



UAX

Universidad
Alfonso X el Sabio

Programa de Doctorado en: Investigación clínica y traslacional
en enfermedades de alta prevalencia

**“CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y DESARROLLO
DE CRITERIOS OBJETIVOS DIAGNÓSTICOS EN LA
MICOSIS FUNGOIDE”**

Tesis doctoral presentada por

IGNACIO PINILLA PAGNON

2024



UAX Universidad
Alfonso X el Sabio

Programa de Doctorado en: Investigación clínica y traslacional
en enfermedades de alta prevalencia

**“CARACTERIZACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y
DESARROLLO DE CRITERIOS OBJETIVOS
DIAGNÓSTICOS EN LA MICOSIS FUNGOIDE”**

Tesis doctoral presentada por

IGNACIO PINILLA PAGNON

2024

Director: Montserrat Chao Crecente

Codirector: María Luisa González Morales

Villanueva de la Cañada
2024

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutora y directora, Montserrat Chao Crecente que desde que entré en el Hospital Universitario Severo Ochoa ha confiado en mí y fomentando mi desarrollo como profesional. Su capacidad para escuchar mis inquietudes, su orientación experta, paciencia y apoyo constante han convertido lo que podría haber sido un desafío abrumador en una experiencia enriquecedora.

Asimismo, quiero agradecer a mi Codirectora, la Dra. María Luisa González, por su valiosa colaboración y por compartir su experiencia y conocimientos, que han aportado una perspectiva única a esta investigación.

A Rosa Rojo, que me ha ayudado con el estudio estadístico, y que ha comprendido desde el minuto cero mi lluvia de ideas con respecto al trabajo. Agradezco tu paciencia infinita a la hora de explicarme conceptos estadísticos y tu disponibilidad programando 20 reuniones vía “Teams” para modificar pequeños detalles sobre el trabajo ya hecho.

A Tania Sierra e Ignacio Coll, mis mayores cómplices durante esta aventura. Agradecerlos la implicación y perseverancia. Aun cuando las cosas se ponían difíciles y había que repetir los procesos de tinción o modificar la base de datos, siempre sacabais vuestra mejor actitud y sonrisa.

A Yasmína, mi madre, un ejemplo a seguir. Te debo todo, tu apoyo emocional y conocimientos médicos han sido fundamentales para el desarrollo del trabajo. A mi padre Ignacio, a quien aspiro a parecerme algún día, que me ha enseñado desde pequeño la capacidad de sacrificio y esfuerzo.

A mis hermanas, Alejandra y Celia que, aunque la micosis fungoide no la controláis demasiado, siempre habéis estado ahí para mí. Siempre habéis confiado en mí, dándome a entender que era capaz de lograr cualquier cosa, y eso me ha ayudado enormemente durante el desarrollo de esta tesis.

A Cristina, mi cuñada, por la paciencia infinita que ha tenido conmigo, y mis nulas capacidades en el manejo del Excel. También agradecer a el resto de la familia política (Jorge, Joaquín, David, Stella, Jaime, Manolo e Isabel), por sacarme de la rutina ya sea jugando al pádel, montando en moto, en el gimnasio o en mis visitas los fines de semana a Oviedo.

A mi mujer Carlota y mi hija Covadonga, las dos personas más importantes de mi vida. Desde que te conozco siempre he admirado tu inteligencia y tenacidad, y aunque siempre vaya un par de pasos por detrás de ti, he conseguido acabar la Tesis. La elaboración de esta ha sacado mis sonrisas más grandes, pero también mi mal humor y sin embargo tu y Cova hacéis que al llegar a casa se me olvide todo, me alegráis la vida. Un resultado no válido, lo convertís en estadísticamente significativo.

ÍNDICE

ÍNDICE	6
1 LISTA DE TABLAS	13
2 LISTA DE FIGURAS	14
3 TABLAS Y FIGURAS DE RESULTADOS	16
4 LISTA DE ABREVIATURAS	18
5 DIVULGACIÓN CIENTÍFICA	20
6 RESUMEN / ABSTRACT	21
7 INTRODUCCIÓN	39
7.1 Actualización y clasificación de los linfomas cutáneos primarios	39
7.2 Incidencia	55
7.3 Etiología	56
7.4 Patogenia	58
7.5 Sistemas de clasificación para el estadiaje propuestos para la MF/SS	59
7.6 Características clínicas	62
7.7 Marcadores clínicos propuestos	63
7.8 Variantes clínico-patológicas y subtipos	64
7.8.1 <i>Histología</i>	65
7.8.2 <i>Inmunofenotipo</i>	68
7.8.3 <i>Genética molecular</i>	68
7.9 Evolución y desarrollo de criterios diagnósticos	70
8 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	76
9 OBJETIVOS	79
10 MATERIAL Y MÉTODOS	80
10.1 Diseño del estudio.....	80
10.2 Población muestral y criterios de selección	80
10.3 Consideraciones éticas y legales	83
10.4 Variables del estudio	83

10.5	Selección de la muestra tumoral	85
10.6	Evaluación histológica e inmunohistoquímica	85
10.6.1	<i>Protocolo de inmunohistoquímica</i>	85
10.7	Metodología de escaneo de muestras en escáner APERIO AT2 LEICA BIOSYSTEMS.....	88
10.8	Metodología del análisis digital (APERIO LEICA IMAGE ANALYSIS WORKSTATION). Interpretación inmunohistoquímica. Análisis algorítmico.	89
10.8.1	<i>Interpretación inmunohistoquímica</i>	89
10.8.2	<i>Análisis algorítmico</i>	90
10.8.3	<i>Análisis estadístico</i>	105
11	RESULTADOS	106
11.1	Propuesta de pruebas	106
11.2	Información técnica del estudio	108
11.3	Análisis de datos perdidos	110
11.4	Análisis de la normalidad	112
11.5	Estadística descriptiva.....	113
11.5.1	<i>Edad</i>	113
11.5.2	<i>Sexo</i>	117
11.5.3	<i>Diagnóstico final</i>	119
11.5.4	<i>Localización</i>	120
11.5.5	<i>Clínica</i>	122
11.5.6	<i>Biopsia</i>	124
11.5.7	<i>Resultado de la primera biopsia</i>	126
11.5.8	<i>Tiempo entre la biopsia 1 y 2</i>	129
11.5.9	<i>Tiempo entre la biopsia 2 y 3</i>	133
11.5.10	<i>Tiempo entre la biopsia 3 y 4</i>	137
11.5.11	<i>Tiempo total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia</i>	140
11.5.12	<i>Córnea</i>	144
11.5.13	<i>Epidermis</i>	146
11.5.14	<i>Alteración vacuolar de la capa basal</i>	148
11.5.15	<i>Espongiosis</i>	150

11.5.16	<i>Expansión dérmica papilar/fibrosis</i>	152
11.5.17	<i>Infiltrado perivascular superficial</i>	154
11.5.18	<i>Infiltrado perivascular superficial y profundo</i>	156
11.5.19	<i>Infiltrado liquenoide</i>	158
11.5.20	<i>Infiltrado intersticial</i>	160
11.5.21	<i>Infiltrado hipodérmico</i>	162
11.5.22	<i>Epidermotropismo desproporcionado</i>	164
11.5.23	<i>Epidermotropismo basal</i>	166
11.5.24	<i>Colecciones intraepidérmicas</i>	168
11.5.25	<i>Extravasación hemática</i>	170
11.5.26	<i>Incontinencia pigmentaria</i>	172
11.5.27	<i>Atipia linfocitaria / linfocitos cerebriformes</i>	174
11.5.28	<i>Halo perilinfocitario</i>	176
11.5.29	<i>Foliculotropismo</i>	178
11.5.30	<i>Células gigantes multinucleadas (GMN)</i>	180
11.5.31	<i>Eosinófilos</i>	182
11.5.32	<i>CD2+ medio</i>	184
11.5.33	<i>CD2+ fuerte</i>	188
11.5.34	<i>CD2+ (medio + fuerte)</i>	192
11.5.35	<i>CD2+ débil</i>	196
11.5.36	<i>CD3+ medio</i>	200
11.5.37	<i>CD3+ fuerte</i>	203
11.5.38	<i>CD3+ (medio + fuerte)</i>	207
11.5.39	<i>CD3+ débil</i>	210
11.5.40	<i>CD4+ medio</i>	214
11.5.41	<i>CD4+ fuerte</i>	217
11.5.42	<i>CD4+ (medio + fuerte)</i>	221
11.5.43	<i>CD4+ débil</i>	224
11.5.44	<i>CD5+ medio</i>	228
11.5.45	<i>CD5+ fuerte</i>	232
11.5.46	<i>CD5+ (medio + fuerte)</i>	236

11.5.47	CD5+ débil.....	239
11.5.48	CD7+ medio.....	243
11.5.49	CD7+ fuerte	246
11.5.50	CD7+ (medio + fuerte).....	250
11.5.51	CD7+ débil.....	253
11.5.52	CD8+ medio.....	257
11.5.53	CD8+ fuerte	260
11.5.54	CD8+ (medio + fuerte).....	264
11.5.55	CD8+ débil.....	267
11.5.56	Anti-TOX 3 + (nuclei).....	271
11.5.57	Anti-TOX 2 + (nuclei).....	274
11.5.58	Anti-TOX 2+3 (nuclei).....	278
11.5.59	Anti-TOX 1 + (nuclei).....	281
11.5.60	Área en píxeles.....	285
11.5.61	Área en mm ²	288
11.5.62	Área en píxeles (transformación logarítmica en base 10).....	292
11.5.63	Área en mm ² (transformación logarítmica en base 10).....	295
11.5.64	Ratio CD2/CD8 medio.....	299
11.5.65	Ratio CD2/CD8 fuerte.....	303
11.5.66	Ratio CD2/CD8 (medio + fuerte)	306
11.5.67	Ratio CD2/CD8 débil	310
11.5.68	Ratio CD4/CD8 medio.....	313
11.5.69	Ratio CD4/CD8 fuerte.....	317
11.5.70	Ratio CD4/CD8 (medio + fuerte)	321
11.5.71	Ratio CD4/CD8 débil	324
11.5.72	Ratio CD3/CD8 medio.....	328
11.5.73	Ratio CD3/CD8 fuerte.....	332
11.5.74	Ratio CD3/CD8 (medio + fuerte)	336
11.5.75	Radio CD3/CD8 débil	340
11.5.76	Ratio CD5/CD8 medio.....	343
11.5.77	Ratio CD5/CD8 fuerte.....	347

11.5.78	<i>Ratio CD5/CD8 (medio + fuerte)</i>	350
11.5.79	<i>Ratio CD5/CD8 débil</i>	354
11.5.80	<i>Ratio CD7/CD8 medio</i>	357
11.5.81	<i>Ratio CD7/CD8 fuerte</i>	361
11.5.82	<i>Ratio CD7/CD8 (medio + fuerte)</i>	364
11.5.83	<i>Ratio CD7/CD8 débil</i>	368
11.5.84	<i>Diagnóstico tardío</i>	371
11.6	Asociación entre variables histológicas y el diagnóstico final	373
11.6.1	<i>Córnea y diagnóstico final</i>	373
11.6.2	<i>Grosor epidérmico y diagnóstico final</i>	374
11.6.3	<i>Alteración vacuolar de la capa basal y diagnóstico final</i>	375
11.6.4	<i>Espongiosis y diagnóstico final</i>	376
11.6.5	<i>Expansión dérmica papilar/fibrosis y diagnóstico final</i>	377
11.6.6	<i>Infiltrado inflamatorio perivascular superficial y diagnóstico final</i>	378
11.6.7	<i>Infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo y diagnóstico final</i> ...	379
11.6.8	<i>Infiltrado liquenoide y diagnóstico final</i>	380
11.6.9	<i>Infiltrado intersticial y diagnóstico final</i>	381
11.6.10	<i>Infiltrado hipodérmico y diagnóstico final</i>	382
11.6.11	<i>Epidermotropismo desproporcionado y diagnóstico final</i>	383
11.6.12	<i>Epidermotropismo basal y diagnóstico final</i>	383
11.6.13	<i>Colecciones intraepidérmicas y diagnóstico final</i>	384
11.6.14	<i>Extravasación hemática y diagnóstico final</i>	385
11.6.15	<i>Incontinencia pigmentaria y diagnóstico final</i>	386
11.6.16	<i>Atipia linfocitaria y diagnóstico final</i>	387
11.6.17	<i>Halo perilinfocitario y diagnóstico final</i>	388
11.6.18	<i>Foliculotropismo y diagnóstico final</i>	389
11.6.19	<i>Células GMN y diagnóstico final</i>	390
11.6.20	<i>Células eosinófilas y diagnóstico final</i>	391
11.7	Asociación entre las variables inmunohistoquímicas y el diagnóstico final	392
11.7.1	<i>CD2+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final</i>	392

