

¿Es necesaria la terapia de mantenimiento con PUVA en pacientes con micosis fungoides en estadios tempranos? Evaluación de una guía de manejo, seguimiento de cinco años

Is PUVA Maintenance Therapy Necessary in Patients with Early Stage Mycosis Fungoides? Evaluation of a Treatment Guideline, Five Years Follow-up

Lina María Colmenares Roldán,¹ María Alejandra Zuluaga,² Sol Beatriz Jiménez³ y Liliana Patricia Montoya⁴

¹ Médico especialista en dermatología, docente en el Servicio de Dermatología.

² Médico especialista en dermatología.

³ Médico especialista en dermatología.

⁴ Magíster en epidemiología, docente.

Universidad CES.

Fecha de aceptación: mayo, 2018

RESUMEN

OBJETIVO: evaluar el comportamiento de la micosis fungoides (MF) en pacientes en quienes se suspende por completo el PUVA luego de la etapa de aclaramiento, con el propósito de generar evidencia que oriente la toma de decisiones.

MÉTODOS: estudio de cohorte prospectivo, donde se incluyó a 45 pacientes con MF en estadios tempranos IA ($n = 22$) e IB ($n = 23$), tratados con PUVA, mínimo 58 sesiones, y a quienes se dio seguimiento clínico cada dos meses durante cinco años. La población se dividió en dos grupos, los que recayeron (13) durante el seguimiento y los que no lo hicieron (32), y se analizaron los resultados.

RESULTADOS: el grupo de recaída ($n = 13$) necesitó mayor número de sesiones de PUVA para aclarar las lesiones de la piel, 138.15 sesiones vs. 96.06 del grupo de no recaída ($n = 32$) ($p = 0.0000$). El antecedente de recaída inicial fue la variable que con mayor nivel de evidencia se asoció a futuras recaídas RR: 4.56/IC: 95% (1.44-14.35) durante todo el estudio ($p = 0.0036$).

DISCUSIÓN: nuestra población mostró que suspender la fototerapia con PUVA no inducía recaída, y continuar recibiéndola no evitaba posteriores brotes de la enfermedad.

CONCLUSIÓN: este estudio es una referencia para múltiples centros médicos a nivel mundial donde la terapia de mantenimiento, a pesar de que no se recomienda en la mayoría de guías, sigue siendo una conducta que se realiza con frecuencia. El seguimiento a cinco años permitió observar el comportamiento de la enfermedad en esta población, a la que se le disminuyeron los riesgos y los efectos secundarios por la fototerapia.

ABSTRACT

OBJECTIVE: to evaluate the performance of the MF in patients who stopped completely PUVA therapy after clearance, to generate evidence to guide decision making.

METHODS: we follow up a prospective cohort study, a total of 45 patients having MF in early stages were included, for stage IA ($n = 22$) and IB ($n = 23$), they were treated with PUVA therapy with 58 sessions minimum, until complete clearance and then were enrolled and followed up every two months for a period five years. The cohort was divided in relapse (13) and non relapse (32) groups and form the outcome was analyzed.

RESULTS: the patients in the relapsed group ($n = 13$) needed more PUVA sessions to clear skin lesions 138.15 vs. 96.06 sessions in the non relapse group ($n = 32$) ($p = 0.0000$). History of initial relapse was the variable with the highest level of evidence associated with future relapses RR: 4.56/CI 95% (1.44 to 14.35) throughout the study ($p = 0.0036$).

DISCUSSION: Our population showed that suspend PUVA phototherapy did not induce relapse and continue receiving this therapy, did not avoid further relapse of the disease.

CONCLUSIONS: this study is a reference for multiple centers worldwide where maintenance therapy despite not recommended in most clinical guides, is still being commonly performed. The five years follow up allowed us to observe the behavior of the disease in this population, which was decreased risks and side effects associated with phototherapy.

