



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

TITULO: ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y ANATOMOPATOLÓGICO DE  
LOS LINFOMAS T CUTÁNEOS

*Autora: Silvana Novelli Canales*

*Director: Javier Briones Mejjide*

*Tutor: Jordi Sierra Gil*

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

2017

*Para Montserrat, Marc, Pere, Josep María y el  
resto de pacientes que aún caminan con nosotros.*

## **AGRADECIMIENTOS**

El desarrollo de este proyecto ha sido un proceso de aprendizaje a nivel científico, en gestión y desarrollo personal. Sin Javier, mi director, esto hubiera sido imposible. Estoy muy agradecida por su guía desde mis primeros años como médico residente. Admiro el respeto que ha tenido por mi trabajo. Me ha enseñado a exigirme y a ser minuciosa. Con estas herramientas espero poder seguir en el proceso de la revolución de la inmunología en nuestra especialidad. Mi tutor, Jordi, me ha enseñado que el apoyo no siempre es algo que se regala sino que a veces viene disfrazado en forma de reto. Sus propuestas para seguir aprendiendo a base de esfuerzo son para mí un honor. Otro pilar importante en el desarrollo de mis proyectos es sin duda Silvia. Me ha transmitido de una manera cautivadora la parte experimental de la inmunología. Al igual que Javier, ha sido una gran maestra y consejera en momentos críticos de mi desarrollo como investigadora. El tiempo se vuelve elástico al trabajar con ellos ya que lo más importante es la calidad del resultado, cueste lo que lo cueste. Pilar, es la dermatóloga que logró despertar en mí la pasión por los linfomas cutáneos. Pero lo más importante es que me confió sus pacientes más complejos y eso es una enseñanza de humildad. Esta virtud es poco frecuente en nuestra profesión. Pilar siempre está dispuesta a colaborar y a ayudar. La hematología no puede vivir sin el diagnóstico anatómico-patológico, de esta forma este proyecto no sería posible sin Anna. A pesar de la gran carga de trabajo que tiene siempre ha tenido un espacio para colaborar conmigo. Aprecio mucho su ayuda y sobretodo la generosidad con su tiempo.

Otros compañeros de trabajo también me han apoyado indirectamente. Gracias Rodrigo por inculcarme la capacidad de cuestionar y contrastar la información para el manejo de nuestros pacientes. En el medio de información masiva es vital saber diferenciar la evidencia de calidad. También debo unas palabras a Salut. Su perseverancia en la docencia y el mantenimiento del orden en nuestro grupo ha sido una pieza clave de nuestro éxito. Espero poder seguir su espíritu. Gracias a todos mis colegas, enfermeras, auxiliares y técnicos del servicio de Hematología, Patología, Dermatología, Inmunología y Cirugía Plástica por favorecer el medio de cultivo para proyectos que involucren más que un área clínica.

Mis amigos, Ana, Albert, Irene y Anna me han dado ánimos y muchas alegrías que son el combustible para los momentos difíciles. Mis palabras de agradecimiento no caben ni en el ciberespacio. Mi familia, a pesar de que no entienden mucho del tema han sabido disimular y hacer ver que lo hacían, todo por amor. Tengo mucha suerte de tener la familia que tengo, yo soy tan solo un producto de ellos. Y finalmente a los residentes y recién especialistas Ana Carolina y Jordi. Tengo la suerte de poder trabajar con ellos y tener que exigirme cada día para poder inculcarles las cosas buenas que todos me han enseñado. Son un gran estímulo académico y también un reto personal.

## INDICE

1. ABREVIATURAS .....	6
2. INDICE DE FIGURAS .....	9
3. INDICE DE TABLAS .....	10
4. INDICE DE IMÁGENES .....	10
5. RESUMEN .....	11
6. INTRODUCCIÓN .....	13
6.1. Clasificación	
6.2. Etiología	
6.2.1. Infecciones	
6.2.2. Ambientales	
6.2.3. Disregulación de citoquinas	
6.2.4. Migración	
6.2.5. Inmunidad innata	
6.2.6. Genéticas	
6.2.6.1. Ciclo celular y reguladores de la apoptosis	
6.2.6.2. Remodeladores de histonas	
6.2.6.3. Modificaciones epigenéticas	
6.2.7. Señalización en el receptor de la célula T	
6.3. Diagnóstico	
6.4. Manifestaciones clínicas y estadiaje	
6.5. Pronóstico	
6.6. Tratamiento	
6.6.1. Terapias dirigidas a la piel	
6.6.1.1. Corticoesteroides tópicos	
6.6.1.2. Bexaroteno	
6.6.1.3. Fuentes de luz	
6.6.1.4. Terapia por haz de electrones	
6.6.1.5. Radioterapia localizada	
6.6.2. Terapias sistémicas	
6.6.2.1. Fotoaféresis extracorpórea	
6.6.2.2. Retinoides sistémicos	
6.6.2.3. Interferones	

6.6.2.4.	Clorambucilo	
6.6.2.5.	Metotrexato	
6.6.2.6.	Otras quimioterapias sistémicas y combinaciones	
6.6.2.7.	Inhibidores de la histona deacetilasa	
6.6.2.8.	Anticuerpos monoclonales	
6.6.2.8.1.	Alemtuzumab	
6.6.2.8.2.	Brentuximab vedotin	
6.6.2.8.3.	Anticuerpos frente a PD1, PDL1 y LAG-3	
6.6.2.8.4.	Anticuerpos frente a quemoquinas	
6.6.2.8.5.	Trasplante alogénico	
7.	OBJETIVOS	42
8.	MATERIALES Y MÉTODOS	43
9.	RESULTADOS	47
9.1.	Descripción de la epidemiología de los LTC en un hospital terciario	
9.2.	Evaluación de los resultados de las intervenciones terapéuticas en los LTC en estadios avanzados y/o resistentes a terapias iniciales	
9.3.	Desarrollo de un nuevo modelo pronóstico para definir los pacientes de alto riesgo y evaluación del CLUPI en nuestra serie	
9.4.	Descripción de la expresión en las células tumorales y su microambiente de moléculas inhibidoras del control inmune de la célula T	
10.	DISCUSIÓN	62
10.1.	Impacto de la TBSA en la supervivencia de pacientes con MF/SS	
10.2.	Anticuerpos monoclonales y alotrasplante en MF/SS.	
10.3.	Expresión tumoral de moléculas inhibidoras del control inmune	
11.	CONCLUSIONES	79
12.	REFERENCIAS	80
13.	ANEXO	99
	Publicaciones relacionadas con la tesis	

## 1. ABREVIATURAS

ADN:	Acido desoxirribonucleico
AlotPH:	Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos
ARID:	AT-rich interaction domain
ARN:	Acido ribonucleico
ARNm:	Acido ribonucleico mensajero
ARNmi:	Micro ácido ribonucleico
ATM:	Gen ataxia telangiectasia mutado
Bcl-10:	B-cell lymphoma
CARMA1:	CARD-containing MAGUK protein 1
CCL17:	Ligando de la quemoquina 17 o TARC (quemoquina reguladora de la actividad del timo)
CCL22:	Ligando de la quemoquina 22
CCR7:	Receptor de la quemoquina 7
CCRX:	Receptor de quemoquina
CD:	Cluster of differentiation
CDKN2A:	Inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina
CLA:	Antígeno asociado a los linfocitos cutáneos
CTLA4:	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico)
CXCR3:	Receptor de la quemoquina 3
DNMT3A:	ADN-metiltransferasa 3A
E-selectina:	Selectina endotelial
EBV:	Virus de Epstein Barr
GATA3:	Factor de transcripción G = Guanina, A = Adenina y T = Timina 3
HDAC:	Histona deacetilasas
HLA:	Antígeno leucocitario humano
HR:	Hazard ratio
HSV:	Virus del Herpes Simplex
HTLV 1 y 2:	Virus linfotrópico de células T Humanas tipo 1 y 2
IL:	Interleuquina
Jun-B:	Factor de transcripción Jun-B

KDM6B:	Lysine demethylase 6B
KMT2C:	Lysine N-methyltransferase 2C
LACGpc:	Linfoma anaplásico de célula grande primario cutáneo
LET:	Linfopoyetina estromal tímica
LTC:	Linfoma T cutáneo
MALT1:	Proteína del linfoma asociado a mucosas tipo 1
MF:	Micosis fungoides
MTX:	Metotrexate
miR:	ARNmi
<i>NF-κB</i> :	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
PCR:	Reacción de la cadena de la polimerasa
PD1:	Programmed cell death protein 1 o proteína 1 de la muerte celular programada
PDCD1:	PD1
PDL1:	Ligando de la proteína 1 de la muerte celular programada
PUVA:	Psoraleno y luz ultravioleta A
RB1:	Proteína de retinoblastoma 1
RC:	Remisión completa
RP:	Remisión parcial
SG:	Supervivencia global
SS:	Síndrome de Sézary
STAT3:	Transductor de señal y activador de la transcripción 3
SWI/SNF-B:	SWItch/Sucrose Non-Fermentable - BAF
TCR:	Receptor de la célula T
TDP:	Terapia dirigida a la piel
Tfh:	Linfocito T folicular
Th 1 y 2:	T helper tipo 1 y 2
THEP:	Terapia por haz de electrones en toda la piel
TLR:	Toll like receptor
TNF:	Tumor necrosis factor o factor de necrosis tumoral
TNFR2:	Receptor del factor de necrosis tumoral 2
TNFRSF10A:	TNF Receptor Superfamily Member 10A



TNFRSF1B:	Tumor necrosis factor receptor 2
TOX:	Thymocyte selection-associated HMG box protein
TP53:	Proteína supresora de tumores 53
TRAF:	TNF receptor (TNFR) associated factor
TRG:	Tasa de respuesta global
UVB:	Ultravioleta B
VHB:	Virus de la hepatitis B
VHC:	Virus de la hepatitis C
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
ZEB1:	Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1

## 2. INDICE DE FIGURAS

- Figura 1: Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary
- Figura 2: Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary por edad
- Figura 3: Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary por estadio
- Figura 4: Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary por TBSA
- Figura 5: Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary por Estadio/TBSA
- Figura 6: Proporción de expresión de PD1 y PDL1 en función del estadio

### **3. INDICE DE TABLAS**

- Tabla 1. Clasificación de los linfomas cutáneos según su comportamiento clínico
- Tabla 2. Criterios Diagnósticos de la MF/SS
- Tabla 3. Revisión del estadiaje (2007) de ISCL/EORTC para la micosis fungoides y el síndrome de Sézary
- Tabla 4. Mediana de la Supervivencia - Supervivencia a los 10 años
- Tabla 5. Potencia de los esteroides tópicos
- Tabla 6. Estudios con interferón- $\alpha$  en LTC
- Tabla 7. Resumen de las quimioterapias en MF/SS
- Tabla 8. Resultados con inhibidores de las HDAC en MF/SS
- Tabla 9. Resultados del uso de alemtuzumab en MF/SS
- Tabla 10. Anticuerpos monoclonales
- Tabla 11. Características de la población de pacientes con MF/SS
- Tabla 12. Terapias recibidas por los pacientes con MF/SS
- Tabla 13. Características de los tratados con alemtuzumab
- Tabla 14. Pacientes con LTC que recibieron un aloTPH
- Tabla 15. Factores independientes para la supervivencia
- Tabla 16. Características de los pacientes con MF/SS para el análisis inmunohistoquímico
- Tabla 17. Proporción de expresión de PD1 y PDL1

### **4. INDICE DE IMÁGENES**

- Imagen 1. Lesión tipo parche
- Imagen 2. Lesión tipo placa
- Imagen 3. Lesión tipo tumor
- Imagen 4. Tinción para PD1
- Imagen 5. Tinción para PDL1
- Imagen 6. Tinción para LAG-3

## 5. RESUMEN

Los linfomas T cutáneos (LTC) son un grupo heterogéneo de linfomas que en sus estadios iniciales afectan principalmente a la piel pero que en menor frecuencia pueden invadir ganglios y vísceras y convertirse en estadios avanzados. En esta situación el pronóstico es infausto y hasta no hace mucho las opciones terapéuticas eran escasas. En la actualidad, la única opción curativa es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.

*Objetivos:* Describir la epidemiología de los LTC en un hospital terciario, evaluar los resultados de las intervenciones terapéuticas en los LTC en estadios avanzados y/o resistentes a terapias iniciales, desarrollar un nuevo modelo pronóstico y evaluar el CLUPI en nuestra serie y, determinar la expresión en las células tumorales y su microambiente de moléculas inhibitoras del control inmune de la célula T.

*Materiales y métodos:* Se utilizaron 2 registros de pacientes con MF/SS. El 1er registro incluyó 134 casos consecutivos (1976 – 2013) de nuestro centro. Sobre este registro se realizó un estudio descriptivo de variables basales, las terapias utilizadas y los resultados de las intervenciones. Se realizó un estudio de la supervivencia por Kaplan-Meier y un análisis univariado y multivariado de Cox. El 2do registro incluyó 65 pacientes propios y derivados de otros centros dentro del periodo de 1983-2011 con un seguimiento mínimo de 6 meses. Se revisaron los diagnósticos y se realizaron las tinciones con PD1, PDL1 y LAG-3. Se realizó un análisis de la supervivencia por Kaplan Meier y pruebas de chi cuadrado para detectar diferencias en las proporciones de expresión.

*Resultados:* Nuestra epidemiología y el resultado de nuestras intervenciones terapéuticas son comparables a las descritas en otras series. La superficie corporal afecta (TBSA) constituye un factor pronóstico adicional en paciente con MF/SS. El trasplante alogénico es una opción terapéutica eficaz en el control del LTC en estadios avanzados, aunque se asocia a una morbimortalidad importante. La expresión de PD1 es muy frecuente en la MF y está presente mayoritariamente en estadios tempranos.

## 5.1. ABSTRACT

Cutaneous T-cell lymphomas (CTL) are a heterogeneous group of lymphomas that in their early stages mainly affect the skin. In less frequently situations CTL invade lymph nodes and viscera and become an advanced-stage lymphoma. In this situation the prognosis is unfortunate, and even though there are new therapeutic options, these are scarce. At present, the only curative option is the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

*Objectives:* To describe the epidemiology of CTL in a tertiary hospital, to evaluate the results of therapeutic interventions in CTL in advanced stages and/or resistant to initial therapies. To develop a new prognostic model and to evaluate CLUPI in our series and to determine the expression in tumor cells and their microenvironment of inhibitory molecules of T cell immune control.

*Materials and methods:* Two registries of MF / SS patients were used. The first registry included 134 consecutive cases (1976 - 2013) of our center. A descriptive study of baseline variables, the therapies used and the results of the interventions was performed. A Kaplan-Meier survival study and a univariate and multivariate Cox analysis were performed. The 2nd registry included 65 own patients and derived from other centers within the period of 1983-2011 with a minimum follow-up of 6 months. Diagnoses were reviewed, and stains were made with PD1, PDL1, and LAG-3. Kaplan Meier survival analysis and chi square tests were performed to detect differences in expression ratios.

*Results:* Our epidemiology and the results of our therapeutic interventions are comparable to those described in other series. Total body surface area affected by lymphoma (TBSA) is an additional prognostic factor in patients with MF / SS. Allogeneic transplantation is an effective therapeutic option in the control of CTL in advanced stages, although it is associated with important morbidity and mortality. The expression of PD1 is very frequent in MF and is present mainly in early stages.

## 6. INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin extranodales inicialmente confinados a la piel. Tras el tracto gastrointestinal, la piel es el segundo sitio extranodal que con mayor frecuencia se afecta por el linfoma.

Los linfomas cutáneos más frecuentes son de estirpe T y presentan un comportamiento clínico heterogéneo, desde indolente a agresivo.

### 6.1. Clasificación

Dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2016 (OMS) se incluyen 9 categorías de linfomas T cutáneos (**LTC**): micosis fungoides (MF), síndrome de Sézary (SS), síndrome linfoproliferativo T cutáneo CD30 positivo (que incluye el linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo [LACGpc] y a la papulosis linfomatoide), linfoma de células T de tipo paniculitis subcutánea, linfoma de células T  $\gamma\delta$  primario cutáneo, linfoma de células T citotóxicas CD8+ epidermótropas agresivas primario cutáneo, linfoma de células T CD8+ acral, trastorno de células T CD4+ pequeñas/intermedias primario cutáneo y el trastorno linfoproliferativo tipo Hydroa vacciniforme. Existen otros linfomas extranodales que pueden afectar la piel, como es el caso de los linfomas NK/T; sin embargo, el origen de estos linfomas no es la piel, sino las mucosas y por ello no han sido incluidos en esta clasificación.<sup>1</sup>

Según su comportamiento clínico los linfomas cutáneos pueden ser indolentes o agresivos (ver Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los linfomas cutáneos según su comportamiento clínico	
Indolente	Agresivo
Micosis Fungoides (estadios IA-IIA)	Síndrome de Sézary
Variantes de la Micosis Fungoides: foliculotrópica, pagetoide, granulomatosa	Micosis Fungoides (estadios IIB en adelante)
Papulosis linfomatoide	Linfoma de células T CD8+ epidermótropas agresivas
Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo	Linfoma de células T $\gamma\delta$ primario cutáneo

Tabla 1. Clasificación de los linfomas cutáneos según su comportamiento clínico	
Linfoma de células T de tipo paniculitis subcutánea	Linfoma T periférico primario cutáneos sin especificar.
Síndrome linfoproliferativo de células T CD4+ pequeñas/intermedias cutáneo primario	
Linfoma de células T CD8+ acral,	

Dentro de éstos, los LTC agresivos son de gran importancia ya que suelen presentarse en estadios avanzados lo que confiere peor pronóstico clínico.

La micosis fungoides (MF) es el LTC más prevalente ya que supone más del 50% de todos los casos. Clínicamente se caracteriza por un curso indolente y una lenta progresión a lo largo de los años. La gran mayoría de los casos se diagnostican en adultos, principalmente mayores (mediana de edad 58-62 años según las series) aunque también hay casos descritos en gente joven y en niños. La relación hombre: mujer es de 2:1. La diseminación a regiones extracutáneas suele ocurrir en etapas avanzadas de la enfermedad. Cuando ésta se produce existe afectación ganglionar, hepática, esplénica y de la sangre.

Por otro lado, si sólo nos referimos al Síndrome de Sézary (SS) éste es un linfoma muy raro (<5% de los casos de LTC) y se define por la triada de eritrodermia, adenopatías generalizadas y células T circulantes con núcleo cerebriforme (células de Sézary) en la sangre periférica. Las células de Sézary son, en su mayoría, CD4 positivas, aunque existen variantes reportadas CD8 positivas.

La MF y el SS han sido considerados por muchos años linfomas relacionados, sin embargo, la evidencia clínica demuestra que tienen un comportamiento distinto y que por lo tanto deben diferir en su fisiopatología. Por otro lado, las manifestaciones clínicas de los estadios avanzados de la MF son similares a los signos producidos por el SS por lo que también existe la teoría de que constituyen un espectro de manifestaciones de una sola entidad.<sup>2,3</sup>

## 6.2. Etiología de los LTC

Cien años después de la primera descripción en 1806 por Baron Jean-Louis Alibert se determinó que el infiltrado celular de las lesiones de MF eran de naturaleza linfoide. Existían muchas discusiones sobre si la etiología de estas lesiones eran infecciones que producían un patrón granulomatoso, u otras patologías inflamatorias que daban un patrón sarcomatoso. Fue en 1938 cuando por primera vez se describieron los típicos linfocitos con núcleo convoluto infiltrando las lesiones. Estudios posteriores en los años 70' demostraron que estos linfocitos eran, en la mayoría de casos, CD4+. Actualmente, se postula que la MF es un linfoma de linfocitos T helper, aunque también hay casos de linfocitos CD8+. Mediante estudios de Southern blot, al inicio, y de la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) en la actualidad, se ha demostrado que los LTC son una enfermedad clonal.

Trabajos epidemiológicos recientes realizados en un área geográfica bien circunscrita han demostrado que la MF puede ocurrir en parejas y que existe el fenómeno de agrupamiento geográfico aumentando el riesgo de 5-20 veces más que la población general. Esto sugiere la presencia de un factor ambiental o infeccioso. <sup>4</sup>

A pesar de estos hallazgos, la patogénesis de los LTC sigue sin aclararse. Se han postulado las siguientes causas:

### 6.2.1. Infecciones:

Hace 20 años se postuló que el *S. aureus* portador de enterotoxinas superantígeno presentes en la piel en una proporción de pacientes con LTC (MF/SS) podían exacerbar y/o perpetuar la expansión crónica de los linfocitos T. Más aún, se postuló que existe una susceptibilidad genética conferida por algunos locus del HLA, tal es el caso del HLA tipo II, específicamente HLA-DR5 (DR11), HLA-DQ\*03 y HLA-DQ\*0502. <sup>5</sup>

Otros estudios también han demostrado resultados similares en asociación con otros gérmenes:



dermatophytes, *M. leprae*, *C. pneumoniae*, virus linfotrófico humano tipo 1 y 2 (HTLV-1 y 2), virus de Epstein Barr (EBV), herpes simplex virus (HSV) 1 y 2, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus varicella zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano (HHV) 6, 7, y 8, virus Hepatitis C (VHC), polyomaviruses, retroviruses, *C. pneumoniae* y *Borrelia burgdorferi*. Pero el denominador común de todos estos estudios es que no se ha logrado encontrar el antígeno causal y muchos de los resultados son poco consistentes por la limitación del tamaño de la población analizada.<sup>6, 7</sup>

El incremento de la incidencia y de la agresividad de los LTC en la gente mayor sugiere que la reducción del estado de inmunocompetencia del huésped podría predisponer a un estado favorecedor del LTC.

#### 6.2.2. Ambientales

Existe alguna evidencia de que la exposición a hidrocarburos halogenados, presentes en disolventes y pesticidas, aumenta el riesgo de MF. Estos datos se desprenden de 2 estudios en el que se detectaron que personas que trabajan en la industria del papel, cristal y cerámica, así como los carpinteros y gente que trabaja en el campo, tienen un mayor riesgo de MF.<sup>8, 9</sup>

#### 6.2.3. Disregulación de citoquinas

Los LTC se han considerado clásicamente una enfermedad con un fenotipo Th2 (T helper tipo 2) que se hace más intenso cuando la enfermedad progresa o está en estadios avanzados. Las células CD4<sup>+</sup> malignas han demostrado producir niveles elevados de IL-4, y también se ha detectado ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de interleucina-4 (IL-4) y IL-15 en pacientes con MF activa.<sup>10, 11</sup>

Asimismo, en las células tumorales se han detectado factores de transcripción específicos de la respuesta Th-2 como GATA3 y Jun-B.<sup>12</sup>

Por lo contrario, la IL-12 y el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), que son necesarios para la respuesta Th1, están disminuidos en los LTC. Estos linfocitos suelen estar más presentes en estadios iniciales y desaparecen a medida que la enfermedad progresa.<sup>13</sup>

La célula T tumoral tampoco expresa CD40, por lo que no existe la interacción CD40 - CD40L, evadiendo de esta forma la respuesta inmune.<sup>14</sup>

Los linfocitos Th-17, que producen IL-17 y IL-22, han sido identificados en los LTC, pero con resultados algo contradictorios en distintos trabajos.<sup>15</sup>

También se han descrito células tumorales que adquieren un fenotipo de linfocito T regulador (CD4+, CD25+, FOXP3+) lo cual puede disminuir la respuesta inmune antitumoral.<sup>16</sup>

La linfopoyetina estromal tímica (LET) activa a las células dendríticas para inducir una respuesta inflamatoria Th2 mediada. La periostina, es una proteína de la matriz extracelular producida por los fibroblastos, induce inflamación estimulando la producción de LET. Este mecanismo se ha propuesto como modelo en el origen de la dermatitis atópica y, recientemente en los LTC. Tanto los niveles de expresión de ARNm de LET como de periostina se han encontrado elevados en la piel de LTC, ambos relacionados con niveles de expresión de IL-4 e IL-13, producidos por la célula tumoral Th2, que a su vez estimulan la producción de periostina.<sup>17</sup>

Lo que sí se puede afirmar es que la célula T tumoral parece cambiar su perfil de producción de citoquinas y su fenotipo de forma espontánea. Aún falta entender lo que condiciona este cambio de comportamiento.

#### 6.2.4. Migración

El antígeno cutáneo del linfocito (CLA) es expresado por la célula tumoral e interacciona con la E-selectina presente en las vénulas post-capilares en la dermis permitiendo su migración en la piel.<sup>18</sup>

Las quemoquinas y sus ligandos, que son receptores de membrana y también proteínas pequeñas secretadas capaces de inducir un gradiente, han sido estudiadas. La CCR4 y la CCR10 están expresadas en la célula tumoral y éstas se unen a sus ligandos expresados en la piel CCL17 (TARC) y CCL22 (MDC), éstos últimos están expresados intensamente en las lesiones de MF.<sup>19, 20</sup>

También está aumentada la expresión de CXCR3, sin embargo, este receptor está presente en las células Th1, por lo tanto, es más frecuente en los estadios iniciales.

21

CCR7 es un receptor esencial para la migración de los linfocitos T al ganglio y su expresión por la célula tumoral se asocia a estadios avanzados de la MF, a su diseminación extracutánea y también está presente en las células tumorales circulantes (células de Sézary).

De hecho, un trabajo analizó el perfil de expresión de las células de piel y de sangre de pacientes con MF y SS. Los hallazgos detectan 2 poblaciones de células T tumorales. La clona de los pacientes con SS expresaban CCR7 y L-selectina, así como CD27, un perfil de célula T central de memoria. La expresión de otras adhesinas de la piel era muy variable (CCR6, CCR10, and CLA). Así, las células tumorales de MF no expresan CCR7/L-selectina/CD27, pero tienen una intensa expresión de CCR4 y CLA, un fenotipo sugestivo de una célula T efectora de memoria residente de la piel.<sup>22, 23</sup>

#### 6.2.5. Inmunidad innata

Los receptores “toll-like” (TLR) capaces de reconocer patógenos genéricos se expresan en los queratinocitos. Cuando estos TLR se activan se produce un reclutamiento de células inflamatorias y células presentadoras de antígenos. Las células presentadoras de antígenos migran al ganglio linfático y se encuentra con un linfocito T *naïve*; esto genera linfocitos T de memoria efectores capaces de migrar al origen de la inflamación. El TLR2, TLR4 y TLR9 están sobre-expresados en la MF. El TLR2 reconoce antígenos específicos del *Staphylococcus sp*, comentado previamente. De esta forma la inmunidad innata también está involucrada en la patogénesis del LTC.<sup>24, 25</sup>

#### 6.2.6. Genéticas

##### 6.2.6.1. Ciclo celular y reguladores de la apoptosis

Dentro de los genes supresores de tumores que regulan el ciclo celular, se han encontrado alteraciones inactivadoras que incluyen deleciones y mutaciones en CDKN2A (~40%) y RB1. Dentro de los genes responsables de la reparación del DNA, se han encontrado alteraciones en ATM y TP53. También se detectan

alteraciones en TNFRSF10A y FAS, que son genes involucrados en la regulación de la apoptosis.

#### 6.2.6.2. Remodeladores de Histonas

SWI/SNF o BAF (BRG1-associated factors”) son reguladores críticos de la actividad transcripcional en la reparación del ADN y están frecuentemente mutados en muchas neoplasias incluyendo MF/SS. Algunos componentes del SWI/SNF han demostrado tener cierta actividad supresora tumoral.

Otro complejo, ARID, especialmente ARID1A (BAF250) también se han encontrado alterado con mutaciones inactivadoras. ARID1A también se ha visto involucrado en la regulación del ciclo celular a través de p53 y/o RB.

#### 6.2.6.3. Modificaciones Epigenéticas

El código de las histonas para la regulación epigenética está mediado por:

Escritores: enzimas que modifican la cromatina añadiendo modificaciones

Lectores: proteínas que contienen módulos que reconocen las modificaciones

Borradores: enzimas que deshacen las modificaciones en el ADN realizadas por los “escritores”.

En la MF/SS se han detectado mutaciones de forma frecuente en algunos modificadores del ADN, como DNMT3A.

Existen deleciones en los “escritores” en la familia de metiltransferasas de histonas KMT, particularmente KMT2C que se considera que tiene una actividad supresora tumoral.

También se han detectado mutaciones en los “Borradores” como en KDM6B.<sup>26-30</sup>

Si nos centramos en el micro ARN (miARN), en el SS se ha demostrado un perfil de expresión de 10 miARN distintos a la población sana con una sensibilidad del 96%. Lo más destacable es que la disminución de la expresión de miR-223 podría ser utilizado como marcador diagnóstico en el SS.<sup>31</sup> Otro estudio analizó un panel más amplio con 45 miARN. Se encontró un aumento de la expresión de miR-21, miR-486, miR-214 y miR-199a y por otro lado una disminución en la expresión de miR-342 y de miR-223.<sup>32</sup>

Otro estudio similar en LTC identificó que la expresión aberrante de miR-155, miR-203, y miR-205 era una firma capaz de distinguir los LTC de otras patologías no neoplásicas.<sup>33</sup>

Específicamente en la MF se ha detectado la sobre-expresión de miR-92a y miR-155 mientras que se detectó una expresión reducida de miR-223 y miR-200c. Estos hallazgos han sido confirmados por muchos otros grupos.<sup>34, 35</sup>

Quizás lo más interesante de estos hallazgos es entender cómo se producen estas alteraciones en la regulación epigenética. En el SS, por ejemplo, se ha descrito que miR-21 está bajo control transcripcional positivo por STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)<sup>36</sup>

La sobreexpresión de miR-223 produce una disminución en la expresión de TOX (thymocyte selection-associated HMG box protein) que a su vez se asocia a una disminución en la proliferación del LTC. Se ha descrito que TOX está sobre expresada en casos de MF; de esta forma si se mitiga miR-223 se podría regular TOX.<sup>37</sup>

#### 6.2.7. Señalización en el receptor de la célula T (TCR)

Se sabe que >80% de los casos de SS tienen alteraciones somáticas que afectan a la señalización del TCR.

La hiperactivación de la señalización a través del TCR se puede producir por mutaciones de ganancia de función del TCR o por mutaciones de pérdida de función. En el SS, CD28 es una molécula co-estimuladora que tiene una mutación de ganancia de función en su dominio extra celular resultando en una mayor unión a CD86 y una hiperactivación de la expresión de IL-2 ligando dependiente.

En una minoría de casos, se producen fusión de genes resultando en una unión de CTLA4-CD28. Como es conocido, CTLA4 y CD28 son proteínas relacionadas y se unen a CD80 y CD86 (ligandos B7) respectivamente. El dominio intracelular de CTLA-4 produce una señal inhibitoria en la célula T mientras que CD28, una activadora.<sup>38</sup> De esta forma el gen de fusión CTLA4-CD28 yuxtapone el dominio

extracelular de CTLA-4 con el dominio intracelular de CD28 produciendo un aumento de la señalización a través del TCR ligando dependiente. Esto tiene un impacto a nivel terapéutico ya que existen un fármaco, el Ipilimumab, que se une a CTLA4 e inhibe su función.