11.7.2	<i>CD3+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final.....</i>	393
11.7.3	<i>CD4+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final.....</i>	394
11.7.4	<i>CD5+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final.....</i>	394
11.7.5	<i>CD7+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final.....</i>	395
11.7.6	<i>CD8+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final.....</i>	396
11.7.7	<i>(2+) Nuclei y diagnóstico final</i>	396
11.8	Asociación entre las ratios CD2/CD8 (Medio + Fuerte) y el diagnóstico final 397	
11.9	Asociación entre las ratios CD3/CD8 (Medio+Fuerte) y el diagnóstico final 397	
11.10	Asociación entre las ratios CD4/CD8 (Medio+Fuerte) y el diagnóstico final 398	
11.11	Asociación entre las ratios CD5/CD8 (Medio+Fuerte) y el diagnóstico final 399	
11.12	Asociación entre las ratios CD7/CD8 (Medio+Fuerte) y el diagnóstico final 399	
11.13	Selección de punto de corte diagnóstico para CD`s (inmunohistoquímica CD`s medio+fuerite) cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas en las pruebas bivariantes.....	400
11.13.1	<i>CD2+(Medio+Fuerte).....</i>	400
11.13.2	<i>CD3+(Medio+Fuerte).....</i>	405
11.13.3	<i>CD4+(Medio+Fuerte).....</i>	410
11.13.4	<i>CD5+(Medio+Fuerte).....</i>	414
11.14	Selección de punto de corte diagnóstico para las ratios (Medio + Fuerte) cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas en las pruebas bivariantes 420	
11.14.1	<i>Ratio CD3+/CD8+(Medio+Fuerte).....</i>	420
11.14.2	<i>Ratio CD5+/CD8+(Medio+Fuerte).....</i>	424
11.14.3	<i>Ratio CD7+/CD8+(Medio+Fuerte).....</i>	430
11.15	Selección de punto de corte diagnóstico para el anti-TOX (2+Nuclei)	434
11.15.1	<i>2+Nuclei.....</i>	434

11.16	Regresión logística con las variables cuyo resultado bivalente fue estadísticamente significativo y fiel representativo de la tinción inmunohistoquímica tras el análisis algorítmico. (Medio + Fuerte y anti-Tox 2+ nucleí)	438
11.16.1	<i>Variables de criterios inmunohistoquímicos CD's (Medio + Fuerte) sobre el diagnóstico final.....</i>	<i>438</i>
11.16.2	<i>Variables de criterios inmunohistoquímicos CD's (Medio + Fuerte) y anti-Tox (2+ nucleí) sobre el diagnóstico final.....</i>	<i>440</i>
11.16.3	<i>Variables de criterios inmunohistoquímicos ratios (Medio + Fuerte) sobre el diagnóstico final.....</i>	<i>442</i>
11.16.4	<i>Variables de criterios inmunohistoquímicos ratios (Medio + Fuerte) y anti-Tox (2+ Nucleí) sobre el diagnóstico final</i>	<i>443</i>
12	DISCUSIÓN.....	445
12.1	Tiempo medio diagnóstico	445
12.2	Criterios histopatológicos	446
12.3	Concentración de marcadores inmunohistoquímicos de forma individual. 450	
12.4	Concentración de las diferentes ratios	454
12.5	Concentración de anticuerpo anti-TOX	456
12.6	Regresión logística binaria	459
13	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	462
14	CONCLUSIONES.....	464
15	BIBLIOGRAFÍA.....	466
16	ANEXO.....	478
16.1	Comité de ética	478

1 LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación realizada por la Organización Europeo-Americana para la Investigación y el Tratamiento del cáncer (EORTC), 1997.

Tabla 2. Clasificación de neoplasias mieloides propuesta por la OMS.

Tabla 3. Clasificación de neoplasias linfoides propuesta por la OMS.

Tabla 4. Clasificación de neoplasias histiocito-dendrítico y de células mastocíticas propuesta por la OMS.

Tabla 5. Resumen de las nuevas aportaciones en la Clasificación de la OMS de Tumores Hematolinfoides, 5ta edición: Linfomas y proliferaciones linfoides de células B y células T/NK.

Tabla 6. Clasificación de la OMS de los tumores cutáneos. 5ª edición

Tabla 7. Estadificación de la MF y el síndrome de Sézary según la ISCL-EORTC.

Tabla 8. Criterios histológicos de fases iniciales de la MF (estadios premicóticos)

Tabla 9. Tabla resumen de anticuerpos, clones, casa comercial y concentraciones óptimas.

Tabla 10. Tabla resumen de los productos, reactivos y soluciones que se utilizan.

Tabla 11. Clasificación en función de la intensidad de los marcadores inmunohistoquímicos.

2 LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Escáner de patología digital “Aperio ® AT2”

Figura 2. Ejemplo de categorías de intensidad en la evaluación algorítmica de la inmunohistoquímica para los anticuerpos anti CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8.

Figura 3. Ejemplo de categorías de intensidad en la evaluación de la inmunohistoquímica para el anticuerpo anti-TOX

Figura 4. Biopsia tipo punch de una técnica complementaria inmunohistoquímica (TOX), escaneada y digitalizada. Ejemplo de los cinco campos seleccionados para el posterior análisis algorítmico.

Figura 5. Biopsia tipo punch de una técnica complementaria inmunohistoquímica (TOX), escaneada y digitalizada. Ejemplo de la selección de un campo a gran aumento para el posterior análisis algorítmico.

Figura 6. Biopsia tipo punch de una técnica complementaria inmunohistoquímica (CD5), escaneada y digitalizada. Ejemplo de un campo seleccionado a gran aumento para el posterior análisis algorítmico.

Figura 7. Biopsia tipo punch de una técnica complementaria inmunohistoquímica (CD5), escaneada y digitalizada. Ejemplo de la aplicación del algoritmo (Positive Pixel Count). Diferencia 4 categorías de intensidad: Negativa (azul), Débil (amarilla), Media (naranja), Fuerte (rojo).

Figura 8. Imagen correlativa de la misma biopsia tipo punch y misma área seleccionada. Izquierda: Tinción inmunohistoquímica (CD5). Derecha: Ejemplo de la aplicación del algoritmo (Positive Pixel Count). Diferencia 4 categorías de intensidad: Negativa (azul), Débil (amarilla), Media (naranja), Fuerte (rojo).

Figura 9. Ejemplo de la media de los resultados obtenidos tras la aplicación del algoritmo (Positive Pixel Count) en 5 áreas diferentes de la muestra.

Figura 10. Tipos de intensidad de tinción nuclear. Gama de colores registrados por el “algoritmo nuclear”.

Figura 11. Biopsia tipo punch. Técnica inmunohistoquímica con anticuerpo anti-TOX. Selección de las 5 áreas y “algoritmo nuclear” cargado.

Figura 12. Análisis algorítmico nuclear sobre el área seleccionada. Núcleos azules identificados como negativos (celularidad epitelial epidérmica y linfocitaria no teñida por el anticuerpo anti-TOX). Núcleos amarillos identificados con una intensidad de tinción débil. Núcleos naranjas identificados con una intensidad de tinción moderada. Núcleos en rojo identificados con una intensidad de tinción fuerte.

Figura 13. Biopsia tipo punch. Técnica inmunohistoquímica con anticuerpo anti-TOX. Selección de las 5 áreas y “algoritmo nuclear” cargado.

Figura 14. Imágenes correlativas de la misma área.

- A) Técnica inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-TOX
- B) Análisis algorítmico de la misma zona. Núcleos azules (negativo). Amarillos (intensidad de tinción débil). Naranja (intensidad de tinción media). Rojo (intensidad de tinción fuerte).

3 TABLAS Y FIGURAS DE RESULTADOS

Tablas de resultados

Tablas 1-6. Análisis de datos perdidos

Tablas 7-9. Análisis de la normalidad

Figuras de resultados

Figuras 1-448. Estadística descriptiva

Figuras 449-468. Asociación entre variables histológicas y el diagnóstico final

Figuras 469-475. Prueba de U de Mann-Whitney. Asociación entre variables inmunohistoquímicas y el diagnóstico final

Figura 476. Prueba de U de Mann-Whitney. Asociación entre las ratios CD2/CD8 (Medio+fuerte) y el diagnóstico final

Figura 477. Prueba de U de Mann-Whitney. Asociación entre las ratios CD3/CD8 (Medio+fuerte) y el diagnóstico final

Figura 478. Prueba de U de Mann-Whitney. Asociación entre las ratios CD4/CD8 (Medio+fuerte) y el diagnóstico final

Figura 479. Prueba de U de Mann-Whitney. Asociación entre las ratios CD5/CD8 (Medio+fuerte) y el diagnóstico final

Figura 480. Prueba de U de Mann-Whitney. Asociación entre las ratios CD7/CD8 (Medio+fuerte) y el diagnóstico final

Figuras 481-492. Análisis ROC de la prueba diagnóstica. Selección de punto de corte diagnóstico para CD's (inmunohistoquímica CD's medio+fuerte) cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas en las pruebas bivariantes. Detalle de los puntos de corte de la variable diagnóstica en base a su sensibilidad y especificidad.

Figuras 493-501. Análisis ROC de la prueba diagnóstica. Selección de punto de corte diagnóstico para las ratios (medio y fuerte) cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas en las pruebas bivariantes. Detalle de los puntos de corte de la variable diagnóstica en base a su sensibilidad y especificidad.

Figuras 502-504. Análisis ROC de la prueba diagnóstica. Selección de punto de corte diagnóstico para el anti-TOX (2+Nuclei). Detalle de los puntos de corte de la variable diagnóstica en base a su sensibilidad y especificidad.

Figuras 505-512. Regresión logística con las variables cuyo resultado bivalente fue estadísticamente significativo y fiel representativo de la tinción inmunohistoquímica tras el análisis algorítmico. (Medio + fuerte y anti-Tox 2+ nucleí)

4 LISTA DE ABREVIATURAS

ADNc= ADN complementario

AMM= Asociación Médica Mundial

CD= Células dendríticas

DI= Dermatitis inflamatoria

EORTC= Organización Europeo-Americana para la investigación y el tratamiento del cáncer

HDACi= Histona deacetilasa

HTS= Secuenciación de alto rendimiento

ISCL= Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos

JAK3/STAT3= Janus quinasa 3, Factor de transcripción de señalización y activación de la transcripción 3

KIT= Proto-oncogen receptor tirosina kinasa

LCCB= Linfoma cutáneo de células B

LCCT= Linfoma cutáneo de células T

LCP= Linfomas cutáneos primarios

MALT= Linfoma asociado a la mucosa

MAPK= Quinasas activadas por mitógenos

MF= Micosis fungoide

NGS: Secuenciación masiva

NF-kB= Factor nuclear kappa B

NK= Natural killer

OMS= Organización mundial de la salud

PCR= Reacción en cadena de la polimerasa

REAL= Clasificación Europea-Americana revisada de las neoplasias linfoides

SS= Síndrome de Sézary

TAR= Reordenamiento clonal del gen del receptor de células T

TCR= T-Cell Receptor

Th= T helper

TLCPCD30+: Trastornos Linfoproliferativos de Células T cutáneas Primarios Positivos para CD30

TNFRSF1B= Factor de necrosis tumoral superfamily member 1B

TOX= Factor de caja del grupo de alta movilidad asociado a la selección de timocitos

VEB= Virus de Epstein-Barr

γ = gamma

$\alpha E\beta 7$ = alfa, épsilon, beta 7

5-hmC= 5-hidroximetilcitosina

5 DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Publicación internacional en la revista “The American Journal of Dermatopathology” del artículo titulado: “Diagnostic validation of anti-TOX antibody for early-stage mycosis fungoides through digital analysis of tissue samples”.

1: Pinilla-Pagnon I, Rojo-López R, Coll-Orduña I, Nogales-Moro A, Chao-Crecente

M. Diagnostic Validation of Anti-TOX Antibody for Early-Stage Mycosis Fungoides

Through Digital Analysis of Tissue Samples. Am J Dermatopathol. 2024 Apr

1;46(4):204-211. doi: 10.1097/DAD.0000000000002652. PMID: 38457684.

6 RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) constituyen un conjunto diverso de neoplasias que afectan al sistema inmunológico. Se caracterizan por la proliferación de células T, células NK (natural-killer) o células B, y presentan una afinidad específica por la piel, sin que haya evidencia de enfermedad extra cutánea en el momento del diagnóstico. La clasificación de los LCP ha experimentado cambios a lo largo del tiempo a medida que se ha profundizado en la comprensión de la biología molecular y la patogénesis de estos trastornos.

La Micosis Fungoide (MF) se reconoce como una entidad clínica y patológicamente diferente dentro de los LCP. Esta condición se caracteriza por la presencia de un infiltrado de linfocitos T colaboradores de pequeño-mediano tamaño en la epidermis. Sin embargo, en las variantes citotóxicas, la celularidad neoplásica puede ser de tamaño mediano o grande, especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad. Hasta en un 95% de los casos el infiltrado lo constituyen linfocitos T CD4+ maduros (memoria), mientras que el 5% restante muestran un fenotipo de tipo CD8. Las células neoplásicas suelen constituir una minoría del infiltrado celular en fases iniciales de la enfermedad (estadios pre-micóticos), en la que predominan las células T colaboradoras 1 (Th, por sus siglas en inglés). La progresión de la enfermedad supone no solo un aumento en el número de células neoplásicas sino también una transformación linfocitaria a linfocitos Th2.