CORRESPONDENCIA

Lina María Colmenares Roldán ■ linaco80@hotmail.com ■ Teléfono: 3053500 ■ Fax: 2884072

Universidad CES, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación de Dermatología, Calle 15^a # 35^a-100, edif. Roma, Medellín, Colombia,

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios son presentaciones extranodales del linfoma no Hodgkin, y representan el 2% de todos los linfomas. Se divide en dos grupos, donde el linfoma cutáneo primario de células T (LCCT) ocupa de 75 a 80% de los casos, y el linfoma cutáneo primario de células B, aproximadamente un 20% de éstos.¹ Su incidencia está en aumento y se estima en 1/100 000 habitantes por año.²

La micosis fungoidea (MF) es la forma más frecuente y mejor estudiada de los linfomas cutáneos primarios (65%),³ con dos mil casos nuevos por año en Estados Unidos,⁴ que representa 80% de los casos^{5,6} y sólo 4% corresponde a síndrome de Sézary (SS).³ La MF se da sobre todo en adultos en la quinta a sexta décadas de la vida, aunque cualquier grupo etario se puede ver afectado. La incidencia es mayor en hombres 2:1,⁷ predomina en la raza negra,^{6,8} y el tiempo promedio de diagnóstico es de cuatro años.⁷ La MF tiene un curso lento, desde lesiones limitadas a la piel hasta una enfermedad cutánea diseminada (MF eritrodérmica) o sistémica, prolongando su evolución durante años e incluso décadas. En estadios tempranos la MF tiene pronóstico favorable, con una sobrevida de entre 73 y 97% a cinco años, y sólo de 10 a 20% de los pacientes avanzan a un estadio mayor de la enfermedad con sobrevida en 26% a cinco años, la evolución de la enfermedad se ha asociado con la disminución de la expresión del FOXP3 (marcador de células T reguladoras) y STAT4 (factor de transcripción citoplasmático), así como el incremento de la expresión de IL-4, marcadores genéticos con los cuales se podría lograr identificar a los pacientes que posiblemente van a requerir terapias sistémicas de forma más temprana.⁹

En la actualidad no existe un tratamiento que cure esta patología, y su manejo está basado en la extensión de la misma. Para ello se han empleado terapias combinadas o secuenciales que pueden ser dirigidas sólo a la piel o sistémicas.

En estadios tempranos (IA, IB y IIA) el objetivo terapéutico es el aclaramiento completo de las lesiones; usualmente el tratamiento cutáneo es suficiente para inducir la remisión de la enfermedad con una efectividad a largo plazo aproximada de 60%.^{10,11}

Entre las terapias dirigidas a la piel se encuentran los esteroides tópicos, mostaza nitrogenada, carmustina, bexaroteno y fototerapia, entre otras, siendo esta última una alternativa de primera línea para la enfermedad en estadios tempranos.¹²

La fototerapia con radiación UVA y metoxalen (PUVA) ha reportado tasas de respuesta completa entre 74 a 90%,

y períodos libres de enfermedad prolongados (43-53 meses) en pacientes con estadios tempranos (IA-IIA) de MF. La forma tumoral, eritrodérmica y el SS tienen una respuesta baja con este tratamiento.¹³ La UVB de banda ancha y estrecha ha logrado buenos resultados, siendo esta última la de mayor beneficio en estadios tipo parche y en MF hipopigmentada¹¹ y menos irritante y eritematogénica que la de banda ancha.¹ La UVA 1 tiene penetración más profunda en la dermis alcanzando la capa reticular, además de producir apoptosis tanto de forma inmediata como tardía, lo que le da ventaja sobre el PUVA y UVB.^{14,15}

Algunos autores empleaban la terapia de mantenimiento con PUVA en el LCCT buscando tener una enfermedad residual mínima, reducir las recaídas, prolongar los intervalos libres de enfermedad y conservar la calidad de vida del paciente. Para ello se ha propuesto terapia PUVA y UVB de banda estrecha,¹⁶ sin embargo, en el año 2006 la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el consenso de recomendaciones para el tratamiento de MF y SS concluyeron que se debe evitar la terapia de mantenimiento debido al bajo efecto que tiene en las recaídas y a los riesgos de alcanzar dosis mayores de radiación UVA acumulada.^{1,7}

Con base en esta publicación se decidió hacer una modificación a la guía de manejo del Servicio de Dermatología de la Universidad CES, donde los pacientes permanecían de manera indefinida en PUVA cada 15 días, luego de que sus lesiones hubieran aclarado completamente.