El PD-1 (programmed death 1) es una molécula co-estimuladora que regula la respuesta inmune y ejerce su función al unirse a su ligando PD-1L. Existen mutaciones en el gen PDCD1 que codifica PD-1 en algunos casos de SS. Estas mutaciones se cree que protegen a la célula tumoral del fenotipo de “agotamiento”.  
29,39

Dentro de los reguladores de la transcripción, se han encontrado deleciones y mutaciones puntuales en ZEB1. ZEB1 es un represor de la transcripción y estudios funcionales de la pérdida de función de ZEB1 indican que se asocia a una producción de citoquinas Th2 en las células T tumorales. ZEB1 se une a GATA3 que es necesario para la respuesta Th2.<sup>27</sup>

La vía NF- $\kappa$ B también ha sido profundamente estudiada en la patogénesis de los LTC. El gen TNFRSF1B que codifica el TNFR2 está mutado en 11-18% de los casos con MF/SS. TNFR2 activa la vía NF- $\kappa$ B tras su unión al TNF. Sin embargo, las mutaciones, que habitualmente están agrupadas en el dominio TRAF2, dan como resultado una estimulación ligando-independiente de la vía NF- $\kappa$ B en los LTC.

El complejo de proteínas compuesto por CARMA1 (CARD- and membrane-associated guanylate kinase-like domain-containing protein 1, llamado también CARD11), Bcl10 (B-cell lymphoma/leukemia 10) y MALT1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1), referido como complejo CBM se ha identificado que actúa más abajo que el PKC $\theta$ /PKC $\beta$  jugando un papel crítico en la activación del NF- $\kappa$ B en los linfocitos B y T tras su estimulación antigénica y en algunos linfomas T.<sup>40</sup>

El gen CARD11 está alterado por ganancias o mutaciones puntuales que están agrupadas en el 2do dominio de “coiled coil” y en la región “linker”. La distribución de

estas mutaciones es distinta a otros linfomas, como en el linfoma B de célula grande que se concentran sólo en la región “linker”. También se ha detectado un gen de fusión CARD11-PI3K3R3 pero sus consecuencias no son conocidas aún.<sup>41</sup>

El bcl-10, actúa en la vía PKC theta que finalmente activa NFkB, ha sido analizado por nuestro grupo en una serie de linfomas T nodales. La expresión de bcl-10 presente en un 67% de los casos demostró tener una mejor probabilidad de supervivencia a los 5 años frente a los pacientes no lo expresaban.<sup>42</sup>

También se han detectado alteraciones en la vía JAK-STAT en 10% de los casos de SS y en ~6% de los casos de MF. Esto abre una potencial diana terapéutica ya que existen fármacos que actúan específicamente en esta vía.<sup>26, 43</sup>

### 6.3. Diagnóstico

Para facilitar el diagnóstico de estas entidades se han establecido algunos criterios según la ISCL/EORTC. <sup>44</sup>

Se ha puesto como punto de corte un mínimo de 4 puntos para poder establecer el diagnóstico de MF/SS. Cada criterio puntúa 1. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Criterios Diagnósticos de la MF/SS	
Patología	Criterio Diagnóstico
Micosis Fungoides	<u>Clínico</u> (2 puntos por uno básico + 2 criterios adicionales; 1 punto por básico + 1 criterio adicional) BÁSICO: parches/placas persistentes y/o progresivas. ADICIONAL: localización en zonas no expuestas al sol, variación en tamaño y forma, poiquiloderma
	<u>Histopatológico</u> ( 2 puntos por uno básico + 2 criterios adicionales; 1 punto por básico + 1 criterio adicional) BÁSICO: infiltrado linfoide superficial ADICIONAL: epidermotropismo sin espongiosis, atipia linfoide
	<u>Molecular:</u> (1 punto) Reordenamiento TCR clonal
	<u>Inmunopatológico</u> (1 punto para más de 1 criterio) Células T < 50% CD2+, CD3+ y/o CD5+ Células T <10% CD7+ Discordancia epidérmica/dérmica de CD2, CD3, CD5 o CD7
Síndrome de Sézary	Reordenamiento TCR clonal Células de Sézary absolutas > 1000/ $\mu$ l o 1 de los siguientes si las células de Sézary no puede ser utilizadas: Aumento de linfocitos T CD4+ o CD3+ con ratio CD4/CD8 $\geq$ 10 Inmunofenotipo anormal: Ratio CD4+CD7- $\geq$ 40% o Ratio CD4+CD26- $\geq$ 30%



#### 6.4. Manifestaciones clínicas y estadiaje

La MF/SS se puede manifestar en la piel con máculas, pápulas, nódulos y eritrodermia; habitualmente se acompaña de picor. En las lesiones tempranas el diagnóstico puede ser muy difícil y a veces erróneo.<sup>44,45</sup>

Para poder realizar el estadiaje hace falta definir muy bien el tipo de lesión en la piel que denota la “T” haciendo referencia al tumor.

##### *Tumor (T)*

T1: Placas, pápulas o parches que comprometen < 10% de la superficie de la piel.

Es un T1a si sólo son parches.

Es un T1b si son parches + placas y/o pápulas.

T2: Placas, pápulas o parches que comprometen >10% de la superficie de la piel.

T3: Uno o más tumores

T4: eritrodermia confluyente que compromete >80% de la superficie del cuerpo.

Una vez que se ha llegado al diagnóstico se debe completar el estudio de extensión para evaluar su diseminación nodal (“N” de nodal) o a otros territorios extranodales (“M” de metástasis)

Es de suma importancia el estudio de la presencia de células de Sézary en sangre periférica, ya que cambia el pronóstico de la enfermedad (“B” de blood) como veremos más adelante.

##### *Nodal (N)*

N0: no adenopatías. No precisa biopsia.

N1a: adenopatía con histopatología Dutch grado 1 y clonalidad T negativa.

N1b: adenopatía con histopatología Dutch grado 1 y clonalidad T positiva por PCR o Southern Blot.

N2a: adenopatía con histopatología Dutch grado 2 y clonalidad T negativa.

N2b: adenopatía con histopatología Dutch grado 2 y clonalidad T positiva por PCR o Southern Blot

N3: adenopatía con histopatología Dutch grado 3-4 con o sin detección de clonalidad T.

Nx: adenopatías sin confirmación histopatológica.

#### *Visceral (M)*

M0: no hay afectación visceral

M1: tiene afectación visceral; debe de tener confirmación histopatológica y el órgano debe de estar especificado

#### *Sangre (B)*

B0a: menos de un 5% de linfocitos atípicos en sangre periférica. (Células de Sézary). No se detecta clonalidad T.

B0b: menos de un 5% de linfocitos atípicos en sangre periférica. (Células de Sézary). Se detecta clonalidad T.

B1a: más de un 5% de linfocitos atípicos en sangre periférica. (Células de Sézary). No se detecta clonalidad T y no cumple criterios de B2.

B1b: más de un 5% de linfocitos atípicos en sangre periférica. (Células de Sézary). Se detecta clonalidad T y no cumple criterios de B2.

B2:  $1 \times 10^9/L$  Células de Sézary en sangre periférica. Se detecta clonalidad T.

En 2017 se publicó la actualización del Consenso Europeo sobre la estadificación y el manejo de la MF/SS. <sup>46</sup>

Esta nueva versión hace referencia a un trabajo ahora antiguo pero válido hasta la fecha. <sup>47</sup>

El estadiaje de la MF/SS es muy importante porque, al ser enfermedades incurables, el manejo debe de adaptarse al riesgo de muerte que confiere el estadio. Esto quiere decir que el estadiaje de por sí tiene un valor pronóstico.

El estadiaje actual (estadiaje de ISCL/EORTC) fue establecido en el 2007 y es una modificación del TNM (ver tabla 3).<sup>44</sup>

Tabla 3. Revisión del estadiaje (2007) de ISCL/EORTC para la micosis fungoides y el síndrome de Sézary				
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>B</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

En sus estadios iniciales el tratamiento dirigido a la piel puede ser eficaz logrando remisiones duraderas; de hecho, diversos estudios han demostrado que la administración de tratamientos agresivos en estas etapas no mejora la supervivencia.

Por otro lado, en los estadios avanzados las remisiones son cortas y la enfermedad se caracteriza por múltiples recaídas hasta la refractariedad al tratamiento. En estos estadios las terapias dirigidas a la piel sólo sirven para paliar los síntomas, pero tienen poco efecto sobre la enfermedad sistémica.

Debido a que en los estadios avanzados la afectación es sistémica los tratamientos son esquemas de quimioterapia habitualmente prescritos por un Hematólogo. Hasta hace poco no existía un régimen estándar que haya demostrado ser el más eficaz.

Todos los tratamientos tienen un cierto grado de actividad, sin embargo, todos los pacientes recaen y algunos se transforman en histologías más agresivas.<sup>48, 49</sup>

A pesar de que existen nuevos fármacos con dianas específicas, los resultados de la efectividad de éstos son aún preliminares. En la actualidad existe evidencia de que la única terapia curativa para los pacientes de alto riesgo es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (aloTPH)

Por esta razón es de vital trascendencia la elaboración de índices pronósticos de fácil aplicación que permitan seleccionar bien la población de alto riesgo ya que los tratamientos en éstos pacientes están asociados a efectos secundarios considerables.

### 6.5. Pronóstico

En la tabla 4 se muestra cómo varía la posibilidad de supervivencia en función del estadio.<sup>50</sup>

El descenso se produce a partir del estadio IIB en adelante, por este motivo este es el punto de corte para considerarlo un estadio avanzado.

Tabla 4. Mediana de la Supervivencia, Supervivencia a los 10 años			
	SG mediana	SG 10 años (%)	SEE
IA	35.5	88	95
IB	21.5	70	77
IIA	15.8	52	67
IIB	4.7	34	42
IIIA	4.7	37	45
IIIB	3.4	25	45
IVA1	3.8	18	20
IVA2	2.1	15	20
IVB	1.4	18 ( a los 5 años)	18 (a los 5 años)

*Acrónimos: SG: supervivencia global, SEE: supervivencia específica de la enfermedad*

Se han intentado establecer otros factores pronósticos como el índice pronóstico internacional del linfoma cutáneo (CLIPi) que toma en cuenta tanto hallazgos patológicos y clínicos. Este índice fue desarrollado y validado para pacientes con MF/SS. El CLIPi se aplica de forma distinta según el estadio: CLIPi para estadios iniciales y CLIPi para estadios avanzados.<sup>51</sup>

El CLIPi para estadios iniciales recoge el género, edad, presentación clínica y afectación nodal. El CLIPi para estadios avanzados incluye la edad, presentación

clínica, afectación nodal, sanguínea y visceral. La edad mayor de 60 años, la presentación de placas, la variante foliculotrópica, la afectación nodal, de sangre y visceral son todos factores de mal pronóstico.

También se ha descrito que la afectación tumoral, signos histológicos de transformación, la presentación eritodérmica y la LDH elevada son factores de mal pronóstico.<sup>50, 52, 53</sup>

A nivel anatomopatológico, solo la presencia de transformación histológica se ha establecido como factor de mal pronóstico.<sup>54</sup>

En la actualidad, el pronóstico de la mayoría de linfomas, no solo del LTC, depende también de la presencia de ciertas proteínas y/o moléculas en la célula tumoral que son potenciales dianas terapéuticas.

En este sentido se sabe que la expresión de CD30 está presente en algunos LTC, entre ellos las MF/SS. En la actualidad existen anticuerpos monoclonales contra CD30 que han demostrado su actividad en pacientes con MF/SS.<sup>55, 56</sup>

## 6.6. Tratamiento

El tratamiento de la MF/SS se realiza en función del grado de afectación del linfoma y puede ir desde una conducta expectante hasta el aloTPH.

La conducta expectante es una alternativa en los estadios IA donde la expectativa de vida es similar a la población general.

Sin embargo, esta medida exige una vigilancia activa ya que de momento no se han podido determinar factores asociados con la progresión. Sólo existe cierta evidencia que los estadios donde hay parches (T1/2a) o placas (T1/2b) podría tener algún papel pronóstico.<sup>57, 58, 59</sup>

Una vez indicada una intervención podemos decir a grandes rasgos que para los estadios tempranos la terapia dirigida a la piel es la mejor alternativa, mientras que para los estadios avanzados esta juega un papel de soporte para control de síntomas en combinación con la quimioterapia sistémica más intensiva.

### 6.6.1. Terapias dirigidas a la piel (TDP)

#### 6.6.1.1. Corticoesteroides tópicos

Los corticoesteroides tópicos pueden ser de varios tipos de potencia; los de clase I son los más potentes y los de clase VII los menos potentes (ver tabla 5)

Clase I (superpotentes)	0.05% Clobetasol propionato
	0.05% Halobetasol propionato
	0.05% Betametasona dipropionato
Clase II (potentes)	0.05% Diflorasona diacetato
	0.1% Fluocinonida (clase I o II?)
	0.25% Desoximetasona
Clase III (potencia media-alta)	0.05% Fluocinonida
	0.05% Desoximetasona
Clase IV (potencia media)	0.01-0.02% Fluocinolona acetónido
	0.2% Hidrocortisona valerato
	0.1 % Hidrocortisona butirato
	0.05% Flurandrenolida
	0.1% Triamcinolona acetónido

Tabla 5. Potencia de los esteroides tópicos	
	0.1 % Mometasona furoato
Clase V (potencia media-baja)	0.05% Fluticasona propionato
	0.05% Desonida
	0.025% Fluocinolona acetónido
	0.2% Hidrocortisona valerato
Clase VI (potencia baja)	0.05% Alclometasona dipropionato
	0.05% Desonida
	0.025% Triamcinolona acetónido
	0.1% Hidrocortisona butirato
	0.01% Fluocinolona acetónido
Clase VII (potencia muy baja)	2%/2.5% Hidrocortisona
	0.5- 1% Hidrocortisona

El único estudio clínico que evaluó el uso de corticoesteroides tópicos de clase I a III en la MF en estadio T1 y T2 con una mediana de seguimiento de 9 meses demostró que el 63% de los pacientes con T1 alcanzaban la remisión completa (RC), y 16% la remisión parcial (RP). La respuesta para los casos con T2 fue de un 25% de RC y un 57% de RP. A pesar de la escasa evidencia publicada el uso de corticoesteroides está ampliamente extendida. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación sobre la potencia del corticoesteroide a utilizar.<sup>60</sup>

#### 6.6.1.2. Bexaroteno

El bexaroteno es un retinoide que se une de forma selectiva y activa a los receptores X. Está disponible tanto en forma tópica como sistémica. La formulación tópica al 1% está aprobada para el tratamiento de los LTC en estadios IA y IB con enfermedad persistente o refractarios a otras TDP. Las tasas de respuesta reportadas oscilan entre el 44-63% en función del tiempo de evaluación de la respuesta (28-504 días). La toxicidad se limita a irritación de piel.<sup>61, 62</sup>



#### 6.6.1.3. Fuentes de luz

Las fuentes de luz terapéutica disponibles en la actualidad son: luz ultravioleta B (UVB) con longitud de onda ancha, psoraleno + UVA (PUVA), UVB con longitud de onda estrecha y UVA1 con longitud de onda ancha. El tipo de luz se escoge en función de la profundidad de la lesión.

Para los estadios donde hay placas (T1b, T2b) y para paciente con piel más oscura se recomienda el uso de PUVA. Los rayos UVA penetran mejor que los UVB que se usan preferentemente en los estadios T1a y T2a (parches). En la terapia con PUVA el 8-metoxipsoraleno se suele administrar de forma oral. En el caso de fracaso con esta terapia se puede combinar con otros tratamientos sistémicos.<sup>63</sup>

El consenso publicado por el Consorcio del Linfoma Cutáneo de Estados Unidos ha realizado una serie de recomendaciones con grado de evidencia. La tasa de respuesta global del PUVA descrita en múltiples estadios oscila entre un 60% a un 100% en función del tipo de lesión y esquema administrado. Existe una gran diversidad de esquemas y por ello es difícil establecer una recomendación. Es importante evaluar los efectos secundarios del PUVA: eritema, fatiga, fotosensibilidad, náuseas y vómitos, cambios en las uñas, hiperpigmentación, alteraciones oculares y cáncer de piel, entre otras.<sup>64</sup>

#### 6.6.1.4. Terapia por haz de electrones

La terapia por haz de electrones en toda la piel (THEP) consiste en un haz de electrones generados en un acelerador lineal atenuados para penetrar en la piel hasta una profundidad determinada. El tratamiento estándar consiste en administrar una dosis total de 30-36 Gy en un intervalo de 8 a 10 semanas. Este tratamiento es capaz de producir tasas altas de respuesta, sobretodo en estadios T2 y T3. Así, en un estudio representativo, la tasa global de respuesta (TRG) fue del 81% en T3, 61% para T4, 79% para N1 y 70% para N3. La SG a los 5 años fue del 37% para T3 y de 44% para T4. ( $p=0.84$ ).<sup>65</sup>

Existen esquemas de THEP con dosis más bajas (10-12 Gy). No se han realizado comparaciones directas con la dosis estándar, pero parecen tener la misma tasa de

eficacia con un menor tiempo de duración de respuesta permitiendo el re-tratamiento.<sup>66-69</sup>

#### 6.6.1.5. Radioterapia localizada

La radioterapia localizada también se ha utilizado en lesiones únicas. La dosis varía entre 0.7- 35 Gy y puede fraccionarse. Puede utilizarse sola o combinarse con terapias sistémicas.<sup>70, 71, 72</sup>

#### 6.6.2. Terapias sistémicas

En este apartado nos referiremos a fármacos y procedimientos que están en uso o han sido ampliamente utilizados en la Unión Europea.

##### 6.6.2.1. Fotoaféresis extracorpórea

La fotoaféresis extracorpórea se utiliza en muchas enfermedades inflamatorias. En los LTC, específicamente cuando existe eritrodermia, los estudios iniciales reportaron TRG ~73%. Otros estudios han demostrado tasas similares (TRG ~60%) pero con la dificultad de saber el verdadero efecto de esta terapia ya que en todos los casos se administró en combinación con retinoides o IFN- $\alpha$ , o PUVA, etc. Debido a que es una técnica que no está disponible en todos los centros plantea un reto para la mayoría de dermatólogos y hematólogos.<sup>73</sup>

##### 6.6.2.2. Retinoides sistémicos

Dentro de los retinoides sistémicos tenemos al ácido transretinoico, etretinato, acitretina, bexaroteno y alitretinoína. Los más utilizados en LTC son los 2 últimos. El único que tiene la aprobación de las agencias estatales es el bexaroteno que está aprobado en la enfermedad persistente o que haya fallado a otras líneas de tratamiento. La eficacia del tratamiento con dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>/días mostró una TRG del 51% pero con tan solo 3% de respuestas completas.<sup>74</sup>

En general los retinoides son bien tolerados, pero en función del tipo, algunos pueden dar ojo seco, boca seca, elevación de los lípidos y, específicamente con el bexaroteno, hipotiroidismo. Todos los retinoides son teratogénicos por lo que hay que tener especial precaución con la población en edad fértil.

### 6.6.2.3. Interferones

El siguiente fármaco dentro de los tratamientos sistémicos son los interferones (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ); en la actualidad disponemos también del IFN- $\alpha$  en su formulación pegilada que es el que tiene indicación para el manejo de los LTC.

Los primeros estudios con IFN- $\alpha$  fueron reportados en 1984. En la **tabla 6** podemos ver las tasas de respuesta y su duración.<sup>75-79</sup>

Tabla 6. Estudios con Interferón-alfa en LTC					
Fármaco	N	Tipo de pacientes	Esquema	Eficacia	Duración (m)
IFN $\alpha$	20	II-IVB (2 L)	50 M $\mu$ /m <sup>2</sup> tis	RC 15% RP 30%	5 m (mediana)
IFN $\alpha$	15	>II	3 $\rightarrow$ 18 M $\mu$ /d $\times$ 3 meses, luego 18 M $\mu$ tis	RC 27% RP 53%	-
IFN $\alpha$	24	IA-IVB (1-2L)	10 M $\mu$ /m <sup>2</sup> /d1 50 M $\mu$ /m <sup>2</sup> /d2-5/d $\times$ 3 semanas con dosis escaladas	RC 4% RP 25%	8 m (mediana)
4. Interferon $\alpha$	43	I-IVB (0L)	3 $\rightarrow$ 18 M $\mu$ /d $\times$ 3 m, luego tis	RC 26% RP 49%	21% (54 meses)
5. Interferon $\alpha$	53	IA-IVB (0L)	3 $\rightarrow$ 36 M $\mu$ /d	RC 21% RP 32%	4-27.5 meses
Acrónimos: Remisión completa = RC; Remisión parcial = RP; Interferón $\alpha$ = IFN $\alpha$ ; Meses= m					

Sobre los agentes considerados quimioterápicos sabemos que añadir quimioterapia a los estadios iniciales no supone un beneficio en la supervivencia.

Los datos se desprenden de un estudio prospectivo randomizado en el que se administró quimioterapia intensiva a todos los estadios vs. quimioterapia sólo a los estadios avanzados.<sup>47</sup>

Tras este estudio se han obtenido resultados con tasas de eficacia nada desdeñables con doxorubicina liposomal y con gemcitabina en estadios avanzados con TRG del 51% al 88%. Quizás la gran limitación de estos estudios es la escasa cantidad de pacientes incluidos y la variabilidad de los resultados entre ellos.

#### 6.6.2.4. Clorambucilo

El clorambucilo, un agente alquilante ampliamente utilizado en neoplasias linfoides y también ha tenido un papel en el manejo de la MF/SS por muchos años. Fue introducido por primera vez en combinación con prednisona para el manejo del SS. Si bien las TRG está alrededor del 50% estas son de corta duración y exigen una terapia casi continua con el fármaco, aumentando el riesgo de leucemogénesis.<sup>80</sup>

#### 6.6.2.5. Metotrexato

El metotrexato es un antifolato también muy utilizado en oncología, incluido los linfomas nodales. Existen pocos trabajos analizando la eficacia del fármaco, pero sí hay datos de metotrexate en combinación con bexaroteno e IFN- $\alpha$  en los que se reportan TRG del 66%, la gran mayoría parciales.<sup>81</sup>

#### 6.6.2.6. Otras quimioterapias sistémicas y combinaciones

En la tabla 7 se resumen los esquemas de quimioterapia en monoterapia o en combinación utilizados en MF/SS. Se especifica la población estudiada, el número de casos incluidos en los estudios y la eficacia.<sup>82 - 94</sup>

#### 6.6.2.7. Inhibidores de la histona deacetilasa

La romidepsina y el vorinostat se han utilizado en mayor medida que el belinostat. Estos fármacos actúan inhibiendo las histonas deacetilasas (HDAC) modificando de esta forma las aberraciones epigenéticas descritas en este cáncer. (ver tabla 8)<sup>95, 96,</sup>

Tabla 8. Resultados con inhibidores de las HDAC en MF/SS					
Fármaco	N	Tipo de pacientes	Esquema	Eficacia	Duración
Vorinostat	74	IIB-IVA	400 mg/d (VO) hasta progresión	RC 1% RP 30%	185 días (mediana)
Romidepsina	96	IB-IVA	14 mg/m <sup>2</sup> /semana x 3 semanas, 1 de descanso. Hasta progresión	RC 6 % RP 28%	15 m (mediana)
Romidepsina	71	IIB - IVB	3, ->10 mg (tis) vs. 15 mg (tis)	RC 6 % RP 28%	13.7 m (mediana)
Acrónimos: Remisión completa = RC; Remisión parcial = RP; Meses = m					

Tabla 7. Resumen de las quimioterapias en MF/SS

Fármaco	n	Detalles	Estadio			n° línea	Esquema	TRG	RC	RP	EE	P	TLP (día)	TDR (día)
			I-IIA	IIB-III	IV									
Doxo-liposomal-peg	6	estadio lb/lib refractario *	x	100%	x	x	20 mgxm2 mensual	83	66	17	x	17	x	x
Doxo-liposomal-peg	34	82% MF/SS	44%	26%	30%	3	20 mgxm2 mensual	88	44	44	12	399	90	
		20-30 mgxm2 mensual												
		40 mgxm2 mensual												
Doxo-liposomal-peg	19	84% MF/SS; RG 11% avanzados	31%	46%	23%	3	20 mgxm2 mensual	84	42	42	x	x	570	90
Doxo-liposomal-peg	25	Avanzados Refractarios	x	100%		2	40 mgxm2 mensual	56	20	36	x	x	150	90
Gemcitabina	25	94% MF	3%	13%	15%	-	1g/m2, day 1, 8 y 15	81	18	63*	x	x	x	x
Gemcitabina	39	MF/SS RC16 RP 32	0	100%		3	1,2g/m2, d 1, 8 y 15	51	23*	28*	x	x	1320	x
Gemcitabina	32	81 % MF/SS	x	x	x	x	1,2g/m2, d 1, 8 y 15	75	22	53	25	x	300	x
Gemcitabina	44	68% MF/SS	x	100%		3	1,2g/m2, d 1, 8 y 15	71	12	59	x	x	450	
Gemcitabina	13	38% MF/SS avanzad	x	100%		3	1,2g/m2, d 1, 8 y 15	69	8	61	x	x	x	60
Pentostatina	145	*R en SS. No RC en MF					4 mg/m2/semx4ss, luego bisem	32	19*					
Pentostatina	42	76% MF/SS	x	50%	50%	3	4-5mg/m2/semx4ss	55	14	41			129	
CHOP/COP	35	86% MF/SS	x	x	x	x	6 ciclos	40	23	17	x	x	171	x
EPOCH	15	x	x	100%		5	6 ciclos	80	27	53	x	x	x	x

Acronimos: Tasa de respuesta global = TRG; respuesta complete = RC, respuesta parcial = RP; Enfermedad estable = EE; progresión=P; tiempo libre de progresión =TLP; tiempo de duración de la respuesta=TDR

### 6.6.2.8. Anticuerpos monoclonales

#### 6.6.2.8.1. Alemtuzumab

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante tipo IgG1 que se une a CD52. La glicoproteína CD52 está presente en linfocitos B y T normales, pero no en los precursores hematopoyéticos.

Existen muchos estudios que reportan la experiencia de uso del alemtuzumab. Los 2 estudios más destacables están recogidos en la tabla 9. La importancia del estudio publicado por *Fisher et al* es que las dosis más bajas de alemtuzumab proporcionaron unas TRG similares y menor riesgo de infecciones, entre ellas la reactivación del CMV. <sup>98, 99</sup>

Tabla 9. Resultados del uso de alemtuzumab en MF/SS					
Fármaco	N	Tipo de pacientes	Esquema	Eficacia	Duración
Alemtuzumab	39	>IIB	30 mg (tis) hasta respuesta, n=15 mantenimiento por 24 semanas.	RC 18 % RP 33%	3.4 m (mediana)
Alemtuzumab	14	IA-IVB (1-2L)	3 ->10 mg (tis) vs. 15 mg (tis)	RC 21% RP 64%	12 m (mediana)
Acrónimos: Remisión completa = RC; Remisión parcial = RP					

Recientemente se ha intentado explicar por qué el alemtuzumab es altamente efectivo en el SS basándonos en la célula de origen del SS, que es la célula T central de memoria, que es capaz de recircular entre el ganglio y la piel. <sup>2, 21, 22</sup>

#### 6.6.2.8.2. Brentuximab vedotin

Se han publicado los resultados de un estudio fase 3 (ALCANZA) con Brentuximab vedotin (BV), un anticuerpo monoclonal anti-CD30 con indicación en linfoma de

Hodgkin y linfoma anaplásico de célula grande. Los resultados son francamente alentadores y abren una nueva opción para los pacientes.

En este estudio se analizaron 128 pacientes. Se aleatorizaron a la rama experimental con BV vs. la mejor opción escogida por el terapeuta (metotrexate o bexaroteno). Con una mediana de seguimiento de 23 meses, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta objetiva a los 4 meses (TRG4) fue del 56% en la rama de BV frente a 13% en el brazo control ( $p < 0.01$ ). Como se ha reportado en otros estudios con BV, se detectó neuropatía periférica en 66% de los casos, pero en la gran mayoría fue de grado 1.<sup>55</sup>

Si bien los resultados con BV son mejores que muchos de los esquemas reportados anteriormente aún no podemos predecir como controlará la enfermedad a largo plazo. Esto supone un problema en la gente joven y por este motivo en estos casos se plantea una opción terapéutica que ofrezca remisiones duraderas.

#### 6.6.2.8.3. Anticuerpos frente a PD1, PDL1 y LAG-3

El PD1 (programmed cell death 1 receptor) es una molécula expresada por el linfocito T que al unirse a su ligando (PDL1), expresado en células presentadoras de antígenos, regula negativamente la función efectora de la célula T. Esta vía es esencial para modular la respuesta excesiva del sistema inmune. El PD1 y PDL1 podrían jugar un papel en la MF/SS.<sup>100</sup>

Se ha descrito un aumento en la expresión de PD1 en las T CD4+ de los pacientes con SS comparado con pacientes con MF. Esta expresión disminuyó en algunos casos a medida que mejoraban su respuesta clínica a los tratamientos lo que sugiere una atenuación del sistema inmune antitumoral.<sup>101</sup>

Existen datos muy escasos sobre la eficacia de nivolumab (anti PD-1) en los LTC. Estos datos se desprenden de un estudio en el que se incluyen varias neoplasias malignas. Del total de 81 pacientes incluidos 13 eran MF en estadios avanzados y refractarios. Se observó una TRG del 15%, todas RP.<sup>102</sup>



LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) es otra molécula inhibidora del control inmune. Se expresa en los linfocitos T activados, células NK, dendríticas, linfocitos B, T reguladoras y linfocitos T  $\gamma\delta$  y participa en la supresión tumoral.<sup>160</sup>

Existen un estudio abierto en linfomas B refractarios con un anticuerpo monoclonal frente a LAG-3 (BMS-986016) fase ½ en monoterapia vs. Asociación con PD1, de momento no hay información publicada.

#### 6.6.2.8.4. Anticuerpos frente a quemoquinas

El mogamulizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor tipo 4 de quemoquinas (anti-CCR4). Este anticuerpo es muy efectivo en el tratamiento de linfomas T periféricos, particularmente en la leucemia/linfoma T de adulto. También ha demostrado su eficacia en los LTC, sobre todo cuando hay células circulantes. En un estudio fase I/II se incluyeron 38 pacientes, la mediana de líneas de tratamiento fue de 3. La TRG fue de 37%, con un 27% para la MF y un 47% para el SS. Sin embargo, la respuesta hematológica fue del 94.7%. No sólo se eliminaron las células T tumorales, sino también las T reguladoras.<sup>103</sup> Esto podría explicar el fatal desenlace de los pacientes que, tras alcanzar una respuesta con mogamulizumab, recibieron un aloTPH y presentaron una enfermedad del injerto contra huésped grave y refractaria.<sup>104</sup>

#### 6.6.2.8.5. Trasplante alogénico

El trasplante alogénico ha demostrado curar a los pacientes con MF/SS en estadio avanzado.

Existen diversos estudios con formas distintas de acondicionar al paciente, si bien, el más completo fue un estudio de registro del EBMT.

En este estudio se incluyeron 60 casos, todos estadios avanzados. La mediana de líneas de tratamiento sistémico pre trasplante alogénico fue de 4; 53% eran quimiosensibles y 47% quimiorrefractarios. Se acondicionaron con un esquema de intensidad reducida. La SG al año fue del 66% y a los 3 años del 54%. La mortalidad a los 3 años se debió en 25% de los casos a recaída y el 22% a complicaciones relacionadas con el procedimiento (infecciones, enfermedad del injerto contra el huésped). Se determinó que los pacientes que más se beneficiaban del procedimiento eran aquellos que había recibido menos de 3 líneas de

tratamiento. Probablemente este hallazgo se deba a un mayor número de casos con histologías en transformación en la población más tratada.