Desde el punto de vista histológico, la MF se caracteriza por una proliferación de linfocitos atípicos conocidos como linfocitos cerebriformes, que muestran un marcado tropismo por la epidermis. Entre los hallazgos histológicos más distintivos se encuentran los llamados nidos de Darier (anteriormente denominados microabscesos de Pautrier), que son acumulaciones de linfocitos dentro de la epidermis y que tienden a estar ausentes en las primeras etapas de la MF. La clásica imagen histológica de estas formas pre-micóticas suele ser la de un infiltrado parcheado o de tipo liquenoide (en banda) junto a una dermis expandida y ligeramente fibrótica. La epidermis puede ser acantósica, atrófica o normal, y el epidermotropismo y atipia linfocitaria que suele predominar en estas fases es escaso. La presencia de linfocitos salpicados o alineados en la unión dermo-epidérmica, así como el incremento en el tamaño linfocitario intraepidérmico con respecto a los de la dermis papilar, suelen ser hallazgos sugestivos, aunque inespecíficos de estas fases iniciales.

El diagnóstico de la MF en estadios iniciales es uno de los mayores retos de la dermatología clínica y la dermatopatología considerándose crucial para permitir un manejo adecuado y oportuno, así como evitar tratamientos potencialmente perjudiciales que podrían empeorar las lesiones cutáneas y favorecer la progresión de la enfermedad. Las características clínicas e histológicas pueden ser inespecíficas o meramente sugestivas, por ello se requiere un cierto conocimiento sobre la ontogenia de los linfocitos siendo necesaria en ocasiones la utilización de técnicas específicas para demostrar entre otros: fenotipos celulares, clonalidades, características citogenéticas e incluso la presencia de material genético viral.

A lo largo de los años se han propuesto una infinidad de sistemas de clasificación y listas de verificación de criterios, sin embargo, hoy persiste la falta de un consenso internacional reflejando la complejidad inherente a la enfermedad y la necesidad continua de investigación y discusión en la comunidad médica especializada.

Algunos de los sistemas propuestos se basan en la asignación de puntos en función de la presencia o no de determinadas características histológicas: criterios mayores (densidad del infiltrado linfocitario, naturaleza/extensión del epidermotropismo y atipia linfocitaria) y criterios menores (atipia linfocitaria intraepidérmica, ausencia de rasgos inflamatorios y fibroplasia dérmica).

Aunque durante algún tiempo se ha considerado el análisis genético molecular del gen receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés, T-Cell Receptor), como una de las pruebas complementarias de mayor utilidad y que pone de manifiesto la naturaleza neoplásica del infiltrado, solo es positiva en un 50% de los casos, siendo más frecuentes en estadios de placa y tumor.

Técnicas más modernas como la secuenciación de alto rendimiento (por sus siglas en inglés HTS, High-Throughput Sequencing) del TCR han demostrado más sensibilidad y especificidad que la reacción en cadena de la polimerasa (por sus siglas en inglés PCR, Polymerase Chain Reaction) convencional del TCR γ a la hora de diferenciar procesos linfoproliferativos de dermatosis inflamatorias (DI). En pacientes que cursaban con nuevas lesiones cutáneas la HTS fue capaz de detectar la propagación hematógena de un pequeño número de células T malignas aun cuando no presentaban alteraciones en la citometría de flujo.

Otros autores defienden la integración de características clínicas, así como una serie de pruebas de laboratorio concomitantes. Gana importancia la utilización de técnicas complementarias como la inmunohistoquímica (discordancia dermo/epidérmica del

infiltrado linfocitario CD2, CD3, CD5, CD7, pérdida de expresión linfocitaria <10% que expresen CD7 con respecto al total, < 50% que expresen CD2, CD3 y/o CD5).

Se estudia la pérdida de 5-hidroximetilcitosina (5-hmC) en las células T neoplásicas de la MF, considerándose un posible biomarcador epigenético, así como los diferentes niveles de expresión inmunohistoquímica de las moléculas de adhesión celular (α E β 7 integrinas, E-cadherina) consideradas como esenciales en la migración de linfocitos tanto en las enfermedades neoplásicas como en las inflamatorias de la piel.

Entre los hallazgos más novedosos destaca el descubrimiento del factor de caja del grupo de alta movilidad asociado a la selección de timocitos (por sus siglas en inglés, TOX, Thymocyte selection-associated high mobility group box protein) considerado como un regulador crítico del desarrollo temprano de las células T.

Según algunos autores la expresión positiva de TOX favorece el diagnóstico de MF pudiendo además estar en relación con la progresión de la enfermedad ya que ésta es mayor en fases más avanzadas (lesiones de tipo placa). Otros, sin embargo, concluyen que la expresión de TOX no es específica del tumor, no se limita exclusivamente a MF con fenotipos CD4+ CD8- y resulta insuficiente como único criterio para el diagnóstico, resaltando la importancia de la combinación con criterios histológicos y clínicos.

Hasta el momento, y a pesar de los numerosos criterios histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares descritos para el diagnóstico de la MF en estadios iniciales, en muchas ocasiones, éste se hará tras una meticulosa correlación clínico-patológica. La variabilidad inter e intraobservador tanto clínicamente como histológicamente puede ser muy elevada incluso entre profesionales muy experimentados y por tanto dificultar el diagnóstico.

Según las directrices actuales, la evaluación inmunohistoquímica convencional manual visual de CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 y TOX es muy subjetiva, tediosa, consume mucho tiempo y carece de reproducibilidad, considerándose aun así imprescindible para el diagnóstico de la MF. Además, no existe un sistema universal que permita determinar una positividad concreta y/o establezca puntos de corte (baremos) que nos ayuden a discriminar entre entidades histológicamente similares como algunas DI y MF.

Por ello, mediante el presente estudio se pretende reevaluar los criterios diagnósticos (inmunohistopatológicos) de cada uno de los pacientes seleccionados mediante sistemas de escaneado y análisis digital de las muestras (Scan Scope y Aperio Leica

Image Analysis Workstation), que ofrecen análisis automatizados y algoritmos a partir de los cuales se obtiene una evaluación del caso más precisa, rápida y objetiva con altos índices de reproducibilidad. Con ellos, seremos capaces de alcanzar un diagnóstico más preciso, reducir el tiempo hasta el diagnóstico e iniciar un tratamiento más eficiente.

HIPOTESIS:

Los sistemas de escaneo digital y análisis de las muestras inmunoteñidas mediante el algoritmo correspondiente, así como la combinación con criterios histopatológicos, permiten una evaluación del caso más precisa, rápida y objetiva con altos índices de reproducibilidad.

OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Determinar de una forma cuantitativa, objetiva y reproducible la expresión de marcadores inmunohistoquímicos (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 y TOX) a través de los sistemas de escaneo digital y análisis de las muestras en pacientes con diagnóstico inicial de DI que posteriormente fueron MF y aquellos con diagnóstico final de DI. Con ello seremos capaces de establecer unos baremos y puntos de corte que nos permitan discriminar de una forma sencilla y económica ambas entidades. Además, se logrará reducir el tiempo hasta el diagnóstico y por tanto iniciar un tratamiento más eficiente.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la capacidad diagnóstica o discriminante del aumento del cociente CD4/CD3/CD8 y el diagnóstico de MF temprana.
- Determinar el grado de correlación existente entre la pérdida o ganancia de expresión de un marcador inmunohistoquímico concreto y el diagnóstico de MF.
- Describir, determinar y cuantificar las diferencias existentes entre la expresión de marcadores inmunohistoquímicos en pacientes diagnosticados de MF y aquellos diagnosticados de DI.
- Determinar la utilidad de combinar diferentes marcadores inmunohistoquímicos (CD2, CD3, CD5, CD7 y TOX) para establecer un diagnóstico de MF temprana.

-
- Determinar la utilidad de combinar los marcadores inmunohistoquímicos con las diferentes características histopatológicas para establecer un diagnóstico de MF temprana.
 - Determinar si existe algún marcador inmunohistoquímico concreto que permita predecir el diagnóstico de MF sobre todo en aquellos pacientes que en un principio fueron diagnosticados de DI.
 - Describir la posible mejora en el diagnóstico actual de pacientes con MF tras la utilización de sistemas digitales de escaneado y análisis muestral “ Scan-Scope / Aperio Leica Image Analysis Workstation” que proponemos.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio observacional descriptivo longitudinal retrospectivo basado en la reevaluación y comparación de criterios diagnósticos (histológicos e inmunohistoquímicos) de pacientes con sospecha clínica de MF creándose 2 grupos: pacientes cuyo diagnóstico a pesar de requerir numerosas biopsias finalmente fue de MF (Grupo MF) y pacientes que aun siendo sospechosos clínicamente su diagnóstico siempre ha sido de DI (Grupo control).

El Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Severo Ochoa (anexo) aprobó el protocolo del estudio. El diseño del estudio se adaptó a los protocolos escritos en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica.

POBLACIÓN MUESTRAL Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se seleccionaron un total 62 pacientes y 135 biopsias con edades comprendidas entre 21 y 90 años, con sospecha clínica inicial de MF y al menos una biopsia (tipo punch) realizada sobre la lesión, en el servicio de dermatología del Hospital Universitario Severo Ochoa durante los años 2000 al 2022. De los 62 pacientes descritos, 30 de ellos han sido diagnosticados, algunos tras numerosas biopsias de MF (Grupo MF) y 32 de DI. Se obtienen los listados retrospectivos del sistema de información del servicio de Anatomía Patológica siguiendo los procedimientos establecidos en la ley actual de Investigación Orgánica Biomédica de 4 de julio de 2007, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con sospecha clínica de MF, seguimiento del paciente en las consultas de Dermatología del hospital Universitario Severo Ochoa, pacientes sometidos al menos a una biopsia tipo “punch”, material fijado, procesado, teñido y diagnosticado en el mismo servicio, pacientes que a pesar de tener biopsias previas de DI son diagnosticados finalmente de MF o de DI (grupo control), estadios clínicos tempranos (lesiones tipo parche o placa), bloque de parafina en buenas condiciones con material suficiente para la realización de nuevos cortes en el microtomo y la disponibilidad de una concentración del anticuerpo óptima para la valoración muestral.

En cuanto a los criterios de exclusión en ambos grupos fueron: pacientes sin sospecha clínica de MF, seguimiento del paciente en consultas no pertenecientes al servicio de Dermatología del hospital Universitario Severo Ochoa, pacientes con sospecha clínica de MF sin biopsia posterior, material fijado, procesado, teñido y diagnosticado en otro centro, pacientes con sospecha clínica de MF y diagnóstico final de sospecha de MF, estadios avanzados (tumor), bloques de parafina en malas condiciones o deteriorado por el paso de los años, material insuficiente para la realización de nuevos cortes, defectos en el corte con el microtomo, defectos en la fijación, procesado o tinción de H-E de la muestra defectos en la tinción con los anticuerpos específicos y errores en el escaneado o digitalización de la muestra.

En los sujetos, que fueron seleccionados según los criterios anteriores, se realizó la medición de las siguientes variables:

Grupo MF y Grupo DI (grupo control)

❖ *Variabes clínicas:*

- Sexo
- Edad
- Localización
- Estadio clínico (parche o placa)

❖ *Histopatológicas*

- Capa córnea:
 - ❖ Normal
 - ❖ Hiperqueratosis ortoqueratósica / paraqueratósica
 - Capa epidérmica:
 - ❖ Normal
 - ❖ Atrófica
 - ❖ Acantósica regular / acantósica irregular

-
- ❖ Alteración vacuolar de la capa basal
 - ❖ Espongiosis
 - Capa dérmica:
 - ❖ Expansión dérmica
 - ❖ Tipo de infiltrado inflamatorio ((perivascular superficial, superficial y profundo, liquenoide, intersticial o hipodérmico).
 - Otros:
 - ❖ Epidermotropismo desproporcionado (abundantes linfocitos en áreas de espongiosis)
 - ❖ Epidermotropismo basal (linfocitos alineados en la unión dermo-epidérmica)
 - ❖ Colecciones intraepidérmicas (nidios de Darier)
 - ❖ Extravasación hemática
 - ❖ Incontinencia pigmentaria
 - ❖ Atipia linfocitaria
 - ❖ Halo linfocitario perinuclear
 - ❖ Foliculotropismo
 - ❖ Células gigantes multinucleadas
 - ❖ Eosinófilos
 - ❖ **Imunohistoquímicas**
 - CD2
 - CD3
 - CD4
 - CD5
 - CD7
 - CD8
 - TOX

RESULTADOS:

- Aquellos pacientes con biopsias en las que el infiltrado inflamatorio resulta al menos sospechoso, se re-biopsian con mayor rapidez que aquellos en los que a pesar de la sospecha clínica de MF, el infiltrado resulta ser histológicamente más anodino.
- Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,035$) entre las características alteración vacuolar basal y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,19) nos indica una fuerza de asociación débil.