Objetivo

El objetivo del presente estudio fue evaluar el comportamiento de pacientes con micosis fungoide en estadios tempranos, a quienes se les suspendió la fototerapia (PUVA), luego de finalizar la etapa de aclaramiento y determinar la presencia o no de recaídas durante un periodo de seguimiento de 60 meses, para generar evidencia que permita orientar la toma de decisiones y la actualización de las guías de práctica clínica de esta patología.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo a cinco años, éste es el análisis de los datos obtenidos durante 60 meses de seguimiento a pacientes con MF atendidos en el Centro Dermatológico del CES Sabaneta, a quienes se le suspendió la fototerapia con PUVA, luego de haber logrado un aclaramiento completo de las lesiones.

En el estudio se incluyó a pacientes con diagnóstico de MF en estadios tempranos (IA, IB), con remisión clínica e histológica de las lesiones luego de terapia de aclaramiento

to o durante la fase de mantenimiento. Se excluyeron pacientes con estadios superiores a IIA, menores de 18 años, mujeres embarazadas y a aquellos que se encontraban recibiendo cualquier tipo de terapia combinada. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el comité de investigación y de ética de la universidad CES, siguiendo los protocolos de Helsinki.

El estudio comenzó en diciembre de 2006, pero la recolección de pacientes inicio en enero de 2007 y terminó en abril de 2012, para un total de 63 meses de seguimiento y 45 pacientes incluidos. Una vez que el paciente salía de PUVA por aclaramiento completo de sus lesiones, entraba al estudio, en el que un dermatólogo le daba un seguimiento estricto cada dos meses hasta cumplir los cinco años de seguimiento. Un subgrupo de pacientes recibió fase de mantenimiento antes de ingresar al estudio, ya que se encontraban realizando el protocolo de tratamiento anterior que se venía aplicando en el Servicio de Dermatología, el cual consistía en asistir a fototerapia dos veces por semana de forma indefinida, pero al momento de ingresar al estudio y cambiar este protocolo los pacientes dejaron de recibir el mantenimiento.

Durante el ingreso se realizó un examen físico cutáneo completo y se palpaban adenopatías para establecer el es-

tadio y el pronóstico según el sistema de clasificación del TNMB¹⁷ (tabla 1).

Los pacientes debían tener una biopsia de piel tomada adyacente a la inicial con la que se le hizo el diagnóstico, una vez que hubieran terminado sus sesiones de fototerapia y no presentaran lesiones clínicas. Para ingresar al estudio la biopsia debía ser negativa. A todas las placas se les realizaron coloraciones de hematoxilina y eosina e inmunohistoquímica, y fueron evaluadas por la misma dermatopatóloga con entrenamiento en la lectura de esta patología (tabla 2).

Además se realizaba hemoleucograma extendido de sangre periférica con recuento de eosinófilos, química sanguínea, radiografía de tórax, ecografía abdominal y valoración oftalmológica. Cada dos meses se solicitó LDH y recuento de eosinófilos en sangre periférica como factor predictivo de severidad, y cada seis meses radiografía de tórax y ecografía abdominal. El intervalo de los exámenes se cumplió hasta el mes 16, ya que un informe preliminar hecho por Gaitán y colaboradores determinó que éstos no tenían ningún valor pronóstico.¹⁸ Por tal motivo, se prolongó el intervalo para la toma de estos paracológicos así: LDH cada seis meses, radiografía de tórax y ecografía abdominal cada 12 meses. Si el paciente presentaba recaída clínica, confirmada por biopsia

Tabla 1. Estadios de los linfomas cutáneos de células T

ESTADIO	DESCRIPCIÓN CLÍNICA	TUMOR (T)	GANGLIO (N)	METÁSTASIS (M)	SANGRE (B)
IA	Placas, parches limitados <10%	T1	N0	M0	0-1
IB	Placas, parches generalizados >10%	T2	N0	M0	0-1
IIA	Placas/parches + adenopatías	T1-2	N1-2	M0	0-1
IIB	Tumores ± adenopatías	T3	N0-2	M0	0-1
III	Eritrodermia ± adenopatías	T4	N0-2	M0	1
IV _A ₁	Histología + ganglios o síndrome de Sézary	T1-4	N0-2	M0	2
IV _A ₂	Histología + ganglios o síndrome de Sézary	T1-4	N3	M0	0-2
IVB	Compromiso visceral	T1-4	N0-3	M1	0-2

