

Nueve años de experiencia en el tratamiento de micosis fungoides

Nueve años de experiencia en el tratamiento de micosis fungoides con PUVA en el Hospital Militar Central

María Claudia Torres
Patricia Escobar
Martha Pardo
Olga Pardo
Martha Robayo
William Rivera
Héctor Samacá
Margarita Vargas

Gaby Teresa Flórez
Hernán Mejía
Natalia Hernández
Luisa Mota
Luz Pabón
Álvaro Sandoval
Bernardo Castro

RESUMEN

La micosis fungoides (MF) es un linfoma de células T no Hodgking de la piel, que frecuentemente comienza como parches y placas limitadas, con crecimiento progresivo hasta compromiso sistémico. Se realizó una revisión descriptiva de la experiencia en el tratamiento de MF con fotoquimioterapia (PUVA) en el Hospital Militar Central.

El propósito del estudio fue examinar la experiencia de 9 años (1990-1999) utilizando fotoquimioterapia PUVA, en pacientes con diagnóstico de MF en el Hospital Militar Central.

Se revisó la historia clínica de 127 pacientes con diagnóstico de MF, que habían recibido tratamiento con fotoquimioterapia (PUVA) en el Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central entre febrero 1990 y diciembre de 1999. Fueron excluidos del estudio 41 pacientes.

Se incluyeron en el estudio 86 pacientes con diagnóstico de MF, distribuidos así: estadio IA 34 pacientes (39.53%), IB 36 pacientes (41.86%), IIA 7 pacientes (8.14%), IIB 1 paciente (1.16%), III 4 pacientes (4.6%), IVA 3 pacientes (3.5%), IVB 1 (1.16%). El promedio de edad fue 55.63 (20-82) años, los promedios de edad por sexo fueron hombres 50.73 años y mujeres 58.23 años. La distribución por sexos fue masculino 39 (45.35%), femenino 47 (54.65%). La distribución por fototipo de piel fue: II 28 pacientes (32.6%), III 52 pacientes (60.5%), IV 6 pacientes

María Claudia Torres, Jefe Servicio Dermatología y Docente Hospital Militar Central, Bogotá.

Gaby Teresa Flórez, Docente Dermatología Hospital Militar Central, Bogotá.

Patricia Escobar, Docente Dermatología Hospital Militar Central, Bogotá.

Hernán Mejía, Docente Dermatología Hospital Militar Central, Bogotá.

Martha Pardo, Docente Dermatología Hospital Militar Central, Bogotá.

Natalia Hernández, Docente Dermatología Hospital Militar Central, Bogotá.

Olga Pardo, Docente Dermatología Hospital Militar Central, Bogotá.

Luisa Mota, R I Dermatología Hospital Militar Central, Bogotá.

Martha Robayo, R I Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá.

Luz Pabón, R II Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá.

William Rivera, R II Dermatología Hospital Militar Central, Bogotá.

Álvaro Sandoval, R II Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá.

Héctor Samacá, R III Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá.

Bernardo Castro, R III Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá.

Margarita Vargas, R III Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá.

Nueve años de experiencia en el tratamiento de micosis fungoides con PUVA

(6.9%). El promedio de sesiones fase aclaramiento fue de 34.9. El promedio de dosis acumulativa fue de 833.28 j/cm². Recibieron tratamiento con PUVA, como única terapia, 64 pacientes (74.41%), PUVA más metotrexato 7 pacientes (8.14%), PUVA más metotrexato e interferón 7 pacientes (8.14%), PUVA más otras terapias 8 pacientes (9.30%).

Palabras clave: fotoquimioterapia, PUVA, micosis fungoides.

INTRODUCCIÓN

El nombre de linfoma cutáneo de células T (LCCT)¹ se acuñó para entidades como la MF, síndrome de Sézary, el sarcoma cutáneo de las células reticulares y el linfoma dérmico de células T, al entenderlas como espectros clínicos dentro del curso de la misma enfermedad.² Con el desarrollo de técnicas de biología molecular se puede adicionar el concepto de la proliferación clonal de células T en la piel.