Este trabajo muestra que, al igual que ocurre en otros linfomas, es importante no esperar a que la MF/SS se transforme en histologías más agresivas ya que la evolución de estos pacientes es sensiblemente peor.<sup>105</sup>

## **7. OBJETIVOS**

1. Describir la epidemiología de los linfomas T cutáneos en un hospital terciario.
2. Evaluar los resultados de las intervenciones terapéuticas en los linfomas T cutáneos en estadios avanzados y/o resistentes a terapias iniciales.
3. Desarrollar un nuevo modelo pronóstico para definir los pacientes de alto riesgo y evaluar el índice pronóstico internacional para el linfoma T cutáneo (CLIPi) en nuestra serie.
4. Determinar la expresión en las células tumorales y su microambiente de moléculas inhibitoras del control inmune de la célula T.

## 8. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la descripción de la epidemiología de los LTC (1º objetivo) en un hospital terciario se realizó un registro exhaustivo de los casos de MF/SS diagnosticados en nuestro centro. El registro completo tenía en el momento del análisis un total de 134 casos con MF/SS actualizados en un periodo de seguimiento desde el 1976 hasta el 2013. Los datos se obtuvieron desde el registro interno del Servicio de Dermatología y del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro.

La evaluación de las intervenciones terapéuticas en los LTC en estadios avanzados (2º objetivo) requirió elaborar un nuevo registro que incluyó tanto pacientes de nuestro propio centro como pacientes derivados desde otros hospitales.

Para el desarrollo de un nuevo modelo pronóstico (3º objetivo) en los pacientes de alto riesgo se utilizó el mismo registro utilizado para el estudio epidemiológico.

En la elaboración de los registros se respetaron las normativas de la declaración de Helsinki para la investigación clínica. Los datos fueron incorporados de bases de datos elaborados en Excel y fueron exportados a SPSS para Windows versión 21.

Con el SPSS se calcularon las frecuencias e hicimos un estudio descriptivo. Se determinó la probabilidad de la supervivencia con el método de Kaplan-Meier. Se realizaron modelos de regresión de Cox para determinar los hazard ratios (HR) en el análisis univariado y multivariado utilizando un intervalo de confianza al 95%.

Para las incidencias acumuladas se utilizamos el programa R (The R Foundation for Statistical Computing, version 3.1.1) con su interface R studio y el paquete EZR version 1.27 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Omiya, Japan) <sup>106</sup>

La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo desde el diagnóstico o la intervención terapéutica hasta el fallecimiento por cualquier causa. El tiempo libre de enfermedad (TLE) se definió como el tiempo transcurrido desde el final del tratamiento hasta la recaída o muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de progresión (SLP) es el tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la progresión o

muerte por cualquier causa. Este último es más adecuado que el TLE en el contexto del trasplante alogénico.

Para el 4º objetivo se analizaron los bloques de parafina al diagnóstico de una serie de 65 casos de MF/SS diagnosticados en el periodo de 1983-2011 con un seguimiento mínimo de 6 meses y con material disponible. Se realizó una revisión de los diagnósticos de todos los casos según la clasificación actual.<sup>44</sup> La inmunohistoquímica realizada fue la siguiente (ver tabla 10):

Tabla 10. Anticuerpos monoclonales		
ANTICUERPOS		
CD2 (Clon AB75)	Dako Agilent	IR651
CD3 (Policlonal)	Dako Agilent	IR503
CD5 (Clon 4C7)	Dako Agilent	IR082
CD7 (CBC.37)	Dako Agilent	IR643
CD4 (Clon 4B12)	Dako Agilent	IR649
CD8 (Clon C8/144)	Dako Agilent	IR623
CD30 (Clon Ber-H2)	Dako Agilent	IR602
Ki67 (Clon MIB-1)	Dako Agilent	IR626
CD20 (Clon L26)	Dako Agilent	IR604
CD68 (Clon KP1)	Dako Agilent	IR609
PD1 (Clon NAT105)	GeneTex	GTX20256
PDL1 (Clon 22C3)	Dako Agilent	M365329-2
LAG-3 (Clon 11E3)	Abcam	ab40465

Se realizaron sobre cortes de 2µm del material parafinado y tras el desparafinado y pretratamiento, se procedió a su incubación con el anticuerpo primario a las concentraciones siguientes: PD1 (1:50), PDL1 (1:50) y LAG-3 (1:100).

La detección se realizó mediante el sistema Dako Envision (Dako Agilent), utilizando diaminobencidina (DAB) como sustrato. Todo ello se realizó siguiendo los protocolos establecidos para cada anticuerpo en las plataformas automatizadas Autostainer y Omnis (Dako Agilent). Se consideró positivo a cualquier grado de expresión.

Se definieron las siguientes variables:

Proporción PD1, PDL1 y LAG-3 como el porcentaje de células tumorales y no tumorales que expresaron PD1, PDL1 y LAG-3 respectivamente.

Intensidad PD1, PDL1 y LAG-3 es la intensidad con que las células PD1, PDL1 y LAG-3 positivas expresaron estos marcadores respectivamente. Se valoró en una escala 0-3

Mitosis PD1, PDL1 y LAG-3: el número de mitosis identificadas en las células PD1, PDL1 y LAG-3 positivas.

Microambiente: cantidad de celularidad no tumoral acompañante: células plasmáticas, linfocitos T CD8, macrófagos, etc. La escala fue de escasa, moderada, alta.

Se determinó también la pérdida de expresión de CD7 en las células tumorales (escala 0-3). La pérdida de expresión de CD7 de 0-25% se numeró como 0, la pérdida de 26-50% se numeró como 1, la pérdida de 51-75% se numeró como 2 y la pérdida de más del 75% de expresión de CD7 fue numerada como 3.

Las variables evaluadas en hematoxilina eosina se definieron de la siguiente forma:

Intensidad: intensidad del infiltrado tumoral (escala del 1+ a 4+). Donde 1 se corresponde con MF temprana y 4 se corresponde con una MF tumoral

Epidermotropismo: presencia de linfocitos tumorales presentes cerca o dentro de la capa basal de la epidermis. Se utilizó una escala del 0-3. El valor 0 quiere decir ausente, el 1 es focal (1-5/HPF), 2 es moderado (6-10/HPF) y 3 es marcado (>10/HPF) y corresponde a microabscesos de Pautrier.

Atipia. Grado de atipia en el infiltrado. Se valoró en una escala 1-3. El grado 3 fue MF/SS de célula grande.

Se realizó un análisis de la probabilidad de supervivencia según Kaplan-Meier en función del grado de expresión de PD1, PDL1 y LAG-3, la pérdida de expresión de CD7 y la intensidad de la expresión, presencia de mitosis, grado de atipia, intensidad del infiltrado tumoral y el epidermotropismo. Se realizaron modelos de regresión de Cox para determinar los hazard ratios (HR) en el análisis univariado y multivariado utilizando un intervalo de confianza al 95%. Se realizaron estudios de chi-cuadrado con el fin de establecer diferencias entre proporciones de algunas de las variables.

## 9. RESULTADOS

### 9.1. Descripción la epidemiología de los LTC en un hospital terciario.

En nuestro centro se diagnostican una media de 118 casos de linfomas al año. Del total de casos de linfomas, aproximadamente 9 casos (8%) corresponden a linfomas T cutáneos. De éstos, 53% son micosis fungoides, 21% papulosis linfomatoide, 11% linfoma anaplásico de célula grande primario cutáneo, 9% síndrome de Sézary y 6% otras entidades menos frecuentes.

La mediana de edad al diagnóstico de todos los linfomas T cutáneos es 61 años (9-90 años) y 40% son mujeres. Nuestros datos son similares a otros publicados en otros países. <sup>107</sup>

Sexo	Hombres: 59.7%	n=80
Edad	61 años (mediana)	(Intervalo 9-90 años)
Subtipo histológico	Clásica (79.2%)	n=106
	Foliculotrópica (6.7%)	n=9
	Pagetoide (0.7%)	n=1
	Granulomatosa (0.7%)	n=1
	Sézary (12.7%)	n=17
Estadio ISCL/EORTC	Ia (53.7%)	n=72
	Ib (19.4%)	n=26
	IIb (9.7%)	n=13
	IIIa (3.7%)	n=5
	IIIb (3.0%)	n=4
	IVa (9.0%)	n=12
	IVb (1.5%)	n=2
TBSA	> 50% (48.5%)	n=65
	≤ 50% (51.5%)	n=69
Síntomas B	Sí (33.6%)	No (64.4%)
<i>Acrónimos: Superficie corporal afectada=TBSA</i>		



Las características de nuestro registro completo con un total de 134 casos con MF/SS actualizados en un periodo de seguimiento desde el 1976 hasta el 2013 están resumidos en la tabla 11.

La mediana de seguimiento fue de 96 meses (0-450 meses)

La mediana de líneas de tratamiento fue 1 (1-5). El 87% (n=117) de los pacientes sólo recibieron 1 línea de tratamiento, en todos los casos una terapia dirigida a la piel. El 42% del total (n=134) recibieron corticoides tópicos, el 31% recibieron PUVA, 3% recibieron radioterapia, 3% sólo manejo quirúrgico, 2% BCNU, 2% clorambucilo y un 4% no recibieron tratamiento. El resto de pacientes (n=17) recibieron más de una línea de tratamiento: de éstos, 7 recibieron como último tratamiento quimioterapia sistémica, uno de ellos 2 líneas de poliquimioterapia (QTP) sistémica. La quimioterapia sistémica utilizada fue el esquema CHOP. Una paciente recibió además Alemtuzumab. (ver tabla 12)

Tabla 12. Terapias recibidas por los pacientes con MF/SS		
	Frecuencia (n=134)	Porcentaje (%)
Corticoides tópicos	56	42
PUVA	42	31
Radioterapia	4	3
Cirugía	4	3
Clorambucilo	3	2
BCNU	3	2
No tratamiento	5	4
Corticoides sistémicos + Clorambucilo	3	2
Corticoides tópicos + PUVA	5	4
Retinoides + PUVA	2	1
Corticoides sistémicos + Clorambucilo + PUVA + QTP	2	1
Corticoides tópicos + PUVA + Clorambucilo + QTP	1	1
Radioterapia + Corticoides tópicos + PUVA + QTP	1	1
Corticoides sistémicos + Clorambucilo + QTP	3	2
<i>Acrónimos: Quimioterapia=QTP</i>		

La supervivencia global (SG) de nuestra población para mediana de seguimiento de 96 meses fue del 76%. De los 43 casos fallecidos, sólo 23 fueron muertes directas por el linfoma; los otros 20 fueron debidas a otras causas.

## 9.2. Evaluación de los resultados de las intervenciones terapéuticas en los LTC en estadios avanzados y/o resistentes a terapias iniciales.

En este punto es importante destacar que las estrategias adoptadas para el manejo de los pacientes en estadios avanzados se ha modificado tras la introducción de brentuximab vedotin (BV) desde el 2015.

Primero se describirá nuestra serie de pacientes tratados con alemtuzumab (Campath) y su desenlace; a continuación, se describirá nuestra experiencia con BV y finalmente con el trasplante alogénico.

Desde el 2011 hasta el 2014 se registraron 6 casos consecutivos de pacientes con MF/SS en estadios avanzados que fueron tratados con alemtuzumab.

Las características de los pacientes están resumidas en la tabla 13.

Sexo	Edad (años)	Estadio	Nº de líneas previas	Nº de dosis	Alemtuzumab (mg, 3 x Semana)	CMV	Rpta	TLE (m)	Seg (m)	Vivo
M	47	IVa	2	15	30	No	RP	1	8	No
H	48	III	2	5	15	Sí	RC	12	12	No
H	63	IVa	3	9	30	Sí	RC	29	29	Sí
M	64	IVa	4	6	10	No	EP	0	4	No
H	77	III	2	6	10	No	RC	3	4	No
H	72	IVa	3	6	15	No	RC	2	3	Sí

*Acrónimos: Hombre=H, Mujer=M, Reactivación de citomegalovirus =CMV, Meses=m; Respuesta=Rpta, tiempo libre de enfermedad=TLE, seguimiento=Seg, Respuesta parcial=RP, Respuesta completa=RC, enfermedad progresiva=EP*

La mediana de edad al diagnóstico fue de 64 años (intervalo 47-76 años) y el 67% (4/6) de los pacientes eran varones. Todos los pacientes tenían estadios avanzados ( $\geq$ IIb) según el estadiaje de ISCL/EORTC. <sup>44</sup>

La mediana de líneas de quimioterapias recibidas antes de alemtuzumab fue 3 (intervalo 2-4). Cinco pacientes (n=5) habían recibido previamente regímenes

basados en gemcitabina. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la administración de alemtuzumab fue de 48 meses (intervalo 3-82 meses).

El alemtuzumab se administró a dosis diferentes que fueron entre 10 mg a 30 mg, 3 veces a la semana. Esta variación se debió a que las dosis fueron gradualmente adaptadas de esquemas para el manejo de la leucemia linfática crónica (ver tabla 13); todos los tratamientos se administraron de forma subcutánea. No se detectaron efectos adversos relacionados con la administración del fármaco.

La mediana de tiempo de seguimiento tras el tratamiento fue de 6 meses (intervalo de 3-29 meses). La tasa global de respuesta fue del 83.3% (5/6) con un 66.7% de respuestas completas (RC). El tiempo libre de enfermedad (TLE) a los 6 meses de fin de tratamiento fue de 33.3%. Uno de los casos no respondió; 2 pacientes desarrollaron una transformación a célula grande. El TLE de 2 casos que recibieron finalmente un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos tras alemtuzumab fue de 12 y 29 meses respectivamente. Ambos pacientes desarrollaron enfermedad del injerto contra huésped crónica (EICH), sin embargo, uno de ellos falleció de una muerte súbita estando libre de progresión y el otro caso, de agudización de la EICH a nivel intestinal. La SG de todos los casos a los 6 meses fue del 60% y a los 2 años del 20%.

Se detectó reactivación del citomegalovirus (CMV) (>500 copias) durante el tratamiento con alemtuzumab en 3 pacientes y todos respondieron al tratamiento con valganciclovir. Ningún paciente desarrolló enfermedad por CMV.

Un total de 4 pacientes fueron tratados con BV desde el 2015 al 2017. Un caso fue tratado dentro del ensayo clínico ALCANZA tras fracaso a TDP y a MTX. De los 3 restantes, un caso fue un fracaso tras TDP, MTX y Bexaroteno y los otros 2 fueron recaídas post-trasplante alogénico.

La tasa de respuesta global fue del 75% (3/4, 2RC y 1 RP), sin embargo, sólo 1 caso, que recidivó post trasplante, tuvo una respuesta prolongada al BV (12 meses) tras completar 6 ciclos de tratamiento. El otro caso, que recidivó tras el trasplante alogénico, recibió el BV en situación de transformación histológica y recaída explosiva y murió bajo tratamiento por la enfermedad (2 ciclos). El caso que fue incluido en el ensayo clínico ALCANZA recibió 3 dosis del fármaco y alcanzó la remisión completa pero falleció a los 6 meses por las complicaciones vasculares de

una diabetes mellitus muy evolucionada que le impidió seguir el tratamiento. Finalmente, la paciente que recibió el tratamiento tras fallo a TDP, MTX y Bexaroteno, recibió 3 dosis del BV. Tras la primera dosis alcanzó una RP pero tras la 2 y 3 dosis presentó una toxicodermia grave que motivó ingreso y suspensión del tratamiento. La paciente presentó una recaída tipo placa tras 4 meses de la última dosis de BV. Sólo se detectó 1 caso neuropatía periférica grado 2.

En resumen, una mediana de duración de la respuesta de 5 meses (intervalo 0-12 meses) en una población muy tratada (mediana de líneas de tratamiento de sistémicos 3 (1-5 líneas)).

Nuestros resultados en pacientes con LTC que han recibido un trasplante alogénico fueron incluidos en el análisis retrospectivo de todos los LNH realizados (n=77 casos) en nuestro centro desde enero 1995 a diciembre 2014.<sup>108</sup>

De todos estos casos 5 eran LTC. Los detalles de estos 5 casos y su evolución se resumen en la tabla 14

Tabla 14. Pacientes con LTC que recibieron un aloTPH									
Sexo	Edad	Diagnóstico	Líneas pre aloTPH	Rpta	Recae	Rescate	EICH	Vivo	
H	48	S. Sézary	Alemtuzumab	RC	No		Sí	No	
H	51	MFt	CHOP	RC	Sí	BV	Sí	No	
M	37	MF	Gem-Ox, CHOP-RDT	P	No		Sí	Sí	
H	36	MFt	CHOP	P	Sí		Sí	No	
H	63	S. Sézary	Gem-Ox, alemtuzumab	RC	no	Alemtuzumab gemcitabina, BV	Sí	Sí	

*Acrónimos: Micosis Fungoides transformada = MFt; hombre=H; mujer=M; radioterapia=rdt; brentuximab vedotin = BV; progresión=P; remisión completa=RC; respuesta=Rpta*

La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 35 meses (27-67 meses). La mediana de seguimiento post aloTPH es de 26 meses (8-52 meses). Dos de los pacientes recibieron el aloTPH en progresión. De los 5 casos 2 están vivos. Las

causas de muerte fueron progresión de la enfermedad, muerte súbita y EICH intestinal. Los 2 vivos están libres de enfermedad a 26 y 52 meses del aloTPH.

### 9.3. Desarrollo de un nuevo modelo pronóstico para definir los pacientes de alto riesgo y evaluación del CLIPI en nuestra serie

Desde el punto de vista clínico, es muy importante definir específicamente los pacientes de alto riesgo de forma que puedan beneficiarse de manera óptima de los nuevos fármacos actualmente disponibles. Para esto se analizó el valor pronóstico de la superficie corporal afecta por linfoma al diagnóstico (TBSA) en todos los pacientes junto con otras variables ya previamente estudiadas por otros grupos.

Los factores pronósticos evaluados con el análisis univariante y multivariante para la probabilidad de supervivencias global (SG) fueron la edad ( $\leq 60$  vs.  $>60$  años), estadiaje ISCL/EORTC ( $<IIb$  vs  $\geq IIb$ ), género, tipo de lesión en la piel (placa, parche, tumor o eritrodermia) y el porcentaje de superficie corporal afecta (TBSA). Este último factor no había sido utilizado con anterioridad en esta patología como índice pronóstico. Se realizaron modelos de regresión de Cox para determinar los hazard ratios (HR) utilizando un intervalo de confianza al 95%.

La SG de la población ( $n=134$ ) fue del 75.6% (95%IC, 62.0–98.5%) en la mediana de seguimiento (96 meses). **(Ver figura 1)**

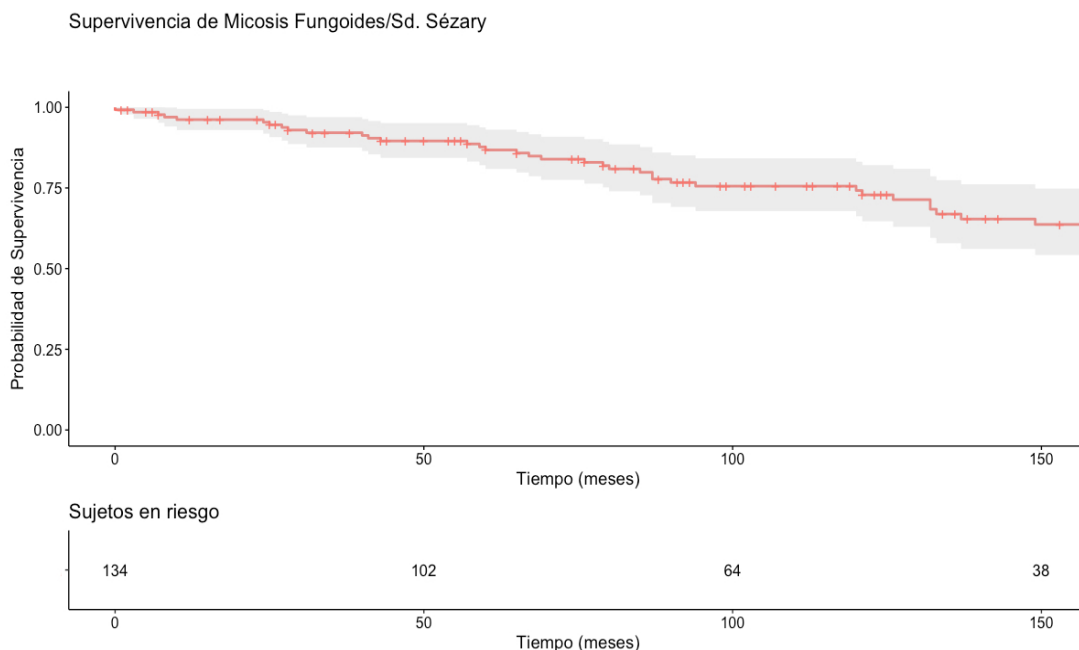


Figura 1. Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary

Los pacientes de  $\leq 60$  años tenían una SG a los 5 y 10 años del 94 y del 86% respectivamente; mientras que los de  $> 60$  años tenían una SG a los 5 años del 80% y a los 10 años del 63%. ( $p < 0.05$ ) (Ver figura 2)

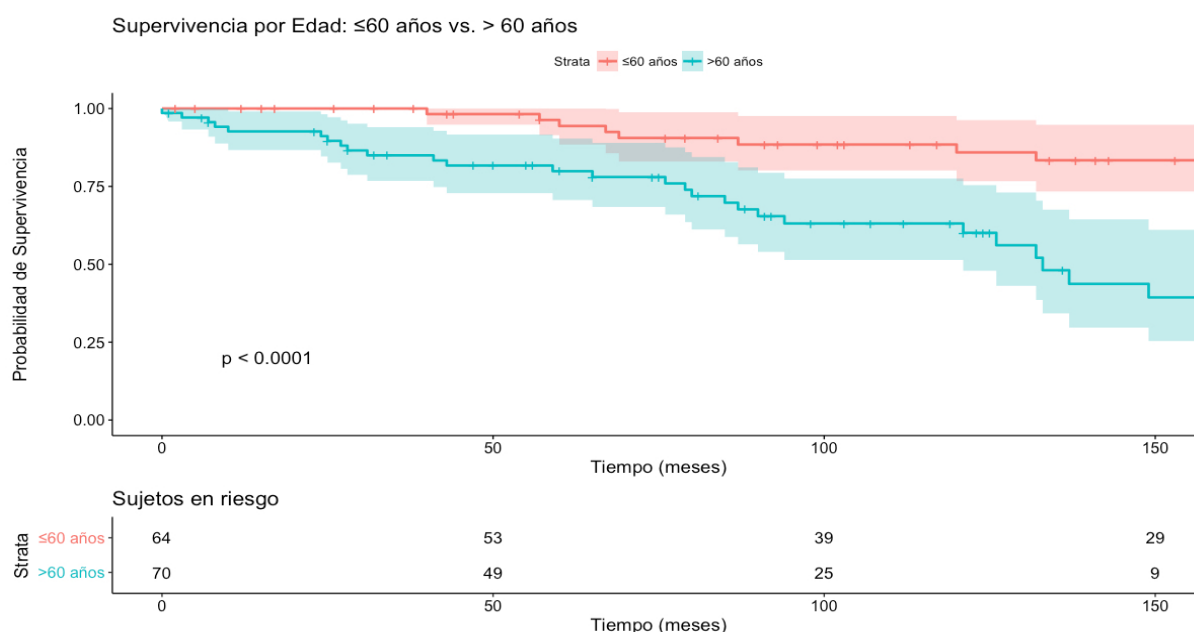


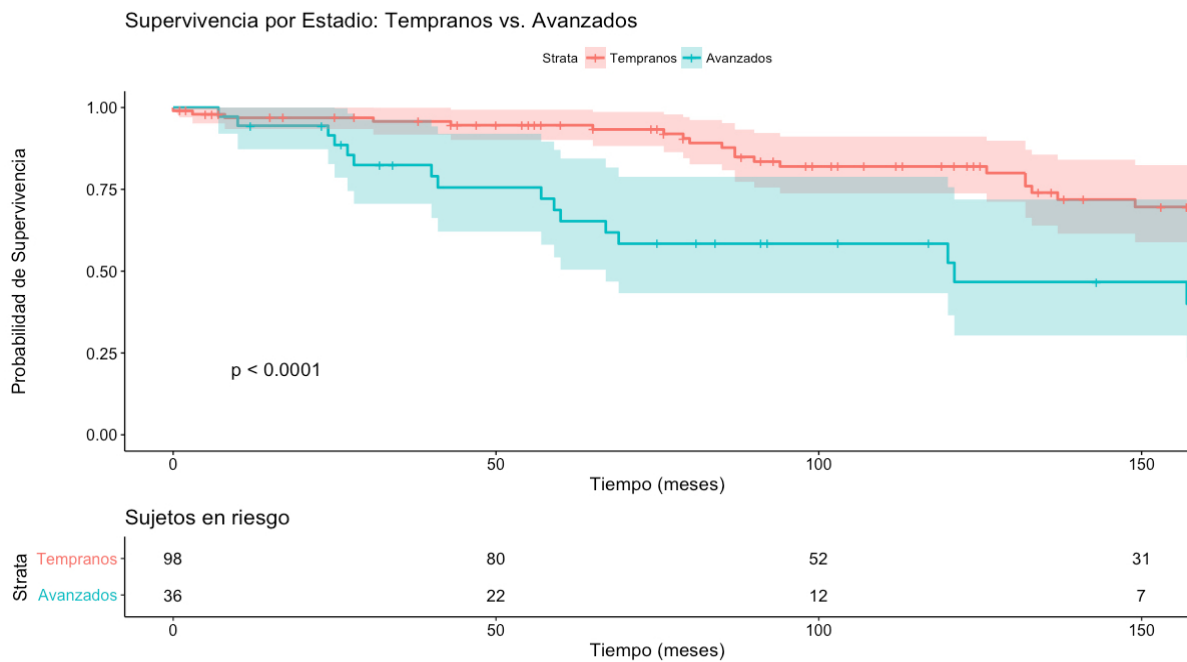
Figura 2. Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary por edad

Según el estadiaje, los pacientes con estadio avanzado ( $\geq$  IIb) tuvieron una SG a los 5 y 10 años del 65% y del 53%. Los estadios tempranos tuvieron una SG del 95% y del 82% a los 5 y 10 años respectivamente. ( $p < 0.05$ ) (ver figura 3)

Asimismo, se analizaron las lesiones de la piel al diagnóstico. Cuando la lesión tipo parche estaba presente, lo que sugiere una manifestación inicial de la enfermedad, la SG a los 5 años fue del 95% y a los 10 años fue del 81%. Mientras que cuando existían lesiones como placas, tumor o eritrodermia, la SG a los 5 años se reducía a un 66% y a los 10 años a un 59% respectivamente.

En este estudio hemos incluido una variable como factor pronóstico el TBSA, calculado de acuerdo a la regla de los nueve. La mediana del TBSA fue 47%; para facilitar el estudio se redondeó a 50% y se dicotomizó en  $< 50\%$  y en mayor igual a 50%. También se realizó un análisis por cuartiles.





*Figura 3. Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary por estadio*

La SG para el TBSA (0–25%) a los 5 y 10 años fue de 100% y 77% respectivamente; el TBSA para el intervalo del 26–50% a los 5 años fue del 90% y a los 10 del 77%; para el intervalo de 51–75% la SG a los 5 años fue del 90% y a los 10 años del 90%. Finalmente, para los pacientes con TBSA mayor de 75% la SG a los 5 y 10 años fue del 70% y del 52% respectivamente.

La SG a los 5 y 10 años para los pacientes con TBSA  $\leq$  50% fue del 94% y 77% respectivamente. Para los pacientes con TBSA  $>$  50% la SG a los 5 años fue del 80% y a los 10 años del 71% ( $p < 0.05$ ).

**(ver figura 4)**

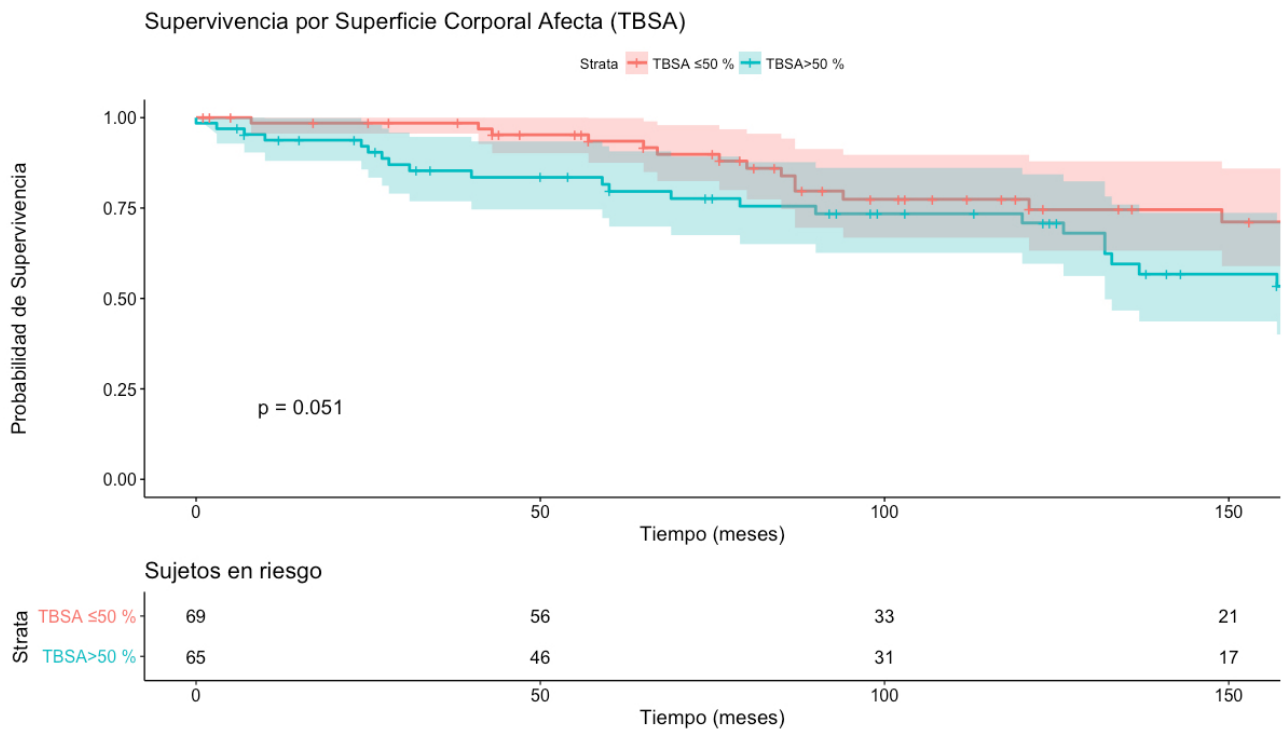
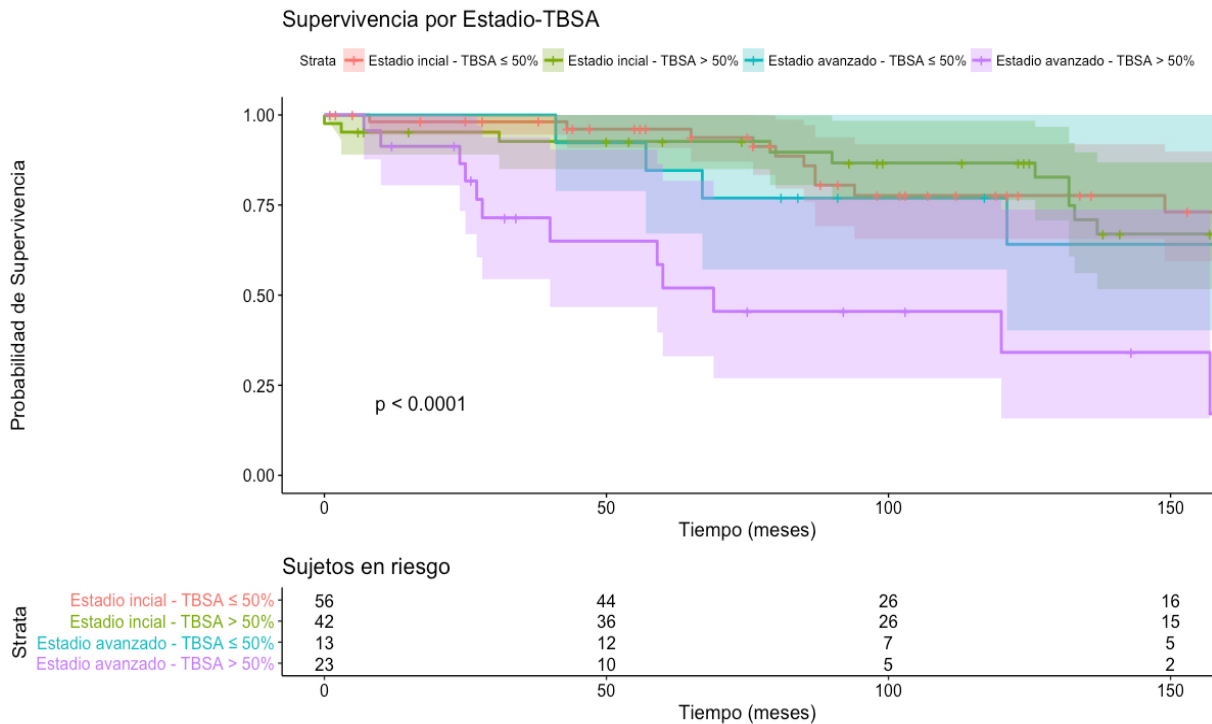


Figura 4. Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary por TBSA

Debido a que el TBSA tiene una interacción con el estadio (T) se creó una variable compuesta llamada Estadio/TBSA. Esta nueva variable tiene 4 grupos: estadio temprano-TBSA ≤ 50% (grupo 1), estadio temprano-TBSA > 50% (grupo 2), estadio avanzado-TBSA ≤ 50% (grupo 3), estadio avanzado-TBSA > 50% (grupo 4).