Tabla 2. Seguimiento de pacientes luego de suspender la fototerapia

En cada consulta	Anamnesis (por ejemplo, síntomas generales como fiebre, malestar, pérdida subjetiva de peso)
	Examen físico completo (peso en kg, evaluación completa de la piel, búsqueda de adenopatías regionales y/o organomegalías)
Cada 6 meses	LDH
Cada 12 meses	Radiografía de tórax y ecografía abdominal total

de piel e inmunohistoquímica, ingresaba nuevamente a terapia PUVA, podía realizar otra vez un ciclo de fototerapia según el protocolo y una vez que hubiera aclarado de nuevo, si cumplía con los criterios de inclusión, podía reincorporarse al estudio.

Análisis de la información

Para la elaboración de la base de datos se utilizó el programa Microsoft Excel 2007, y para el análisis estadístico el programa SPSS® 21 y se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión con el fin de evaluar las diferencias entre los dos grupos de estudio (pacientes con y sin recaída). Para evaluar las diferencias estadísticas se calculó chi cuadrado y se aceptó el valor de $p \leq 0.05$ como significante. En los casos en los que se manejó el resultado como proporciones de incidencia, se utilizó como medida de asociación el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) de 95%.

Resultados

Un total de 45 pacientes fueron incluidos en el estudio. De éstos, 22 tenían estadio IA y 23 estadio IB de MF. Treinta mujeres y 15 hombres, con edades entre 21 a 86 años. El seguimiento realizado a través de los controles tuvo un promedio de 44.5 ± 16.04 meses (mínimo 11, máximo 63) (gráfica 1). La población fue dividida en dos grupos: uno correspondía a los pacientes sin antecedente de recaída durante el seguimiento ($n = 32$), y el segundo eran pa-

cientes que presentaron recaída durante el seguimiento ($n = 13$). La diferencia entre los porcentajes de *no recaída* y *recaída* (respectivamente 71.1 y 28.88%) fue estadísticamente significativa ($p = 0.0001$). Durante el seguimiento ningún paciente cambió de estadio, y al recibir otra vez un ciclo de terapia PUVA, aclaraban por completo.

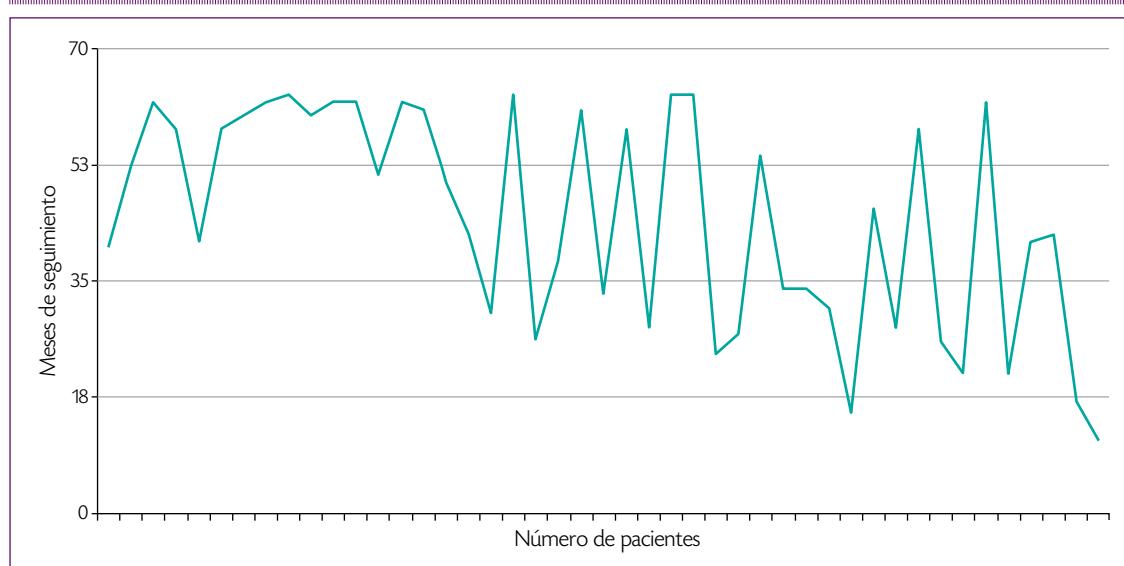
El tiempo de evolución de la MF en meses para toda la muestra fue 4.279 meses, con un promedio de 95, siendo de 28 meses para el paciente con la enfermedad más reciente y de 302 meses para el de MF de mayor tiempo de evolución. Entre los grupos de *recaída* y *no recaída*, estos promedios fueron similares (106.84 vs. 90.31, respectivamente) con un valor de $p = 0.3828$.