El LCCT representa una expansión monoclonal de células T ayudadoras, que inicialmente tienen una fuerte afinidad por la epidermis. La enfermedad puede comprometer primero una región restringida de la piel, con la subsecuente formación progresiva de subclones compuestos de células que tienen una menor afinidad por la epidermis, y una tendencia aumentada a la diseminación hematogena a sitios viscerales y cutáneos no contiguos.^{3,4} La morfología macroscópica y microscópica de las lesiones individuales de piel parece reflejar el patrón de crecimiento y el nivel de diferenciación de las células neoplásicas.^{2,5} Las placas indican extensión lateral de células neoplásicas relativamente diferenciadas; el tumor representa un patrón de crecimiento vertical, por clones biológicamente más malignos que exhiben menor afinidad por la epidermis, y la enfermedad difusa de la piel parece ser el reflejo directo de la diseminación hematogena.^{4,6} La piel es el segundo sitio extranodal más comúnmente involucrado por los linfomas primarios, 50% son MF, 25% otros tipos de linfomas cutáneos de células T (LCCT) y 25% linfomas de células B.^{2,7}

La progresión natural de MF en la mayoría de pacientes es crónica, con estadio sintomático pre diagnóstico de 6-7 años. Existen diferentes modalidades terapéuticas; dentro de la terapia tópica se incluyen UVB⁸ de banda estrecha, quimioterapia como mecloretamina (NH₂), carmustina y terapia con radiación con electrones (electron beam).^{1,9} Estos tratamientos son más efectivos en esta-

dios tempranos de la enfermedad y proporcionan remisiones a largo plazo. Otras terapias incluyen PUVA¹⁰, combinación de quimioterapia parenteral, ciclofosfamida, doxorubicina, etopóxido, vincristina y retinoides sistémicos.^{1,4,9,11-13}

El tratamiento con PUVA fue informado por primera vez en 1976 por Gilchrist; desde entonces, muchos estudios han confirmado su efectividad¹⁴⁻¹⁶.

En este trabajo se hace una revisión de la experiencia con fotoquimioterapia PUVA durante 9 años en el Hospital Militar Central, centro pionero en Colombia, y se compara nuestra experiencia con la literatura mundial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de 127 pacientes con diagnóstico de MF, tratados con PUVA entre febrero de 1990 y diciembre de 1999 en el Hospital Militar Central de Bogotá. Se excluyeron del estudio 41 pacientes: 18 por registros incompletos, 11 por tratamiento irregular en varias instituciones y 12 por abandono de tratamiento.

Se registraron en instrumento los siguientes datos de cada una de las historias: edad, sexo, fototipo (según Fitzpatrick), antecedente linfoproliferativo, tiempo de evolución al momento del diagnóstico, estadio clínico al momento del diagnóstico (TNM), biopsia hematoxilina-eosina, biopsia monoclonal, estudios de extensión (cuadro hemático con VSG, frotis de sangre periférica, deshidrogenasa láctica)^{4,17}, y otros estudios con propósito de estadificación (gamagrafía hepatoesplénica, TAC, biopsia de ganglio linfático palpable); tratamientos tópicos (mostaza nitrogenada, corticoide), tratamiento sistémico (PUVA, metotrexato, retinoides, IFN, quimioterapia, radioterapia) como terapia adyuvante, número de sesiones fase aclaramiento, dosis requerida para aclaramiento (j/cm²), dosis acumulativa de tratamiento (j/cm²) y recaídas.

El diagnóstico de MF se realizó con base en los hallazgos clínicos e histopatológicos^{4,18}, y con técnicas de inmunohistoquímica.^{1,2,4} Todos los especímenes de histopatología fueron procesados y analizados por profesional especializado en el departamento de Patología del Hospital Militar Central, quien catalogó como sugestiva o conclusiva según criterios establecidos. En cuanto a los estudios de inmunohistoquímica, se envió la muestra en fresco para su análisis a la Fundación Santafé de Bogotá.

Nueve años de experiencia en el tratamiento de micosis fungoides con PUVA

Todos los pacientes fueron tratados con el régimen estándar de PUVA^{4,10}, previo consentimiento informado. Cada paciente ingería 8-MOP (0.6 mg/kg) dos horas antes de la exposición en la cámara de UVA. La dosis inicial de UVA se administró de acuerdo con el fototipo de piel, según esquema europeo para fotoquimioterapia en MF (Cuadro 1).^{4,9,10} La dosis se incrementó 0.25-0.5 j/cm² en cada paciente, de acuerdo con la presencia de eritema. La terapia se realiza 3 veces a la semana hasta aclaramiento⁹, definido como ausencia clínica de lesiones, corroborado con biopsia de control tomada de un sitio de la piel contigua a la biopsia inicial. Una vez aclarado, el paciente entra en fase de mantenimiento 1 vez por semana por 6 meses y luego cada 15 días indefinidamente. (Figuras 1, 2).