La SG para el **grupo 1** a los 5 años fue del 96% y a los 10 años del 78%; para el **grupo 2** la SG a los 5 años fue del 93% y a los 10 años del 87%; para el **grupo 3** la SG a los 5 años fue del 77% y a los 10 años del 77%. Para el **grupo 4**, las SG a los 5 años fue del 52% y a los 10 años del 34% ( $p < 0.05$ )

(ver Figura 5).



*Figura 5. Supervivencia de los pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary por Estadio/TBSA*

Las variables categóricas asociada a una pobre supervivencia en el estudio univariado ( $p < 0.05$ ) fueron analizadas en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

En el análisis multivariado se encontró un riesgo relativo de muerte incrementado en los pacientes  $>60$  años y con estadio avanzado asociado a  $TBSA > 50\%$ . El HR fue de 5.8 veces más para los pacientes  $>60$  años y 6.1 veces más para los casos con estadio avanzado asociado a  $TBSA > 50\%$ . (ver tabla 15)

La incidencia acumulada de muerte de la población general en la mediana de seguimiento fue de 24% (IC 95%, 16-32%). Para los mayores de 60 años la incidencia acumulada de muerte fue de 37% (IC 95%, 22-49%) frente a los  $\leq 60$  años que fue 12% (IC 95%, 2-20%) ( $p < 0.01$ ). Para la variable compuesta estadio avanzado con  $TBSA > 50\%$ , la incidencia acumulada de muerte fue 55% (23-73)

frente al estadio temprano-TBSA≤50% del 22% (IC95%, 8-34%), grupo Estadio temprano-TBSA>50% del 13% (IC 95%, 2-24%) y al grupo estadio avanzado-TBSA≤50% del 23% (IC 95%, 0-43%)

Tabla 15. Factores independientes para la Supervivencia			
Factores Pronósticos	Hazard Ratio	Intervalo de Confianza 95%	Valor <i>p</i>
<b>ANÁLISIS UNIVARIADO</b>			
Edad >60 años	4.966	2.416 - 10.210	<0.001
Estadio ≥ IIb	3.256	1.754 - 6.044	<0.001
TBSA (continua)	1.017	1.006 - 1.029	0.002
TBSA >50%	1.838	0.987 - 3.422	0.055
Estadio/TBSA	—	df=3	0.001
E.inicial/TBSA>50%	1.359	0.595 - 3.106	0.467
E.avanzado/TBSA≤50%	2.093	0.765 - 5.728	0.151
E.avanzado/TBSA>50%	6.196	2.699 - 14.227	<0.001
Cualquier lesión excepto parche	2.598	1.420 - 4.753	0.002
<b>ANÁLISIS MULTIVARIADO</b>			
Edad >60 años	5.805	2.692 - 12.518	<0.001
Estadio/TBSA	—	df=3	0.001
E.inicial/TBSA>50%	1.807	0.864 - 9.645	0.172
E.avanzado/TBSA≤50%	2.887	0.864 - 9.645	0.085
E.avanzado/TBSA>50%	8.180	2.812 - 23.798	<0.001
Cualquier lesión excepto parche	0.928	0.395 - 2.178	0.863
<i>Acrónimos: Superficie corporal afectada = TBSA; Grados de Libertad = df</i>			

A continuación, para confirmar que la población de estudio es comparable a la descrita en estudios previos se validó el CLIPi en nuestra serie de pacientes.

La SG a los 5 y 10 años para el CLIPi en estadios tempranos (n=98 casos) fue del 95% y del 82% respectivamente. La SG para los pacientes con CLIPi para estadios avanzados (n=36) fue de 65% a los 5 años y del 53% a los 10 años. (p<0.05)

Si analizamos la SG a los 5 años y 10 años en cada grupo por separado obtenemos que en el grupo del CLIPi temprano, los casos con CLIPi de 0 (n=15) la SG fue de 100% y 90%, en el grupo con CLIPi de 1 (n=39) la SG fue de 97% y 97%, en el grupo con CLIPi de 2 (n=32) fue de 94% y 68% y para los casos con CLIPi de 3 (n=12) fue del 80% y del 63% (p<0.05)

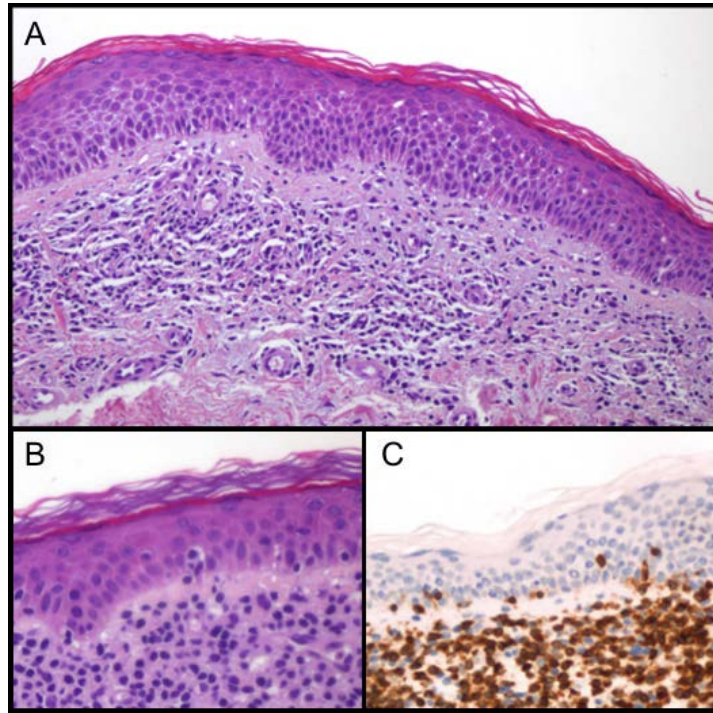
En el grupo de CLIPi para estadios avanzados también se estimó la SG a los 5 y 10 años. Sin embargo hay grupos con un tamaño muestral inferior a 5 por lo que los resultados deben de tomarse con precaución. En el grupo de CLIPi avanzado de 0 (n=3), la SG fue del 100% a los 5 y 10 años. En el CLIPi avanzado de 1 (n=12) la SG fue de 80 y 48%, para el CLIPi avanzado de 2 (n=14) la SG fue del 34% a los 5 y 10 años, en el grupo de CLIPi avanzado de 3 (n=6) la SG fue del 60% a los 5 y 10 años y en el CLIPi avanzado de 4 la SG fue del 0%.

#### 9.4. Descripción de la expresión en las células tumorales y su microambiente de moléculas inhibitoras del control inmune de la célula T

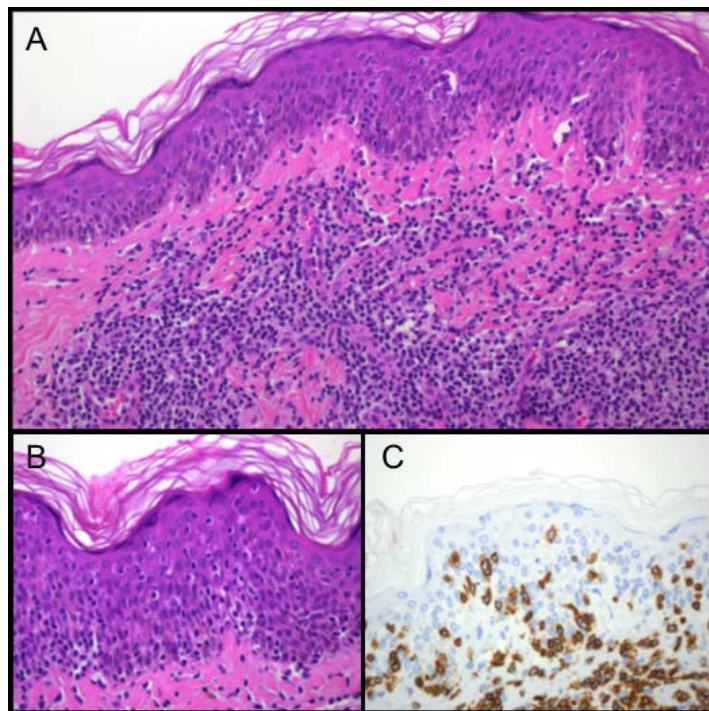
Las características de los pacientes que se analizaron en este apartado se resumen en la **tabla 15**. La mediana de seguimiento de los 65 casos con MF/SS diagnosticados en el periodo de 1983-2011 fue de 125 meses (6-450 meses).

Tabla 15. Características de los pacientes con MF/SS para el análisis inmunohistoquímico		
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Edad (<60 vs. ≥60 años)	< 60 años: n= 37	57 %
	≥ 60 años: n = 28	43 %
Sexo	Hombre: n= 39	60 %
	Mujer: n= 26	40 %
Estadio	Estadio temprano (<IIb): n =52	80 %
	Estadio avanzado (≥IIb): n= 13	20 %
Variante Histológica	MF Clásica: n = 57	88 %
	MF Foliculotrópica n=2	3 %
	MF Sézary n = 6	9

Las células tumorales se caracterizaron por ser infiltrados, en la mayoría de linfocitos pequeños, de distribución perivascular y superficiales, con infiltración epidérmica y de la membrana basal. Los núcleos de los linfocitos tumorales fueron irregulares en la mayoría casos. (Ver imagen 1,2 y 3)

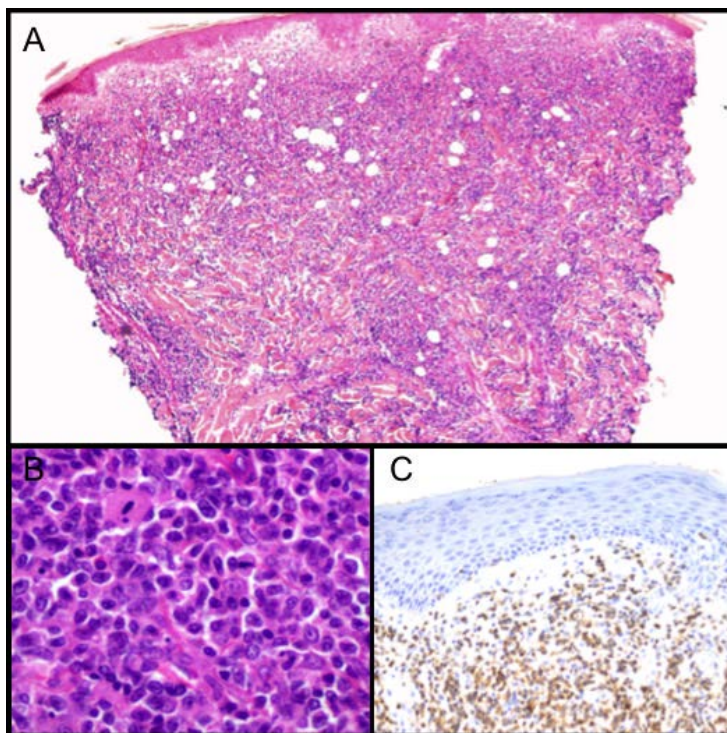


*Imagen 1. Lesión tipo parche. En A, H&E (20x). Se observan infiltrados de linfocitos en la dermis poco intensos. En B, H&E (40x) el mismo infiltrado a mayor aumento. En C, Tinción para CD3, presente en los linfocitos tumorales (40X)*



*Imagen 2. Lesión tipo placa. En A, H&E (20x). Se observan infiltrados de linfocitos en la dermis más densos. En B, H&E (40x) el mismo infiltrado a mayor aumento. En C, Tinción para CD3, presente en los linfocitos tumorales (40X)*



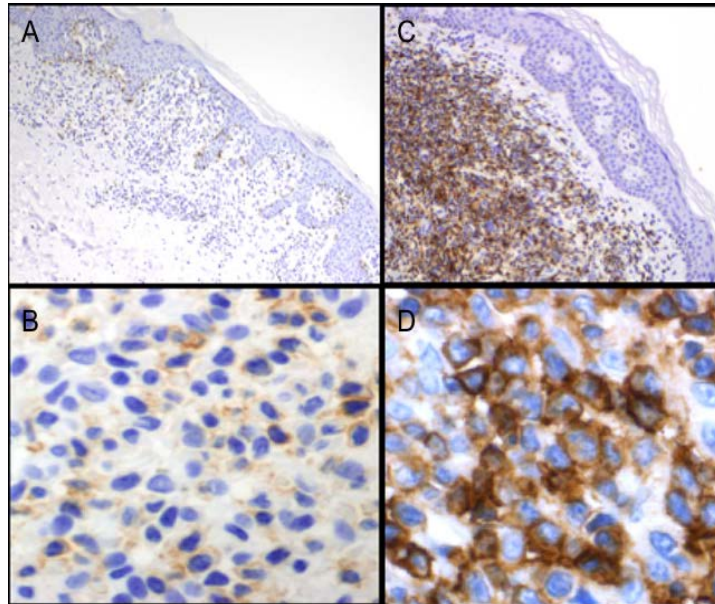


*Imagen 3. Lesión tipo tumor. En A, H&E (20x). Se observa la pérdida del epidermotropismo. En B, H&E (40x) el mismo infiltrado a mayor aumento con células grandes sugestivas de transformación. En C, Tinción para CD3, presente en los linfocitos tumorales (40X)*

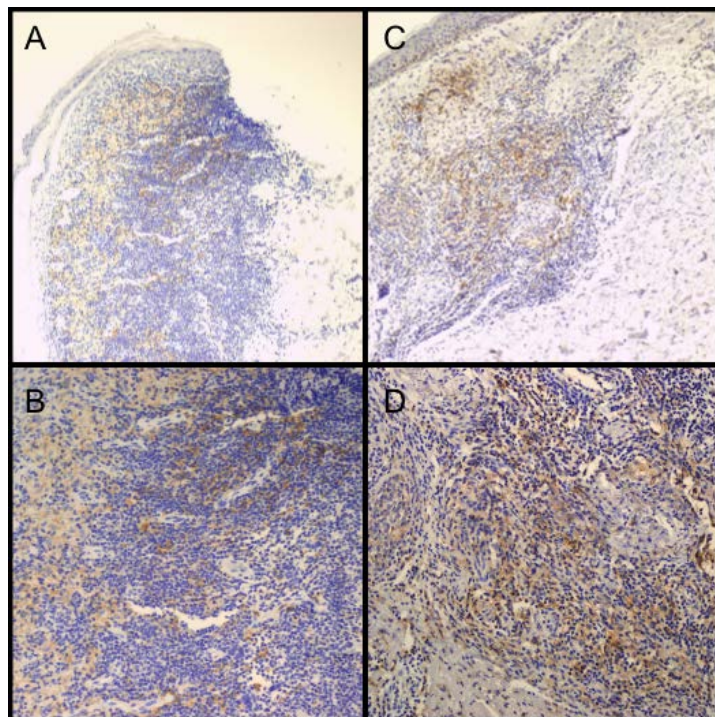
Se detectó pérdida de la expresión de CD7 en el 67% (n=44) de los casos. La pérdida fue >75% (grado 3) en el 64% de los casos (n=28). El 58% los casos presentaban atipia grado 1, el 36% tenían un grado de atipia de 2 y el 6% un grado de atipia de 3 (transformación histológica a célula grande). La proporción de células no tumorales acompañantes fue escasa en el 64% de los casos, moderada en el 29% y alta en el 7%.

El 92.4% de las células tumorales expresó PD1 en distintas proporciones entre los casos. La media de proporción de expresión de PD1 fue 26% (desviación estándar 3.4%, intervalo 0-90). La intensidad de la expresión fue de +1 en 7.6%, +2 en 45.5%, +3 en 30.3% y +4 en 16.7% de los casos. La intensidad del infiltrado tumoral PD1 fue de +1 en 27.3%, +2 en 50%, +3 en 21.1% y +4 en 1.5% de los casos. (ver imagen 4 y 5)



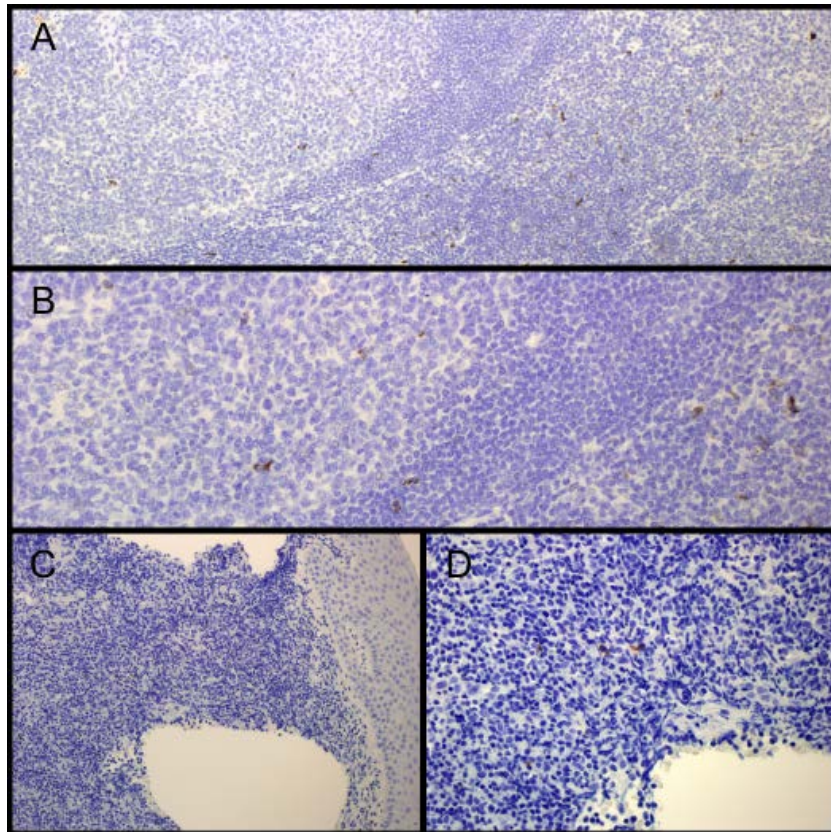


*Imagen 4. Tinción para PD1. En A (20x) y B (40x) se observa una menor proporción de células PD1 positivas que se corresponden a células tumorales. En C (20x) y D (40x) se observa una mayor proporción de células tumorales PD1 positivas.*



*Imagen 5. Tinción para PDL1. En A (20x) y B (40x) se observa una menor proporción de células PDL1 positivas que se corresponden a células no tumorales. En C (20x) y D (40x) se observa una mayor proporción de células no tumorales PDL1 positivas.*

El 41% de los casos expresó PDL1. La media de proporción de expresión de PDL1 fue 3% (desviación estándar 0.8%, intervalo 0-30). La expresión de PDL1 correspondía, en la mayoría de casos, a la población no tumoral acompañante. Se detectó expresión de LAG-3 en 2 casos pero fue en el 1% de células.



*Imagen 6.. Tinción para LAG-3. En A (20x) y B (40x) se observan 2 controles positivos para LAG-3 en amígdala. En C (20x) y D (40x) se observa la tinción en 1% de las células en uno de nuestros 2 casos.*

La SG a los 10 años fue del 81% (IC 95%, 71-92%). La SG a los 10 años para los < 60 años fue del 85% (IC 95%, 68-94%) y para los ≥60 años del 69% (IC 95%, 46-84%) ( $p<0.05$ ). La SG a los 10 años fue superior ( $p<0.05$ ) en los estadios temprano frente a los avanzados (IC 95%, 85% (71-93%) vs 64% (28-85%)). La única variable histológica que mostró un impacto en la supervivencia a los 10 años fue el grado de atipia. La SG para la atipia 1 fue de 88% , para la atipia 2 fue del 75% y para la atipia 3 del 50% ( $p<0.05$ ).

Se realizó un histograma de barras teniendo en cuenta el estadio temprano o avanzado para la proporción de expresión de PD1 y PDL1. (Figura 6)

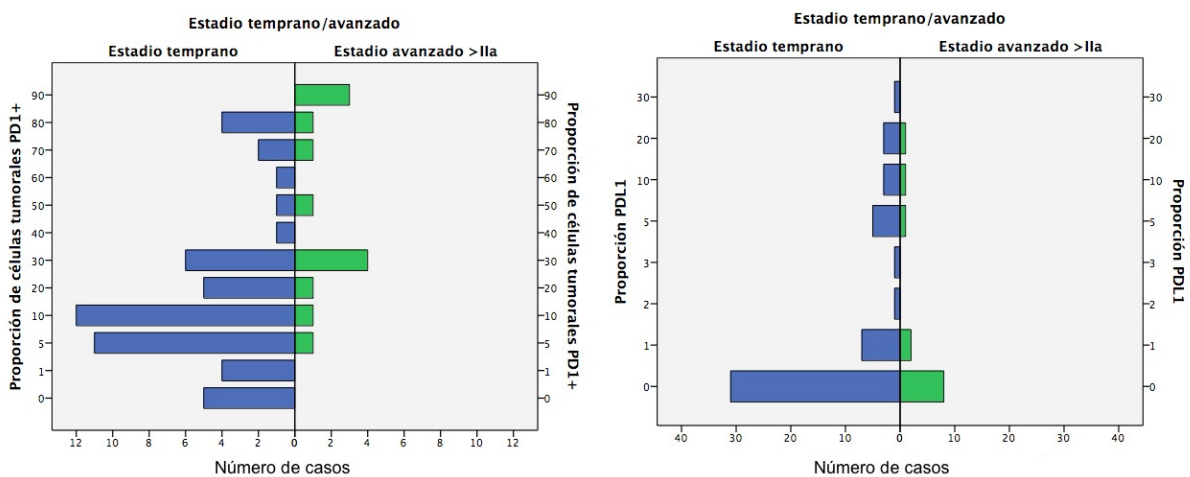


Figura 6. Proporción de expresión de PD1 y PDL1 en función del estadio.

Se determinó un punto de corte en el porcentaje de expresión de PD1 y de PDL1 que se corresponde con el punto más cercano a la media. Para PD1 fue 20% y para PDL1 5%. Se realizó el test del chi cuadrado para determinar las diferencias entre las proporciones de expresión de PD1 y PDL1 en las distintas variables (pérdida de CD7, grado de atipia, epidermotropismo del tumor, intensidad del infiltrado tumoral, TNB, estadio)

Se encontraron diferencias significativas ( $p<0.05$ ) en la expresión de PD1 en el estadio tumoral (T) (mayor expresión en estadio temprano) y la afectación de la sangre (B) siendo más frecuente la expresión <20%. (ver Tabla 17)

Tabla 17. Proporción de expresión de PD1 y PDL1							
Variable		EXPRESIÓN PD1			EXPRESIÓN PDL1		
		<20%	≥20%	<i>p</i>	<5%	≥5%	<i>P</i>
		n	N		n	n	
Pérdida de CD7	0	13	8	0.49	18	3	0.42
	1+	3	5		7	1	
	2+	5	3		5	3	
	3+	19	9		20	8	
Grado de atipia	Atipia +1	25	13	0.28	26	12	0.13
	Atipia +2	14	9		20	3	
	Atipia +3	1	3		4	0	
Epidermotropismo del tumor (escala 1-3)	Grado 1	15	9	0.93	20	4	0.51
	Grado 2	14	8		17	5	
	Grado 3	11	8		13	6	
Intensidad del infiltrado tumoral PD1+	1	14	4	0.25	13	5	0.26
	2	19	14		26	7	
	3	7	6		11	2	
	4	0	1		0	1	
(T) Tumor	T1a	23	9	<b>0.03</b>	25	7	0.74
	T1b	6	1		5	2	
	T2a	4	4		7	1	
	T2b	4	1		3	2	
	T3	1	4		3	2	
	T4	2	6		7	1	
(N) Nodal	N0	40	24	0.20	50	14	0.07
	N1	0	1		0	1	
(B) Sangre	B0	40	19	<b>0.005</b>	44	15	0.37
	B1	0	2		2	0	
	B2	0	4		4	0	
Estadio temprano/avanzado	Estadio temprano	37	15	<b>0.001</b>	40	12	1
	Estadio avanzado ≥IIb	3	10		10	3	

*Acrónimos: Programmed death = PD*



## 10. DISCUSIÓN

### 10.1. Impacto de la TBSA en la supervivencia de pacientes con MF/SS

El trabajo descrito se centra específicamente en los linfomas cutáneos, en especial en los LTC, con el fin de poder clasificar mejor a los pacientes según su pronóstico y mejorar las intervenciones terapéuticas, especialmente en aquellos con peor pronóstico clínico.

Para empezar, hemos realizado un estudio descriptivo de nuestro registro que es equiparables a otros registros. A diferencia de los linfomas T nodales, en que el esquema de quimioterapia CHOP se ha mantenido estable a lo largo de muchos años, las terapias en los LTC en estadios avanzados se han ido modificando con el tiempo y no ha seguido un patrón claro debido a la poca evidencia clínica publicada.

Por este motivo nuestra intención es poder obtener una población más representativa a nivel estatal. En este sentido, lideramos un estudio de registro, recientemente iniciado, de los LTC CD30 positivos dentro del Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea (GELTAMO).

Por otro lado, a pesar de que la MF/SS es una enfermedad heterogénea y a que existen avances en el entendimiento de su fisiopatología, actualmente aún se valora como una entidad única con distintos grados de severidad.

El sistema de clasificación y estadificación de la ISCL/EORTC ofrece una buena correlación entre el estadio y la supervivencia, pero sigue siendo difícil discriminar qué pacientes en estadios avanzados requieren tratamientos más agresivos, dada su pobre supervivencia. Por este motivo es necesario analizar nuevos factores pronósticos que permitan discriminar este subgrupo de pacientes.<sup>44</sup>

Se han publicado trabajos que han logrado identificar factores pronósticos en los LTC (edad, sexo, estadio, etc) que son similares a los factores pronósticos en los linfomas nodales.<sup>48, 49, 51, 57, 109, 110, 111</sup> En consonancia con los estudios previos, nuestros resultados confirmaron que la edad al diagnóstico (> 60 años) y el estadio avanzado de la ISCL/EORTC ( $\geq$ IIb) resultaron en una peor probabilidad de supervivencia a los 5 y 10 años de seguimiento. Sin embargo, el sexo (hombre vs. mujer) no se asoció a un peor pronóstico clínico.

El SWAT (“severity-weighted assessment tool”) es un índice que se utiliza de forma rutinaria en muchos centros y constituye una herramienta vital dentro de los estudios clínicos para valorar la respuesta a los tratamientos. El SWAT incluye la valoración de TBSA (utilizando la “regla de los 9”) por cada tipo de lesión multiplicado por un factor, es decir, cada lesión tiene un peso (parche -TBSA% x 1 + placa -TBSA% x 2 + tumor/úlceras-TBSA% x 3). No tuvimos la posibilidad analizar el SWAT en nuestra serie ya que es un estudio de registro y no todas las variables estaban disponibles para realizar el cálculo. Pero al disponer de la TBSA total y el tipo de lesiones al diagnóstico estas fueron incluidas en el análisis de variables pronósticas. Hay que resaltar que de momento el SWAT no se ha relacionado con el pronóstico clínico.<sup>112</sup>

En nuestro trabajo también encontramos diferencias en el pronóstico clínico teniendo en cuenta el tipo de afectación de la piel, es decir, si al diagnóstico estaba presente la lesión tipo parche o no junto con otras lesiones. El pronóstico favorable en el caso de tener una lesión tipo parche puede deberse a que esta lesión está presente en fases incipientes de la enfermedad. En todo caso, el valor pronóstico perdió poder en el análisis multivariado. Quizás esta pérdida se deba al tamaño de la población analizada ya que en series más grandes este hallazgo se confirma.<sup>57</sup>

En la práctica clínica actual el TBSA es una herramienta elemental para valorar el manejo médico/quirúrgico de los pacientes afectados de quemaduras. También se utiliza en otras patologías graves como la necrosis epidérmica tóxica.<sup>113 - 117</sup>

En los LTC también existe un daño en la piel y un riesgo elevado de infecciones debido a una disfunción en la barrera, similar a la producida en la dermatitis atópica. Por este motivo consideramos de utilidad analizar el impacto de la TBSA en la supervivencia.<sup>118</sup>

Debido a que el TBSA es una variable continua y nunca se ha estudiado su impacto pronóstico se analizó tanto como variable continua y dicotomizada utilizando la mediana.

Los resultados mostraron que cuando el TBSA fue >50% se detectó una disminución significativa en la supervivencia, tanto en el análisis univariado como en el multivariado. Pero detectamos una posible interferencia con el estadiaje. El estadiaje

de ISCL/EORTC incluye la evaluación de la superficie corporal en la valoración tumoral (T). Esto motivó realizar una variable compuesta entre TBSA ( $\leq 50\%$  vs.  $> 50\%$ ) y estadiaje ( $< IIb$  vs.  $\geq IIb$ ) creando 4 posibles categorías. En el análisis multivariado tener una TBSA  $> 50\%$  y un estadio avanzado aumentaba el riesgo de muerte en 8.180 veces respecto a la categoría de referencia. Esto es muy importante ya que define mejor el pronóstico de los pacientes en estadios avanzados. Estos resultados requieren validación en series grandes para poder definir si este grupo de pacientes es candidato a intervenciones terapéuticas más agresivas; si bien, el hecho de que sea una variable muy fácil de analizar permitiría una aplicación muy amplia.