De los pacientes del grupo de *recaída*, 10 habían presentado recaída con anterioridad y tres no; mientras que en el grupo de pacientes de *no recaída*, nueve tenían este antecedente [RR: 4.56/IC: 95% (1.44-14.35)], lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.0036$).

El comportamiento de los pacientes con y sin recaídas según el estadio de la enfermedad y las dosis totales de PUVA recibidas con los joules/cm² acumulados se muestra en la tabla 3. Los pacientes que recayeron habían recibido en promedio más sesiones de PUVA, pero esto no evitó que se presentara una recaída.

El número de sesiones requeridas para lograr el aclaramiento en el grupo de *recaída* fue de 1 796 sesiones (138.15 sesiones en promedio por paciente) y en el grupo de *no recaída* fue de 3 074 sesiones (96.06 sesiones en promedio

Gráfica 1. Tiempo de seguimiento de pacientes durante el estudio



Tiempo total de seguimiento en meses de cada uno de los pacientes con MF atendidos en el Centro Dermatológico CES Sabaneta, luego de la suspensión de PUVA.

Tabla 3. Comportamiento de los pacientes

Estadio de la enfermedad	Recaída	No recaída	
IA	6	16	$p = 0.9243$
IB	7	16	$p = 0.9243$
Terapia PUVA	Recaída	No recaída	
Sesiones totales de PUVA	2 510 (promedio 193.07)	4 354 (promedio 136.06)	$p = 0.0505$
Joules/cm ² acumulados	16 188 (promedio 1245.23)	21 874 (promedio 683.52)	$p = 0.0506$

por paciente). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.0000$).

La dosis necesaria para el aclaramiento en el grupo de *recaída* fue de 9 759.5 joules/cm² (813.29 en promedio para cada paciente). Para el grupo de *no recaída* esta dosis fue de 13 979.5 joules/cm² (450.95 en promedio para cada paciente). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.0286$).

Ocho pacientes en el grupo de *recaída* y 20 en el de *no recaída* recibieron mantenimiento en algún momento de su tratamiento [RR: 0.971/IC: 95% (0.37-2-48)]. Sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0.9519$).

Los exámenes de seguimiento permanecieron dentro de límites normales en todos los pacientes, y en caso de anormalidades no estaban asociadas a MF como: hígado graso, colelitiasis, quistes renales, bronquitis crónica, cardiomegalias, osteopenia, escoliosis, aneurisma de aorta e hiperplasia prostática. No se evidencio alteración en el recuento de la LDH durante los cinco años.

Discusión

El diagnóstico temprano de la MF es de vital importancia para la implementación de una terapia, ya que en estadios iniciales responden excelentemente a la terapia PUVA, lográndose remisiones completas prolongadas y retardando la diseminación extracutánea, e inclusive en algunos casos puede ser curativa.¹⁹

Múltiples terapias tópicas y sistémicas se han empleado para el tratamiento de los pacientes con MF, específicamente la terapia PUVA (nivel de evidencia grado A/ nivel II)²⁰ ha sido aprobada para el manejo de pacientes con MF en placas y la NB-UVB en pacientes en estadios tempranos con lesiones tipo parche como primera línea terapéutica.²¹ Esta terapia puede inducir remisión cuando el infiltrado de linfocitos T se encuentra localizado en la epidermis y en la dermis superficial, mostrando beneficios y remisión en los estadios tempranos. Aun durante

las recaídas, los pacientes muestran un aclaramiento clínico con el reinicio de la terapia PUVA.²² En los estadios más avanzados se puede obtener mejoría parcial, pero las recaídas son frecuentes y requieren terapia sistémica complementaria.²²