En caso de recaída, definida como reaparición de lesiones en piel con biopsia positiva para enfermedad, se reinicia terapia PUVA y, si lo requiere, se adiciona tratamiento coadyuvante (metotrexato, retinoides, interferón).

Cuadro 1 Esquema europeo	
Fototipo	Dosis j/cm ²
I	1-1.5
II	2-2.5
III	3-3.5
IV	4-4.5
V	5
VI	6-7

RESULTADOS

Se incluyeron 86 pacientes con diagnóstico de MF durante el período comprendido entre febrero 1990 y diciembre de 1999, lo que corresponde a 39 hombres y 47 mujeres con promedio de edad 55.63 años (20-82); el promedio de edad en mujeres fue 50.73 y en hombres 58.23.

Con base en la clasificación TNM descrita por Bunn y Lamberg^{4,9,19}, los estadios de enfermedad de nuestros

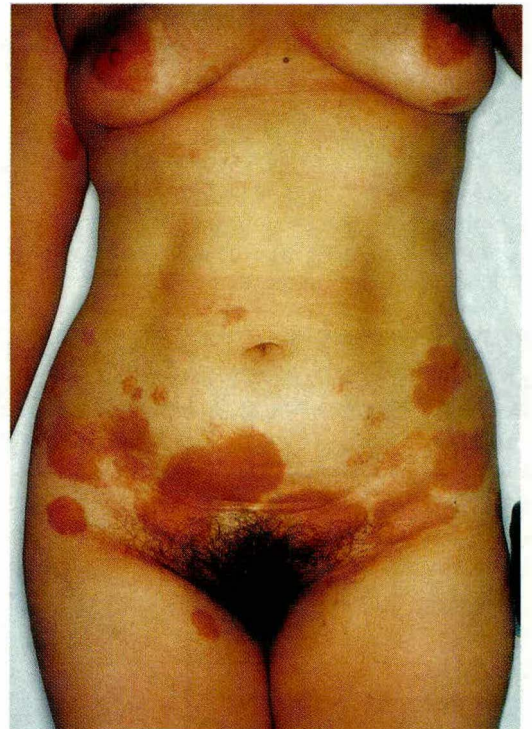


Figura 1. Paciente de 35 años, sexo femenino, con múltiples placas eritematosas, descamativas, infiltradas.

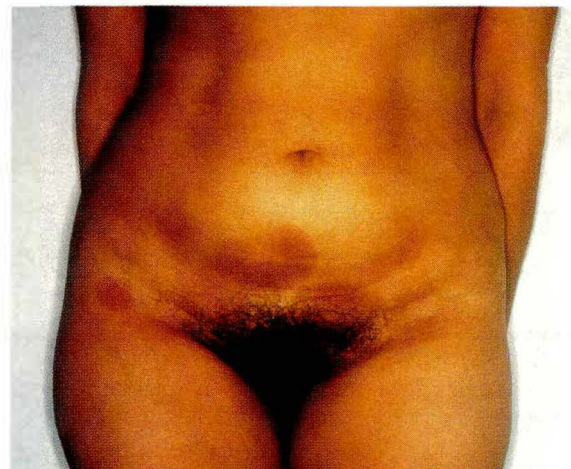


Figura 2. La misma paciente de la figura anterior, en tratamiento con fotoquimioterapia (PUVA), 30 sesiones, en fase de aclaramiento. Se observa pigmentación residual.

Nueve años de experiencia en el tratamiento de micosis fungoides con PUVA

pacientes, al momento de la valoración inicial, se distribuyeron así: estadio IA 34 (39.53%), estadio IB 36 (41.86%), estadio IIA 7 (8.14%), estadio IIB 1 (1.16%), estadio III 4 (4.6%), estadio IVA 3 (3.5%), estadio IVB 1 (1.16%).