-
- Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,017$) entre las características de la expansión dérmica papilar/fibrosis y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,22) nos indica una fuerza de asociación moderada.
 - Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre las características liquenoides y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,32) nos indica una fuerza de asociación moderada.
 - Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,030$) entre las características intersticiales y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,19) nos indica una fuerza de asociación débil.
 - Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre las características del epidermotropismo basal y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,57) nos indica una fuerza de asociación fuerte.
 - Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,009$) entre las características de las colecciones intraepidérmicas y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,24) nos indica una fuerza de asociación débil.
 - Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre las características de la atipia linfocitaria y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,44) nos indica una fuerza de asociación moderada.
 - Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre las características del halo perilinfocitario y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,42) nos indica una fuerza de asociación moderada.
 - Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,009$) entre las características de las células eosinófilas y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,23) nos indica una fuerza de asociación moderada.
 - Las diferencias en la concentración de medias fueron estadísticamente significativas en los grupos de pacientes con diagnóstico final negativo (control/DI) y aquellos con diagnóstico final de MF para los marcadores inmunohistoquímicos CD2, CD3, CD4 y CD5 con unas ($p=0,001$), ($p=0,000$),

($p=0,000$), ($p=0,000$) respectivamente. El resto no mostró diferencias significativas ($p > 0,05$)

- Se observa un incremento de todas las ratios (CD2/CD8, CD3/CD8, CD4/CD8, CD5/CD8) en pacientes con MF con respecto al grupo control/DI, salvo para la ratio CD7/CD8 en la que se encuentra invertida.
- El incremento de las ratios CD3-CD8 y CD5-CD8, son útiles en el diagnóstico de MF en estadios tempranos, presentando diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control (pacientes con diagnóstico final de DI)
- La ratio CD7-CD8 muestra una relación invertida, siendo más alta en pacientes con diagnóstico final de DI y muestra diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de pacientes con diagnóstico final de MF.
- Niveles elevados de expresión del anticuerpo anti-TOX son útiles en el diagnóstico de MF en estadios tempranos, mostrando diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control.
- Se realiza un análisis de la curva ROC teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final de micosis fungoide (negativo y positivo) y los diferentes marcadores inmunohistoquímicos obteniendo rendimientos diagnósticos adecuados-casi perfectos excepto para la variable CD7/CD8 que no fue adecuado
- La obtención de una ratio CD3+/CD8 elevada en presencia o no de una elevada expresión del anticuerpo anti-TOX, aumenta las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo para MF.
- La obtención de una ratio CD7/CD8 elevada disminuye las probabilidades de obtener un diagnóstico positivo para MF. El resto de las variables no muestran influencia.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Primary cutaneous lymphomas (PCL) constitute a diverse group of neoplasms that affect the immune system. They are characterized by the proliferation of T cells, natural killer (NK) cells, or B cells and exhibit a specific affinity for the skin, with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. The classification of PCL has undergone changes over time as understanding of molecular biology and pathogenesis of these disorders has deepened.

Mycosis fungoides (MF) is recognized as a clinically and pathologically distinct entity within PCL. This condition is characterized by the presence of a T lymphocyte helper infiltrate of small to medio-sized cells in the epidermis. However, in cytotoxic variants, neoplastic cellularity can be medio to large, especially in advanced stages. In up to 95% of cases, the infiltrate consists of mature CD4+ T lymphocytes (memory), while the remaining 5% exhibit a CD8 phenotype. Neoplastic cells usually constitute a minority of the cellular infiltrate in the early stages of the disease (pre-mycotic stages), where CD4+ helper T cells predominate. Disease progression involves not only an increase in the number of neoplastic cells but also a transformation to Th2 lymphocytes.

From a histological perspective, MF is characterized by a proliferation of atypical lymphocytes known as cerebriform lymphocytes, showing a marked tropism for the epidermis. Among the most distinctive histological findings are the so-called Darier nests (formerly called Pautrier microabscesses), which are accumulations of lymphocytes within the epidermis and tend to be absent in the early stages of MF. The classic histological image of these pre-mycotic forms is often that of a patchy or lichenoid (band-like) infiltrate alongside an expanded and slightly fibrotic dermis. The epidermis may be acanthotic, atrophic, or normal, and the epidermotropism and lymphocytic atypia that typically predominate in these phases are scarce. The presence of scattered or aligned lymphocytes at the dermo-epidermal junction, along with an increase in the intraepidermal lymphocyte size compared to those in the papillary dermis, are suggestive but nonspecific findings in these early stages.

Diagnosing MF in the early stages is one of the major challenges in clinical dermatology and dermatopathology, considered crucial to enable proper and timely management, as well as to avoid potentially harmful treatments that could worsen cutaneous lesions and promote disease progression. Clinical and histological characteristics can be nonspecific or merely suggestive, necessitating knowledge of lymphocyte ontogeny and the occasional use of specific techniques to demonstrate, among other things, cellular phenotypes, clonalities, cytogenetic characteristics, and even the presence of viral genetic material.

Over the years, numerous classification systems and criteria checklists have been proposed. However, to this day, there is a lack of international consensus, reflecting the inherent complexity of the disease and the ongoing need for research and discussion within the specialized medical community.

Some of the proposed systems are based on assigning points based on the presence or absence of certain histological characteristics: major criteria (density of lymphocytic infiltrate, nature/extent of epidermotropism, and lymphocytic atypia) and minor criteria (intraepidermal lymphocytic atypia, absence of inflammatory features, and dermal fibroplasia).

While molecular genetic analysis of the TAR gene has been considered one of the most useful complementary tests, highlighting the neoplastic nature of the infiltrate, it is positive in only 50% of cases, being more frequent in plaque and tumor stages.

Modern techniques such as high-throughput TAR sequencing (HTS) have demonstrated higher sensitivity and specificity than conventional TAR γ PCR in differentiating lymphoproliferative processes from inflammatory dermatoses (ID). In patients with new cutaneous lesions, HTS was able to detect hematogenous spread of a small number of malignant T cells even when there were no alterations in flow cytometry.

Other authors advocate for the integration of clinical characteristics, along with a series of concomitant laboratory tests. The use of complementary techniques such as immunohistochemistry gains importance (dermo/epidermal discordance of CD2, CD3, CD5, CD7 lymphocytic infiltrate, loss of <10% lymphocytic expression expressing CD7 compared to the total, <50% expressing CD2, CD3, and/or CD5).

The loss of 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC) in neoplastic T cells of MF is being studied, considered a possible epigenetic biomarker, as well as different levels of immunohistochemical expression of cell adhesion molecules (α E β 7 integrins, E-cadherin) considered essential in lymphocyte migration in both neoplastic and inflammatory skin diseases.

One of the most novel findings is the discovery of the Thymocyte Selection-Associated High Mobility Group Box protein (TOX), considered a critical regulator of early T-cell development. According to some authors, positive TOX expression supports the diagnosis of MF and may also be related to disease progression, which is higher in more advanced stages (plaque-type lesions). However, others conclude that TOX expression is not specific to the tumor, not limited exclusively to MF with CD4⁺ CD8⁻ phenotypes, and is insufficient as the sole criterion for diagnosis, emphasizing the importance of combination with histological and clinical criteria.

Despite numerous histopathological, immunohistochemical, and molecular criteria described for the diagnosis of MF in early stages, it is often made after meticulous clinical-pathological correlation. Inter- and intra-observer variability, both clinically and histologically, can be very high, even among highly experienced professionals, thus complicating the diagnosis.

According to current guidelines, conventional manual visual immunohistochemical evaluation of CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, and TOX is highly subjective, tedious, time-consuming, and lacks reproducibility, still considered essential for the diagnosis of MF. Additionally, there is no universal system to determine specific positivity and/or establish cutoff points that help discriminate between histologically similar entities such as some Inflammatory Dermatose (ID) and MF.

Therefore, through this study, the aim is to reevaluate the diagnostic criteria (immunohistopathological) of each selected patient using scanning and digital analysis systems of samples (Scan Scope and Aperio Leica Image Analysis Workstation). These systems provide automated analysis and algorithms, leading to a more precise, rapid, and objective case assessment with high reproducibility rates. With them, we will be able to achieve a more accurate diagnosis, reduce the time to diagnosis, and initiate a more efficient treatment.

HYPOTHESIS:

Digital scanning and analysis systems of immunostained samples using the corresponding algorithm, combined with histopathological criteria, allow for a more precise, rapid, and objective case evaluation with high reproducibility rates.

OBJECTIVES:

Main Objective:

Quantitatively, objectively, and reproducibly determine the expression of immunohistochemical markers (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, and TOX) through digital scanning and analysis systems of samples in patients initially diagnosed with DI who later developed MF and those with a final diagnosis of DI. This will help establish benchmarks and cutoff points for a simple and cost-

effective discrimination between both entities. Additionally, it will reduce the time to diagnosis and thus initiate a more efficient treatment.

Secondary Objectives:

- Evaluate the diagnostic or discriminatory capacity of the increased CD4/CD3/CD8 ratio and the diagnosis of early MF.
- Determine the degree of correlation between the loss or gain of expression of a specific immunohistochemical marker and the diagnosis of MF.
- Describe, determine, and quantify the existing differences in the expression of immunohistochemical markers in patients diagnosed with MF and those diagnosed with DL.
- Determine the utility of combining different immunohistochemical markers (CD2, CD3, CD5, CD7, and TOX) to establish an early MF diagnosis.
- Determine the utility of combining immunohistochemical markers with different histopathological characteristics to establish an early MF diagnosis.
- Determine if there is a specific immunohistochemical marker that allows predicting the diagnosis of MF, especially in those patients initially diagnosed with DL.
- Describe the potential improvement in the current diagnosis of MF patients after the use of digital scanning and sample analysis systems "Scan-Scope/Aperio Leica Image Analysis Workstation" that we propose.

STUDY DESIGN:

This is a longitudinal retrospective descriptive observational study based on the reevaluation and comparison of diagnostic criteria (histological and immunohistochemical) in patients with clinical suspicion of MF. Two groups were

created: patients whose diagnosis, despite requiring numerous biopsies, ultimately turned out to be MF (MF Group) and patients whose diagnosis, despite clinical suspicion, has always been DI (Control Group). The Drug Research Ethics Committee of the Severo Ochoa University Hospital (annex) approved the study protocol. The study design adhered to the protocols outlined in the Declaration of Helsinki for biomedical research.

SAMPLE POPULATION AND SELECTION CRITERIA:

A total of 62 patients and 135 biopsies were selected, with ages ranging from 21 to 90 years, with an initial clinical suspicion of mycosis fungoides and at least one punch biopsy performed on the lesion. These patients were treated at the Dermatology Department of Severo Ochoa University Hospital during the years 2000 to 2022. Out of the described 62 patients, 30 have been diagnosed, some after numerous MF biopsies (MF Group), and 32 with DI. Retrospective lists were obtained from the Pathology Department's information system following the procedures established in the current Biomedical Organic Research Law of July 4, 2007, and Royal Decree 1716/2011 of November 18.

Inclusion criteria were as follows: patients with clinical suspicion of MF, patient follow-up in the Dermatology clinics of Severo Ochoa University Hospital, patients subjected to at least one punch biopsy, material fixed, processed, stained, and diagnosed in the same department, patients who, despite having previous DI biopsies, are ultimately diagnosed with either MF or DI (in the control group), early clinical stages (patch or plaque lesions), paraffin block in good condition with sufficient material for new cuts on the microtome, and availability of an optimal antibody concentration for sample assessment.

As for exclusion criteria in both groups: patients without clinical suspicion of MF, patient follow-up in clinics outside the Dermatology department of Severo Ochoa University Hospital, patients with clinical suspicion of MF without subsequent biopsy, material fixed, processed, stained, and diagnosed in another center, patients with clinical suspicion of MF and a final diagnosis of suspected MF, advanced stages (tumor), paraffin blocks in poor condition or deteriorated over the years, insufficient material for new cuts, defects in the microtome cutting, defects in fixation, processing, or H-E

staining of the sample, defects in staining with specific antibodies, and errors in scanning or digitizing the sample.

For subjects selected based on the above criteria, the measurement of the following variables was performed:

MF Group and DI Group (control group)

❖ **Clinical Variables:**

- ❖ Gender
- ❖ Age
- ❖ Location
- ❖ Clinical stage (patch or plaque)

❖ **Histopathological Variables:**

❖ Stratum corneum:

- Normal
- Orthokeratotic / parakeratotic hyperkeratosis

❖ Epidermal layer:

- Normal
- Atrophic
- Regular acanthosis / irregular acanthosis
- Vacuolar alteration of the basal layer
- Spongiosis

❖ Dermis layer:

- Dermal expansion
- Type of inflammatory infiltrate (superficial perivascular, superficial and deep, lichenoid, interstitial, or hypodermic)

❖ Others:

- Disproportionate epidermotropism (abundant lymphocytes in areas of spongiosis)

-
- Basal epidermotropism (lymphocytes aligned at the dermo-epidermal junction)
 - Intraepidermal collections (Darier's nests)
 - Hemorrhagic extravasation
 - Pigmentary incontinence
 - Lymphocytic atypia
 - Perinuclear lymphocytic halo
 - Folliculotropism
 - Multinucleated giant cells
 - Eosinophils

❖ **Immunohistochemical Variables:**

- ❖ CD2
- ❖ CD3
- ❖ CD4
- ❖ CD5
- ❖ CD7
- ❖ CD8
- ❖ TOX

RESULTS:

- Patients with biopsies in which the inflammatory infiltrate is at least suspicious are re-biopsied more quickly than those in whom, despite clinical suspicion of MF, the infiltrate turns out to be histologically more benign.
- There are statistically significant differences ($p=0.035$) between the characteristics of basal vacuolar alteration and the positive and negative final diagnosis groups. The Cramer's V (0.19) indicates a débil association strength.
- There are statistically significant differences ($p=0.017$) between the characteristics of papillary dermal expansion/fibrosis and the positive and negative final diagnosis groups. The Cramer's V (0.22) indicates a moderate association strength.
- There are statistically significant differences ($p=0.000$) between lichenoid characteristics and the positive and negative final diagnosis groups. The Cramer's V (0.32) indicates a moderate association strength.

