.
93. Hodak E, David M. Follicular mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 2002;29:625.
94. DeBloom J, Severson J, Gaspari A et al. Follicular mycosis fungoides: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2001;28:318-24.
95. Pereyo NG, Requena L, Galloway J et al. Follicular mycosis fungoides: a clinicohistopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:563-8.
96. Dalle S, Balme B, Berger F et al. Mycosis fungoides-associated follicular mucinosis under adalimumab. *Br J Dermatol* 2005;153:207-8.
97. Cerroni L, Kerl H. Primary follicular mucinosis and association with mycosis fungoides and other cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:146-7.
98. Gibson LE, Brown HA, Pittelkow MR et al. Follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 2002;138:1615.
99. Vollmer RT. Mycosis fungoides and follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 2002;138:1613-4.
100. Campanati A, Giangiacomi M, Goteri G et al. A case of follicular mycosis fungoides with follicular mucinosis: a rare association. *Am J Dermatopathol* 2002;24:423-6.
101. Wittenberg GP, Gibson LE, Pittelkow MR et al. Follicular mucinosis presenting as an acneiform eruption: report of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:849-51.
102. Monopoli A, Annessi G, Lombardo GA et al. Purely follicular mycosis fungoides without mucinosis: report of two cases with review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:448-52.
103. Ke MS, Kamath NV, Nihal M et al. Folliculotropic mycosis fungoides with central nervous system involvement: demonstration of tumor clonality in intrafollicular T cells using laser capture microdissection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:238-43.
104. Azar J, Bouloc A, Beylot-Barry M et al. Pilotropic T-cell lymphoma without mucinosis: 5 new cases. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:243-6.
105. Fujimura T, Aiba S, Yoshino Y et al. CCR4 Expression by atypical T cells in systemic pilotropic lymphoma: its behaviour under treatment with interferon gamma, topical PUVA and systemic retinoid. *Dermatology* 2004;208:221-6.
106. Beylot-Barry M, Vergier B. Pilotropic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:501-2.
107. Carrington PR. Follicular mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:502-3.
108. Takino H, Li C, Hu S et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathological study of cases from Asia, Germany, and the United States. *Mod Pathol* 2008;21:1517-26.
109. Cerroni L, Signoretti S, Hofler G et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grademalignant cutaneous B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1307-15.
110. Li C, Inagaki H, Tseng-tong K et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. A molecular and clinicopathologic study of 24 asian cases. *Am J Surg pathol* 2003;27:1061-9.
111. Servitje O, Gallardo F, Estrach T et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a clinical, histopathological, immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases. *Br J Dermatol* 2002;147:1147-58.
112. Rijlaarsdam JU, Van der putte SCJ, Berti E et al. Cutaneous immunocytomas: a clinicopathologic study of 26 cases. *Histopathology* 1993;23:117-25.
113. Grønbaek K, Møller PH, Nedergaard T et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. *Br J Dermatol* 2000;142:913-23.
114. Tomaszewski MM, Abbondanzo SL, Lupton GP. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the skin: a mophologic and immunophenotypic study of 11 cases. *Am J Dermatopathol* 2000;22:205-11.
115. De la Fouchardière A, Balme B, Chouvet B et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a report of 9 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:181-8.