Todos los pacientes con diagnóstico de micosis fungoides tratados en el CES de Sabaneta con estadios tempranos de la enfermedad (IA, IB y IIA) son ingresados a terapia PUVA, excepto los niños que son tratados con UVB de banda estrecha. Anteriormente los pacientes del Servicio permanecían en terapia PUVA de mantenimiento cada 15 días de por vida, una vez que tuvieran remisión clínica e histológica. Dadas las nuevas evidencias científicas, se decidió modificar el protocolo. Actualmente reciben en promedio 58 sesiones de aclaramiento. Este esquema de manejo se determinó en un estudio realizado por Forero y colaboradores en el mismo centro dermatológico en el cual se encontró que 58 era el número mínimo de sesiones de PUVA necesario para lograr el aclaramiento de las lesiones de MF en nuestra población.²³ Cuando se confirma el aclaramiento de las lesiones el paciente sale de fototerapia y se le realiza seguimiento clínico bimensual con dermatólogo, disminuyendo así el riesgo de fotodano y carcinogénesis cutánea del paciente y se ayuda a disminuir los costos al sistema de salud.

Inicialmente se recomendaba terapia PUVA de mantenimiento por tiempo indefinido para prevenir recaídas. A partir de 2003 se cuestionó esta conducta, debido a que no prevenía las recaídas y, por el contrario, aumentaba las comorbilidades.

En el consenso del EORTC/OMS junto con la Asociación Británica de Dermatólogos y el Grupo del Reino Unido de Linfomas Cutáneos de 2006 para el manejo de MF,^{1,20} se desvirtuó la terapia de mantenimiento por su bajo efecto en las recaídas;¹ existen pocos estudios recientes basados en esta recomendación, y la mayoría de éstos han sido retrospectivos. Los resultados obtenidos en este estudio corroboran estos datos.

En nuestra muestra, el hecho de que los pacientes hayan asistido a terapia de mantenimiento no evitó recaídas, y los que recibían más sesiones de fototerapia tampoco lograron evitarlas, así lo demostraron autores como Hönigsmann y colaboradores, quienes encontraron que 55.6% de los pacientes en estadio IA y 39% en estadio IB habían permanecido en remisión durante 44 meses después de un único ciclo de PUVA sin terapia de mantenimiento.²² Roupe y colaboradores realizaron un estudio similar donde se administró PUVA sola o combinada con otras terapias en 24 pacientes con estadio temprano de MF hasta lograr el aclaramiento, y encontraron períodos de remisión que iban desde cuatro meses hasta siete años sin necesidad de terapia de mantenimiento.¹⁹ Por otro lado, Herrmann y colaboradores en 1995 suministraron terapia PUVA de mantenimiento a 19 pacientes en estadio IA y a 49 en estadio IB; en el primer grupo recayó 47% de los pacientes, y en el segundo, 63%, lo que confirmó que la terapia de mantenimiento no previene recaídas futuras y en cambio sí se aumentan los efectos secundarios por radiación UVA.²⁴

En nuestro estudio no se logró establecer una relación entre el estadio de la MF ni del tiempo de evolución de la misma con las recaídas. El número total de sesiones de PUVA y la dosis acumulada de ésta no lograron predecir qué pacientes presentarían recaídas, lo que sugiere que en los pacientes que acumularon mayores dosis de PUVA por el mantenimiento no se logró prevenir las recaídas y sí presentaron mayor fotodano. Los pacientes que recayeron necesitaron un mayor número de sesiones de PUVA para lograr el aclaramiento y, por lo tanto, una mayor cantidad de joules acumulados; sin embargo, esto no evitó posteriores recidivas. Lo que sí se demostró en este estudio es que pacientes que tenían antecedentes de recaídas, claramente presentaban futuras recaídas, en especial cuando éstas sucedían de forma temprana. Ésta fue la variable con mayor valor predictivo positivo para futuras recaídas. Por esto recomendamos un seguimiento estricto a pacientes con MF que después de aclarar sus lesiones recaen de forma temprana y a aquellos que requieren un mayor número de sesiones de PUVA para aclararse.