-
- There are statistically significant differences ($p=0.030$) between interstitial characteristics and the positive and negative final diagnosis groups. The Cramer's V (0.19) indicates a débil association strength.
 - There are statistically significant differences ($p=0.000$) between the characteristics of basal epidermotropism and the positive and negative final diagnosis groups. The Cramer's V (0.57) indicates a fuerte association strength.
 - There are statistically significant differences ($p=0.009$) between the characteristics of intraepidermal collections and the groups with a positive final diagnosis and a negative final diagnosis. The Cramer's V (0.24) indicates a débil association.
 - Statistically significant differences ($p=0.000$) exist between the characteristics of lymphocytic atypia and the groups with a positive final diagnosis and a negative final diagnosis. The Cramer's V (0.44) indicates a moderate association.
 - Statistically significant differences ($p=0.000$) exist between the characteristics of perilymphocytic halo and the groups with a positive final diagnosis and a negative final diagnosis. The Cramer's V (0.42) indicates a moderate association.
 - Statistically significant differences ($p=0.009$) exist between the characteristics of eosinophilic cells and the groups with a positive final diagnosis and a negative final diagnosis. The Cramer's V (0.23) indicates a moderate association.
 - Differences in mean concentrations were statistically significant in groups of patients with a negative final diagnosis (control/DI) and those with a final diagnosis of MF for immunohistochemical markers CD2, CD3, CD4, and CD5 with p-values of (0.001), (0.000), (0.000), (0.000) respectively. The rest showed no significant differences ($p > 0.05$).
 - An increase in all ratios (CD2/CD8, CD3/CD8, CD4/CD8, CD5/CD8) is observed in patients with MF compared to the control/DI group, except for the CD7/CD8 ratio, which is inverted.
 - The increase in CD3-CD8 and CD5-CD8 ratios is useful in the diagnosis of mycosis fungoides in early stages, showing statistically significant differences compared to the control group (patients with a final diagnosis of inflammatory dermatoses).
 - The CD7-CD8 ratio shows a reversed relationship, being higher in patients with a final diagnosis of inflammatory dermatosis, and shows statistically significant differences compared to the group of patients with a final diagnosis of mycosis fungoides.

-
- Elevated levels of anti-TOX antibody expression are useful in the diagnosis of mycosis fungoides in early stages, showing statistically significant differences compared to the control group.
 - A ROC curve analysis is performed considering the final diagnosis of mycosis fungoides (negative and positive) as the reference variable and different immunohistochemical markers, obtaining diagnostic performances ranging from adequate to almost perfect, except for the CD7/CD8 variable, which was not suitable.
 - Obtaining a high CD3+/CD8 ratio, with or without a high expression of anti-TOX antibody, increases the likelihood of obtaining a positive final diagnosis for mycosis fungoides.
 - Obtaining a high CD7/CD8 ratio decreases the likelihood of obtaining a positive diagnosis for mycosis fungoides. The rest of the variables show no influence.

7 INTRODUCCIÓN

7.1 Actualización y clasificación de los linfomas cutáneos primarios

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) se definen como un grupo heterogéneo de neoplasias del sistema inmunitario, con características clínicas, histopatológicas y pronósticas distintas a las de los linfomas extraganglionares que afectan a la piel de forma secundaria. Se caracterizan por una proliferación de células T, células NK (Natural-Killer) o bien células B, y muestran un tropismo particular por la piel, sin evidencia de enfermedad extra cutánea en el momento del diagnóstico (1).

El diagnóstico y su clasificación siguen siendo un reto para la dermatopatología, resultando imprescindible un consenso actualizado que haga referencia a la terminología y definiciones tanto en el ámbito clínico como en el anatomopatológico.

La clasificación de los LCP ha evolucionado con el tiempo a medida que se ha ido adquiriendo una mayor comprensión de la biología molecular y la patogénesis de estos trastornos. Hasta hace poco, no se distinguía entre LCP y secundarios y las clasificaciones atendían a una combinación de criterios clínicos e histológicos, por lo que contenía entidades de enfermedad bien definidas en lugar de subgrupos histológicos. Además, se incluían una serie de entidades provisionales (que suponían menos de un 5 % de todos los LCP), con determinados rasgos histológicos característicos que aún no estaban bien definidos clínicamente.

Se han descrito translocaciones, expresión de oncogenes, secuencias virales y receptores de adhesión específicos de determinados LCP, lo que sugiere un comportamiento clínico y biológico distinto de otros linfomas y por tanto han de ser clasificados de forma independiente.

Desde que se hizo pública la primera clasificación de linfomas por parte de la Organización Europeo-Americana para la Investigación y el Tratamiento del cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés, European Organisation for Research and Treatment of Cancer), en 1997 (2) hasta la actual revisión en 2022, en consenso con la Organización Mundial de la Salud (OMS)(3), se han sucedido numerosas modificaciones.

La EORTC comenzó a clasificar los LCP a partir de una combinación de criterios clínicos, histológicos e inmunofenotípicos. Se describieron dos grandes grupos de linfomas primarios: Linfoma Cutáneo de Células T (LCCT) y el Linfoma Cutáneo de Células B (LCCB). Además se agruparon las diferentes entidades en función de su

comportamiento clínico en tres categorías diferentes (indolente, intermedio y agresivo) y una provisional (2,4) (ver tabla 1).

LCCT	LCCB
<p>Curso indolente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Micosis Fungoide - Variantes de Micosis Fungoide <ul style="list-style-type: none"> a. Micosis Fungoide reticular b. Reticulosis pagetoide c. Mucinosiis folicular - LCCT, Célula grande, CD30+ (Inmunoblástico, Anaplásico, Pleomórfico) - Papulosis linfomatoide 	<p>Curso indolente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma foliculocéntrico - Inmunocitoma <p>Curso intermedio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma B de célula grande de la pierna
<p>Curso agresivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCCT, Célula grande, CD30- (Inmunoblástico, Pleomórfico) 	
<p>Provisional:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de la piel laxa granulomatosa - LCCT pleomórfico de células pequeñas/medianas - LCCT CD8+ - LCCT subcutáneo paniculitis-like 	<p>Provisional:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCCB intravascular - Linfoma B de la zona marginal - Plasmocitoma

Tabla 1. Clasificación realizada por la Organización Europeo-Americana para la Investigación y el Tratamiento del cáncer (EORTC), 1997.

Esta clasificación sólo incluye LCP, definidos como linfomas no Hodgkin que se presentan en la piel, sin evidencia de enfermedad extra cutánea en el momento del diagnóstico y en los primeros 6 meses tras el diagnóstico siguiendo los procedimientos de estadificación adecuados.

Dicha clasificación fue objeto durante algunos años de innumerables críticas generando cierto debate entre aquellos dermatopatólogos y hematopatólogos que por el contrario apoyaban la clasificación propuesta por la OMS en 1999 (5).

La idea fundamental de la asociación europea de hematopatólogos y hematólogos era la de extender los principios que definían las clasificaciones iniciales linfoides a las neoplasias mieloides, histiocíticas y mastocitarias para así definir entidades que pudieran ser reconocidas por patólogos y tuviesen cierta relevancia clínica. Esta clasificación se basó en una combinación de características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas. Ver tablas 2, 3 y 4.

Síndromes mieloproliferativos:

- Leucemia mieloide crónica
- Leucemia neutrofílica crónica
- Leucemia crónica eosinófila
- Mielofibrosis crónica idiopática
- Policitemia vera
- Trombocitemia esencial
- Síndromes mieloproliferativos no clasificables

Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos

- Leucemia mielomonocítica crónica
- Leucemia mielógena atípica crónica
- Leucemia mielomonocítica juvenil

Síndromes mielodisplásicos

- Anemia refractaria con/sin sideroblastos en anillo
- Citopenias refractarias con displasia multilínea
- Anemia refractaria con exceso de blastos
- Síndrome 5q-
- Síndrome mielodisplásico no clasificable

Leucemias agudas mieloides

- Leucemias agudas mieloides con traslocaciones citogenéticas recurrentes
- Leucemias agudas mieloides con displasia multilínea
- Leucemia aguda mieloide y síndrome mielodisplásico en relación con el tratamiento

- Leucemia aguda mieloide no clasificable

Tabla 2. Clasificación de neoplasias mieloides propuesta por la OMS (1999).

Neoplasias de células B	Neoplasias de células T/NK
Neoplasias de células precursoras B <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras B 	Neoplasia de células precursoras T <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras T
Neoplasias de células B maduras <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de célula pequeña - Leucemia prolinfocítica - Linfoma linfoplasmocítico - Linfoma de la zona marginal esplénico - Leucemia de células peludas - Plasmocitoma - Linfoma de la zona marginal nodal/extranodal - Linfoma folicular - Linfoma del manto - Linfoma B difuso de célula grande - Linfoma/leucemia de Burkitt 	Neoplasias de células T maduras <ul style="list-style-type: none"> - Leucemia prolinfocítica - Leucemia linfocítica granular - Leucemia de células NK agresivas - Leucemia/linfoma del adulto HTLV-1 + - Linfoma de células T/NK extranodal de tipo nasal - Linfoma de tipo enteropático - Linfoma $\gamma\delta$ hepatoesplénico - Linfoma subcutáneo de tipo paniculitis-like - MF / Síndrome de Sézary - Linfoma anaplásico de células grandes tipo cutáneo primario - Linfoma periférico sin otras especificaciones - Linfoma T angioinmunoblástico - Linfoma anaplásico de células grandes de tipo sistémico primario
	Linfoma de Hodgkin <ul style="list-style-type: none"> - De predominio nodular linfocítico - Linfoma de Hodgkin clásico

	<ul style="list-style-type: none"> a) Esclerosis nodular b) Rico en linfocitos c) Celularidad mixta d) Depleción linfocítica
--	--

Tabla 3. Clasificación de neoplasias linfoides propuesta por la OMS (1999).

Neoplasias de células mastocíticas	Neoplasias de células histiocítico-dendríticas
Mastocitosis cutánea	Neoplasias de células macrofágico-histiocito - Sarcoma histiocítico
Neoplasia de células mastocíticas sistémica	Neoplasias de células dendríticas - Histiocitosis de células de Langerhans - Sarcoma de células de Langerhans - Sarcoma de células dendríticas interdigitante - Sarcoma de células dendríticas folicular - Sarcoma de células dendríticas sin otras especificaciones
Neoplasia de células mastocíticas sistémica asociada a alteraciones hematológicas	
Leucemia / sarcoma de células mastocíticas	

Tabla 4. Clasificación de neoplasias histiocito-dendrítico y de células mastocíticas propuesta por la OMS (1999).

Esta clasificación de la OMS de 1999 estableció la base para futuras revisiones y actualizaciones de la clasificación de los linfomas, y sigue siendo un punto de referencia importante en la práctica clínica y en la investigación sobre el cáncer (6–11).

Fink-Puches R y col.(12) junto a otros evaluaron en el año 2002 la aplicabilidad de los sistemas de clasificación que había hasta el momento (EORTC y la OMS) en una gran cantidad de pacientes con LCP. Se incluyeron 409 pacientes; 74% de ellos con LCCT y el 26% restante con LCCB. Subrayan la importancia de modificar la definición propuesta por la EORTC sobre los LCP en la que se consideraba como requisito la presencia de enfermedad limitada a la piel sin evidencia de enfermedad extra cutánea en el momento del diagnóstico y en los primeros 6 meses tras el diagnóstico siguiendo los procedimientos de estadificación adecuados. Esto no sería aplicable a los pacientes que padecen Micosis Fungoide (MF) clásica con afectación cutánea y de ganglios periféricos, así como tampoco aquellos con Síndrome de Sézary (SS) que por definición presentaban afectación de sangre periférica.

Ahora, se propone como requisito que el estadiaje ha de ser negativo en el momento del diagnóstico ya que los linfomas agresivos que aparecen en la piel tienen la capacidad de metastatizar en un periodo inferior a seis meses y además consideran que el paciente ha de ser tratado inmediatamente tras su debut clínico requiriendo así un diagnóstico rápido.