Por otro lado, el cálculo del TBSA, siempre ha sido un problema ya que existe una gran variabilidad inter-observadores. Esto es más llamativo en las puntuaciones bajas. Por esto se han desarrollado métodos alternativos a la “regla de los 9” intentando paliar esta dificultad.<sup>119, 120</sup>

Otro objetivo de nuestro trabajo fue validar el CLIPi en nuestra serie de casos. Se detectó una correcta discriminación del riesgo utilizando el CLIPi en estadios tempranos, sin embargo, en los estadios avanzados los grupos de riesgo se solapaban. Esto se debe a que algunos grupos incluían pocos casos.

En conclusión, la adición de TBSA en un modelo pronóstico parece mejorar la clasificación del riesgo y lo más apropiado sería realizarlo de forma prospectiva dentro del SWAT. El CLIPi es una herramienta útil pero no pudo ser validada en el grupo de pacientes con estadios avanzados, debido al tamaño muestral reducido en este grupo.

## **10.2. Anticuerpos monoclonales y alotrasplante en MF/SS.**

A pesar de la introducción de nuevos fármacos todavía no se ha producido un cambio significativo en la supervivencia de los pacientes en estadios avanzados y la recidiva es la norma en la mayoría de casos.<sup>121</sup>

El alemtuzumab (Campath-1H) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a CD52, que es una proteína que está presente en la superficie de los linfocitos maduros. Tras ligarse a CD52 se produce una lisis a través de la fijación del complemento y por citotoxicidad dependiente de anticuerpos.<sup>124, 125</sup>

La indicación inicial del alemtuzumab fue en la leucemia linfática crónica, sin embargo, se ha utilizado fuera de ficha técnica, sólo o en combinación, en otros linfomas incluyendo los LTC.<sup>126 - 133</sup>

A pesar de su potencial interés, pocos estudios han analizado la eficacia del alemtuzumab en los LTC. La serie retrospectiva más grande en LTC recaídos/refractarios tratados con alemtuzumab incluyó 39 pacientes (SS, n=23; MF, n=16). Los pacientes recibieron 30 mg 3 veces por semana por una media de duración de 12 semanas. La tasa global de respuesta (TRG) fue de 51% (RC en 35%) con una mediana de duración de respuesta (TDR) de 3-4 meses (intervalo 0.4 - 42 meses).<sup>134</sup>

Por otro lado, otros estudios prospectivos han analizado esquemas distintos con dosis más bajas de alemtuzumab con SS con similares resultados y con menor tasa de infecciones.<sup>135, 136</sup>

Con las limitaciones que supone una muestra pequeña, los tratamientos administrados a nuestros pacientes han conseguido tiempos largos libres de enfermedad en algunos pacientes, e incluso fue posible realizar un aloTPH y de una forma segura. En este sentido, nuestros resultados son totalmente comparables a otros con series más grandes.<sup>137</sup>

Todos los pacientes que no recibieron un aloTPH recayeron. Por otro lado, sabemos que la eficacia del aloTPH, al igual que ocurre en el resto de LNH, depende del grado de respuesta y del número de tratamientos previos; por este motivo, el alemtuzumab podría ser una alternativa útil para controlarla y obtener mejores resultados de cara a la realización de un aloTPH (terapia “puente”).<sup>105, 108</sup>

La falta de respuesta sostenida al alemtuzumab podría deberse a una pérdida de la expresión de CD52 en las células tumorales, algo que también se ha descrito en otras patologías, si bien en nuestra serie no ha ocurrido en ningún caso.<sup>138, 139</sup>



Cuando el aloTPH no fue una opción en nuestros pacientes con estadios avanzados, el objetivo terapéutico se centró en controlar los síntomas, básicamente el prurito. No se ha realizado un análisis de la calidad de vida de estos pacientes pero es conocido que el malestar, el picor y los síntomas B tienen un gran impacto en su día a día. Debido a una rápida destrucción de las células de Sézary circulantes en los pacientes con eritrodermia pudimos observar una mejoría en los síntomas en este grupo de pacientes tratados con alemtuzumab.

En nuestros pacientes tratados con alemtuzumab no observamos un incremento de las infecciones sistémica, aunque debemos tener en cuenta que se realizó una monitorización estrecha del CMV por técnicas moleculares. Todos nuestros pacientes recibieron profilaxis con aciclovir y tratamiento con valganciclovir ante una carga viral de CMV positiva. Series más grandes han obtenido los mismos resultados pero iniciando la profilaxis con valganciclovir y también han postulado una explicación sobre la baja incidencia de infecciones cutáneas con alemtuzumab.<sup>3</sup>

Existen algunos tratamientos novedosos que ya están en fase de autorización tras los resultados obtenidos. Es el caso del Brentuximab vedotin (BV). Existen varios LTC que expresan CD30, entre ellos la MF/SS. El BV es un anticuerpo monoclonal conjugado con monometilauristatina E que se une a CD30. El BV tiene indicación para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y el linfoma T anaplásico de células grandes.

Los resultados preliminares en LTC provienen de un estudio fase II en el que se incluyeron 48 pacientes (28 pacientes eran MF) que habían recibido  $\geq 2$  líneas de tratamiento. La TRG en los pacientes con MF fue del 50% (2 RC). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 10.5 semanas (3 ciclos) y la duración de la respuesta y el TDR de 13.5 semanas (intervalo, 3-56 semanas).<sup>140</sup>

Otro estudio fase II en el que se incluyeron pacientes exclusivamente con MF/SS (n=32), con al menos 1 tratamiento sistémico previo, el BV demostró una TRG del 70%. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 6.6 semanas (intervalo, 3-27 semanas). La SLP a los 12 meses era del 54%. La probabilidad de respuesta fue

más baja en aquellos pacientes con expresión muy baja (<5%) de CD30 en las células tumorales.<sup>141</sup>

Con estos antecedentes, se realizó un estudio fase III (ALCANZA) ya comentado en la introducción con resultados prometedores.

En nuestra serie, la TRG con BV fue del 75%, similar a la descrita en los estudios previos. La tasa de neuropatía periférica fue menor (25%) pero lo más llamativo fue la toxicodermia grado 3-4 en uno de nuestros pacientes. En el estudio ALCANZA sólo se reportó prurito en un 11% de los casos pero no toxicodermia.

Es poco probable que existan en un futuro estudios que comparen BV vs. alemtuzumab, pero creemos que el perfil del BV de momento ofrece más ventajas y menos efectos secundarios en los LTC CD30+.

Una de las opciones terapéuticas interesantes es el trasplante alogénico en linfomas T cutáneos.<sup>46, 105, 122, 123</sup>

La experiencia con esta opción es, en general, escasa ya que hasta no hace muchos años esta opción no se planteaba al no existir suficiente experiencia que avalara su indicación en los estadios avanzados.

Lo relevante de esta modalidad terapéutica es que es el tratamiento que ofreció una SG al año del 66% y a los 3 años del 54%. La mortalidad a los 3 años se debió en un 25% de los casos a recaída y el 22% a complicaciones relacionadas con el procedimiento (infecciones, enfermedad del injerto contra el huésped). Asimismo, se determinó que los pacientes que más se beneficiaban del procedimiento eran aquellos que había recibido menos de 3 líneas de tratamiento, similar a lo que ocurre con otros linfomas agresivos.

En esta línea hemos podido analizar la evolución de 5 de los 6 casos de LTC avanzados tratados en nuestro centro. El último caso no ha sido incluido ya que su seguimiento es muy corto (1 mes). Cabe destacar que sólo 2 de los pacientes recayeron post trasplante alogénico, pero sólo 1 falleció a consecuencia de la recaída y probablemente se debió a la histología sumamente agresiva (transformación a célula grande) ya que la recaída se produjo bajo el efecto de la

enfermedad del injerto contra huésped (EICH) crónica. Otro de los fallecimientos se produjo por una muerte súbita que se debió al paso de un coágulo por un foramen oval permeable comprobado en la necropsia; este paciente presentaba un EICH cutáneo y se encontraba libre de enfermedad. El otro caso fallecido fue un paciente con recidiva post trasplante en forma de placa y que, tras responder al BV presentó una EICH intestinal severa.

Si bien el número de casos alotrasplantados de nuestra serie es pequeño, su evolución se asemeja mucho a la descrita no solo para los LTC sino también para otros LNH. Todos nuestros pacientes desarrollaron EICH y sólo 1 falleció por progresión del linfoma bajo este efecto, lo que sugiere una relación de esta complicación con el control tumoral.

### **10.3. Expresión tumoral de moléculas inhibidoras del control inmune**

Uno de los grandes avances en la inmunoterapia antitumoral es el descubrimiento y comprensión de las vías activadoras e inhibidoras del control de la célula T.

El sistema inmune adaptativo tiene la capacidad de discernir entre agentes patogénicos y los propios del organismo. La ausencia de una respuesta T citotóxica frente a los propios antígenos se conoce como auto-tolerancia. La tolerancia periférica consiste en la represión de los linfocitos T reactivos frente a antígenos propios. Esto se realiza a través de varios mecanismos y uno de ellos es a través del eje PD1/PDL1.

El PD1 se expresa en muchas células hematopoyéticas, incluyendo linfocitos T CD4+ y CD8+, células NK, monocitos, linfocitos B y células dendríticas.<sup>142, 143</sup>

El PD1 tiene 2 ligandos que pertenecen a la familia B7: el PDL1 (B7-H1; CD274) y el PDL2 (B7-DC; CD273)<sup>144,145</sup>

En situaciones fisiológicas el PDL1 se expresa constitutivamente en los linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas, y mesenquimales, pero puede ser expresado fuertemente tras ser inducido en muchas otras líneas celulares como en las células endoteliales, epiteliales, miocitos, hepatocitos y células pancreáticas. El PDL2, que tiene una afinidad más fuerte al PD1, está presente esencialmente en las células

dendríticas y los monocitos y su papel en la inhibición de las células T es menos conocido.<sup>146, 147, 148.</sup>

El microambiente inflamatorio es el principal regulador del grado de expresión de PDL1 y PDL2. El TNF $\alpha$  y el IFN $\gamma$  inducen la expresión de PDL1 y PDL2 en muchas células inmunes efectoras y otras células no-hematopoyéticas, incluyendo las propias células tumorales<sup>149, 150</sup>

La interacción entre PD1 y sus ligandos previene la señalización a través de TCR y la activación del linfocito T efector.

En tumores, se observó que PDL1 se expresaba en varias líneas celulares (melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón) y que el tratamiento con IFN $\gamma$  inducía su expresión.<sup>151</sup>

Posteriormente se demostró, en modelos murinos, el papel que juega el PDL1 en la evasión del sistema inmune en el control del cáncer.<sup>152, 153</sup>

Las primeras observaciones clínicas mostraron que la expresión de >10% de PDL1 en las células de carcinoma renal incrementaba el riesgo de muerte 3 veces.<sup>154</sup>

La expresión de PD1 en los linfomas T nodales ha sido de interés en los últimos años ya que se expresa en el linfocito T helper folicular (Thf) que es la célula de origen del linfoma T angioinmunoblástico y en algunos otros linfomas no especificados; tanto es así que constituyen una nueva entidad en la nueva clasificación de OMS 2016.

En el linfoma T angioinmunoblástico y en los linfomas de origen Thf, el PD1 se expresa junto con CD4, CD10, CXCR5, BCL-6, y CD57 (que pueden estar presentes en linfocitos B y otras células T) y con moléculas como CXCL13, ICOS y SAP.<sup>155.</sup>

156

También se ha explorado la expresión de PDL1 en la población no tumoral acompañante (macrófagos y células dendríticas). Actualmente está cobrando enorme importancia la hipótesis de que el microambiente inflamatorio, en los tumores que contienen linfocitos T CD8+, induce la expresión de PDL1. Estos

linfocitos son capaces de inhibir la respuesta T antitumoral y promover la aparición de linfocitos T reguladores.<sup>157, 158, 159</sup>

Sin embargo, hay datos contradictorios sobre el valor pronóstico de la expresión de PDL1 por el microambiente tumoral. De hecho, parece depender del tipo de neoplasia. En el caso del cáncer gástrico y el cáncer renal la expresión de PDL1 se correlaciona con un peor pronóstico clínico.

En nuestra serie, hemos demostrado que las células T tumorales expresan PD1 casi en su totalidad (92.4%). La intensidad de esta expresión fue variable y no tuvo impacto pronóstico. Al no existir ningún punto de corte establecido en la expresión de PD1 se utilizó el valor más cercano a la media (20%). Contrario a lo que cabía esperar se observó que la expresión de PD1 era más frecuente en los estadios tempranos (52% en los estadios tempranos vs 13% en los estadios avanzados) y que ésta era mayoritariamente <20%. Esto podría deberse a que en la mayoría casos la célula de origen de la MF podría ser un Thf. Otros grupos han explorado esta alternativa aunque con algunas dificultades técnicas para poder determinar la presencia de otros marcadores fenotípicos para confirmar la hipótesis. Deben de expresarse otras moléculas como BCL-6, CXCL13 e ICOS ya que la expresión de PD1 no es exclusiva de Thf. En este sentido, la puesta a punto de técnicas de citometría de flujo es de importancia porque podría identificar mejor estas poblaciones.<sup>160, 161</sup>

Por otro lado, es importante destacar que la expresión de las moléculas de la Tfh vienen condicionados por su migración a la centro germinal, la interacción con las células dendríticas y la producción de citoquinas, en este caso IL-21, IL-12, IL-23, ICOS e TGF- $\beta$ .<sup>162</sup>

Como mencionamos anteriormente, la IL-12 junto con el IFN- $\alpha$  son necesarios para la respuesta Th1, y se ha visto que estos linfocitos suelen estar más presentes en estadios iniciales y desaparecen a medida que la enfermedad progresa.<sup>13</sup>

Es posible pensar que en realidad se trataban de Tfh si tenemos en cuenta los trabajos publicados recientemente. También estas diferencias de expresión en función del estadio sugieren que el microambiente influye en la célula T tumoral y que es un proceso dinámico.

La expresión del PDL1 se detectó hasta en un 41% de los casos. Esta expresión fue mayoritariamente en la población no tumoral acompañante. En algunos casos fue difícil valorar si la expresión era en la célula tumoral o del microambiente. Tampoco observamos un impacto en la supervivencia ni una predominancia de expresión de PDL1 en ningún subgrupo de pacientes. En el caso de confirmarse que la expresión de PDL1 es de la célula tumoral este sería un mecanismo de escape a la vigilancia inmune.

Por otro lado, si la expresión de PDL1 es de la población no tumoral acompañante, ésta también podría estar implicada en la inhibición de la respuesta T antitumoral y un incremento de los linfocitos T reguladores. De hecho, el papel de la expresión de PDL1 en la célula mieloide del microambiente tumoral está adquiriendo cada vez más relevancia.<sup>163</sup>

LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) es otra molécula inhibidora del control inmune que se expresa en los linfocitos T activados, células NK, células dendríticas, linfocitos B, T reguladoras y linfocitos T  $\gamma\delta$  y participa en la supresión tumoral. La expresión de LAG-3 actúa de forma sinérgica con PD1 y lleva al agotamiento de la célula T ocasionado el escape de la célula tumoral a la vigilancia del sistema inmune.<sup>164</sup>

La expresión de LAG-3 se ha asociado a un peor pronóstico en varias neoplasias, entre ellas la leucemia linfática crónica.<sup>165, 166</sup>

En los linfomas T la expresión de LAG-3 no ha sido estudiada. Sólo hay información en el linfoma de Hodgkin donde está expresada en los linfocitos T reguladores alrededor de las células de Reed-Stenberg.<sup>167</sup>

La expresión de LAG en nuestra serie sólo se detectó en 2 casos, ambos estadios tempranos y fue sólo en 1 % de las células tumorales.

En el caso de los linfomas T las células tumorales son también células T efectoras, como se ha comentado previamente. Por lo tanto, son capaces de expresar tanto PD1 como PDL1. No tenemos una explicación para la práctica ausencia de expresión de LAG-3 en la célula tumoral sobre todo teniendo en cuenta que hasta la fecha los trabajos en neoplasias sólidas reportan coexpresión de PD1/PDL1 y LAG-

3. Es posible que el nivel de agotamiento (medido por expresión de varias moléculas inhibitoras de control inmune) de las células T tumorales en la MF no sea tan intenso como ocurre en otras neoplasias. En cualquier caso, hace falta un estudio más profundo para poder desvelar cómo se regula la expresión de todas estas moléculas en este tipo de linfomas. Su entendimiento es de vital importancia ya que existen otras moléculas inhibitorias que pueden ser dianas terapéuticas y con un mejor perfil de seguridad que las disponibles en la actualidad.<sup>166,168</sup>

En la actualidad se sabe que incluso en casos donde se describen proporciones bajas de expresión de PDL1 éstos son sensibles a los anticuerpos antiPD1 y antiPDL1. Es por ello que consideramos que nuestros hallazgos son relevantes.

Nuestra serie es la más grande reportada con 65 casos históricos y demuestran el potencial que tienen los anticuerpos frente a las moléculas con efecto inhibitorio que ya han demostrado resultados clínicos prometedores en el melanoma avanzado, en el carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma renal y en el linfoma de Hodgkin refractario.<sup>169</sup>

## 11. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de linfomas T cutáneos en nuestro centro es comparable a la descrita en otras series.
2. La superficie corporal afecta (TBSA) constituye un factor pronóstico adicional en pacientes con Micosis Fungoides/Síndrome de Sézary.
3. Los pacientes con estadio avanzado que presentan una afectación de la superficie corporal por linfoma (TBSA) > 50% tiene una peor supervivencia.
4. La administración de alemtuzumab tiene una eficacia considerable y puede utilizarse como terapia puente antes de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.
5. El tratamiento con brentuximab vedotin es una alternativa eficaz y con buena tolerancia.
6. El trasplante alogénico es una opción terapéutica eficaz en el control del LTC en estadios avanzados, aunque se asocia a una morbimortalidad importante.
7. La expresión de PD1 es muy frecuente en la MF y está presente mayoritariamente en estadios tempranos.
8. La expresión de PDL1 está presente en el tumor (tanto en la célula tumoral como en la población no tumoral acompañante) en una proporción considerable de casos.
9. La expresión de LAG-3 no se detectó en ninguno de nuestros casos.



## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11.
2. Watanabe R, Gehad A, Yang C, Scott LL, Teague JE, Schlapbach C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med*. 2015;7(279):279ra39.
3. Clark RA, Watanabe R, Teague JE, Schlapbach C, Tawa MC, Adams N, et al. Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med*. 2012;4(117):117ra7.
4. Litvinov IV, Tetzlaff MT, Rahme E, Habel Y, Risser DR, Gangar P, Jennings MA, Pehr K, Prieto VG, Sasseville D et al. Identification of geographic clustering and regions spared by cutaneous T-cell lymphoma in Texas using 2 distinct cancer registries. *Cancer* 2015; 121:1993-2003; PMID:25728286; <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29301>
5. Jackow CM, Cather JC, Hearne V, Asano AT, Musser JM, Duvic M. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V b gene expansion. *Blood* 1997; 89:32-40; PMID:8978274
6. Mirvish JJ, Pomerantz RG, Falo LD, Jr, Geskin LJ. Role of infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma: facts and controversies. *Clinics Dermatol* 2013; 31:423-31; PMID:23806159; <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.009>
7. Abrams JT, Balin BJ, Vonderheid EC. Association between Sezary T cell-activating factor, *Chlamydia pneumoniae*, and cutaneous T cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 941:69-85; PMID:11594584; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03712.x>
8. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guenel P, Arveux P, et al. Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. *J Occup Environ Med* 2004;46:205-11.

9. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sezary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014:98-105
10. Vowels BR, Lessin SR, Cassin M, Jaworsky C, Benoit B, Wolfe JT, et al. Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1994;103:669-73. 24.
11. Vowels BR, Cassin M, Vonderheid EC, Rook AH. Aberrant cytokine production by Sezary syndrome patients: cytokine secretion pattern resembles murine Th2 cells. *J Invest Dermatol* 1992;99:90-4.
12. Kari L, Loboda A, Nebozhyn M, Rook AH, Vonderheid EC, Nichols C, et al. Classification and prediction of survival in patients with the leukemic phase of cutaneous T cell lymphoma. *J Exp Med* 2003;197:1477-88.
13. Wysocka M, Zaki MH, French LE, Chehimi J, Shapiro M, Everetts SE, et al. Sezary syndrome patients demonstrate a defect in dendritic cell populations: effects of CD40 ligand and treatment with GM-CSF on dendritic cell numbers and the production of cytokines. *Blood* 2002;100(9):3287-94.
14. French LE, Huard B, Wysocka M, Shane R, Contassot E, Arrighi JF, et al. Impaired CD40L signaling is a cause of defective IL-12 and TNF-alpha production in Sezary syndrome: circumvention by hexameric soluble CD40L. *Blood* 2005;105:219-25
15. Wolk K, Mitsui H, Witte K, Gellrich S, Gulati N, Humme D, et al. Deficient cutaneous antibacterial competence in cutaneous T-cell lymphomas: role of Th2-mediated biased Th17 function. *Clin Cancer Res* 2014;20:5507-16. 30.
16. Gonzalez B.R. ZJ, Rosen S.T., Querfeld C. Tumor microenvironment in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Current Opinion Oncology* 2016;28:88-96.
17. Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, et al. Thymic Stromal Chemokine TSLP Acts through Th2 Cytokine Production to Induce Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancer Res* 2016;76:6241-52.
18. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005;115:798-812.

19. Kakinuma T, Sugaya M, Nakamura K, Kaneko F, Wakugawa M, Matsushima K, et al. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides: serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:23-30. 33.
20. Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus J, Pinkus GS, Kupper TS. Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2002;119:1405-10.
21. Lu D, Duvic M, Medeiros LJ, Luthra R, Dorfman DM, Jones D. The T-cell chemokine receptor CXCR3 is expressed highly in low-grade mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 2001;115:413-21.
22. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010 Aug 5;116(5):767-71. doi: 10.1182/blood-2009-11-251926. Epub 2010 May 18.
23. Clark RA, Shackelton JB, Watanabe R, Calarese A, Yamanaka K, Campbell JJ, Teague JE, Kuo HP, Hijnen D, Kupper TS. High-scatter T cells: a reliable biomarker for malignant T cells in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):1966-76. doi: 10.1182/blood-2010-05-287664. Epub 2010 Dec 9.
24. Kuo IH, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, McGirt LY, Ivanov AI, Barnes KC, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol* 2013;133:988-98.
25. Jarrousse V, Quereux G, Marques-Briand S, Knol AC, Khammari A, Dreno B. Toll-like receptors 2, 4 and 9 expression in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Eur J Dermatol* 2006;16:636-41
26. Kiel MJ, Sahasrabudhe AA, Rolland DC, Velusamy T, Chung F, Schaller M, et al. Genomic analyses reveal recurrent mutations in epigenetic modifiers and the JAK-STAT pathway in Sezary syndrome. *Nature communications*. 2015;6:8470.
27. Choi J, Goh G, Walradt T, Hong BS, Bunick CG, Chen K, et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet*. 2015;47(9):1011-9.

28. da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabanian H, Martinez-Escala E, Guitart J, Tensen CP, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sezary syndrome. *Nature genetics*. 2015;47(12):1465-70.
29. Wang L, Ni X, Covington KR, Yang BY, Shiu J, Zhang X, et al. Genomic profiling of Sezary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nature genetics*. 2015;47(12):1426-34.
30. Ungewickell A, Bhaduri A, Rios E, Reuter J, Lee CS, Mah A, et al. Genomic analysis of mycosis fungoides and Sezary syndrome identifies recurrent alterations in TNFR2. *Nat Genet*. 2015;47(9):1056-60.
31. Ballabio E, Mitchell T, van Kester MS, Taylor S, Dunlop HM, Chi J, et al. MicroRNA expression in Sezary syndrome: identification, function, and diagnostic potential. *Blood* 2010;116:1105-13.
32. Narducci MG, Arcelli D, Picchio MC, Lazzeri C, Pagani E, Sampogna F, et al. MicroRNA profiling reveals that miR-21, miR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sezary syndrome. *Cell Death Dis* 2011;2:e151.
33. Ralfkiaer U, Hagedorn PH, Bangsgaard N, Lovendorf MB, Ahler CB, Svensson L, et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2011 Nov 24; 118(22): 5891–5900.
34. van Kester MS, Ballabio E, Benner MF, Chen XH, Saunders NJ, van der Fits L, et al. miRNA expression profiling of mycosis fungoides. *Mol Oncol* 2011;5:273-80.
35. Papadavid E, Braoudaki M, Bourdakou M, Lykoudi A, Nikolaou V, Tounta G, et al. Aberrant microRNA expression in tumor mycosis fungoides. *Tumour Biol* 2016; Nov;37(11):14667-14675.
36. van der Fits L, van Kester MS, Qin Y, Out-Luiting JJ, Smit F, Zoutman WH, et al. MicroRNA-21 expression in CD4+ T cells is regulated by STAT3 and is pathologically involved in Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2011;131:762-8.
37. McGirt LY, Adams CM, Baerenwald DA, Zwerner JP, Zic JA, Eischen CM. miR-223 regulates cell growth and targets proto-oncogenes in mycosis fungoides/cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2014;134:1101-7

38. Romo-Tena J, Gomez-Martin D, Alcocer-Varela J. CTLA-4 and autoimmunity: new insights into the dual regulator of tolerance. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1171-6.
39. Elenitoba-Johnson KS, Wilcox R. A new molecular paradigm in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Jan;34(1):15-21. doi: 10.1053/j.semdp.2016.11.002. Epub 2016 Dec 7.
40. Thome M, Tschopp J. TCR-induced NF-kappaB activation: a crucial role for Carma1, Bcl10 and MALT1. *Trends Immunol.* 2003;24(8):419-24.
41. Lenz G, Davis RE, Ngo VN, Lam L, George TC, Wright GW, et al. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. *Science (New York, NY).* 2008;319(5870):1676-9.
42. Briones J, Moga E, Espinosa I, Vergara C, Alvarez E, Villa J, Bordes R, Delgado J, Prat J, Sierra J. Bcl-10 protein highly correlates with the expression of phosphorylated p65 NF-kappaB in peripheral T-cell lymphomas and is associated with clinical outcome. *Histopathology.* 2009 Mar;54(4):478-85. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03250.x.
43. McGirt LY, Jia P, Baerenwald DA, Duszynski RJ, Dahlman KB, Zic JA, et al. Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. *Blood.* 2015;126(4):508-19.
44. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whittaker S; ISCL/EORTC Revisions to the staging and classification of mycosis Fungoide 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 Sep 15;110(6):1713-22. Epub 2007 May 31.
45. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW Mycosis Fungoide: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol.* 2013 Apr;139(4):466-90
46. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Gniadecki R, Klemke CD, Ortiz-Romero PL, Papadavid E, Pimpinelli N, Quaglino P, Ranki A, Scarisbrick J, Stadler R, Väkevä L, Vermeer MH, Whittaker S, Willemze R,

- Knobler R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *European Journal of Cancer* 77 (2017) 57e74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.027>
47. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784e90.
  48. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011 Nov;86(11):928-48.
  49. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis Fungoide and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003 Jul;139(7):857-66.
  50. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society of Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730e9.
  51. Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Liu P, Robson A, Calonje E, Stefanato CM, Wilkins B, Scarisbrick J, Wain EM, Child F, Morris S, Duvic M, Whittaker SJ. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer.* 2013 Sep;49(13):2859-68. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.018. Epub 2013 Jun 1.
  52. Vonderheid EC, Pavlov I, Delgado JC, Martins TB, Telang GH, Hess AD, Kadin ME. Prognostic factors and risk stratification in early mycosis fungoides. *Leuk Lymphoma.* 2014 Jan;55(1):44-50. doi: 10.3109/10428194.2013.790541. Epub 2013 May 7.
  53. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2009 Mar;48(3):243-52. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03771.x.

54. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998; 92: 1150–59.
55. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Sanches JA, Ortiz-Romero PL, Akilov OE, Geskin L, Trotman J, Taylor K, Dalle S, Weichenthal M, Walewski J, Fisher D, Dréno B, Stadler R, Feldman T, Kuzel TM, Wang Y, Palanca-Wessels MC, Zagadailov E, Trepicchio WL, Zhang W, Lin HM, Liu Y, Huebner D, Little M, Whittaker S, Duvic M; ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017 Jun 6. pii: S0140-6736(17)31266-7.
56. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011; 118: 4024–35.
57. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, Wood GS, Vermeer MH, Prince HM, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol* 2014;170:1226e36.
58. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol* 1996;132(11): 1309e13.
59. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(3): 418e25.
60. Zackheim HS, Kashani Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1998;134: 949e54.
61. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325e32.
62. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-

- stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5):801e15.
63. Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoides. *Photo-dermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27:68e74.
  64. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, Lim HW. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jan;74(1):27-58. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.033. Epub 2015 Nov 4.
  65. Maingon P, Truc G, Dalac S, Barillot I, Lambert D, Petrella T, et al. Radiotherapy of advanced mycosis fungoides: indications and results of total skin electron beam and photon beam irradiation. *Radiother Oncol* 2000;54:73e8.
  66. Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, Bashey S, Sundram U, Li S, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:286e92.
  67. Thomas TO, Agrawal P, Guitart J, Rosen ST, Rademaker AW, Querfeld C, et al. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2013;85(3):747e53.
  68. Kamstrup MR, Gniadecki R, Iversen L, Skov L, Petersen PM, Loft A, et al. Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2015;92(1): 138e43.
  69. Elsayad K, Kriz J, Moustakis C, Scobioala S, Reinartz G, Haverkamp U, et al. Total skin electron beam for primary cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2015; 93(5):1077e86.
  70. Chan DV, Aneja S, Honda K, Carlson S, Yao M, Katcher J, et al. Radiation therapy in the management of unilesional primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2012;166: 1121e36.



71. Cotter GW, Baglan RJ, Wasserman TH, Mill W. Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides e a dose response. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1983;9(10):1477e80.
72. Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, Lessin S, Rook A, Brady L, et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;42(2):361e4.
73. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003;16(4):337e46.
74. European Medicines Agency. Targretin summary of product characteristics. 2006.
75. Bunn PA Jr, Foon KA, Ihde DC, Longo DL, Eddy J, Winkler CF, Veach SR, Zeffren J, Sherwin S, Oldham R. Recombinant leukocyte A interferon: an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Intern Med*. 1984 Oct;101(4):484-7.
76. Tura S, Mazza P, Zinzani PL, Ghetti PL, Poletti G, Gherlinzoni F, Montagnani A, Criscuolo D. Alpha recombinant interferon in the treatment of mycosis fungoides (MF). *Haematologica*. 1987 Jul-Aug;72(4):337-40.
77. Kohn EC, Steis RG, Sausville EA, Veach SR, Stocker JL, Phelps R, Franco S, Longo DL, Bunn PA, Ihde DC. Phase II trial of intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *J Clin Oncol*. 1990 Jan;8(1):155-60.
78. Papa G, Tura S, Mandelli F, Vegna ML, Defazio D, Mazza P, Zinzani PL, Simoni R, DePita O, Ferranti G, et al. Is interferon alpha in cutaneous T-cell lymphoma a treatment of choice? *Br J Haematol*. 1991 Oct;79 Suppl 1:48-51.
79. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, Variakojis D, Roenigk HH Jr, Diab N, Zeffren J. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Mar;20(3):395-407.
80. Winkelmann RK, Perry HO, Muller SA, Schroeter AL, Jordon RE, Rogers R Sr. Treatment of Sezary syndrome. *Mayo Clin Proc* 1974;49(8):590e2.
81. Kannangara AP, Levitan D, Fleischer ABJ. Evaluation of the efficacy of the combination of oral bexarotene and methotrexate for the treatment of early stage treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatol Treat* 2009;20(3):169e76.