116. Yang B, Tubbs RR, Finn W et al. Clinicopathologic reassessment of primary cutaneous B-cell lymphomas with immunophenotypic and molecular genetic characterization. *Am J Surg Pathol* 2000;24:694-702.
117. Bailey EM, Ferry JA, Harris NL et al. Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous tissue. A study of 15 patients. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1011-23.
118. de Leval L, Harris NL, Longtine J et al. Cutaneous B-cell lymphomas of follicular and marginal zone types. Use of Bcl-6, CD10, Bcl-2, and CD21 in differential diagnosis and classification. *Am J Surg Pathol* 2001;25:732-41.
119. Bathelier E, Thomas L, Balme B et al. Marginal zone B-cell lymphoma affecting the skin: histological and phenotypic study of 49 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:748-52.
120. Golling P, Cozzio A, Dummer R et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas - clinicopathological, prognostic and therapeutic characterisation of 54 cases according to the WHO-EORTC classification and the ISCL/EORTC TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1094-103.
121. Gerami P, Wickless SC, Rosen S et al. Applying the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome in primary cutaneous marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:245-54.
122. Senff NJ, Willemze R. The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used by the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2007;157:1205-11.
123. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ et al. Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol* 2007;143:1520-6.
124. Gerami P, Wickless SC, Querfeld C et al. Cutaneous involvement with marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:142-5.
125. Espinet B, Garcia-Herrera A, Gallardo F et al. FOXP1 molecular cytogenetics and protein expression analyses in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg-type. *Histol Histopathol* 2011;26:213-21.
126. Kodama K, Massone C, Chott A et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005;106:2491-7.
127. Vermeer MH, Geelen FA, van Haselen CW et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of the cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. *Arch Dermatol* 1996;132:1304-8.
128. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H et al. Testicular lymphoma-a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004; 43:758-65.
129. Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano L et al. Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* 1999;17:2854-8.
130. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the international extranodal lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2003;21:20-27.
131. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM et al. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 2001;2:109-15.
132. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:20-7.
133. Park BB, Kim JG, Sohn SK et al. Consideration of aggressive therapeutic strategies for primary testicular lymphoma. *Am J Hematol* 2007;82:840-5.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, decir que este trabajo de tesis se inició durante los años de mi residencia en el Hospital de Bellvitge, cuando el Dr Octavio Servitje me ofreció poder introducir los datos de sus pacientes con linfoma cutáneo en el registro de la "Red Temática de Linfomas Cutáneos". A continuación, y con la misma generosidad, me cedieron sus pacientes en el Hospital Clinic (la Dra Tere Estrach), en el Hospital de Sant Pau (la Dra Pilar Garcia) y en el Hospital del Mar (los Drs Ramon Pujol y Fernando Gallardo), por lo que todavía recuerdo que me tocó ir peregrinando con mi portátil de hospital en hospital (seguro que ellos también se acuerdan). Gracias a todos ellos y en general a todos los profesionales que forman parte de esta "Red Temática de Linfomas Cutáneos".

A mis padres, porque han estado siempre a mi lado y me han ayudado en todo, y más. Siempre pendientes de cuidarme. Mis referentes y un gran apoyo para mí. Para ellos, un agradecimiento especial, porque se lo merecen, y por ser los mejores padres del mundo!

A Toni, por ser la persona más optimista que conozco y enseñarme a ver el lado más positivo de las cosas, y a mis nenas Marta y Carla, que aunque esto de la tesis no me lo han puesto nada fácil, las quiero con locura.

A mis directores de tesis, Tere y Octavio, que como siempre digo, son los mejores directores de tesis que uno puede tener. Son el tándem perfecto. Volvería a elegirlos una y mil veces.

A Tere, que es una de las personas que más admiro profesionalmente y pienso que es un privilegio haberla tenido como directora. Agradecerle que siempre ha estado dispuesta a ayudarme. En cada ocasión que hablaba con ella de la tesis, siempre encontraba por respuestas: Diga'm qué necessites?, en què et puc ajudar?, a pesar de las mil cosas que dirige. Y esto es de agradecer. Le tengo una gran estima y un afecto muy especial.

Bueno, y que voy a decir de Octavio, siempre le digo que no se jubile nunca porque no sé que voy a hacer sin él. La persona que me ha transmitido y enseñado todo lo que sé de linfomas y me ha situado en este mundo apasionante. Mi guía y mi mayor apoyo profesional. Me siento una gran afortunada por tener el privilegio de estar visitando a su lado y seguir aprendiendo. Bajo ese aspecto aparentemente bromista y que me hace reír, se esconde un hombre sufridor, tiquismiquis, reservado, perfeccionista y empeñado en hacer las cosas bien. Y además, una buena persona y me atrevería a decir que un gran amigo.

Octavio, ya sabes que te tengo mucho cariño y un enorme respeto. Y porque no decirlo, sin ti esta tesis no hubiera sido posible. Muchas gracias Octavio.