La distribución según fototipo de piel fue: II 28 (32.6%), III 52 (60.5%), IV 6 (6.9%). (Cuadro 2). Sólo un paciente tenía antecedente personal de enfermedad linfoproliferativa, sexo femenino, 47 años de edad estadio IA, tiempo de evolución prediagnóstico 12 meses.

Cuadro 2
Distribución demográfica

Variables	Número total (%)
Sexo	
Masculino	39 (45.35)
Femenino	47 (54.65)
Promedio edad en años	55.63
Rango	20-82
Estadio	
IA	34 (39.53)
IB	36 (41.86)
IIA	7 (8.14)
IIB	1 (1.16)
III	4 (4.6)
IVA	3 (3.5)
IVB	1 (1.16)
Total	86 (100)
Fototipo	
II	28 (32.6)
III	52 (60.5)
IV	06 (6.9)

No hubo diferencia significativa al relacionar la edad de diagnóstico con el estadio clínico.

El tiempo promedio en meses de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fue 30.86 (4-74 meses) distribuido según estadio: IA 30.58 meses, IB 27.89 meses, IIA 45.75 meses, III 3.5 meses, IVA 19.33 meses, IVB 8 meses.

Las biopsias con hematoxilina y eosina al momento del diagnóstico fueron sugestivas en 17 pacientes (19.76%) y conclusivas en 69 pacientes (80.24%). El diagnóstico de MF de las biopsias sugestivas fue confirmado mediante inmunohistoquímica en 12 casos; los 5 restantes tenían suficiente evidencia clínica para hacer el diagnóstico. De estos 5 casos, 4 se encontraban en estadio IIA y 1 en estadio III. A 74 pacientes se les realizó inmunohistoquímica (40 mujeres y 34 hombres), resultando CD4 (+) 71 pacientes (95.9%), CD4-CD8 (+) en 2 pacientes (2.7%) y linfoma T periférico en 1 (1.3%) (Figuras 3, 4).

El promedio de sesiones para la fase de aclaramiento fue 34.91 semanas, según fototipo de piel: II 31.50, III 31.16, IV 29.20, y según estadio clínico: IA 21.9, IB 31.39, IIA 32.72, III 33.06, IVA 37.02, IVB 27.88.

El promedio de dosis acumulativa en $\mu\text{J}/\text{cm}^2$ fue 833.28; según estadio clínico: IA 747.75, IB 881.99, IIA 876.74, III 1436, IVA 814.87, IVB 792.2, y según fototipo de piel: II 936.71, III 726.61, IV 1016.40.

Biopsias positivas al momento de aclaramiento clínico fueron 8 (9.3%), negativas 78 (90.7%) (Cuadro 3). Dentro de las biopsias positivas al momento del aclaramiento, 1 (12.5%) era de un paciente en estadio clínico IA; 5 (62.5%) de pacientes en estadio clínico IIA y 1 (12.5%) en un paciente con estadio clínico III.

El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento tópico, como terapia adyuvante, se distribuyó así: ninguno 25 (29%), mostaza nitrogenada 1 (1.16%), corticoide 53 (61.62%), mostaza nitrogenada y corticoide 8 (8.13%).

En cuanto a tratamiento sistémico, recibieron solamente PUVA 63 (73.25%), PUVA y metotrexato 8 (9.3%), PUVA más metotrexato e interferón 7 (8.1%), PUVA y otros (retinoides, poli quimioterapia etopósido, vincristina, prednisona, ciclofosfamida, adriamicina) 8 (9.3%). De los 8, 2 eran estadio IIA, 2 de estadio III, 3 estadio IVA y 1 IVB.

En 1 paciente de 50 años de edad, sexo masculino, con diagnóstico de estadio IB se encontraron células de Sézary (+) <10%. Cinco pacientes fallecieron durante el período de tiempo revisado, 4 por diferentes causas, 1 paciente secundario a metástasis a hígado estadio IVB por falla multisistémica 4 años después del diagnóstico.