El estudio comparativo de los datos para las categorías diagnósticas específicas demostró una concordancia casi completa de los resultados con los del estudio EORTC para la gran mayoría de LCCT indolentes.

En términos de supervivencia, se observó que no existían diferencias significativas entre la MF clásica y la mucinosis folicular, a diferencia de lo que se había descrito en el estudio EORTC en donde la MF clásica mostraba una supervivencia estimada a los 5 años del 87% mientras que en la mucinosis folicular era del 70%. Por esta razón no apoyaron la distinción de esta variante de MF como una entidad independiente.

El linfoma cutáneo de células T grandes-CD30- así como el linfoma cutáneo de células T pequeñas/medianas pleomórfico se mencionan en la clasificación de la EORTC como entidades agresivas y provisionales, respectivamente. La OMS, sin embargo, los incluye dentro de la categoría de linfomas de células T periféricos sin otras especificaciones. Las claras diferencias entre los dos grupos halladas en el estudio en cuanto a la presentación clinicopatológica, el pronóstico y el tratamiento apoya el esquema original de la EORTC, que las separa considerándolas entidades diferentes.

Los linfomas cutáneos T citotóxico CD8 epidermotropo y el de células NK/T no figuraban en los esquemas originales ni de la EORTC, ni en los de la OMS.

En el caso de la EORTC, el linfoma T citotóxico CD8, se incluía dentro de la categoría del linfoma cutáneo de células T medianas/pequeñas pleomórfico y el de células NK/T en la categoría del linfoma cutáneo de células T grandes-CD30.

En el caso de la OMS, el linfoma T citotóxico CD8 epidermotropo, se incluía dentro de los linfomas T periféricos no especificados y el linfoma de células NK/T en el grupo de linfoma extranodal de células NK/T de tipo nasal. Aunque todavía no se disponía de datos suficientes para caracterizar completamente estas entidades, los pacientes presentaron características clinicopatológicas e inmunofenotípicas diferentes en el estudio, lo que sugería la posibilidad de clasificación en categorías distintas.

Otro de los problemas que surgían cuando se hacía uso de estas clasificaciones era que muchos LCCB clasificados como foliculocéntricos por parte de la EORTC, eran considerados por la OMS como linfomas B difusos de célula grande. De hecho, en la mayor parte de los linfomas cutáneos, no se observa un patrón folicular, sino más bien un patrón de crecimiento difuso con predominio de centrocitos y centroblastos de tamaño mediano a grande. La importancia radica en que los pacientes diagnosticados de LCCB de tipo foliculocéntrico siguen un curso indolente independientemente de las características histopatológicas y citomorfológicas del infiltrado, y no se justifica una terapia agresiva como se daría en aquellos con un linfoma B difuso de célula grande.

El estudio concluye que la mayoría de los LCCT y LCCB primarios pueden ser clasificados utilizando las entidades listadas en la clasificación de la EORTC. Sin embargo, es posible que sea necesario hacer pequeñas modificaciones a esta clasificación para incluir las entidades recientemente descritas y unificar algunas de las categorías diagnósticas.

En el año 2005 Günter Burg y col (4), publican una actualización de la clasificación de linfomas cutáneos que se basa en la integración de hallazgos clínicos, histopatológicos, inmunofenotípicos y moleculares para una mejor caracterización y clasificación de estas neoplasias.

Entre las novedades aportadas en este artículo se encuentra una mejor definición y clasificación de los LCCB y LCCT, basada en características clínicas, histopatológicas, inmunofenotípicas y moleculares.

La inclusión de nuevos subtipos de linfomas cutáneos, como el linfoma cutáneo primario de células T tipo CD30+ y el linfoma cutáneo primario de células B tipo Zona Marginal.

También se hace hincapié en la descripción de alteraciones moleculares específicas que se asocian a algunos subtipos de linfomas cutáneos, como las translocaciones t(2;5)(p23;q35) y t(1;14)(p34;q11) en el linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario. Así como la identificación de nuevos biomarcadores inmunohistoquímicos y moleculares que pueden ser útiles en la clasificación y diagnóstico de los linfomas cutáneos.

En 2008, la OMS, basándose en la Clasificación Europea-Americana revisada de las neoplasias linfoides [del inglés, Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL)] realizó nuevas actualizaciones (13).

La principal novedad de la clasificación de 2008 fue la inclusión de varios subtipos de linfomas con base en nuevos conocimientos sobre la biología y patogénesis de estas enfermedades. Se agregaron subtipos de linfoma B y T, y se redefinieron otros subtipos previamente conocidos. La clasificación también incluyó nuevas entidades de linfoma que antes no se habían descrito.

Se agregó una nueva entidad de linfoma T; linfoma cutáneo primario T periférico subtipos raros (gamma/delta, CD4+ de células pequeña/mediana o CD8+ agresivo), que antes se consideraba parte del linfoma angioinmunoblástico.

Además, se agregó un nuevo subtipo de linfoma B: el linfoma folicular con transformación difusa, que se caracterizaba por una transformación agresiva del linfoma folicular previo. Se describió un nuevo subtipo de linfoma T (linfoma anaplásico de células grandes sistémico ALK+/-), que se caracterizaba por la presencia de células anaplásicas grandes que expresan el antígeno CD30. Se redefinió el subtipo de linfoma de células T/NK del adulto, el cual se dividió en dos subtipos separados: el linfoma T/NK de tipo nasal extranodal y la leucemia/linfoma de células T/NK de adulto.

También se agregó una nueva entidad (el linfoma de células T de tipo intestinal), caracterizado por células T granulares en el intestino delgado y se eliminaron los subtipos de linfoma B asociados a la mucosa del tejido linfoide [del inglés, Malignant Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT)] redefiniéndose como linfomas de células B de zona marginal.

En general, la clasificación de los linfomas de la OMS de 2008 representó una actualización importante en la comprensión de las enfermedades linfoides y proporcionó una base sólida para la identificación y clasificación precisa de los linfomas en la práctica clínica.

En 2017, y septiembre de 2018 la OMS vuelve a publicar nuevas actualizaciones sobre la clasificación de los linfomas (14,15,16).

Se sustituye la nomenclatura de algunos linfomas como por ejemplo del linfoma folicular in situ a neoplasia folicular in situ o del linfoma del manto in situ a neoplasia del manto in situ. Se modifica el término "linfoma cutáneo de células T pequeñas/medianas CD4+" por "trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas/medianas CD4+" dado su comportamiento clínico indolente y su incierto potencial maligno.

Además gracias a criterios genéticos, morfológicos, clínicos e inmunofenotípicos se ha logrado incluir nuevas entidades provisionales. Con respecto a los de célula B, destacan: el linfoma B difuso de célula grande con reordenamiento de IRF4, la úlcera mucocutánea positiva para el virus de Epstein-Barr (VEB+), y el linfoma B de alto grado con MYC y BCL-2 y /o BCL6 traslocado. Con respecto a los linfomas T, destacan como nuevas entidades: el trastorno linfoproliferativo indolente de célula T del tracto gastrointestinal, linfoma T cutáneo primario acral CD8+, linfoma anaplásico de célula grande asociado a implantes mamarios y el linfoma de células T nodal de fenotipo T folicular Helper.

Se ha añadido una nueva sección sobre las formas cutáneas de la enfermedad crónica asociada al VEB y se han realizado también modificaciones con respecto a la papulosis linfomatoide, aumentando el espectro de tipos histológicos y genéticos

La clasificación también incluyó la incorporación de información genómica y molecular para una mejor comprensión de la patogénesis de los linfomas y para ayudar en la estratificación del riesgo y la selección de tratamientos.

Cabe destacar que, salvo algunas excepciones, las características citomorfológicas de las células neoplásicas han perdido importancia en la clasificación de los linfomas cutáneos de células T. De hecho, la mayoría de los linfomas cutáneos de células NK/T, incluida la MF, se caracterizan por una proliferación de linfocitos NK/T que pueden ser de pequeño, mediano o gran tamaño. Además, aunque en la MF con transformación de células grandes, el tamaño de los linfocitos neoplásicos tiene un valor pronóstico, en muchas otras entidades de linfoma cutáneo de células T, el tamaño de las células malignas no es considerado un factor pronóstico, y el comportamiento biológico es independiente de las características citomorfológicas.

Se proporcionaron recomendaciones más precisas para la evaluación histopatológica y la inmunofenotipificación de los linfomas para una mejor clasificación y diagnóstico.

Además, se añadieron descripciones clínicas y hallazgos radiológicos relevantes para una mejor comprensión de la presentación clínica de cada entidad linfoma.

Actualmente, el uso de técnicas como los perfiles de expresión génica mediante la tecnología de microarrays de ADN complementario (ADNc) y la proteómica del suero, están permitiendo definir con mayor claridad subgrupos de linfoma cutáneo, distinguir entre el linfoma cutáneo y las dermatosis inflamatorias (DI) e identificar diferentes grupos pronóstico. Ejemplo de esto son aquellas entidades descritas en el pasado como MF "rápidamente progresiva" (MF a tumeur d'emblée, reticulosis pagetoide generalizada - Ketron-Goodman) se clasifican a día de hoy, en el grupo de linfomas citotóxicos cutáneos de células (NK)/T.

En el año 2021, se reunió al equipo editorial y autores que contribuyeron al desarrollo de la quinta edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la OMS que se publicó en 2022 y en la que participa un equipo multidisciplinar formado por hematólogos, hematopatólogos, oncólogos, genetistas, epidemiólogos y biólogos moleculares (3).

En esta, se aplica un sistema jerárquico de clasificación, organizando las enfermedades en categorías, familias/clases, entidades/tipos y subtipos, en orden creciente de especificación. Se han formulado entidades y subtipos de manera que la implementación del sistema de clasificación sea posible a nivel global. La OMS reconoce la importancia cada vez mayor del análisis genético y molecular en la evaluación de las neoplasias linfoides, siendo consciente de que la disponibilidad de recursos es diferente en cada centro.

Por ello, se definen criterios de diagnóstico "esenciales" y "deseables" para cada entidad, facilitando un enfoque pragmático al diagnóstico y alentando la utilización de pruebas moleculares cuando sea necesario. Por primera vez, con el fin de prevenir el sobrediagnóstico del linfoma y mejorar el reconocimiento de entidades clínico-patológicas distintas, se han incluido condiciones no neoplásicas que imitan al linfoma o que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

Investigaciones recientes sobre la expresión y secuenciación genética han permitido a la OMS realizar nuevos cambios e introducir nuevas entidades en la clasificación de las neoplasias de células B. Dado que existe evidencia emergente, aunque limitada, que sugiere que estos factores genéticos podrían ser considerados en el futuro como nuevas entidades, se han agrupado bajo el término de Leucemias/linfomas linfoblásticos de células B con otras anomalías genéticas definidas (17–20).

Con respecto a la clasificación de neoplasias de células T/NK maduras se incluyen dentro de un grupo más amplio de entidades bajo la categoría de "proliferaciones y linfomas linfoides de células T y NK". Esta nueva clasificación, agrupa las neoplasias maduras de células T y NK en 9 familias distintas basadas en diferentes conceptos como el origen celular, el estado de diferenciación, la localización de la enfermedad y la citomorfología.

Aunque en la mayoría de los casos se puede determinar si se trata de una neoplasia de células T o NK, en algunos casos no es posible hacer esta distinción de manera clara. En este sentido, se han incluido entidades que abarcan un espectro de tumores con fenotipos NK, T, híbridos o indeterminados. También se han incluido las neoplasias linfoblásticas T precursoras como una familia separada y se ha hecho mención a una familia/clase de lesiones tumorales con predominio de células T.

Es importante destacar que esta nueva clasificación busca una mayor precisión en la identificación y tratamiento de estas enfermedades, teniendo en cuenta sus particularidades clínicas y morfológicas.

Los linfomas y proliferaciones cutáneas primarias de células T comprende a una familia dentro de las neoplasias de células T/NK maduras y constan de nueve entidades. En la edición anterior de la OMS, el linfoma de células T gamma/delta cutáneo primario, el linfoma epidermotrópico citotóxico CD8-positivo agresivo, el trastorno linfoproliferativo de células T CD8-positivo acral y el trastorno linfoproliferativo de células T pequeñas o medianas CD4-positivo se agruparon bajo el término "linfoma cutáneo de células T periférico, subtipos raros", pero ahora se enumeran como entidades separadas, reconociendo sus características clínico-patológicas y genéticas específicas. Los subtipos de MF siguen en su mismo lugar en esta nueva clasificación; sin embargo, dentro de la categoría folículo-trópica, se describen patrones clínicos tempranos y avanzados que deben distinguirse para reconocer diferentes actitudes clínicas. Todavía existen casos raros que no encajan en ninguna de las categorías especificadas y, por lo tanto, requieren evaluaciones más detalladas (16,21).

El SS, aunque estrechamente relacionado con la MF, es una entidad distinta y debe aparecer siempre en el diagnóstico diferencial de las leucemias de células T maduras. Análisis exhaustivos de firmas genómicas destacan la contribución del envejecimiento celular y la exposición a los rayos Ultra Violeta observados en SS (22).