La sobrevida de nuestros pacientes a cinco años fue de 100%. De los pacientes que recayeron ninguno evolucionó a otros estadios, y cuando reingresaron a terapia PUVA el aclaramiento de las lesiones fue completo.

En todos los casos el diagnóstico se realizó mediante el examen físico completo y la toma de biopsia de piel. Los casos dudosos en la histología convencional fueron sometidos a estudios de inmunohistoquímica para su

confirmación. Las pruebas de inmunogenotipificación y de biología molecular se encuentran poco difundidas en nuestro medio, y por lo tanto no se aplicaron.

La ausencia de daño extracutáneo en los estadios iniciales de MF (IA y IB) hace que la radiografía de tórax y la ecografía abdominal total sean suficientes para el seguimiento. En MF tumoral, eritrodérmica y/o con ganglios palpables, o en formas atípicas agresivas, sí es necesario aumentar la sensibilidad de las pruebas de imagen con tomografía axial computarizada (TAC) o tomografía por emisión de positrones (TEP).^{25,26} La LDH y los eosinófilos en sangre se consideran factores pronóstico en estadios avanzados de la enfermedad.^{27,28} En nuestro estudio, en el primer informe no se encontró que la LDH y el recuento de eosinófilos en sangre fueran marcadores predictivos del comportamiento de la enfermedad y éstos nunca presentaron variaciones. Esto permitió espaciar su medición durante el estudio, lo que disminuyó la incomodidad para el paciente y redujo los costos al sistema de salud.

Conclusión

La fototerapia es una herramienta terapéutica con alta eficacia en los estadios iniciales de la MF, por lo que se encuentra como una de las primeras opciones de tratamiento. Sin embargo, la fototerapia de mantenimiento no es necesaria y no representa ningún beneficio para el paciente, pero sí aumenta las comorbilidades.

El factor pronóstico más importante a tener en cuenta en la historia de cada individuo, con alto grado de evidencia, es el antecedente de recaídas, que lo hace más susceptible a presentarlas nuevamente, en especial si éstas suceden de manera temprana.

Lo que es claro es el seguimiento estricto y los controles por un dermatólogo de manera regular para detectar la aparición de nuevas lesiones y reiniciar el tratamiento oportuno.

El Centro Dermatológico CES Sabaneta es un lugar de referencia para pacientes con diagnóstico de micosis fungoide en la ciudad de Medellín, donde se tiene una experiencia de 15 años en el manejo de esta patología. A pesar de que el estudio tiene un número pequeño de pacientes, el seguimiento a cinco años permitió evaluar el comportamiento de la enfermedad, la disminución en los riesgos y los efectos secundarios por la fototerapia. Además ayuda a orientar la toma de decisiones en el manejo de la MF y constituye el último informe del seguimiento de la cohorte de lo observado durante 60 meses en nuestra institución.

Agradecimientos

Agradecemos a la EPS-SURA por el patrocinio de esta investigación, a Ángela Zuluaga, MD, dermatóloga; Yolanda Torres, magíster en epidemiología; y a Rafael Falabella, MD, dermatólogo.

Este artículo representa el último corte de un estudio a cinco años, los cortes anteriores fueron publicados previamente: Gaitán M, Díaz SC, Sánchez MA, Zuluaga A, Jiménez SB y De Galvis YT, ¿Es necesaria la terapia de mantenimiento con PUVA en pacientes con micosis fungoide en estadios tempranos? Evaluación de una guía de manejo, *Rev Asoc Col Dermatol*, 2009; 17(2):67-75.