Nueve años de experiencia en el tratamiento de micosis fungoides con PUVA

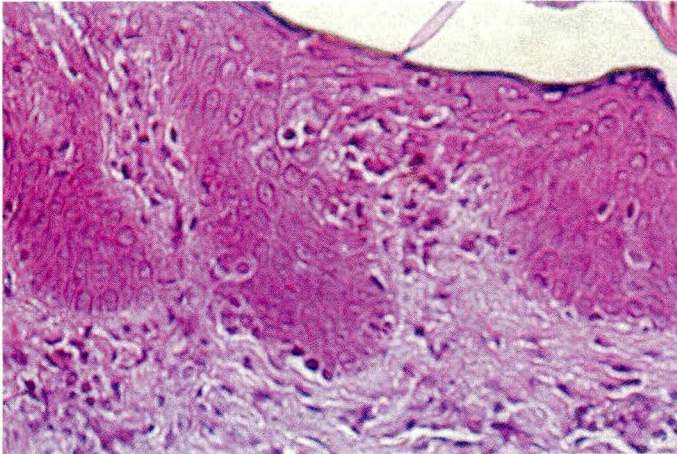
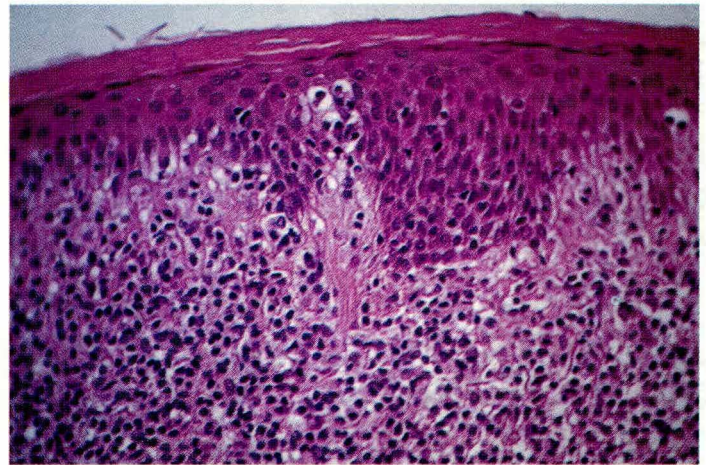


Figura 3. Biopsia sugestiva: epidermotropismo como unidades solitarias de linfocitos en la capa basal, linfocitos intraepidérmicos con escasa o nula espongiosis, presencia de más linfocitos por unidad de área en el estrato espinoso que en cualquier dermatitis espongíotica. Estos hallazgos histológicos se deben correlacionar con el cuadro clínico del paciente.

Figura 4. Biopsia conclusiva: linfocitos atípicos en grupos pequeños o conformando microabscesos de "Pautrier", con núcleos hipercromáticos y pleomórficos en epidermis y en el infiltrado dérmico; pueden tener núcleo hendido o cerebriforme. Gruesos haces de colágeno dispuestos irregularmente en la dermis papilar.



En cuanto a efectos secundarios, durante el seguimiento de 9 años ningún paciente desarrolló neoplasias malignas de piel secundarias a terapia con PUVA.

Cuadro 3		
Respuesta clínica a terapia con PUVA en pacientes con LCCT		
Estadio	Total PUVA ACI j/cm²	(+) (%)
IA	747.75	1 (12.5)
IB	881.99	0
IIA	876.74	5(62.5)
III	1436.00	0
IVA	814.87	1 (12.5)
IVB	792.20	0

DISCUSIÓN

El tratamiento de MF con PUVA terapia fue informado en 1974 por Gilcrest¹⁴ y en 1977 por Roenigk.^{15,16} Desde entonces, muchos estudios han confirmado la efectividad

Nueve años de experiencia en el tratamiento de micosis fungoides con PUVA

del PUVA en el tratamiento de la MF, manteniendo los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad (IA o IB) en remisión con o sin terapia de mantenimiento.^{4,9,10}

Demográficamente, los estudios clásicos han demostrado incidencias que superan hasta el doble los hombres a las mujeres^{1,9}; sin embargo, en nuestra población encontramos un leve predominio de pacientes mujeres (54.65%) sobre los hombres (45.35%). El promedio y rango de edad son comparables con la mayoría de estudios^{4,20}.

Se encontró que el 81.39% de los pacientes se diagnosticaron en estadios tempranos de la enfermedad, lo cual explica, aún con un seguimiento tan corto, la larga sobrevida comparada con otros informes.^{7, 9, 17, 18, 21, 22}

El intervalo de tiempo entre la valoración inicial del paciente y la obtención de un diagnóstico definitivo fue en promedio de 31 meses, con un rango de 4-74 meses, tiempo relativamente corto si tenemos en cuenta que con frecuencia se informan tiempos de 4-10 años, por la inespecificidad clínica y la baja sensibilidad histológica de los estadios iniciales, que sólo sugieren una etiología inflamatoria.

La biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina, junto con la clínica, continúan siendo los pilares en el diagnóstico. En nuestra experiencia de doce pacientes que tenían biopsia sugestiva de MF, el estudio de monoclonales no fue conclusivo en 5, de los cuales 4 se encontraban en estadio IIA y 1 en estadio III y a los que se les realizó el diagnóstico, correlacionando la histopatología con la clínica, hecho repetidamente informado en publicaciones anteriores.^{2, 5, 23}

El promedio de sesiones necesarias para el aclaramiento fue de 34.91. No encontramos diferencias significativas entre el número total de sesiones necesarias para aclaramiento con el fototipo de piel (fototipo II 31.50 semanas, fototipo III 31.16 semanas y fototipo IV 29.20 semanas).

Aunque algunos autores^{10,14,15} prefieren continuar la terapia 3 veces por semana hasta los 6 meses, momento en el cual comienza a disminuir la frecuencia de PUVA, nosotros preferimos confirmar con biopsia tomada cerca al sitio de la biopsia inicial, antes de realizar ajustes en la

frecuencia de la PUVA terapia, aún cuando sólo encontramos en 8 pacientes (9.3%) que la biopsia de piel continuaba siendo de MF, cuando clínicamente se encontraban con aclaramiento del 100%.

Además de la PUVA terapia, 8 pacientes (9.3%) recibieron metotrexato, 7 interferón y 8 otras terapias que incluían retinoides, poliquimioterapia etopósido, vincristina, prednisona, ciclofosfamida y adriamicina, en los cuales ha sido difícil hacer un seguimiento adecuado, al ser manejados por el servicio de oncología de nuestra institución y de otros centros de la ciudad.

Los efectos secundarios del tratamiento incluyen signos de daño actínico crónico, incluyendo léntigos PUVA-inducidos, queratosis actínicas, carcinoma basocelular, escamocelular y desarrollo de cataratas. En una serie de 82 pacientes²² 2 pacientes desarrollaron basocelulares, 2 escamocelulares y 1 los dos tipos de carcinomas, presentándose tales patologías en pacientes con fototipos de piel I y II. Estos cambios crónicos se observan con mayor frecuencia en aquellos pacientes que han recibido PUVA terapia durante más de 10 años, y aquellos que tienen dosis acumuladas superiores a 2000 julios de radiación ultravioleta A.¹⁴ En nuestro caso no encontramos la aparición de ninguna neoplasia relacionada con la PUVA terapia, en parte explicable por el fototipo de los pacientes (60.5% fototipo III), porque el máximo seguimiento fue 9 años y la dosis acumulativa de 2000 j/cm² no ha sido superada por ningún paciente.

La mayoría de los pacientes experimentaron una lenta progresión de la enfermedad, con 4 muertes por causas no relacionadas y solamente 1 paciente en estadio IV, quien murió por falla multisistémica secundaria a metástasis en hígado, lo cual no nos permitió analizar la sobrevida por estadio, en parte también explicable porque la mayoría de pacientes se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad.

En conclusión, aunque no hay un acuerdo real sobre el tratamiento óptimo de la MF, la fotoquimioterapia PUVA continúa siendo la primera opción en pacientes con estadios IA, IB y IIA, y como terapia adyuvante o paliativa en estadios más avanzados^{9,10}. Terapias más agresivas en estadios tempranos con radiación por "electron-beam" y con quimioterapia no han demostrado mejoría en el

Nueve años de experiencia en el tratamiento de micosis fungoides con PUVA

pronóstico respecto a los pacientes que sólo reciben manejo conservador^{1,12}.

Sin embargo, actualmente existe gran discusión en cuanto al manejo de estos pacientes a largo plazo, puesto que, aunque la mayoría de estudios sugieren continuar la PUVA terapia de manera indefinida, otros consideran, dado que las recaídas no suelen ser más agresivas y la respuesta a la PUVA terapia similar en las recaídas en pacientes que se consideran "curados", que la sola observación periódica de estos pacientes podría definir, junto con el estudio histopatológico, el momento en el cual podría ser necesaria la reiniciación de la terapia, más aún en pacientes del trópico donde la exposición a UVA es mayor.