Se resumen a continuación las nuevas aportaciones que sugiere la OMS en esta quinta edición de tumores hematolinfoides con respecto a la anterior, así como la última clasificación de los tumores cutáneos. (Ver tabla 5 y 6).

Proliferaciones linfoides y linfomas de células B

Lesiones tumorales con predominio de células B

- Proliferaciones linfoides reactivas ricas en células B que pueden imitar a linfoma
- Enfermedad relacionada con IgG4
- Enfermedad de Castleman unicéntrica
- Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática

Neoplasias de células precursoras B

Leucemias/linfomas linfoblásticos de células B

- Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión de ETV6::RUNX1
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con características similares a ETV6::RUNX1
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con reordenamiento de KMT2A
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión de TCF3::HLF

Neoplasia de células B maduras

Leucemias y linfomas esplénicos de células B

- Leucemia y linfoma esplénico de células B con nucleolo prominente

Linfoma de la zona marginal

- Linfoma de la zona marginal primario cutáneo

Transformación de linfomas B indolentes

- Transformación de linfomas B indolentes

Linfoma B de células grandes

- Linfoma B de células grandes asociado a fibrina
- Linfoma B de células grandes asociado a sobrecarga de fluidos
- Linfoma B de células grandes primario de sitios de privilegio inmunológico

Linfoproliferaciones y linfomas asociados con inmunodeficiencia y desregulación inmunitaria.

- Hiperplasias que surgen en inmunodeficiencia/desregulación
- Trastornos linfoproliferativos polimorfos que surgen en inmunodeficiencia/desregulación
- Linfomas que surgen en inmunodeficiencias/desregulación

Gamapatías monoclonales

- Enfermedad de aglutininas frías
- Gamapatía monoclonal de significancia renal

Proliferaciones linfoides y linfomas de células T/ NK

Lesiones tumorales con predominio de células T

- Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto
- Proliferación linfoblástica T indolente
- Síndrome proliferativo autoinmune

Neoplasias de células T/ NK maduras

Linfoma T cutáneo primario

- Linfoma T periférico cutáneo primario de tipo no especificado

Linfomas y proliferaciones linfoides de células T/NK intestinal

- Trastorno linfoproliferativo de células NK indolente del tracto gastrointestinal

Linfomas de células T/NK VEB positivos

- Linfoma de células T/NK nodal VEB positivo

Neoplasias de células dendríticas mesenquimales

Tumor miofibroblástico

- Miofibroblastoma intranodal en empalizada

Tumores vasculo-estromales

- Angioma de células litorales
- Hamartoma esplénico
- Transformación angiomatoide nodular esclerosante del bazo

Tabla 5. Resumen de las nuevas aportaciones en la Clasificación de la OMS de Tumores Hematolinfoides, 5.^a edición: Linfomas y proliferaciones linfoides de células B y células T/NK.

Neoplasias y síndromes linfoproliferativos cutáneos de tipo B

- Proliferaciones linfoides reactivas ricas en células B

Neoplasias cutáneas primarias de células maduras B

- Linfoma cutáneo primario de la zona marginal
- Linfoma cutáneo primario folículo-céntrico
- Linfoma cutáneo primario de tipo B difuso de célula grande tipo pierna
- Linfoma B de célula grande de tipo intravascular

Afectación cutánea en linfomas / leucemias primarios extracutáneos de tipo B

- Linfoma del manto
- Linfoma de Burkitt
- Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de célula pequeña
- Leucemia/linfoma linfoblástico B
- Granulomatosis linfomatoide secundaria

Neoplasias y síndromes linfoproliferativos cutáneos de células T/NK

- Proliferaciones linfoides reactivas ricas en células T

Neoplasias cutáneas primarias de células T

- Trastorno linfoproliferativo de células T cutáneas primarias CD4 positivas pequeñas o medianas. Linfoma cutáneo primario folículo-céntrico
- Micosis Fungoide
- Trastorno linfoproliferativo de células T cutáneas primarias CD30+: Papulosis linfomatoide.
- Trastorno linfoproliferativo de células T cutáneas primarias CD30+: Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario.
- Linfoma de células T de tipo paniculitis subcutánea.
- Linfoma de células T gamma/delta cutáneo primario.
- Trastorno linfoproliferativo de células T cutáneas acrales primarias CD8 positivas.
- Linfoma de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8 positivo cutáneo primario.
- Linfoma de células T periféricas cutáneas primarias, no especificado.
- Síndrome de Sézary.

Enfermedades linfoproliferativas positivas para VEB de la infancia.

- Alergia severa a las picaduras de mosquito.
- Trastorno linfoproliferativo de hidroa vacciniiforme

Compromiso cutáneo secundario en linfomas y leucemias de células T y células NK.

- Linfoma de células grandes anaplásico.

<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma nodal de células T tipo auxiliar folicular, tipo angioinmunoblástico. - Leucemia prolinfocítica de células T. - Leucemia/linfoma linfoblástico de células T. - Leucemia/linfoma de células T del adulto. - Linfoma de células T/NK extranodal.
<p>Otros trastornos linfoproliferativos cutáneos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos linfoproliferativos y linfomas asociados con inmunodeficiencia y desregulación. <ul style="list-style-type: none"> a) Úlcera mucocutánea positiva para VEB. b) Trastornos linfoproliferativos asociados a errores congénitos de inmunidad.

Tabla 6. Clasificación de la OMS de los tumores cutáneos. 5ª edición

MF / SINDROME DE SEZARY

La MF se considera una entidad distinta (clínica y patológicamente) dentro de los linfomas cutáneos, caracterizada por un infiltrado de linfocitos T-colaboradores epidermotrópicos de pequeño-mediano tamaño, sin embargo, en las variantes T citotóxicas la celularidad neoplásica pueden ser de mediano o gran tamaño, sobre todo en estadios avanzados. Hasta en un 95% de los casos el infiltrado lo constituyen linfocitos T CD4+ maduros (memoria), mientras que el 5% restante muestran un fenotipo de tipo CD8. Las células neoplásicas suelen constituir una minoría del infiltrado celular en fases iniciales de la enfermedad (estadios pre-micóticos), en la que predominan las células T colaboradoras 1 (Th, por sus siglas en inglés). La progresión de la enfermedad supone no solo un aumento en el número de células neoplásicas sino también una transformación linfocitaria a linfocitos Th2 (23).

En la clasificación de la OMS y la EORTC, el término MF queda reservado para aquellos casos que cumplen con la progresión clásica de la enfermedad (parche, placa y tumor).

El SS es una enfermedad caracterizada por una serie de síntomas clínicos que incluyen una eritrodermia pruriginosa, linfadenopatía generalizada y la presencia de células T malignas circulantes en la sangre (conocidas como células de Sézary). Además, los pacientes con este síndrome también pueden presentar otros cambios cutáneos típicos como hiperqueratosis palmoplantar, alopecia y onicodistrofia.

El síndrome lleva el nombre de Albert Sézary, un destacado dermatólogo francés que, junto con el Dr. Yves Bouvrain, describió el primer caso en 1938 (24). El paciente era un hombre de 58 años con eritrodermia y la presencia de células monstruosas en la dermis y la circulación. Desde entonces, el síndrome de Sézary se ha convertido en una enfermedad bien conocida y estudiada en el campo de la dermatología.

El SS durante algún tiempo, fue considerado por muchos autores como una manifestación de la MF o incluso un estadio leucémico, clasificando dicha entidad bajo el grupo inespecífico de LCCT. Actualmente, existen datos fenotípicos y genéticos suficientes como para pensar que se tratan de entidades diferentes, de hecho, la clasificación actual de la OMS/EORTC los define como independientes, representando el 2-3 % de todos los LCP(25–27).

La etiología y patogenia del SS es desconocida. Se ha planteado una posible asociación con infecciones virales, pero diversos estudios han descartado esta hipótesis. Aunque en raras ocasiones la enfermedad puede desarrollarse en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas de la piel, esta relación debe considerarse casual y no implica una conexión entre el SS y otras enfermedades cutáneas. Las células de Sézary presentan un fenotipo maduro de memoria con un perfil de citoquinas de tipo 2 (Th2) de linfocitos T colaboradores (caracterizado por la expresión de IL-4, IL-5 e IL-10).

Debido a la escasa proliferación de las células de Sézary, su acumulación en los tejidos afectados puede ser el resultado de una desregulación de la homeostasis de las células T. Se considera por tanto más probable que exista una resistencia a la apoptosis en lugar de un aumento en la división celular. Se ha observado una regulación a la baja de la expresión del gen FAS así como alteraciones a nivel de P53 (28–32).

La identificación de la misma población monoclonal de linfocitos T en la sangre periférica y en la piel, así como una población expandida de CD4+ en sangre periférica son considerados criterios cruciales para el diagnóstico del SS. La relación CD4/CD8 se encuentra marcadamente aumentada (≥ 10), además de una población incrementada en sangre periférica de células CD4+/CD7- o CD4+/CD26- (33–35).

La eritrodermia, linfadenopatías generalizadas y la presencia de células T cerebriformes clonales (células de Sézary o Lutzner) en sangre periférica, constituían la triada clásica del SS, sin embargo, las linfadenopatías (aunque frecuentes), ya no se

consideran requisito para el diagnóstico. La eritrodermia en estos pacientes puede suponer un verdadero reto diagnóstico, tanto clínico como patológico. A veces resulta indistinguible de la eritrodermia no neoplásica (36). Además del SS y de la MF, las principales causas de eritrodermia son la dermatitis atópica, la psoriasis y las reacciones a medicamentos. Suele afectar a pacientes de más de 60 años y en general el pronóstico es malo con una supervivencia media de unos 3 años.

No se debe hacer un diagnóstico de síndrome de Sézary solo en base a la presencia de células T clonales en la sangre periférica. De hecho, en pacientes ancianos, es común encontrar clonación de células T sin importancia clínica en la sangre periférica. Se requiere la detección de clones idénticos en la sangre y la piel, junto con las aberraciones características que se demuestran por citometría de flujo, para realizar un diagnóstico más preciso.

7.2 Incidencia

A diferencia de lo que ocurre en el ganglio linfático en donde el linfoma B, representa el grueso de los linfomas no Hodgkin, en la piel son los linfomas T los que cobran una gran importancia y entre ellos la MF que supone el 60% de los LCCT y hasta el 50% de todos los LCP(4). La incidencia de estos trastornos se ha estabilizado durante los últimos años.

Sigue considerándose tarea ardua la estimación real de la incidencia de la MF ya que en muchas ocasiones no se hace distinción sobre los subtipos clínicos de LCCT en el diagnóstico(37–40). A pesar de ello, y con ciertas variaciones según la región concreta, se estima que es de aproximadamente 5,8 casos por cada millón de personas-años (41,42). Existe una mayor incidencia en varones (ratio de 1,5-2:1). Puede aparecer a cualquier edad con un pico de incidencia a los cincuenta tardíos. Según la literatura actual, la enfermedad se reporta con más frecuencia en personas blancas (77,7%) que, en personas negras, hispanas o asiáticas, sin embargo, el número de casos de MF en pacientes negros es desproporcionadamente alto en relación con la población. En la población negra, la MF parece ser más frecuente en mujeres, con un pronóstico peor y un inicio más temprano (43–45). La edad media de inicio (60 años) parece también adelantarse con respecto a los de raza blanca (46–48).

7.3 Etiología

El proceso carcinogénico de la MF sugiere un origen multifactorial combinando la predisposición genética del individuo y su estado inmunológico (factores causales) con diversos factores de riesgo (49–52).

Entre los posibles factores de riesgo implicados destaca:

- 1) Edad avanzada: La MF se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores, con una edad promedio al diagnóstico de alrededor de 55 años.
- 2) Sexo masculino: La MF se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres.
- 3) Exposición a radiación: La exposición a la radiación ionizante y UV se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar MF.
- 4) Exposición química laboral: La exposición a hidrocarburos aromáticos halogenados se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar MF.
- 5) Infecciones virales: Algunos estudios han sugerido una asociación entre la MF y la infección por virus del linfoma de células T humanas tipo 1 y 5 (HTLV-1), (HTLV-5), Virus Herpes 8 (HHV-8), y el VEB.
- 6) Antecedentes familiares: La MF puede ser más común en familias con antecedentes de cánceres de la sangre.

Emadi SN y col. en el año 2017 (53), realizan un seguimiento de un grupo de 1100 pacientes víctimas de gas mostaza usado en la guerra entre Irak e Irán en 1980, para evaluar la posible relación entre la exposición al gas y la aparición posterior de MF. Los resultados del estudio mostraron una mayor incidencia de MF en el grupo de víctimas de gas mostaza en comparación con la población general concluyendo que dicha exposición podía ser considerado como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

La infección concomitante con *Staphylococcus aureus* (enterotoxina A) o con especies de *Borrelia* han sido también considerados como posibles factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la MF y de hecho, el tratamiento antibiótico induce una reducción de la carga tumoral en determinadas ocasiones (54–56).