82. Wollina U, Graefe T, Karte K. Treatment of relapsing or recalcitrant cutaneous T-cell lymphoma with pegylated liposomal doxorubicin. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 1):40-6.
83. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H, Busch JO, Kaatz M, Knopf B, Koch HJ, Hauschild A. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003 Sep 1;98(5):993-1001.
84. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Tasseti A, Scortechini AR, Offidani M, Mulattieri S, Stronati A, Brandozzi G, Giacchetti A, Mozzicafreddo G, Ricotti G, Filosa G, Bettacchi A, Simonacci M, Novelli N, Leoni P. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica*. 2007 May;92(5):686-9.
85. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, Bedane C, D'incan M, Dereure O, Puzenat E, Claudy A, Martin L, Joly P, Delaunay M, Beylot-Barry M, Vabres P, Celerier P, Sasolas B, Grange F, Khammari A, Dreno B. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 2008 Jun;144(6):727-33.
86. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Jul;7(1):51-8.
87. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Quirini F, Pileri S, Baccarani M. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol*. 2010 Apr;21(4):860-3. Epub 2009 Nov 3.
88. Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E, Pagano L, Bernengo MG, Zaja F, Rupoli S, Pileri S, Baccarani M, Zinzani PL. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11):2437-41.
89. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, Orcioni GF, Ascani S, Simoni R, Pileri SA, Tura S. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2603-6.

90. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, Orcioni GF, Gherlinzoni F, Albertini P, Pileri SA, Tura S. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol.* 1998 Dec;9(12):1351-3.
91. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, MacLennan K, Catovsky D. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol.* 1994 Dec;12(12):2588-93.
92. Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. *Cancer.* 2004 Jan 15;100(2):342-9.
93. Fierro MT, Quaglino P, Savoia P, Verrone A, Bernengo MG. Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. *Leuk Lymphoma.* 1998 Nov;31(5-6):583-8.
94. Akpek G, Koh HK, Bogen S, O'Hara C, Foss FM. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 1999 Oct 1;86(7):1368-76.
95. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, Frankel SR, Chen C, Ricker JL, Arduino JM, Duvic M. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3109-15. Epub 2007 Jun 18.
96. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, Scarisbrick J, Reddy S, Robak T, Becker JC, Samtsov A, McCulloch W, Kim YH. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 10;28(29):4485-91. doi: 10.1200/JCO.2010.28.9066. Epub 2010 Aug 9.
97. Piekarczyk RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, Zain J, Prince HM, Leonard JP, Geskin LJ, Reeder C, Joske D, Figg WD, Gardner ER, Steinberg SM, Jaffe ES, Stetler-Stevenson M, Lade S, Fojo AT, Bates SE. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.*

- 2009 Nov 10;27(32):5410-7. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6150. Epub 2009 Oct 13.
98. de Masson A, Guitera P, Brice P, Moulouguet I, Mouly F, Bouaziz JD, Battistella M, Madelaine I, Roux J, Ram-Wolff C, Cayuela JM, Bachelez H, Bensussan A, Michel L, Bagot M. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3):720-4. doi: 10.1111/bjd.12690.
  99. Fisher DC, Tawa M, Walsh M, . Low-dose alemtuzumab is uniquely effective in refractory leukemic cutaneous T cell lymphoma (L-CTCL). *Blood* 2009;114(Suppl. 1): Abstract 3748.
  100. Kantekure K, Yang Y, Raghunath P, et al. Expression patterns of the immunosuppressive proteins PD-1/CD279 and PD-L1/CD274 at different stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2012; 34:126–128.
  101. Samimi S, Benoit B, Evans K, et al. Increased programmed death-1 expression on CD4<sup>+</sup> T cells in cutaneous T-cell lymphoma: implications for immune suppression. *Arch Dermatol* 2010; 146:1382–1388.
  102. Lesokhin AM Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 10;34(23):2698-704. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9789. Epub 2016 Jun 6.
  103. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, Sokol L, Jorgensen JL, Challagundla P, Dwyer KM, Zhang X, Kurman MR, Ballerini R, Liu L, Kim YH. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015 Mar 19; 125(12):1883-9.
  104. Kawano N, Kuriyama T, Yoshida S, Kawano S, Yamano Y, Marutsuka K, Minato S, Yamashita K, Ochiai H, Shimoda K, Ishikawa F, Kikuchi I. The Impact of a Humanized CCR4 Antibody (Mogamulizumab) on Patients with Aggressive-Type Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Exp Hematop*. 2017;56(3):135-144. doi: 10.3960/jslrt.56.135.
  105. Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a

- retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28:4492–9
106. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452–458.
  107. Samimi, S., Rook, A.H. & Kim, E.J. *Curr Derm Rep* (2013) 2: 35. doi:10.1007/s13671-012-0038-2
  108. Picleanu AM, Novelli S, Monter A, Garcia-Cadenas I, Caballero AC, Martino R, Esquirol A, Briones J, Sierra J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective analysis of 77 cases. *Ann Hematol.* 2017 May;96(5):787-796.
  109. Tobisawa S, Honma M, Ishida-Yamamoto A, et al. Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor. *J Dermatol Sci.* 2013;71:160–166.
  110. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, et al. The vast majority of CLA + T cells are resident in normal skin. *J Immunol.* 2006;176:4431–4439.
  111. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104:1258–1265.
  112. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). *Arch Dermatol.* 2002 Jan;138(1):42-8.
  113. Allgower M, Schoenenberger GA, Sparkes BG. Burning the largest immune organ. *Burns.* 1995;21(Suppl. 1):S7–S47.
  114. Committee on Trauma, American College of Surgeons. Guidelines for the Operation of Burn Centers. In: Resources for optimal care of the injured patient. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2006. p. 79–86.
  115. Giretzlehner M, Dirnberger J, Owen R, et al. The determination of total burn surface area: how much difference? *Burns.* 2013;39:1107–1113.
  116. Gankande TU, Wood FM, Edgar DW, et al. A modified Vancouver Scar Scale linked with TBSA (mVSS-TBSA): inter-rater reliability of an innovative burn scar assessment method. *Burns.* 2013;39:1142–1149.
  117. Mahar PD, Wasiak J, Hii B, et al. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. *Burns.* 2014;40:12451254.

118. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, et al. Skin barrier dysfunction and low antimicrobial peptide expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20: 4339–4348.
119. Williams RY, Wohlgemuth SD. Does the 'rule of nines' apply to morbidly obese burn victims? *J Burn Care Res.* 2013;34:447–452.
120. Parvizi D, Kamolz LP, Giretzlehner M, et al. The potential impact of wrong TBSA estimations on fluid resuscitation in patients suffering from burns: things to keep in mind. *Burns.* 2014;40:241–245.
121. Hughes CF, Khot A, McCormack C, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood.* 2015; 125:71–81.
122. Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT, et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/ Sézary syndrome. *Ann Oncol.* 2011;22:1608–13.
123. Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol.* 2005;23:6163–71.
124. Campath Webpage [Internet]. Available from <http://www.campath.com/hcp/AboutCampath.html>. Accessed July 28, 2017.
125. European Medicines Agency. [Internet] Available from [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000353/human\\_med\\_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000353/human_med_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed July 28, 2017.
126. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 2004;103:2920–4.
127. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood.* 2007;110: 2316–23.

128. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al. Preliminary observation of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Haematologica*. 2005;90:702–3.
129. Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;60:129–34.
130. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Alemtuzumab and DHAP (A-DHAP) is effective for relapsed peripheral T-cell lymphoma, unspecified: interim results of a phase II prospective study. *Ann Oncol*. 2009;20: 390–2.
131. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol*. 2009;27:5425–30.
132. Weidmann E, Hess G, Chow KU, et al. A phase II study of alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:447–55.
133. Kluin-Nelemans HC, Coenen JL, Boers JE, et al. EBV-positive immunodeficiency lymphoma after alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2008;112:1039–41
134. De Masson A, Guitera P, Brice P, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2014;170:720–4
135. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007;92:784–94.
136. Fisher DC, Tawa M, Walsh M, et al. Low-dose alemtuzumab is uniquely effective in refractory leukemic cutaneous T cell lymphoma (L-CTCL). *Blood*. 2009;114(Suppl 1):Abstract 3748.
137. Polansky M, Talpur R, Daulat S, et al. Long-term complete responses to combination therapies and allogeneic stem cell transplants in patients with Sézary syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:e83–93.
138. Alexandroff AB, Shpadaruk V, Bamford WM, et al. Alemtuzumab resistant Sézary syndrome responding to zanolimumab. *Br J Haematol*. 2011;154:419–21.

139. Halkes CJ, Zoutman WH, van der Fits L, et al. Mutation in PIGA results in a CD52-negative escape variant in a Sézary syndrome patient during alemtuzumab treatment. *J Invest Dermatol*. 2015;135: 1199–202.
140. Tetzlaff M, Clos AL, Gangar P, et al. Phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous t-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2013;122:367
141. Kim YH, Tavallaee M, Rozati S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides or Sézary syndrome: final results show significant clinical activity and suggest correlation with CD30 expression. *Blood*. 2014;124:804.
142. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 Pathway in Tolerance and Autoimmunity. *Immunol Rev* 2010;236:219–42.
143. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704.
144. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *J Exp Med* 2000;192:1027–34.
145. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001;2:261–8
146. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007;19:813–24.
147. Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, Matsuda H, Aoki M, Tanno Y, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol Baltim Md 1950* 2002;169:5538–45.
148. Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE, Tomczak MF, Horwitz BH, Freeman GJ, et al. Regulation of PD1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses. *Eur J Immunol* 2003;33:2706–16.
149. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704.
150. Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP, Sereti I, Roby GA, O’Shea MA, et al. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the



- expression of programmed death-1 and its ligands. *J Immunol Baltim Md* 1950 2008;181:6738–46
151. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8:793–800.
  152. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:12293–7.
  153. Strome SE, Dong H, Tamura H, Voss SG, Flies DB, Tamada K, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:6501–5.
  154. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:17174–9.
  155. de Leval L, Rickman DS, Thielen C, et al. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. *Blood* 2007;109(11):4952-4963. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
  156. Marafioti T, Paterson JC, Ballabio E, et al. The inducible T-cell co-stimulator molecule is expressed on subsets of T cells and is a new marker of lymphomas of T follicular helper cell-derivation. *Haematologica* 2010;95(3):432-439.
  157. Kim HR, Ha S-J, Hong MH, Heo SJ, Koh YW, Choi EC, et al. PD-L1 expression on immune cells, but not on tumor cells, is a favorable prognostic factor for head and neck cancer patients. *Sci Rep* 2016;6:36956.
  158. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–7.
  159. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol* 2016;7:550.

160. Battistella M, Beylot-Barry M, Bachelez H, et al. Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: a new subtype of cutaneous T-cell lymphoma reported in a series of 5 cases. *Arch Dermatol*. 2012;148:832–839.
161. Meyerson HJ, Awadallah A, Pavlidakey P, et al. Follicular center helper T-cell (TFH) marker positive mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Mod Pathol*. 2013;26:32–43.
162. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity*. 2014 October 16; 41(4): 529–542. doi:10.1016/j.immuni.2014.10.004.
163. Parker KH, Beury DW, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Critical Cells Driving Immune Suppression in the Tumor Microenvironment. *Adv Cancer Res*. 2015;128:95-139. doi: 10.1016/bs.acr.2015.04.002. Epub 2015 May 12.
164. Okazaki T, Okazaki IM, Wang J, Sugiura D, Nakaki F, Yoshida T, Kato Y, Fagarasan S, Muramatsu M, Eto T, Hioki K, Honjo T. PD-1 and LAG-3 inhibitory co-receptors act synergistically to prevent autoimmunity in mice. *J Exp Med*. 2011 Feb 14;208(2):395-407. doi: 10.1084/jem.20100466. Epub 2011 Feb 7.
165. Kotaskova J, Tichy B, Trbusek M, Francova HS, Kabathova J, Malcikova J, Doubek M, Brychtova Y, Mayer J, Pospisilova S. High expression of lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) in chronic lymphocytic leukemia cells is associated with unmutated immunoglobulin variable heavy chain region (IGHV) gene and reduced treatment-free survival. *J Mol Diagn*. 2010 May;12(3):328-34. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090100. Epub 2010 Mar 12.
166. Yayi He, Hui Yu, Rafal Dziadziuszko, Ellison Kim, Chris Rivard, Kowalewski Ashley, Rozeboom Leslie, Shengxiang Ren, Caicun Zhou, and Fred R. Hirsch. LAG 3/MHC 2 and PD 1/PD L1 expression in non-small cell lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:15\_suppl, 3039-3039
167. Gandhi MK, Lambley E, Duraiswamy J, Dua U, Smith C, Elliott S, Gill D, Marlton P, Seymour J, Khanna R. Expression of LAG-3 by tumor-infiltrating lymphocytes is coincident with the suppression of latent membrane antigen-specific CD8+ T-cell function in Hodgkin lymphoma patients. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2280-9. Epub 2006 Jun 6.

168. Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity*. 2016 May 17;44(5):989-1004. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.001.
169. Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. *Cancer Immunol Immunother*. 2017 May;66(5):551-564. doi: 10.1007/s00262-017-1954-6. Epub 2017 Feb 17

### 13. ANEXO: Publicaciones relacionadas con la tesis

Artículo 1: **Novelli S**, García-Muret P, Sierra J, Briones J. Alemtuzumab treatment for Sézary syndrome: A single-center experience. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(2):179-81.

Artículo 2: Picleanu AM, **Novelli S**, Monter A, Garcia-Cadenas I, Caballero AC, Martino R, Esquirol A, Briones J, Sierra J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective analysis of 77 cases. *Ann Hematol.* 2017 May;96(5):787-796.

Artículo 3: **Novelli S**, García-Muret P, Mozos A, Sierra J, Briones J. Total body-surface area as a new prognostic variable in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2016 May;57(5):1060-6.



## Alemtuzumab treatment for Sézary syndrome: A single-center experience

Silvana Novelli, Pilar García-Muret, Jorge Sierra & Javier Briones

To cite this article: Silvana Novelli, Pilar García-Muret, Jorge Sierra & Javier Briones (2015): Alemtuzumab treatment for Sézary syndrome: A single-center experience, Journal of Dermatological Treatment, DOI: [10.3109/09546634.2015.1086479](https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1086479)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2015.1086479>



Accepted online: 02 Sep 2015. Published online: 25 Sep 2015.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 10



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

ORIGINAL ARTICLE

## Alemtuzumab treatment for Sézary syndrome: A single-center experience

Silvana Novelli<sup>1</sup>, Pilar García-Muret<sup>2</sup>, Jorge Sierra<sup>1</sup>, and Javier Briones<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hematology Department and <sup>2</sup>Dermatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

### Abstract

**Introduction:** Sézary syndrome (SS) is characterized by rapidly progressive disease and poor survival. Although there is no standard treatment for SS, allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) is the only treatment available that may offer a long survival. Alemtuzumab, a humanized monoclonal antibody that targets CD52, has reported some efficacy in this disease. **Aims:** To describe the experience with alemtuzumab treatment in patients with SS in our center. **Materials and methods:** A total of six patients received alemtuzumab subcutaneously at different dosing regimens. **Results:** The median time of follow-up after alemtuzumab was 6 months (range 3–29 months). The overall response rate was 83.3% (5/6) with 66.7% complete responses. The disease-free survival (DFS) at 6 months was 33.3%. Increased DFS was observed in patients undergoing an alloSCT after alemtuzumab treatment. The overall survival at 6 months was 60%. **Conclusions:** Alemtuzumab is an effective treatment in advanced mycosis fungoides/SS for palliation of symptoms and may be useful as a bridge therapy before alloSCT in relapsed/refractory patients.

### Keywords

Alemtuzumab, monoclonal antibodies, mycosis fungoides, Sézary syndrome

### History

Received 25 July 2015  
Revised 31 July 2015  
Accepted 31 July 2015  
Published online 23 September 2015

### Introduction

Cutaneous lymphomas comprise a heterogeneous group of extranodal non-Hodgkin lymphomas (NHL) confined to the skin, representing the second extranodal site most frequently affected by lymphoma. The most common T cell primary cutaneous lymphomas (CTCL) are mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS) (1). Both entities are classified as a sole disease, and risk stratification is based on ISCL/EORTC staging (2).

Although MF/SS is a systemic lymphoma, in the initial stages, it is characterized by skin infiltration by tumor cells. Initial stages are much more frequent than advanced stages hence treatments are directed to the skin. Advanced stages are characterized by short-lasting remissions and progressive disease. There is no standard chemotherapy regimen for advanced MF/SS. While most treatments achieve an initial response, patients eventually relapse and develop a treatment-resistant disease. In some cases, the disease transforms into a more aggressive form (3,4).

Studies addressing the therapeutic efficacy of alemtuzumab in SS patients are scarce due to the low incidence of this type of NHL. We describe our experience with alemtuzumab in relapsed/refractory MF/SS in advanced stages.

### Materials and methods

From 2011 to 2014, a total of six consecutive patients with advanced MF/SS received alemtuzumab. The study followed principles in the Declaration of Helsinki.

Patient's characteristics and outcome are summarized in Table 1.

The follow-up time was calculated from the time of response to date of death/last visit. Disease-free survival (DFS) time was estimated from the time of response to date of progression/death/last visit.

The probability of relapse and survival was assessed by the Kaplan–Meier analysis. SPSS for Windows (version 22, Chicago, IL) was used for statistical analysis.

### Results

The median age at diagnosis was 64 years (range 47–76), and 67% of the patients were male (4/6). All the patients were at advanced stages ( $\geq$ IIb) according to ISCL/EORTC staging (2). The median number of chemotherapy lines prescribed before alemtuzumab was 3 (range 2–4). Five patients had received gemcitabine-based regimens before alemtuzumab. The median time from diagnosis to alemtuzumab therapy was 48 months (range 3–82).

Alemtuzumab was administered at different doses, ranging from 10 to 30 mg (Table 1); all the treatments were administered subcutaneously. There were no relevant adverse events related to drug administration.

The median time of follow-up after treatment with alemtuzumab was 6 months (range 3–29 months). The overall response rate (ORR) was 83.3% (5/6) with 66.7% complete responses (CR). DFS at 6 months was 33.3%. One patient did not respond and two patients developed a large cell lymphoma. The DFS time in two

Table 1. Patients' characteristics under alemtuzumab treatment.

Number	Gender	Age (years)	Stage	Number of lines	Number of doses	Alemtuzumab dose (mg, 3× weekly)	CMV	OR	DFS (months)	Follow-up after Campath (months)	Alive
1	F	47	IVa	2	15	30	No	PR	1	8	No
2	M	48	III	2	5	15	Yes	CR	12	12	No
3	M	63	IVa	3	9	30	Yes	CR	29	29	Yes
4	F	64	IVa	4	6	10	No	PD	0	4	No
5	M	77	III	2	6	10	No	CR	3	4	No
6	M	72	IVa	3	6	15	No	CR	2	3	Yes

Stage, ISCL/EORTC staging; M, male; F, female; CMV, cytomegalovirus reactivation; OR, overall response; PR, partial response; CR, complete response; PD, progressive disease; DFS, disease-free survival.

patients that further underwent an allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) after alemtuzumab treatment were 12 and 29 months, respectively. Both patients developed chronic graft vs. host disease. One patient died of myocardial infarction while being free of disease (DFS of 12 months). The overall survival at 6 months was 60%, and 20% at 2 years.

Cytomegalovirus (CMV) reactivated (>500 copies) during alemtuzumab treatment in three patients, and all responded to valganciclovir (VGC) treatment with no complications. No patient developed CMV disease.

## Discussion

Advanced stages of MF/SS have an ominous outcome. Some chemotherapy regimens have been tested with variable responses (5) but almost all the patients eventually relapse.

Currently, almost all the international guidelines recommend performing alloSCT in patients in advanced stages based on the ISCL/EORTC (6–8).

Alemtuzumab (Campath-1H) is a humanized monoclonal antibody that targets CD52, a protein present on the surface of mature lymphocytes. After CD52 ligation, it produces lymphocyte lysis through complement fixation and via antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (9,10).

Outside CLL indication, alemtuzumab has been used alone or in combination with conventional chemotherapy in other lymphomas, like in nodal T-cell lymphomas (11–18).

A few studies have analyzed its efficacy in SS due to lower incidence of this type of NHL. Recently, the largest retrospective analysis in refractory/relapsed CTCL including 39 patients (SS,  $n = 23$ ; MF,  $n = 16$ ) was reported. Patients received alemtuzumab 30 mg 3 times/week for a median time of 12 weeks. The ORR was 51% (CR in 35%) with a median duration of response of 3–4 months (range 0.4–42) (19).

A prospective study evaluated two different schemes of lower doses of alemtuzumab in 14 patients with SS (11 relapsed/refractory and 3 recently diagnosed) with similar results. In the first group, alemtuzumab was administered sc. at the dose of 15 mg on alternating days (four patients); in the second group, the remaining patients received 3 mg on day 1, then 10 mg on alternating days. The efficacy was evaluated after 2 weeks of treatment. The ORR was 85.7% (CR 21.4%). After a median follow-up of 16 months, the median time-to-treatment failure was 12 months. Infectious complications occurred in 28.6% of patients, all in the group treated with 15 mg but none in the 10-mg group (20). The group of patients that received 10 mg dose, 3 times weekly, was further analyzed in a series of six patients with relapsed/refractory SS. All the patients achieved a response in 3 weeks. With the reduced dose, no infectious complications were seen (21).

We are aware that our experience with alemtuzumab in this group of patients is small, but even within our small sample,

we observed that longer disease-free times were achieved in those patients undergoing alloSCT. This finding reinforces the idea that this could be the best approach for patients fit enough for this procedure. Our results are totally comparable to published data with larger series (22). In fact, all the patients that did not undergo alloSCT relapsed after alemtuzumab. Since the outcome after alloSCT largely depends on the achievement of a CR, alemtuzumab may be a useful option for controlling the disease before proceeding to an alloSCT.

Lack of sustained response to treatment might be related to loss of CD52 expression, this has been recently reported in other pathologies (23,24). Recent studies might explain the incomplete effectiveness of alemtuzumab treatment through the prevalence of skin-tropic central memory T cells in the affected skin (25).

When alloSCT is not a plausible option in these patients with an advanced disease, we aimed to control symptoms related to disease progression. In our experience, the most difficult symptom to treat in MF/SS patients is itching. There is no quality of life assessment in these patients, but malaise, itching and B symptoms have a big impact in their life. Due to rapid Sézary cell clearance with alemtuzumab, we observed good control of this symptom making an alternative treatment for palliation.

We did not observe an increase of systemic infections, although it should be emphasized that a CMV surveillance was performed by specific PCR. According to our policy, pre-emptive treatment with VGC was initiated in those patients with CMV >500 copies. Larger series have obtained the same results making primary prophylaxis with VGC. They have also elucidated why there is no increased risk of skin infections; they found that resident effector memory T cells in the skin were preserved despite alemtuzumab (26).

Currently, new approaches for the treatment of CTCL expressing CD30 surface molecule are showing promising results. That is the case of Brentuximab vedotin (BV), a CD30 targeting antibody–drug conjugate that places a cytotoxic drug, monomethylauristatin E, inside the CD30-expressing tumor cells. BV has already been approved for the treatment of refractory Hodgkin disease and anaplastic large T-cell lymphoma.

Preliminary results of a phase II clinical trial evaluating the use of BV for CD30+ CTCL have been reported. The study included 48 patient (28 patients with MF). The ORR in MF patients was 50% (two cases achieved CR). The median time to the response (TTR) was 10.5 weeks (range 3–39) and the duration of response (DOR) of 13.5 weeks (range 3–56) (27). Another phase II study which included MF and SS patients ( $n = 32$ ) with at least one prior systemic therapy reported ORR of 70%. The median TTR was 6.6 weeks (range, 3–27 weeks). The PFS at 12 months was 54%. The likelihood of response was lower in those patients with very low (<5%) level of CD30 expression (28).

To further elucidate the efficacy of BV in comparison with standard treatment (methotrexate or bexarotene), a phase III



clinical trial (ALCANZA) which includes MF and primary cutaneous ALCL patients with at least one prior systemic therapy is currently going on.

Although a randomized trial comparing BV vs. Alemtuzumab for MF/SS is unlikely to occur, the encouraging responses seen after BV in those patients will lead to a preferential use of this drug.

## Conclusions

Alemtuzumab is an effective and safe treatment in advanced MF/SS. It might help to palliate symptoms in fragile patients and also it may be useful as bridge therapy before alloSCT in relapsed/refractory patients.

## Declaration of interest


The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest or conflict with the subject of matter or material discussed in the article. This article was supported in part by grants AGAUR 2014SGR-1281, ISCIII RD12/0036/0071 and a grant from Cellex Research Foundation, Barcelona, Spain.

## References

- Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010;116:767–71.
- 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.
- Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86:928–48.
- 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.
- Hughes CF, Khot A, McCormack C, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*. 2015;125:71–81.
- Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT, et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol*. 2011;22:1608–13.
- Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2005;23:6163–71.
- Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28:4492–9.
- Campath Webpage [Internet]. Available from <http://www.campath.com/hcp/AboutCampath.html>. Accessed September 12, 2015.
- European Medicines Agency. [Internet] Available from [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000353/human\\_med\\_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000353/human_med_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed September 12, 2015.
- Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2004;103:2920–4.
- Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood*. 2007;110:2316–23.
- Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al. Preliminary observation of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Haematologica*. 2005;90:702–3.
- Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;60:129–34.
- Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Alemtuzumab and DHAP (A-DHAP) is effective for relapsed peripheral T-cell lymphoma, unspecified: interim results of a phase II prospective study. *Ann Oncol*. 2009;20:390–2.
- Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol*. 2009;27:5425–30.
- Weidmann E, Hess G, Chow KU, et al. A phase II study of alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:447–55.
- Kluin-Nelemans HC, Coenen JL, Boers JE, et al. EBV-positive immunodeficiency lymphoma after alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2008;112:1039–41.
- De Masson A, Guitera P, Brice P, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2014;170:720–4.
- Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007;92:784–94.
- Fisher DC, Tawa M, Walsh M, et al. Low-dose alemtuzumab is uniquely effective in refractory leukemic cutaneous T cell lymphoma (L-CTCL). *Blood*. 2009;114(Suppl 1):Abstract 3748.
- Polansky M, Talpur R, Daulat S, et al. Long-term complete responses to combination therapies and allogeneic stem cell transplants in patients with Sézary syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:e83–93.
- Alexandroff AB, Shpadaruk V, Bamford WM, et al. Alemtuzumab-resistant Sézary syndrome responding to zanolimumab. *Br J Haematol*. 2011;154:419–21.
- Halkes CJ, Zoutman WH, van der Fits L, et al. Mutation in PIGA results in a CD52-negative escape variant in a Sézary syndrome patient during alemtuzumab treatment. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1199–202.
- Watanabe R, Gehad A, Yang C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med*. 2015;7:279ra39.
- Clark RA, Watanabe R, Teague JE, et al. Skin effector memory T-cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med*. 2012;4:117ra7.
- Tetzlaff M, Clos AL, Gangar P, et al. Phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous t-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2013;122:367.
- Kim YH, Tavallae M, Rozati S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides or Sezary syndrome: final results show significant clinical activity and suggest correlation with CD30 expression. *Blood*. 2014;124:804.



# Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective analysis of 77 cases

Ana M. Picleanu<sup>1</sup> · Silvana Novelli<sup>2</sup>  · Anna Monter<sup>2</sup> · Irene Garcia-Cadenas<sup>2</sup> · Ana C. Caballero<sup>2</sup> · Rodrigo Martino<sup>2</sup> · Albert Esquirol<sup>2</sup> · Javier Briones<sup>2</sup> · Jorge Sierra<sup>2</sup>

Received: 23 October 2016 / Accepted: 23 January 2017  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

**Abstract** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT) is a therapeutic option for relapsed, advanced, and otherwise incurable non-Hodgkin's lymphomas (NHL) suggested by the existence of a graft-versus-lymphoma effect. The main complications are graft-versus-host disease and infections. We performed a retrospective analysis of patients with NHL, who received an allo-SCT between January 1995 and December 2014. The parameters that had an impact on overall survival were age  $\leq 60$  years old, chemosensitive disease pre-allo-SCT, and indolent NHL histology. The parameters that had an impact on progression-free survival were age  $\leq 60$  years old and chemosensitive disease pre-allo-SCT. Only aggressive NHL histology and refractory disease pre-allo-SCT showed an increased risk of death in the multivariate model. The use of allo-SCT for young patients with multiple relapsed chemosensitive indolent NHL is a suitable option. Despite poor prognosis, young aggressive NHL patients can be considered for allo-SCT provided they have chemosensitive disease.

**Keywords** Hematopoietic stem cell transplantation · Allo-SCT · Non-Hodgkin's lymphoma

## Introduction

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are a heterogeneous group of malignancies with different aggressiveness and characterized by uncontrolled proliferation of clonal lymphocytes. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT) is a therapeutic option for relapsed, advanced, and otherwise incurable NHL [1–3].

The major drawbacks associated with this therapy are graft-versus-host disease (GVHD) and infections [4–6], but promising new approaches to treat GVHD are under development and in clinical trials [7]. On the positive side, some studies have suggested the existence of a graft-versus-lymphoma effect, at least in some NHL subtypes [8–10]. Through this mechanism in addition to the antitumor activity of the

✉ Silvana Novelli  
snovelli@santpau.cat

Ana M. Picleanu  
anamariapicleanu@yahoo.com

Anna Monter  
amonter@santpau.cat

Irene Garcia-Cadenas  
igarcia@ santpau.cat

Ana C. Caballero  
acaballero@santpau.cat

Rodrigo Martino  
rmartino@santpau.cat

Albert Esquirol  
aesquirol@santpau.cat

Javier Briones  
jbriones@santpau.cat

Jorge Sierra  
jsierra@santpau.cat

<sup>1</sup> Hematology Department, Hospital Filantropia, Craiova, Romania

<sup>2</sup> Hematology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, José Carreras Leukemia Research Institute and IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

conditioning regimen, allo-SCT may be a curative alternative. Selection of the appropriate patients and donors, as well as the transplantation timing, is still a matter of debate. Different scoring systems have been proposed in the last decades to better select the candidates for transplant [11, 12]. The hematopoietic stem cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index has been established as an important tool to assess the risk of non-relapse mortality following allo-SCT. This index does not take into account either the disease stage at transplant or the donor type, in contrast to the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) index [13]. Further studies assessing the risk factors that influence the results of allo-SCT for NHL remain of interest. With this aim, we analyzed our results in this setting over a 20-year period.

## Patients and methods

We performed a retrospective analysis of patients with NHL, who received an allo-SCT between January 1995 and December 2014. Seventy-seven patients diagnosed with different types of NHL for which an allo-SCT was performed were included. Histological NHL subtypes were follicular lymphoma (FL), marginal zone lymphoma (MZL), mantle cell lymphoma (MCL), peripheral T cell lymphoma (PTCL), and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL).

All the patients gave written informed consent for transplantation, data collection, and analysis. Clinical information was collected from medical records following the principles of the Declaration of Helsinki. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Cumulative incidences were estimated using EZR version 1.27 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Omiya, Japan), which is a graphical user interface for R (The R Foundation for Statistical Computing, version 3.1.1) [14].