Faltan estudios de seguimiento más largo que nos permitan definir los riesgos y beneficios de esta conducta, y considerar específicamente en nuestra población qué tan real puede ser el seguimiento periódico de estos pacientes.

SUMMARY

Mycosis fungoides (MF), a form of cutaneous non-Hodgkin's T-cell lymphoma, frequently starts as limited plaques in a patchy fashion, and it has a progressive growth until it produces systemic involvement. This article is a descriptive review of the experience in the Hospital Militar Central in the treatment of MF with photochemotherapy.

The purpose of the study was to examine this institution's experience, from 1990 to 1999, in the treatment of patients with a diagnosis of MF with PUVA photochemotherapy.

A chart review was performed on 127 patients with a diagnosis of MF, and that had undergone treatment with PUVA in the Dermatology Department at the Hospital Militar Central between february 1990 and december 1999. Forty-one patients were excluded from the study.

Eighty six patients were included in the study distributed in the following way: stage IA 34 patients (39.53%), stage IB 36 patients (41.86%), stage IIA 7 patients (8.14%), stage IIB 1 patient (1.16%), stage III 4 patients (4.6%), stage IVA - 3 patients (3.5%) and stage IVB 1 patient (1.16%). The mean age of presentation was 55.63 (20-82) years. The average age by sex was 50.73 years for males and 58.23 years for females. Thirty-nine patients were male (45.35%) and 47 were female (54.65%). Twenty-eight patients had skin type II (32.6%), 52 skin type III (60.5%) and 6 skin type IV (6.9%). The average amount of clearing phase sessions was 34.9. The average cumulative dose was 833.28 j/cm². Sixty-four patients (74.41%) received PUVA as a single therapy, 7 (8.14%) received PUVA and methotrexate, 7 (8.14%) received PUVA, methotrexate and interferon, and 8 patients (9.30%) received PUVA plus other therapies.

Key words: photochemotherapy, PUVA, mycosis fungoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demierre MF, Foss FM, Koh HK. Proceedings of the International Consensus Conference on Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Treatment recommendations. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:460-466.
2. Duncan LM. Update on dermatopathology cutaneous lymphoma. *Dermatol Clinic* 1999; 17:1-33.
3. Hansen ER. Immunoregulatory events in the skin of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1996; 111:327-332.
4. Lorincz AL. Cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Lancet* 1996; 347:871-876.
5. Marti RM, Estrach T, et al. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1991; 127:1511-1516.
6. Kim YH, Chow S, Varghese A, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999; 135: 26-32.
7. Toro JR, Stoll HL, Stomper PC, et al. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:58-67.
8. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, et al. Narrow-band UV-B phototherapy vs. photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: A paired comparison study. *Arch Dermatol* 1999; 135:519-524.
9. Kim YH, Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Semin Oncol* 1999; 26:276-289.

Nueve años de experiencia en el tratamiento de micosis fungoides con PUVA

10. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, et al. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:47-50.
11. Zackheim HS. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with retinoids. *Dermatologic Therapy* 1998; 7:15-20.
12. Sinha AA, Heald P. Advances in the management of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1998; 16:301-311.
13. Zackheim HS, Epstein EH. Cutaneous T cell lymphoma: update of treatment. *Dermatology* 1999; 199:102-105.
14. Herrman JJ, Roenigk H, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:234-242.
15. Roenigk HH Jr. Photochemotherapy for mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1977; 113:1047-1051.
16. Roenigk HH Jr, Kuzel TM, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1990; 95:198S-205S.
17. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, et al. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:914-924.
18. Zackheim HS, Amin S, et al. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:418-425.
19. Kim YH, Bishop K, Varghese A, et al. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1995; 131:1003-1008.
20. Weinstock MA, Horn JW. Mycosis fungoides in the United States: Increasing incidence and description. *JAMA* 1988, 260: 42-46.
21. Foss FM, Sausville EA. Prognosis and staging of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995, 9:1011-1019.
22. Weinstock MA, Reynes JF. The changing survival of patients with mycosis fungoides: A population-based assessment of trends in the United States. *Cancer* 1999, 85: 208-212.
23. Kaltoft D, Hansen BH, Thestrup-Pedersen K. Cytogenetic findings in cell lines from cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clinics of North America* 1994, 12: 295-304.