Sánchez MA, González T, Gaitán MF, Zuluaga A, Jiménez SB y De Galvis YT, Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early-stage mycosis fungoide? Evaluation of a treatment guideline over a 28-month follow-up, *Int J Dermatol* 2011; 50(9):1086-93.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L et al, EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoide/Sézary syndrome, *Eur J Cancer* 2006; 42(8):1014-30.
2. Lenane P, Powell FC, O'Keane C, Dervan P, O'Sullivan D, Bourke E et al, Mycosis fungoide. A review of the management of 28 patients and of the recent literature, *Int J Dermatol* 2007; 46(1):19-26.
3. Trautinger F, Phototherapy of mycosis fungoide, *Photodermatol Photomed Photomed* 2011; 27(2):68-74.
4. Dulmage BO y Geskin LJ, Lessons learned from gene expression profiling of cutaneous T-cell lymphoma, *Br J Dermatol* 2013; 169(6): 1188-97.
5. Latkowski J y Heald P, Cutaneous T cell lymphoma, en Fitzpatrick T y Freedberg IM, *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 6^a ed, McGraw-Hill, 2003, pp. 1537-58.
6. Criscione VD y Weinstock MA, Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002, *Arch Dermatol* 2007; 143(7):854-9.
7. Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A et al, Interventions for mycosis fungoide, *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD008946.
8. Cho-Vega JH, Tschen JA, Duvic M y Vega F, Early-stage mycosis fungoide variants: case-based review, *Ann Diagn Pathol* 2010; 14(5):369-85.
9. Johnson VE, Vonderheide EC, Hess AD, Eischen CM y McGirt LY, Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoide, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013.
10. Lansigan F y Foss FM, Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma, *Drugs* 2010; 70(3):273-86.
11. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A y Querfeld C, Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoide and Sézary syndrome), *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 70(2):205-e1-205-e16.
12. Galper SL, Smith BD y Wilson LD, Diagnosis and management of mycosis fungoide, *Oncology* 2010; 24(6):491-501.
13. MacKie R, Cutaneous lymphomas and lymphocytic infiltrates, en Champion R, Burton J, Burns D y Breathnach S (eds.) *Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology*, 6^a ed, Oxford, Blackwell Science, 1998, pp. 2373-402.
14. Olek-Hrab K, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Osmola-Mańkowska A, Sadowska PA, Polańska A et al, Ultraviolet A1 phototherapy for mycosis fungoide, *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(2):126-30.
15. Gambichler T, Terras S y Kreuter A, Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies, *Clin Dermatol* 2013; 31(4):438-54.
16. Pothiawala SZ, Baldwin BT, Cherpelis BS, Glass LF y Fenske NA, The role of maintenance phototherapy in cutaneous T-cell lymphoma, *J Drugs Dermatol* 2010; 9(7):800-3.
17. Scarisbrick JJ, Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma, *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(2):181-6.
18. Gaitán M, Díaz S, Sánchez M, Zuluaga A, Jiménez S y Torres Y, ¿Es necesaria la terapia de mantenimiento con PUVA en pacientes con micosis fungoide en estadios tempranos? Evaluación de una guía de manejo, *Rev Asoc Col Dermatol* 2009; 17(2):67-75.
19. Roupe G, Sandström MH y Kjellström C, PUVA in early mycosis fungoide may give long-term remission and delay extracutaneous spread, *Acta Derm Venereol* 1996; 76(6):475-8.
20. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M y Russell Jones R, British Association of Dermatologists, U.K. Cutaneous Lymphoma Group. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas, *Br J Dermatol* 2003; 149(6):1095-107.
21. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A y Querfeld C, Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoide and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions, *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(2):223.e1-17; quiz 240-2.
22. Hönigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K y Wolff K, Phototherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study, *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(2 Pt 1):238-45.
23. Forero OL, Soto N, Jiménez AM, Hernández A, Zuluaga A y Jiménez SB, Evaluación del resultado de la terapia con PUVA en pacientes con estadios tempranos de micosis fungoide: seguimiento a 8 años, *Rev CES Med* 2009; 23(1):59-68.
24. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW et al, Treatment of mycosis fungoide with phototherapy (PUVA): long-term follow-up, *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(2 Pt 1):234-42.
25. Kazakov DV, Burg G y Kempf W, Clinicopathological spectrum of mycosis fungoide, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18(4):397-415.
26. Kulin PA, Marglin SI, Shuman WP, Chew DE y Olerud JE, Diagnostic imaging in the initial staging of mycosis fungoide and Sézary syndrome, *Arch Dermatol* 1990; 126(7):914-8.
27. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M y Kurzrock R, Prognostic factor analysis in mycosis fungoide/Sézary syndrome, *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(6 Pt 1):914-24.
28. Tancrède-Bohin E, Ionescu MA, De La Salmonière P, Dupuy A, Rivet J, Rybojad M et al, Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas, *Arch Dermatol* 2004; 140(9):1057-61.