Endpoints after allo-SCT were defined following the EBMT definitions. Overall survival (OS) is the time to death, irrespective of the cause. Progression-free survival (PFS) is the time to relapse, progression, or death from any cause, whichever comes first. Non-relapse mortality (NRM) is the time to death without relapse/progression. The relapse incidence (RI) is the time to relapse. Deaths without relapse are competing events. Deaths from any cause without prior progression are events. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. Variables were selected based on previous studies: age ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  years), gender (male vs. female), prior high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell rescue (ASCT), disease status pre-allo-SCT (complete response [CR], partial response [PR], and progressive disease [PD]), EBMT score, number of chemotherapy lines before allo-SCT, intensity of

conditioning regimen (myeloablative vs. reduced intensity), human leukocyte antigen (HLA) compatibility (no mismatch vs. mismatch), related donor vs. unrelated donor, and period of time when allo-SCT was performed. For the latter variable, we divided the population into 3 groups with similar size. The first 26 cases corresponded to the period between March 16, 1995, and April 10, 2002. The following 25 cases corresponded to the period between June 4, 2002, and October 31, 2007. Finally, the last 25 cases were transplanted between June 13, 2008, and October 21, 2014. Cox regression method was used to develop a prognostic model for overall survival (OS).

## Results

The characteristics of the patients are summarized in Table 1. The median age at the time of allo-SCT was 50 years (range 19–68). Indolent NHL (iNHL) accounted for 43% of the patients ( $n = 33$ ) and aggressive NHL comprised 57% ( $n = 44$ ). Within aggressive NHL, 16% ( $n = 12$ ) were of T cell origin. Twenty-nine patients had a previous ASCT. The median number of prior treatment lines was 3 (range 1–6), with a complete response in 46 patients. Rituximab had been previously administered in 61% of the patients with B cell lymphoma ( $n = 47$ ). The EBMT score at the time of transplant ranged between 1 and 6, and most of the patients hold a score of 5 (40%) and 6 (25%).

## Survival analysis

The median follow-up period after allo-SCT was 23 months (range 0–232). The OS at the median time was 53.5% (42–64% CI 95%), and the progression-free survival (PFS) was 52.3% (40–63% CI 95%) (only 9 patients progressed). The main causes of death ( $n = 44$ ) were GVHD in 41% ( $n = 18$ ) of cases, infections in 25% ( $n = 11$ ), secondary malignancies in 9% ( $n = 4$ ), and veno-occlusive disease in 5% ( $n = 2$ ). Only 6 cases died of progression; the remaining 3 relapsed cases were controlled potentiating the graft-versus-lymphoma effect through discontinuation of immunosuppressive agents.

Age, type of NHL (aggressive vs. indolent), and pre-allo-SCT response had statistically significant impacts on OS in univariate analysis ( $p < 0.05$ ) (see Table 2).

At the median time of follow-up, the OS for patients  $\leq 60$  years old vs.  $> 60$  years old were 58% (45–69% CI 95%) and 24% (4–53% CI 95%), respectively ( $p < 0.05$ ). The OS for patients in CR pre-allo-SCT was 60% (44–73% CI 95%) compared to 55% (32–73% CI 95%) for patients with a PR and 0% when the NHL was in progression ( $p < 0.05$ ). Finally, the OS for patients with an aggressive NHL was 47% (32–61% CI 95%) vs. 63% (44–77% CI 95%) for the indolent NHL group (see Fig. 1).

**Table 1** Patient's characteristics at allogeneic stem cell transplantation

Variable	Number	Percent
Gender	<i>n</i> = 77	
Male	55	71.4%
Female	22	28.2%
Age at time of allo-SCT (median)	50 (range 19–68)	
Diagnosis	<i>n</i> = 77	
Follicular NHL	31	40.3%
Marginal zone NHL	2	2.6%
Mantle cell NHL	15	19.5%
Diffuse large B cell NHL	17	22.1%
T cell NHL	12	15.6%
Prior treatment lines (median)	3 (range 1–6)	
Previous rituximab exposure (in B cell NHL)	<i>n</i> = 65	84.6%
No	18	23.4%
Yes	47	61%
Previous ASCT	<i>n</i> = 77	
No	48	62.3%
Yes	29	37.7%
Response pre-allo-SCT	<i>n</i> = 77	
Complete response (CR)	46 (6 in 1° CR)	59.7% (7.8% in 1° CR)
Partial response (PR)	23	29.9%
Progressive disease (PD)	8	10.4%
Interval diagnosis—allo-SCT (median)	42.8 months (range 4–240)	
Conditioning	<i>n</i> = 77	
Myeloablative	13	16.9%
Reduced intensity	64	83.1%
HLA compatibility	<i>n</i> = 77	
Mismatch	7	9%
No mismatch	70	91%
Related vs. unrelated	<i>n</i> = 77	
Related	58	75.3%
Unrelated	19	24.7%
Source	<i>n</i> = 77	
Peripheral blood	72	93.5%
Bone marrow	3	3.9%
Umbilical cord	2	2.6%
GVHD prophylaxis	<i>n</i> = 77	
Sirolimus-tacrolimus (from 2009)	11	14%
Cyclosporine-MMF	17	22%
Cyclosporine-prednisone	16	21%
Cyclosporine-methotrexate	33	43%
EBMT score	<i>n</i> = 77	
1	1	1.3%
2	5	6.5%
3	7	9.1%
4	14	18.2%
5	31	40.3%
6	19	24.7%

*Allo-SCT* allogeneic stem cell transplantation, *NHL* non-Hodgkin's lymphomas

**Table 2** Overall survival probability

Variable	Median time of follow-up (23 months)	5 years	10 years	<i>p</i> (log-rank)
<b>Gender</b>				
Male	45.7	39.6	36.3	0.115
Female	72.4	66.4	60.4	
<b>Age</b>				
≤60 years old	58.2	50.8	46.3	0.028
>60 years old	24.2	24.2	–	
<b>NHL type</b>				
Aggressive	46.9	39.2	31.3	0.048
Indolent	62.6	58.4	58.4	
<b>Time to allo-SCT</b>				
≤12 months	40	40	40	0.239
>12 months	56.9	48.7	43.5	
<b>Response pre-allo-SCT</b>				
CR	60	54.7	51.1	0.001
PR	54.9	44.7	39.2	
Progression	0	–	–	
<b>Previous ASCT</b>				
No	49.7	44.7	41.9	0.667
Yes	60.6	51.3	44.9	
<b>EBMT score</b>				
≤4	48.1	48.1	48.1	0.827
>4	56.5	45.0	36.4	
<b>Lines of treatment</b>				
≤3	55.4	50.4	45.1	0.727
>3	52.2	43.5	43.5	
<b>Rituximab exposure pre-allo-SCT in B cell NHL</b>				
No ( <i>n</i> = 18)	35.7	35.7	35.7	0.907
Yes ( <i>n</i> = 47)	56.9	48.4	41.2	
<b>Donor</b>				
Related	56	49.9	47.5	0.202
Unrelated	45.6	39.1	–	
<b>Source</b>				
Peripheral blood	54.5	47.5	43.2	0.981
Bone marrow	33.3	33.3	33.3	
Umbilical cord	50	50	–	
<b>HLA mismatch</b>				
No	54.8	48.0	43.8	0.658
Yes	42.9	42.9	–	
<b>Conditioning intensity</b>				
RIC	56.6	48.6	43.5	0.891
MAC	38.5	38.5	38.5	
<b>Sirolimus-tacrolimus prophylaxis</b>				
No (other)	49.4	44.3	40.5	0.142
Yes	79.5	–	–	

*NHL* non-Hodgkin's lymphoma, *allo-SCT* allogeneic stem cell transplantation, *RIC* reduced-intensity conditioning, *MAC* myeloablative conditioning, *ASCT* autologous stem cell transplantation

The OS at 5 years for those lymphomas including aggressive histologies was 46% for T cell lymphoma, 47% for

mantle cell lymphoma, and 27% for diffuse large B cell lymphoma. The 5-year OS taking into account the period when

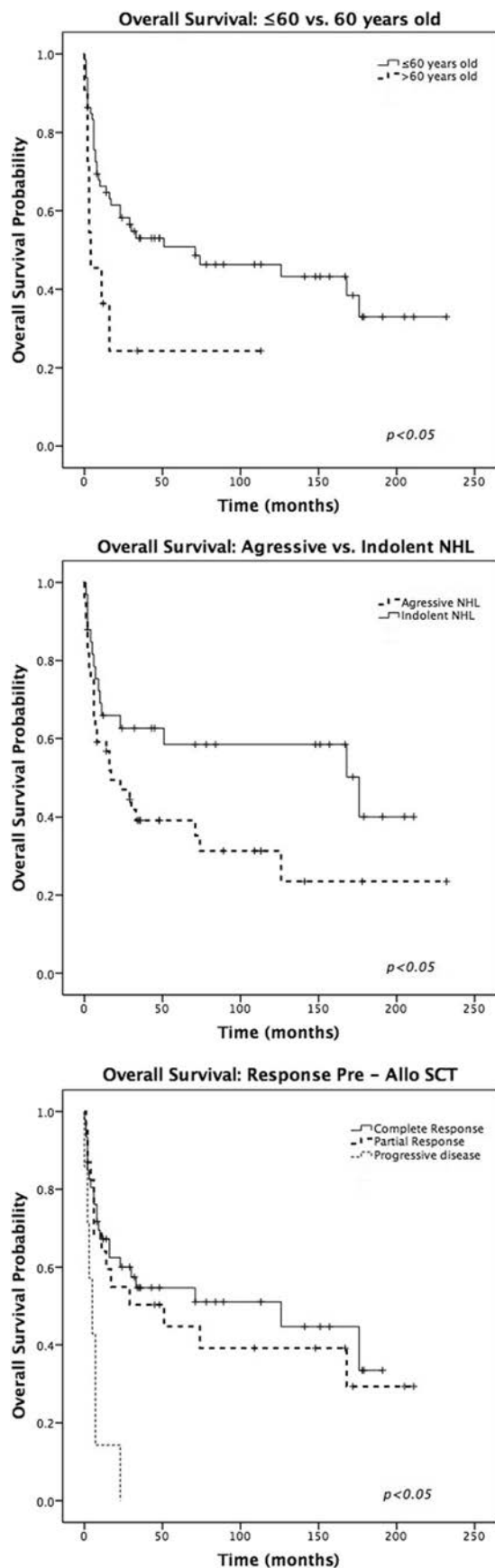


Fig. 1 Overall survival curves

the allo-SCT was performed showed that the first 26 consecutive allo-SCTs had an OS of 44%; the OS for the next 26 patients was 38.1%, and for the last patients, it was 61%. Although there are differences in survival, especially in the last transplanted patients (those transplanted between June 13, 2008, and October 21, 2014), these differences were not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

The parameters that had a favorable impact on PFS were age  $\leq 60$  years 57% (44–68% CI 95%) vs. 24% (4–53% CI 95%)  $> 60$  years and disease status pre-allo-SCT CR 58% (42–71% CI 95%), PR 55% (32–73% CI 95%), and PD 0%. There was no statistically significant difference for DFS when all other variables were assessed (see Table 3 and Fig. 2). The 5-year PFS for the first 26 consecutive transplants performed was 40%; for the next 26 patients, 38%; and the last 25 cases, 46% ( $p > 0.05$ ).

At 2 years after allo-SCT, the NRM was 39% (27–50% CI 95%). The cumulative incidence of relapse was 0.13 (0.04–0.22 CI 95%) (Table 4).

An interesting finding was the analysis of OS and PFS for GVHD prophylaxis with sirolimus-tacrolimus vs. other. When we used the log-rank method, there was no benefit. Because the prophylaxis with sirolimus-tacrolimus was established recently in our center (from 2009), the follow-up time is shorter than with other treatments. Then, we analyzed the OS and PFS with the Breslow method to give more weight to deaths at early time points. With this approach, the differences between sirolimus-tacrolimus vs. other GVHD prophylaxis are almost statistically significant:  $p = 0.082$  for OS and  $p = 0.056$  for PFS. Despite the 2-year NRM for sirolimus-tacrolimus prophylaxis being 20% (0–42% CI 95%) compared to 42% (28–54% CI 95%) for other GVHD prophylaxis, these differences were not statistically different.

In our series, 33 patients remained alive. Nine patients (27.3%) developed acute GVHD and 15 patients (45.5%) developed chronic GVHD. Regarding infections, 24.2% of patients ( $n = 8$ ) reactivated CMV and 15.2% ( $n = 5$ ) developed invasive pulmonary aspergillosis. Only one patient developed a veno-occlusive disease, and 12.1% ( $n = 4$ ) had thrombotic microangiopathy related to immunosuppression.

### Multivariate analysis

In the multivariate analysis, only the variables that showed statistical significance in the univariate analysis were included: age, type of NHL (aggressive vs. indolent), and response pre-allo-SCT (chemosensitive disease pre-allo-SCT (complete response + partial response) vs. refractory disease (progressive disease)). The reference variables were older than

**Table 3** Progression-free survival probability

Variable	Median time of follow-up (23 months)	5 years	10 years	<i>p</i> (log-rank)
Gender				
Male	46.0	36.7	28.0	0.124
Female	67.9	61.7	46.3	
Age				
≤60 years old	56.8	47.1	34.6	0.048
>60 years old	24.2	24.2	24.2	
NHL type				
Aggressive	47.1	39.4	31.5	0.093
Indolent	59.5	51	51	
Time to allo-SCT				
≤12 months	40	40	40	0.301
>12 months	55.3	44.5	39.3	
Response pre-allo-SCT				
CR	58.0	48.8	45.1	0.003
PR	54.9	44.7	39.2	
Progression	0	–	–	
Previous ASCT				
No	47.7	42.7	39.9	0.731
Yes	60.6	44.9	38.5	
EBMT score				
≤4	44.4	44.4	44.4	0.965
>4	56.5	40.9	32.7	
Lines of treatment				
≤3	53.5	48.4	43.1	0.55
>3	52.5	35.0	35.0	
Rituximab exposure pre-allo-SCT in B cell NHL				
No ( <i>n</i> = 18)	35.9	35.9	35.9	0.573
Yes ( <i>n</i> = 47)	56.9	45.0	38.1	
Donor				
Related	54.3	48.1	45.7	0.137
Unrelated	46.8	26.7	–	
Source				
Peripheral blood	53.2	46.1	41.7	0.724
Bone marrow	33.3	33.3	33.3	
Umbilical cord	50	0	–	
HLA mismatch				
No	53.4	46.6	42.3	0.418
Yes	42.9	–	–	
Conditioning intensity				
RIC	55.2	47.0	41.8	0.559
MAC	38.5	30.8	30.8	
Sirolimus-tacrolimus prophylaxis				
No	47.9	40.9	37.2	0.105
Yes	79.5	–	–	

NHL non-Hodgkin's lymphoma, *allo-SCT* allogeneic stem cell transplantation, *RIC* reduced-intensity conditioning, *MAC* myeloablative conditioning, *ASCT* autologous stem cell transplant

60 years old, aggressive NHL, and refractory disease. The event was death.

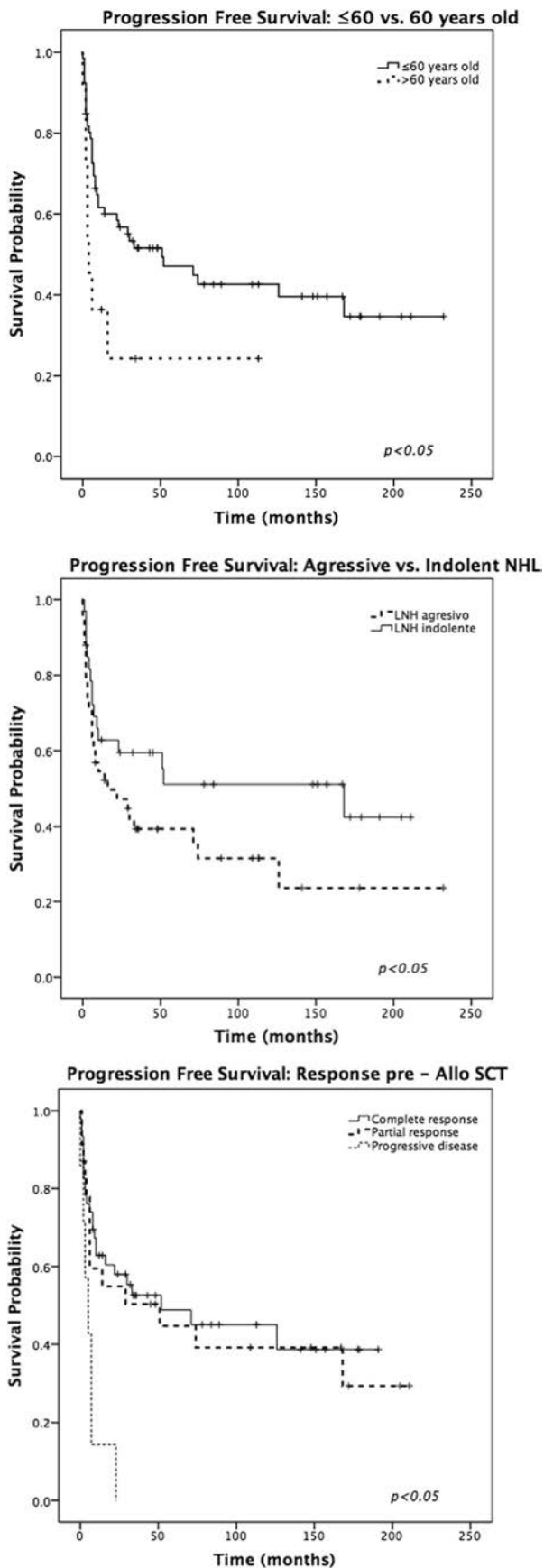
We also generated a composite variable with the good prognostic variables. The OS for the good prognosis group (≤60 years old, chemosensitive disease pre-allo-SCT, and indolent NHL) at 5 years was 69% vs. 34% for the bad prognosis group ( $p < 0.005$ ) (see Table 5).

Only the type of NHL (aggressive vs. indolent) and the pre-allo-SCT response showed statistical significance in the multivariate model. In other words, the hazard associated with death for refractory disease and aggressive NHL histologies was increased by a factor of 4.88 and 2.05, respectively.

## Discussion

Despite new and very promising agents, allo-SCT remains the only potentially curative procedure solution in relapsing/refractory patients with NHL. Although recently established recommendations for allo-SCT are clear, the procedure is characterized by a modest overall survival, disease-free survival, and high morbidity. Moreover, a high incidence of non-relapse mortality neutralizes any survival benefits and is raising concerns over the use of allogeneic transplantation altogether particularly in cases with a poor prognosis and with high comorbidities [15, 16].





**Fig. 2** Progression-free survival curves

**Table 4** Non-relapse mortality

NRM	2 years (CI 95%)	<i>p</i> value
Global	39% (27–50%)	–
NHL histology		$p > 0.05$
Aggressive	19% (3–31%)	–
Indolent	7% (6 months)	–
Period of time		$p > 0.05$
First 26 cases	31% (9–49%)	–
Second 26 cases	50% (27–68%)	–
Last 25 cases	33% (11–50%)	–
Allo-SCT intensity		$p > 0.05$
Allo-RIC	39% (25–50%)	
MAC	40% (5–63%)	

Even when deemed necessary, the success of allo-SCT could depend on a variety of procedure-related factors, such as the time to allo-SCT, selection of therapeutic agents, the response to previous treatments, or the conditioning toxicity. The success might be related to disease-dependent variables such as the type and stage of the disease or the cytogenetic/molecular risk. Finally, the outcome also depends on graft characteristics, such as related/unrelated donor and source or HLA matching [17]. Considering these aspects, we analyzed several variables that might have an impact on the post-transplantation outcome, such as age, NHL type, EBMT score, and others. To better discuss this work, we consider that some of the definitions need to be revised.

Concerning the disease status definition, the staging and response assessment of the recent cases admitted in our institution are based on the 2007 International Harmonization Project (IHP) guidelines and 2014 Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group [18, 19]. Even though the PET-CT is increasingly used for staging and response assessment in lymphoma, the majority of our patients were assessed only by CT scan ( $n = 64, 83.1\%$ ). For the older cases, the characterizations and response of disease were assessed following the Cotswold modification of the Ann Arbor classification and the guidelines of the International Working Group on Non-Hodgkin Lymphomas published in 1999 [20].

The EBMT score was also analyzed in this study. It is important to remember that this scoring system was developed for patients affected with chronic myeloid leukemia (CML), but it is routinely applied in other hematologic malignancies [13]. In NHL, the majority of patients are older than CML patients and the time between diagnosis and allo-SCT is longer than that in leukemic diseases. In fact, those patients receiving an allo-SCT in less than a year are those who have primary refractory or very-high-risk lymphomas. Even though there are no statistically relevant differences, this issue is reflected in our data, and we think that this is the main reason

**Table 5** Prognostic factors for survival

	Hazard ratio	95% confidence interval	<i>p</i> value
Response pre-allo-SCT		Df 1	
Chemosensitive disease (CR + PR)	0.205	(0.086–0.487)	<0.05
NHL type		Df 1	
Indolent NHL	0.488	(0.253–0.941)	<0.05
Age		Df 1	
≤60 years old	0.522	(0.235–1.162)	0.112

*Df* degrees of freedom, *allo-SCT* allogeneic stem cell transplantation, *NHL* non-Hodgkin's lymphoma

why the EBMT score is not the appropriate tool for risk assessment in NHL.

Human leukocyte antigen (HLA) matching is decisively important for the outcome of the allo-SCT when considered either as an independent factor or as a parameter of the EBMT score. The histocompatibility testing has improved over time; therefore, the matching criteria to define the optimal donor were adapted in each case according to the current information. As of consequence, most of the patients have been tested with high-resolution techniques, while intermediate- and low-resolution techniques have been performed in only a minority of cases [21, 22].

In this study, the outcomes of the patients that underwent allo-SCT varied according to a number of factors. When aggressive and indolent NHL were compared, a statistically significant difference in OS was observed, with no difference in PFS whatsoever. Patients with progressive disease after salvage chemotherapy (eight cases) had an unfavorable evolution, with no survival at the median follow-up interval of 23 months. The experience using a reduced-intensity conditioning regimen for allo-SCT for aggressive NHL was published by the EBMT in 2002 [23]. The OS at 1 and 2 years were 62% and 50%, respectively, and the probability of disease progression at 1 year for patients with chemoresistant and chemosensitive disease was 75% and 25%, respectively ( $p = 0.001$ ).

Later, in 2009, a study by Hamadani et al. including 46 patients with chemorefractory aggressive NHL showed favorable results after allo-SCT for the 32 patients with stable disease in terms of OS and DFS. However, all 14 patients with progressive disease undergoing allo-SCT had an unfavorable evolution, offering similar results to those observed in our study. The authors recommend that allo-SCT should not be indicated for patients with progressive disease [15].

Another retrospective analysis from Brazil including 100 patients with NHL undergoing SCT showed a 5-year survival probability of 50.8% and a median survival interval of 22.5 months. The factors that appeared to influence the survival rate were the advanced stage at diagnosis, the chemosensitivity to the last regimen before transplant, and evidence of disease 12 months after transplant [23].

The survival rates for aggressive NHL are comparable with previous studies assessing the role of allo-SCT for this type of lymphoma. While Hamadani et al., Kim et al., and Doocey et al. reported a 5-year OS varying between 38% and 42%, our results are similar concerning OS [15, 24, 25]. Reduced-intensity conditioning (RIC) which was extensively used in our cohort (83.1% of cases) is an appealing approach for allo-SCT especially in iNHL, due to its high efficiency and reduced rate of non-relapse mortality [26, 27]. However, the comparative results of RIC and MAC in this study are not statistically different, but it should be taken into consideration the relatively high number of aggressive NHL (57% of cases) thus explaining these results. Fenske et al. described factors associated with inferior PFS in DLBCL undergoing allo-SCT. These factors were Karnofsky performance status (KPS) <80, chemoresistance, ASCT to allo-SCT interval <1 year, and myeloablative conditioning [28]. Due to the size and heterogeneity of our population, we could only confirm that aggressive histologies have a better 5-year PFS when receiving an allo-SCT in CR or PR (chemosensitive disease) vs. in progressive or stable disease (48% vs. 0%, respectively ( $p < 0.05$ )).

Recently, the EBMT published the registry results of reduced-intensity allo-SCT for follicular lymphoma relapsing after an ASCT. The 5-year progression/relapse rate, PFS, and OS were 16%, 48%, and 51%, respectively. With the exception of NRM, our results are similar [29].

At 2 years after allo-SCT, the NRM was 39% (27–50% CI 95%) and the risk of relapse was 0.13 (0.04–0.22 CI 95%). Larger series have previously described a 5-year risk of relapse for iNHL of 0.45 (0.22–0.61 CI 95%). Kahl et al. described that patients with low-grade lymphoproliferative disorders experienced the lowest relapse rates, whereas patients with advanced myeloid and lymphoid malignancies had high relapse rates. The standard risk of relapse in this work was between 0.26 and 0.37 [30]. Our high risk of NRM is justified by a high incidence of GVHD and severe infections as previously described. Some interventions have been taken, but it is too soon to get solid conclusions. Despite the fact that NRM was reduced since the introduction of sirolimus-



tacrolimus, we need more time to assess this result. We cannot compare our results to those published by Armand et al. due to the size of our population [31]. We experienced a reduction in severe acute GVHD (grades III–IV), but a small number of cases per group make it very difficult to perform a statistical analysis.

In resume, this study has several limitations, such as the low number of cases, the design and the data collection—a single-institution retrospective analysis, the heterogeneity in disease composition, and the long accrual time interval of 20 years. Nevertheless, given the relatively small number of patients, the inclusion of a heterogenic disease framework was mandatory before any statistical analysis could have been initiated.

Considering these limitations, our results suggest that allo-SCT is a reasonable therapeutic option for young patients with a chemosensitive disease and especially for those with indolent NHL. Patients undergoing allo-SCT in aggressive NHL have lower OS and a worse prognosis than patients with allo-SCT for indolent NHL.

## Conclusion

This study supports the use of allo-SCT for young patients with multiple relapsed indolent NHL, preferably with chemosensitive disease. Despite poor results, young patients affected with an aggressive NHL can be considered for allo-SCT provided they have a chemosensitive disease.

Old patients and those with the non-responsive disease before allo-SCT should be considered for alternative therapies.

**Acknowledgements** This study was supported in part by grants AGAUR 2014SGR-1281 and ISCIII RD12/0036/0071 and a grant from Cellex Research Foundation, Barcelona, Spain.

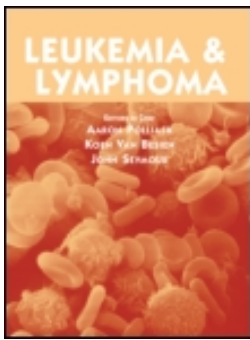
## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- Novelli S, Sierra J, Briones J (2015) New therapies in non-Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 15(3):349–359. doi:10.1586/14737140.2015.1002773
- Aldoss I, Nademanee A (2015) Allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Res* 165:329–344. doi:10.1007/978-3-319-13150-4\_14
- van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA, Murphy SC, Armitage JO, Bishop MR, Chaekal OK, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, McCarthy PL Jr, Raemaekers JM, Reiffers J, Phillips GL, Schattenberg AV, Verdonck LF, Vose JM, Horowitz MM (1998) Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 92(5):1832–1836
- Boeckh M, Murphy WJ, Peggs KS (2015) Recent advances in cytomegalovirus: an update on pharmacologic and cellular therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 21(1):24–29. doi:10.1016/j.bbmt.2014.11.002
- García-Cadenas I, Castillo N, Martino R, Barba P, Esquirol A, Novelli S, Orti G, Garrido A, Saavedra S, Moreno C, Granell M, Briones J, Brunet S, Navarro F, Ruiz I, Rabella N, Valcárcel D, Sierra J (2015) Impact of Epstein-Barr virus-related complications after high-risk allo-SCT in the era of pre-emptive rituximab. *Bone Marrow Transplant* 50(4):579–584. doi:10.1038/bmt.2014.298
- Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, Kalhs P, Rabitsch W, Greinix H, Burgmann H, Willinger B, Presterl E, Forstner C (2015) Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 15:584. doi:10.1186/s12879-015-1329-6
- Teshima T, Reddy P, Zeiser R (2016) Acute graft-versus-host disease: novel biological insights. *Biol Blood Marrow Transplant*. 22(1):11–16. doi:10.1016/j.bbmt.2015.10.001
- Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, Santos GW (1991) Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 77(3):649–653
- Warlick ED, Tomblyn M, Cao Q, Defor T, Blazar BR, Macmillan M, Verneris M, Wagner J, Dusenbery K, Aurora M, Bachanova V, Brunstein C, Burns L, Cooley S, Kaufman D, Majhail NS, McClune B, McGlave P, Miller J, Oran B, Slungard A, Vercellotti G, Weisdorf DJ (2011) Reduced-intensity conditioning followed by related allografts in hematologic malignancies: long-term outcomes most successful in indolent and aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(7):1025–1032. doi:10.1016/j.bbmt.2010.10.030
- Bloor AJ, Thomson K, Chowdhry N, Verfuert S, Ings SJ, Chakraverty R, Linch DC, Goldstone AH, Peggs KS, Mackinnon S (2008) High response rate to donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 14(1):50–58
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B (2005) Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 106(8):2912–2919
- Barba P, Piñana JL, Martino R, Valcárcel D, Amorós A, Sureda A, Briones J, Delgado J, Brunet S, Sierra J (2010) Comparison of two pretransplant predictive models and a flexible HCT-CI using different cut-off points to determine low-, intermediate-, and high-risk groups: the flexible HCT-CI is the best predictor of NRM and OS in a population of patients undergoing allo-RIC. *Biol Blood Marrow Transplant*. 16(3):413–420. doi:10.1016/j.bbmt.2009.11.008
- Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, Dini G, Rocha V, Passweg J, Sureda A, Tichelli A, Niederwieser D, European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net (2009) Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 115(20):4715–4726. doi:10.1002/cncr.24531
- Kanda Y (2013) Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ R' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48:452–458
- Hamadani M, Benson DM, Hofmeister CC, Elder P, Blum W, Porcu P, Garzon R, Blum KA, Lin TS, Marcucci G, Devine SM (2009) Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed chemorefractory aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant*. 15:547–553. doi:10.1016/j.bbmt.2009.01.010
- Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM et al (2010) Correlation of pretransplant and early posttransplant response assessment with outcomes after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 116:852–862

17. Fuerst D, Mueller C, Beelen DW, Neuchel C, Tsamadou C, Schrezenmeier H, Mytilineos J (2016) Time-dependent effects of clinical predictors in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 241–247. Doi:[10.3324/haematol.2015.130401](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.130401)
18. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V, International Harmonization Project on Lymphoma (2007) Malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579–586
19. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD (2014) The role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas. *Imaging Working Group J Clin Oncol* 32(27):3048–3058
20. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al (1999) Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17:1244–1253
21. Loiseau P, Busson M, Balere ML, Domoy A, Bignon JD, Gagne K, Gebuhrer L, Dubois V, Jollet I, Bois M, Perrier P, Masson D, Moine A, Absi L, Reviron D, Lepage V, Tamouza R, Toubert A, Marry E, Chir Z, Jouet JP, Blaise D, Charron D, Raffoux C (2007) HLA association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 13(8):965–974
22. Wisdorf D, Spellman S, Haagenson M, Horowitz M, Lee S, Anasetti C, Setterholm M, Drexler R, Maiers M, King R, Confer D, Klein J (2008) Classification of HLA-matching for retrospective analysis of unrelated donor transplantation: revised definitions to predict survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 14(7):748–758. doi:[10.1016/j.bbmt.2008.04.003](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.04.003)
23. Luz LL, Azevedo AM, Mattos IE (2014) Non-Hodgkin's lymphoma: five-year survival in a historical cohort of patients who underwent stem cell transplantation in Brazil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 60(1):35–42
24. Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N et al (2006) Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 108:382–389
25. Doocey RT, Toze CL, Connors JM et al (2005) Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 131:223–230
26. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM et al (2008) Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 111:5530–5536. doi:[10.1182/blood-2008-01-136242](https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-136242)
27. Rezvani AR, Storer B, Maris M et al (2008) Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 26:211–217
28. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, Ayala E, Bacher U, Brammer JE, Cairo M, Chen A, Chen YB, Chhabra S, D'Souza A, Farooq U, Freytes C, Ganguly S, Hertzberg M, Inwards D, Jaglowski S, Kharfan-Dabaja MA, Lazarus HM, Nathan S, Pawarode A, Perales MA, Reddy N, Seo S, Sureda A, Smith SM, Hamadani M (2016) Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 174(2): 235–248. doi:[10.1111/bjh.14046](https://doi.org/10.1111/bjh.14046)
29. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, Crawley C, Rambaldi A, Russell N, Anders W, Blaise D, Yakoub-Agha I, Ganser A, Castagna L, Volin L, Cahn JY, Montoto S, Dreger P (2016) Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable, long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party Of the EBMT. *Ann Oncol*
30. Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, Mielcarek M, Maris MB, Blume KG, Niederwieser D, Chauncey TR, Forman SJ, Agura E, Leis JF, Bruno B, Langston A, Pulsipher MA, McSweeney PA, Wade JC, Epner E, Bo Petersen F, Bethge WA, Maloney DG, Storb R (2007) Relapse risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 110(7):2744–2748
31. Armand P, Kim HT, Sainvil MM, Lange PB, Giardino AA, Bachanova V, Devine SM, Waller EK, Jagirdar N, Herrera AF, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, McAfee SL, Soiffer RJ, Chen YB, Antin JH (2016) The addition of sirolimus to the graft-versus-host disease prophylaxis regimen in reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: a multicentre randomized trial. *Br J Haematol* 173(1):96–104. doi:[10.1111/bjh.13931](https://doi.org/10.1111/bjh.13931)




## Total body-surface area as a new prognostic variable in mycosis fungoides and Sézary syndrome

Silvana Novelli, Pilar García-Muret, Anna Mozos, Jorge Sierra & Javier Briones

To cite this article: Silvana Novelli, Pilar García-Muret, Anna Mozos, Jorge Sierra & Javier Briones (2016) Total body-surface area as a new prognostic variable in mycosis fungoides and Sézary syndrome, *Leukemia & Lymphoma*, 57:5, 1060-1066, DOI: [10.3109/10428194.2015.1057894](https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1057894)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1057894>

 View supplementary material [↗](#)

 Published online: 11 Jan 2016.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 41

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL

## Total body-surface area as a new prognostic variable in mycosis fungoides and Sézary syndrome

Silvana Novelli<sup>a</sup>, Pilar García-Muret<sup>b</sup>, Anna Mozos<sup>c</sup>, Jorge Sierra<sup>a</sup> and Javier Briones<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hematology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>b</sup>Dermatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>c</sup>Pathology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

### ABSTRACT

Mycosis fungoides and Sézary syndrome (MF/SS) are the most common forms of primary cutaneous T cell lymphomas. We analyzed the applicability of the cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) in MF/SS. We introduced the total body-surface area affected (TBSA) and the type of skin lesions at diagnosis as prognostic variables. The overall survival (OS) at median time of follow up (96 months) was 75.6% (CI 95%, 62.0–98.5%). In the univariate analysis, age >60 years, advanced disease, type of skin lesions and TBSA >50 showed poorer OS ( $p < 0.05$ ). In the multivariate analysis there was a significant increased relative risk of death in those patients >60 years, with advanced disease and TBSA >50% ( $p < 0.05$ ). TBSA identified a group of poor prognosis patients with advanced MF/SS that may benefit from novel systemic therapies.

### ARTICLE HISTORY

Received 28 March 2015  
Accepted 26 May 2015

### KEYWORDS

CLIPi; cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides; prognosis; Sézary syndrome

### Introduction

Cutaneous lymphomas comprise a heterogeneous group of extra-nodal non-Hodgkin lymphomas confined to the skin, representing the second extranodal site most frequently affected by lymphoma. Mycosis fungoides (MF) and its leukemic variant, Sézary syndrome (SS) are the most common forms of primary cutaneous lymphomas. MF/SS is staged using ISCL/EORTC criteria.[1,2]

The initial phase MF/SS is characterized by an accumulation of neoplastic cells in the skin. In the initial disease stage, treatment directed to the skin can induce lasting remissions. Advanced stages are, however, characterized by short-lasting remissions and relapse or progressive disease.

There is no standard chemotherapy regimen for systemic MF/SS; most available treatments achieve an initial response but patients usually relapse and develop treatment-resistant disease.[3,4] Since there is no standard treatment and the prognosis is so different depending on the stage of the disease, a prognostic evaluation could improve patient classification and help to design tailored treatments with the new drugs coming that eventually may improve survival.

Recently, a cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi), which takes clinical and pathologic findings into account, was developed and validated in MF/SS patients.[5] The CLIPi index has two indexes that are applied depending on the stage of the disease. The

early stage index includes gender (male), age >60 years, presence of plaques, folliculotropic variant and node stage (N1/Nx) as adverse prognostic factors. The late stage index includes gender (male), age >60 years, stage B1/B2, stage N2/N3 and visceral affection (M1). This study identified age (>60 years), male gender, the presence of plaques, folliculotropic disease, and lymph node stage as prognostic factors for decreased overall survival in early stage disease. Previously, the same group reported [6] interesting results in their multivariate analysis which included MF/SS and large-cell transformation cases that advanced skin stage (T), the presence of circulating Sézary cells (B0b), increased LDH, and folliculotropic MF were independent predictors of poor survival and increased risk of progression; large-cell transformation and tumor distribution were independent predictors of increased risk of progression only; and N, M, and B stages; age; male sex; and poikilodermatous MF were only significant for survival.

The erythrodermic phase has also been analyzed in a large series of patients ( $n = 124$ ).[7] The multivariate analysis showed that advanced age, B stage and elevated lactate dehydrogenase were the strongest predictors of a poor prognosis ( $p < 0.01$ ).

Another study revealed that a number of histological and biological factors such as the presence of large Pautrier microabscesses, atypical lymphocytes, less than

20% of CD8+ cells in dermal infiltrates, and high levels of IgE were factors associated with poor prognosis.[8]

The Severity Weighted Assessment Tool (SWAT) is the recommended tool for skin scoring of patients affected with MF/SS at diagnosis, and for treatment response assessment. Data obtained from SWAT has been almost exclusively limited to clinical trials to assess response to therapy, but its association to prognosis in the general practice has not been studied.[9–12] The ISCL/EORTC staging criteria using T1 and T2 are differentiated by a TBSA of greater or less than 10% respectively; however, this is an arbitrary cut-off that has not been prospectively validated.

To better define the prognosis in our patient population with MF/SS, we analyzed the applicability of CLIPi and, in addition, we provide information on the impact of the total body-surface area (TBSA) at diagnosis and the type of skin lesions on the prognosis of these patients.

## Materials and Methods

### Patient eligibility

All MF/SS cases consecutively diagnosed at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau from 1976 to 2013 were evaluated. A total of 134 cases were identified. All cases had a confirmed diagnosis according to ISCL/EORTC criteria. Clinical presentation, laboratory values, and staging diagnostic procedures were collected. Disease status at last visit and overall survival were evaluated. Patients with large cell transformation were excluded.

### Staging

All patients were classified using the ISCL/EORTC criteria. Staging and diagnosis were assessed with physical examination (plaque, patch, tumor, and erythroderma), blood cell analysis, and full body computed tomography scan (CT).

### Total body-surface area (TBSA)

The calculation of TBSA at diagnosis was performed with the "rule of nines." The percentage of the body involved was calculated as follows: head = 9%, chest (front) = 9%, abdomen (front) = 9%, upper/mid/low back and buttocks = 18%, each arm = 9% (front = 4.5%, back = 4.5%), groin = 1%, each leg = 18% (front = 9%, back = 9%).[13,14]

### Diagnosis and Immunohistochemical staining

All skin biopsies were obtained at initial diagnosis and reviewed by an expert hematopathologist.

Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections were stained for CD20, CD30, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 and CD8 antigens. T-cell receptor gene rearrangement status (gamma and beta) was determined for the majority of cases following the Biomed-2 guidelines.[15]

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 21. Overall survival (OS) was calculated from the time of initial diagnosis to death from any cause. The survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method and compared using the log rank test.

The prognostic factors were evaluated with a univariate and multivariate analysis of OS. Candidate prognostic factors were selected based on previous studies: age ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  years), ISCL/EORTC staging ( $< \text{IIb}$  vs.  $\geq \text{IIb}$ ), gender (male vs. female) and type of skin lesions at diagnosis (plaque, patch, tumor and erythroderma). One previously unchecked feature, total body surface area (TBSA) was evaluated. Cox proportional hazards regression models were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CI).

To evaluate the CLIPi in our series, lactate dehydrogenase was also included in the analysis when available.

## Results

### Patient characteristics

Clinical characteristics, stage, and median time of follow up are reported in Table I.

**Table I.** Characteristics of the MF/SS patients ( $n = 134$ ).

	Male: 59.7% ( $n = 80$ )	Female: 40.3% ( $n = 54$ )
Gender		
Age	Median: 61 years (range: 9–90 years)	
Histological subtype of MF/SS	Classic: 79.1%	( $n = 106$ )
	Folliculotropic follicular: 6.7%	( $n = 9$ )
	Pagetoid: 0.7%	( $n = 1$ )
	Granulomatous: 0.7%	( $n = 1$ )
	Sézary: 12.7%	( $n = 17$ )
ISCL/EORTC stage	Ia: 53.7%	( $n = 72$ )
	Ib: 19.4%	( $n = 26$ )
	IIb: 9.7%	( $n = 13$ )
	IIIa: 3.7%	( $n = 5$ )
	IIIb: 3.0%	( $n = 4$ )
	IVa: 9.0%	( $n = 12$ )
	IVb: 1.5%	( $n = 2$ )
TBSA score	$\leq 50\%$ : 51.5%	( $n = 69$ )
	$> 50\%$ : 48.5%	( $n = 65$ )
B symptoms	No: 64.4%	Yes: 33.6%
Median time of follow up	96 months (range: 0–450 months)	



### Overall survival (OS) analysis

The OS of the study population at median time of follow up (96 months) was 75.6% (95%CI, 62.0–98.5%).

Patients  $\leq 60$  years of age had an OS at 5 and 10 years of follow up of 94.3% and 85.6%, respectively, while those  $>60$  years of age had an 5- and 10-year OS of 79.9% and 63.1%, respectively ( $p < 0.01$ ).

In our series, OS for patients with advanced disease ( $\geq$  IIb according to ISCL/EORTC;  $n = 36$ ) at 5 and 10 years of follow up was 65.3% and 52.6%, respectively. However, in the group with early disease ( $n = 98$ ), OS at 5 years was 94.6% and 10 year OS was 82% ( $p < 0.01$ ).

Clinically, patch lesions are present in early disease stages. When patch lesions were present at diagnosis, the OS at 5 and 10 years was 95.2% and 81.4%, respectively ( $p < 0.05$ ). When analyzing OS in those patients with other skin lesions (which included plaque, tumor and/or erythrodermia), the OS at 5 and 10 years were 68.5% and 58.8%, respectively.

TBSA affected at diagnosis has not been established before as a prognostic factor. Because is of this we followed published recommendations.[16]

Median TBSA was 47%; we rounded up the value to 50% and dichotomized TBSA in  $\leq 50\%$  and  $>50\%$ . We also divided TBSA in quartiles for OS analysis.

The OS for TBSA interval (0–25%) at 5 years was 100% and at 10 years was 77.4%; the TBSA interval 26–50% at 5 years was 89.9% and at 10 years was 77.3%; the TBSA interval 51–75% at 5 years was 89.7% and at 10 years was 89.7% and finally the TBSA interval  $>75\%$  at 5 years was 69.8% and at 10 years was 51.9% ( $p < 0.05$ ).

The OS at 5 and 10 years for TBSA  $\leq 50\%$  were 93.5% and 77.4% respectively; and OS at 5 and 10 years for TBSA  $>50\%$  were 79.6% and 70.9%. This difference was statistically significant ( $p = 0.05$ ) (see Fig. 1).

Because TBSA has an interaction with stage we created a composite variable STAGE/TBSA that has four groups: early stage with TBSA  $\leq 50\%$  (group 1), early stage with TBSA  $>50\%$  (group 2), advanced stage with TBSA  $\leq 50\%$  (group 3) and advanced stage with TBSA  $>50\%$  (group 4).

The OS for STAGE/TBSA group 1 at 5 years was 96.1% and at 10 years was 77.6%; for group 2 at 5 years it was 92.7% and at 10 years it was 86.7%; for group 3 at 5 years it was 76.9% and at 10 years it was 76.9%; and for group

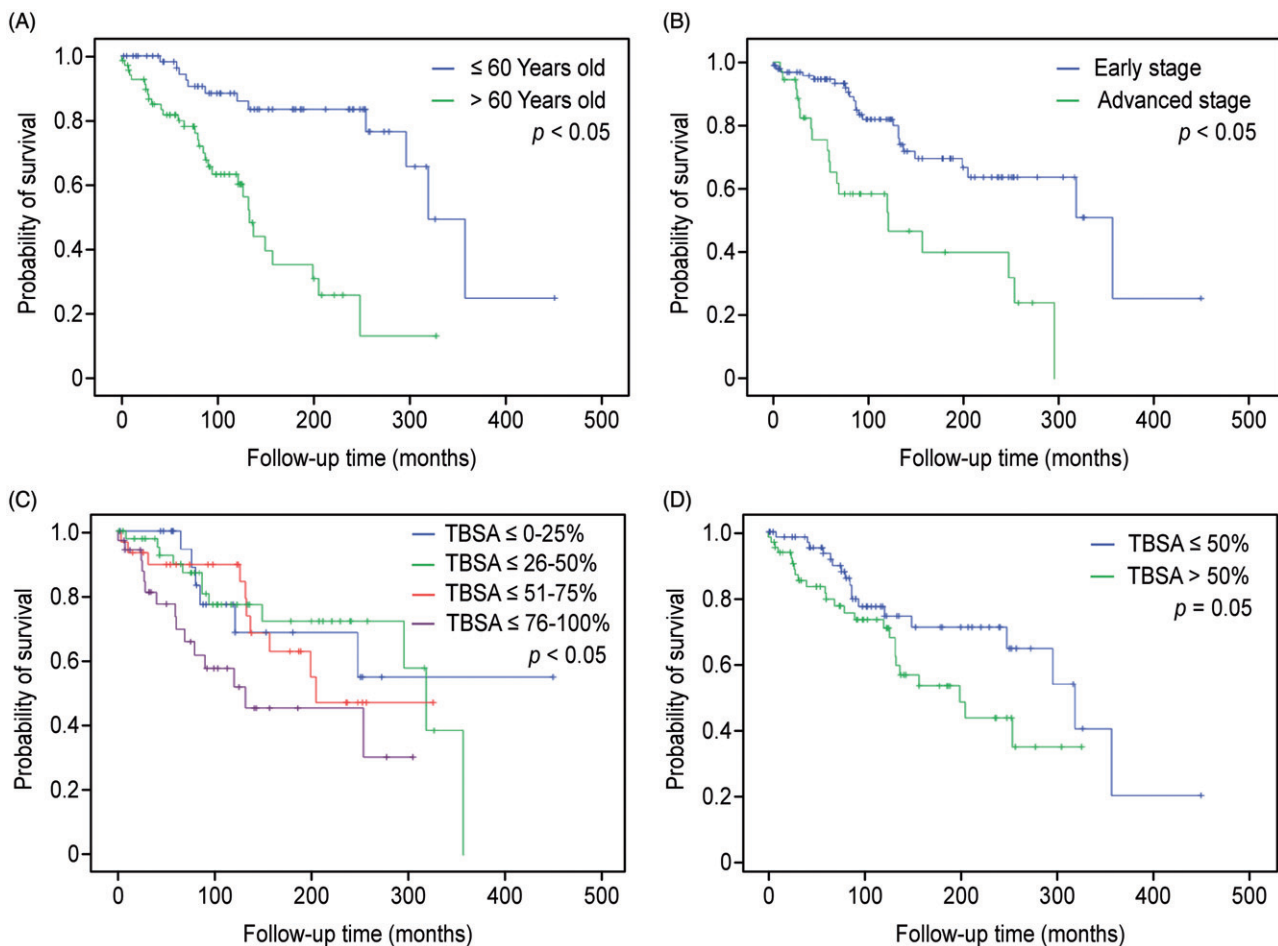


Figure 1. Overall survival by age (A), stage (B), TBSA quartiles (C) and TBSA with 50% cut-off (D).

4 at 5 years it was 52% and at 10 years it was 34.1% ( $p < 0.05$ ) (see Fig. 2).

Other variables such as gender, histologic subtype, and loss of T-cell lineage antigens (e.g. CD7), did not show differences in survival.

**Univariate and multivariate analysis**

Categorical variables associated with poor overall survival in the univariate analysis ( $p < 0.05$ ) were investigated in the Cox proportional hazards model.

TBSA was initially analyzed as a continuous variable and dichotomized variable in the univariate analysis, then was analyzed as a composite variable (STAGE/TBSA).

In the multivariate analysis there was a significant increased relative risk of death in those patients older than 60 years, with advanced stage plus more than 50% of TBSA. Patch-type lesions did not report a significant hazard ratio for survival. TBSA > 50% refined the prognosis in advanced stages (see Table II).

**Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index**

The CLIPi for early and advanced disease was calculated in our patient population ( $n = 134$ ) (see Table III). OS at 5 and 10 years for patients with CLIPi early ( $n = 98$ ) was 94.6% and 82%, respectively. OS at 5 and 10 years for patients with CLIPi advanced ( $n = 36$ ) was 65.3% and 52.6%, respectively ( $p < 0.05$ ).

In the CLIPi early ( $n = 98$ ) group we analyzed OS taking into account the specific score. The OS at 5 and 10 years of follow up for CLIPi0 ( $n = 15$ ) was 100% and 90%; for CLIPi1 ( $n = 39$ ) it was 97% and 97%, for CLIPi2 ( $n = 32$ ) it was 93.5% and 68%, for CLIPi3 ( $n = 12$ ) it was 80% and 63% respectively ( $p < 0.05$ ).

In the CLIPi advanced ( $n = 36$ ) group the OS at 5 and 10 years of follow up for CLIPi0 ( $n = 3$ ) was 100% and 100%; for CLIPi1 ( $n = 12$ ) it was 80% and 48%, for CLIPi2 ( $n = 14$ ) it was 34.4% and 34.4%, for CLIPi3 ( $n = 6$ ) it was 60% and 60% respectively and for CLIPi4 ( $n = 1$ ) it was 0% in both cases ( $p < 0.05$ ) (see Fig. 3).

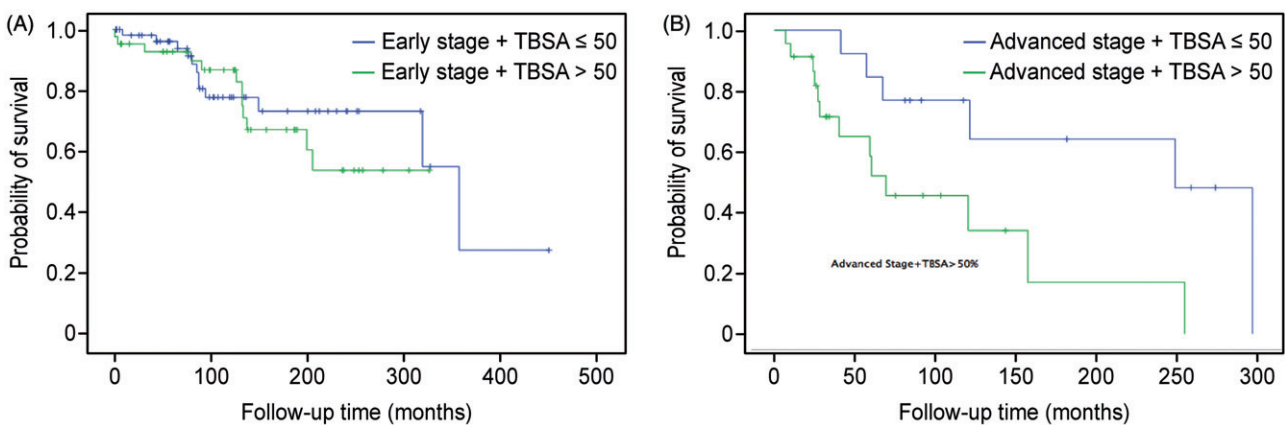
**Discussion**

Even though MF/SS is a heterogeneous disease, it is currently classified as a single disease with different degrees of severity. Despite advances in the understanding of the biology of MF/SS, this information has not yet been translated into clinical management. The ISCL/EORTC classification and scoring system offers a good correlation between staging and survival but selection of patients with advanced disease for more aggressive therapies remains an open issue.[2] Several studies have proposed prognostic factors [3–8,17–19]

**Table II.** Independent prognostic factors for survival.

Prognostic factors	Hazard ratio	95% confidence interval	p value
<b>Univariate Analysis</b>			
Age > 60 years	4.966	2.416–10.210	<0.001
Stage ≥ IIb	3.256	1.754–6.044	<0.001
TBSA (continuous)	1.017	1.006–1.029	0.002
TBSA > 50%	1.838	0.987–3.422	0.055
STAGE/TBSA	–	Df = 3	0.001
Group 2 (Early stage + TBSA > 50%)	1.359	0.595–3.106	0.467
Group 3 (Advanced stage + TBSA ≤ 50%)	2.093	0.765–5.728	0.151
Group 4 (Advanced stage + TBSA > 50%)	6.196	2.699–14.227	<0.001
Any skin lesions except patch	2.598	1.420–4.753	0.002
<b>Multivariate Analysis</b>			
Age > 60 years	5.805	2.692–12.518	<0.0001
AGE/TBSA	–	Df = 3	0.001
Group 2 (Early stage + TBSA > 50%)	1.807	0.864–9.645	0.172
Group 3 (Advanced stage + TBSA ≤ 50%)	2.887	0.864–9.645	0.085
Group 4 (Advanced stage + TBSA > 50%)	8.180	2.812–23.798	<0.001
Any skin lesions except patch	0.928	0.395–2.178	0.863

Df = degrees of freedom



**Figure 2.** Overall survival in early stage (A) and advanced stage (B) categorized by TBSA ≤ 50% vs. > 50%.

other than staging to predict the outcome, similarly to patients with nodal B-cell lymphomas.[20]

In agreement with previous studies, our results showed that age (>60 years) at diagnosis and ISCL/EORTC staging ( $\geq$  IIb) resulted in a worse survival probability at 5 and 10 years of follow up. In our series, however, gender (male vs. female) was not associated with poor prognosis.

In an attempt to further improve the prognosis classification system we included the type of skin lesion at diagnosis and TBSA. We were not able to use SWAT because clinical data to calculate the index from patients before the year 2000 was incomplete. SWAT

calculation involves the evaluation of TBSA of each type of MF/SS lesion (palm plus fingers of the patient = approximately 1% BSA) in each of 12 areas of the body, multiplying the sum of the BSA of each lesion type by a weighting factor (patch = 1, plaque = 2, and tumor = 3 or 4) and generating a sum of the subtotals of each lesion subtype. To date, SWAT at diagnosis has not been linked to prognosis.

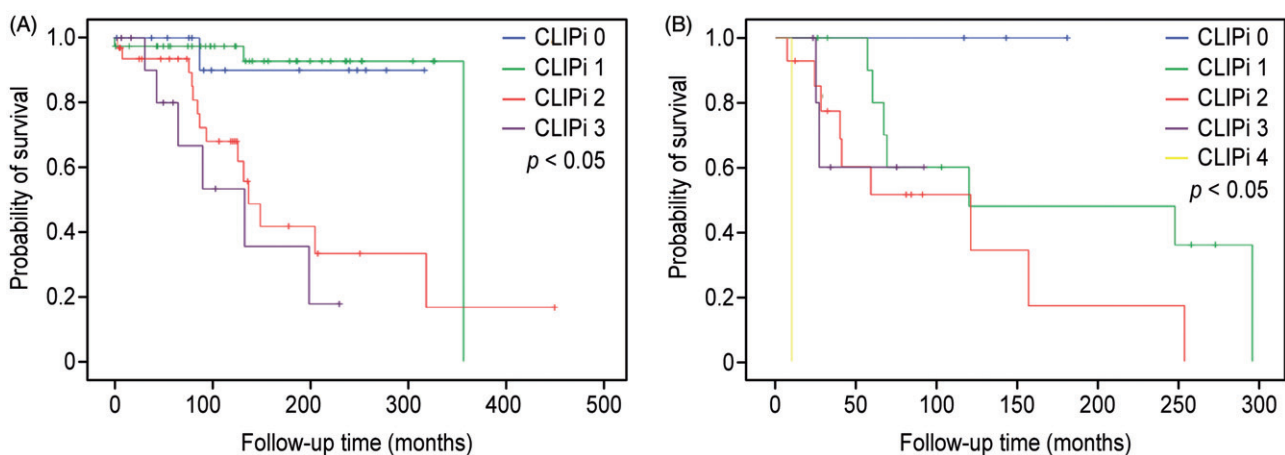
The type of skin lesion included patch, plaque, tumor and erythroderma. Even though the presence/absence of patch lesions had different outcomes in terms of survival in the univariate analysis, when performing the multivariate analysis it lost statistical relevance. In another series this finding showed some prognostic value maybe because the size of the cohort was considerably larger.[19]

Determination of TBSA has been an issue in the case of low scores as there is considerable variability between observers. Other methods than classical "rule of nines" are frequently used to assess affected burned skin.[13,14] This method is also used for burn scar assessment for further plastic surgery and also for toxic epidermal necrolysis.[21–25] In CTCL, there is also injured skin and an elevated risk of infections due to a barrier dysfunction, similar to what is seen in skin affected with atopic dermatitis.[26] As skin affected with CTCL shares some features with burned skin, we considered that evaluating TBSA score in our cohort of patients could be clinically relevant even though it is not assessed within the SWAT. We found that a TBSA > 50% involvement by CTCL was significantly associated with a decreased survival. The most relevant finding of this analysis is that when generating a composite variable STAGE/TBSA, which combines stage (early vs. advanced) and TBSA ( $\leq$ 50% vs. >50%), we could refine the relative

**Table III.** Cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi).

Prognostic factors:	
Early disease	<i>n</i> = 98 (%)
Male	57 (58)
Age > 60 years	52 (53)
Plaques	29 (30)
Folliculotropic	1 (1)
Node (N1/Nx)	0 (0)
CLIPi early disease score	<i>n</i> = 98 (%)
0	15 (15)
1	39 (40)
2	32 (33)
3	12 (12)
4/5	0 (0)
Prognostic factors	
Advanced disease	<i>n</i> = 36 (%)
Male	23 (64)
Age > 60 years	18 (50)
Blood (B1/B2)	18 (50)
Node (N2/N3)	1 (3)
Visceral	2 (6)
CLIPi advanced disease score	<i>n</i> = 36 (%)
0	3 (9)
1	12 (33)
2	14 (39)

(continued)



**Figure 3.** Early stage survival for cutaneous lymphoma international prognostic index: early (A) and advanced (B).



risk of death. In the multivariate analysis the hazard ratio revealed a relative risk of death of 8.180 in those patients with advanced disease with TBSA > 50% ( $p < 0.001$ ). This needs to be validated because it might guide us to treat this subgroup of patients in a more aggressive way.

The CLIPi was calculated for both early and advanced disease.

We also validated the CLIPi index in our series. Although there were differences in survival in patients with early versus advanced disease, subgroup analysis, mainly in the advanced group, was poorly discriminated because we have a small cohort of patients and the population at risk is not representative.

In conclusion, the CLIPi is a reliable tool to identify poor prognostic patients, but were not fully discriminated in our series. The addition of the TBSA data is a simple, ready-to-use method in the daily clinical practice that could improve the prognostic classification but it needs to be examined prospectively in a larger patient cohort.

### Acknowledgements

Supported in part by grants AGAUR 2014SGR-1281 and ISCIII RD12/0036/0071 and a grant from Cellex Research Foundation, Barcelona, Spain. We want to thank very especially Ana C. Caballero for her work in data collection and Rodrigo Martino for his suggestions in data analysis.

**Potential conflict of interest:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1057894>.

### References

- [1] Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, et al. Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Hematopathology workshop. *Am J Clin Pathol.* 2013;139:466–490.
- [2] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al.; ISCL/EORTC 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;110:1713–1722.
- [3] Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86:928–948.
- [4] 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;139:857–866.
- [5] 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;49:2859–2868.

- [6] Vonderheid EC, Pavlov I, Delgado JC, et al. Prognostic factors and risk stratification in early mycosis fungoides. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:44–50.
- [7] 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;28:4730–4739.
- [8] Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, et al. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2009;48:243–252.
- [9] Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al; International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 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;29:2598–2607.
- [10] Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, et al. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT) *Arch Dermatol.* 2002;138:42–48.
- [11] Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:376–388.
- [12] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:3109–3115.
- [13] Williams RY, Wohlgemuth SD. Does the ‘rule of nines’ apply to morbidly obese burn victims? *J Burn Care Res.* 2013;34:447–452.
- [14] Parvizi D, Kamolz LP, Giretzlehner M, et al. The potential impact of wrong TBSA estimations on fluid resuscitation in patients suffering from burns: things to keep in mind. *Burns.* 2014;40:241–245.
- [15] Langerak AW, Groenen PJ, Brüggemann M, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia.* 2012;26:2159–2171.
- [16] Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Statist Med.* 2006;25:127–141.
- [17] Tobisawa S, Honma M, Ishida-Yamamoto A, et al. Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor. *J Dermatol Sci.* 2013;71:160–166.
- [18] Clark RA, Chong B, Mirchandani N, et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol.* 2006;176:4431–4439.
- [19] Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol.* 2014;170:1226–1236.

- [20] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104:1258–1265.
- [21] Allgöwer M, Schoenenberger GA, Sparkes BG. Burning the largest immune organ. *Burns*. 1995;21(Suppl. 1):S7–S47.
- [22] Committee on Trauma, American College of Surgeons. Guidelines for the Operation of Burn Centers. In: Resources for optimal care of the injured patient. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2006. p. 79–86.
- [23] Giretzlehner M, Dirnberger J, Owen R, et al. The determination of total burn surface area: how much difference? *Burns*. 2013;39:1107–1113.
- [24] Gankande TU, Wood FM, Edgar DW, et al. A modified Vancouver Scar Scale linked with TBSA (mVSS-TBSA): inter-rater reliability of an innovative burn scar assessment method. *Burns*. 2013;39:1142–1149.
- [25] Mahar PD, Wasiak J, Hii B, et al. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. *Burns*. 2014;40:1245–1254.
- [26] Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, et al. Skin barrier dysfunction and low antimicrobial peptide expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:4339–4348.