En cuanto a los factores causales, se ha descrito numerosas veces el papel fundamental que juegan las células T epidermotrópicas de memoria en el desarrollo tanto de la MF como del SS. La demostración de diferentes fenotipos de superficie celular T y los perfiles moleculares, apoyan la hipótesis de que estas neoplasias se

originan a partir de subtipos diferentes de células T. Es decir, en la MF intervienen células T memoria residentes en la piel, mientras que en el SS son las células T memoria de origen central.

Recientemente, se ha descubierto una asociación particular entre los pacientes con MF esporádica, y el aumento en estos de la frecuencia alélica HLA de clase II (DRB1* 11 y DQB1* 03), sugiriéndose así una posible base inmunogenética.

Hodak E, y cols.(57) revisaron 300 pacientes con diagnóstico de MF tratando de demostrar una posible predisposición familiar en al menos dos parientes de primer grado con respecto al grupo control. Se realizó un análisis del ADN para los alelos DRB1* y DQB1* mediante la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés, Polymerase Chain Reaction). La frecuencia alélica del HLA DQB1* 03 resultó ser significativamente mayor entre los pacientes con diagnóstico de MF con respecto al grupo control (66,7% frente al 33%, respectivamente; $p = 0,027$), lo que apoyaba una asociación de este alelo con la MF familiar.

Lise M Lindahl y col. en 2019 (58) aborda el efecto de los antibióticos en la actividad tumoral y la enfermedad en el LCCT. Según este grupo de investigadores, el tratamiento con antibióticos de forma transitoria se asocia con una disminución en la fracción de células T neoplásicas, la proliferación celular y la señalización de STAT3. Esto sugiere que el microbioma puede desempeñar un papel en la evolución de un clon maligno en esta enfermedad.

Además, se plantean que el LCCT temprano está mediado por el contacto con células presentadoras de antígeno inmaduras, lo que lleva a la activación constitutiva del receptor de células T. Junto con defectos en la vía de apoptosis, esto puede dar lugar a una expansión clonal temprana de las células T, y por tanto participar en el desarrollo de la enfermedad.

Se mencionan también aberraciones genéticas en las vías de señalización y los procesos epigenéticos que podrían contribuir a la patogénesis del LCCT. Estas alteraciones incluyen cambios en las vías supresoras de tumores, activación constitutiva de las células T, modificaciones de la cromatina, regulación del ciclo celular y alteraciones en la señalización del Factor nuclear kappa B (NF- κ B), Janus quinasa 3, Factor de transcripción de señalización y activación de la transcripción 3 (JAK3/STAT3) y Quinasas activadas por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés, Mitogen-Activated Protein Kinases).

7.4 Patogenia

Para comprender la patogenia de la MF, hubo numerosos investigadores que estudiaron la integridad de la barrera cutánea en aquellos pacientes que padecían algún tipo de LCCT.

Destaca el trabajo más reciente de Gluud y col. en el año 2023 (59,60), en el que se habla sobre un aumento en la pérdida transepidérmica de agua y una expresión comprometida de las proteínas de barrera cutánea (filagrina y filagrina-2) en áreas adyacentes a las células T malignas asociadas a la selección de timocitos de alto movimiento de la caja del grupo de alta movilidad TOX (del inglés, Thymocytes Selection Associated High-Mobility Group-Box) que infiltraban la epidermis de los pacientes con LCCT y que sugería por tanto un aumento en la permeabilidad de la barrera cutánea.

Se estudió la secreción de mediadores (interleuquinas 13 y 22 y oncostatina M) por parte de las células T malignas que a su vez activan la vía de señalización del STAT3 y regulan a la baja la expresión de filagrina y filagrina 2 en los queratinocitos epidérmicos. Las mutaciones hiperactivadoras en la vía JAK-STAT son comunes en las células T clonales, promoviéndose la proliferación y la resistencia a la apoptosis. Además, como hemos visto, la señalización JAK-STAT también juega un importante papel en la mediación de las citocinas de las células T malignas. De hecho, el uso de anticuerpos que bloquean estas citocinas o la inhibición de la cascada de señalización del receptor, son capaces de restablecer la expresión de filagrina en modelos in vitro de piel humana. A raíz de esto, el Tofacitinib (inhibidor de JAK) ha sido aprobado clínicamente en pacientes con MF con la idea de aumentar la expresión de la filagrina en la piel lesional de estos pacientes. Ocurre de forma similar en enfermedades inflamatorias de la piel, como la dermatitis atópica, donde el bloqueo de las citocinas derivadas de células T con anticuerpos monoclonales específicos conducen a enormes mejoras en la enfermedad.

Estos hallazgos suponen un avance importante, no solo en el mecanismo para entender la patogenia y papel crucial de las interleuquinas en el desarrollo del LCCT, sino para también dar paso a posibles dianas terapéuticas.

Los conocimientos sobre la patogénesis molecular de la MF siguen siendo escasos, sin embargo, el desarrollo de técnicas como la secuenciación han permitido el

descubrimiento de una gran cantidad de alteraciones genómicas que pueden influir en la biología de la MF. En líneas generales, las variaciones somáticas de un solo nucleótido que con mayor frecuencia (40-74%) se encuentran en la MF/SS es la transición C > T (61).

Se recopilaron datos genómicos de 139 casos de LCCT en 2018 (62), provenientes de siete estudios de secuenciación masiva. El objetivo fue identificar mutaciones genéticas específicas, así como vías de señalización.

Se identificaron 11,520 mutaciones de nucleótidos individuales y 1,248 inserciones/deleciones en casos de (SS), así como 1,774 mutaciones de nucleótidos individuales y 37 inserciones/deleciones en casos de MF. Se identificaron 125 genes significativamente mutados, incluyendo oncogenes más conocidos como TP53, PLCG1, CARD11, DNMT3A, FAS, POT1, RHOA, proto-oncogen receptor tirosina kinasa (KIT) y el receptor 2 del factor de necrosis tumoral superfamily member 1B (TNFRSF1B). Las mutaciones excluyentes proporcionan información crítica sobre la base genómica en la formación del cáncer. Dentro de estas, destacan aquellas que afectan a los genes y vías de p53 y NFkB/KIT. Estos hallazgos tienen implicaciones directas para el diseño de futuros diagnósticos y terapias dirigidas en LCCT, que es una enfermedad altamente heterogénea.

7.5 Sistemas de clasificación para el estadiaje propuestos para la MF/SS

La Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos [del inglés, International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)] junto a la EORTC proponen un sistema de clasificación para el estadiaje de la MF (Ver tabla 7) (27). Aquellos pacientes en estadios tempranos de la enfermedad (parche), se les realiza un examen clínico evaluando el porcentaje de afectación corporal y los ganglios linfáticos superficiales. No se considera necesaria la realización de pruebas moleculares ni biopsia de médula ósea.

Por el contrario, en pacientes en estadios más avanzados (placas infiltradas, tumores o eritrodermias) es importante la realización de ecografía de ganglios linfáticos, TAC y PET de tórax, abdomen y pelvis. Además, se considera necesaria la biopsia de médula ósea y estudio de sangre periférica, siendo especialmente importante esta última en aquellos pacientes con eritrodermia y sospecha de SS.

El estudio de Agar NS et al. publicado en 2010 (63), se evalúan los resultados de supervivencia y los factores pronósticos en pacientes con MF y SS. El objetivo principal del estudio fue validar la propuesta de estadificación de la ISCL-EORTC.

El estudio incluyó a un gran número de pacientes y se basó en datos recopilados de diferentes centros especializados en linfomas cutáneos. Se evaluaron los datos demográficos, características clínicas y patológicas, así como los resultados de supervivencia a largo plazo de los pacientes.

Los resultados del estudio confirmaron la validez y utilidad de la propuesta de estadificación. Se identificaron varios factores pronósticos significativos, como la edad, el estadio de la enfermedad, la presencia de linfadenopatías y el grado de afectación de la piel.

PIEL

T1	<p>Parche, pápula o placa que afecta a <10% de la superficie corporal</p> <p>T1a: parche aislado</p> <p>T1b: parche ± placa</p>
T2	<p>Parche, pápula o placa que afecta a >10% de la superficie corporal</p> <p>T2a: parche aislado</p> <p>T2b: parche ± placa</p>
T3	<p>Uno o más tumores (>1 cm de diámetro)</p>
T4	<p>Confluencia de un eritema que afecta a >80% de la superficie corporal</p>

GANGLIOS LINFÁTICOS

N0	<p>Sin evidencia de ganglios linfáticos periféricos anormales. No se requiere biopsia</p>
N1	<p>Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales. Histopatología; grado Dutch 1</p> <p>N1a: clon negativo</p> <p>N1b: clon positivo</p>

N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales. Histopatología; grado Dutch 2 N2a: clon negativo N2b: clon positivo
N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales. Histopatología; grado Dutch 3-4. Clon negativo o positivo
Nx	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales. Sin confirmación histológica.

VISCERAL

M0	Sin afectación de órganos viscerales
M1	Con afectación de órganos viscerales (se considera necesaria la confirmación con biopsia y especificar el órgano afecto)

SANGRE

B0	Ausencia de afectación significativa de sangre periférica ($\leq 5\%$ de los linfocitos de la sangre son atípicos (células de Sézary) B0a: clon negativo B0b: clon positivo
B1	Carga tumoral baja en la sangre: $>5\%$ de los linfocitos en sangre periférica son atípicos (células de Sézary) pero no cumple criterios de B2. B1a: clon negativo B1b: clon positivo
B2	Carga tumoral alta en sangre periférica $\geq 1000/\mu\text{L}$ (células de Sézary). Clon positivo.

ESTADIO

IA: T1N0M0B0,1	IB: T2N0M0B0,1	
II: T1,2N1,2M0B0,1	IIB: T3N0–2M0B0,1	
III: T4N0–2M0B0,1	IIIA: T4N0–2M0B0	IIIB: T4N0–2M0B1
IVA1: T1–4N0–2M0B2	IVA2: T1–4N3M0B02	IVB: T1–4N0–3M1B0–2

Tabla 7. Estadificación de la MF y el síndrome de Sézary según la ISCL-EORTC.

7.6 Características clínicas

Por lo general, la MF debuta en forma de parches y máculas eritematosas en zonas no expuestas al sol. Suelen ser lesiones asimétricas e irregulares, asociadas en ocasiones con atrofia y/o telangiectasias que desaparecen de forma espontánea sin dejar lesión residual. En un gran número de casos los pacientes son asintomáticos o describen un leve prurito (64). Esta fase puede extenderse durante años, en ausencia de otros signos de progresión y dada la gran variabilidad clínica (formas poiquilodérmicas, hipo/hiperpigmentadas, pustulosas, liquenoides o bullosas), el diagnóstico es difícil y puede retrasarse entre 3 y 6 años.

Con el paso de los años y en ausencia de un tratamiento adecuado, las lesiones tienden a expandirse y progresar formando lesiones tipo placa, afectando generalmente a una amplia superficie cutánea. Dichas lesiones suelen encontrarse bien delimitadas con forma anular a arciforme y policíclica. Suelen ser pruriginosas, eritematosas o de color parduzco, infiltradas al tacto y, a menudo, asociadas a descamación. En piel oscura, las lesiones muestran discromía y a menudo son hipopigmentadas en lugar de eritematosas, aunque ocasionalmente pueden ser hiperpigmentadas o poiquilodérmicas. Estas lesiones coexisten frecuentemente con máculas características de fases más precoces, ya sea de forma contigua o a distancia (65–67).

Entre el 25% y el 30% de los pacientes pueden progresar a estadios tumorales con lesiones frecuentemente ulceradas pudiendo llegar a sobre infectarse. Pueden

coexistir con placas o parches, mostrando un crecimiento vertical y dando lugar a la formación de nódulos de superficie lisa y coloración rojizo/violácea. Algunos pacientes desarrollan eritrodermia siendo la afectación de las mucosas poco frecuente y asociándose a un peor pronóstico. Las infecciones de la piel, los tejidos blandos y la neumonía son una causa frecuente de sepsis en estos pacientes y una causa importante de hospitalización y muerte. La diseminación extracutánea ocurre exclusivamente en las etapas más avanzadas de la enfermedad, involucrando inicialmente los ganglios linfáticos drenantes, con ocasionalmente una propagación más extensa a órganos internos y sangre (68,69).

7.7 Marcadores clínicos propuestos

Se han llevado a cabo numerosos estudios que tratan de buscar marcadores clínicos específicos de enfermedad.

CEN P y col. publican en 2008 un artículo cuyo objetivo radica en investigar los niveles del antígeno CA27.29 en pacientes con MF(70). Los investigadores analizaron los niveles de CA27.29 en muestras de suero sanguíneo de 6 pacientes con MF avanzada y los compararon con un grupo control. Los resultados del estudio mostraron que los pacientes con MF presentaban niveles significativamente elevados de CA27.29 en comparación con el grupo control. Sugiriendo, por tanto, que el CA27.29 puede ser un marcador útil para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

Abeni D y col. (71) en el año 2005, estudian la relación entre los linfocitos CD8+ circulantes, los glóbulos blancos y la supervivencia en pacientes con MF. Los resultados del estudio mostraron que los pacientes con MF que tenían niveles más altos de linfocitos CD8+ circulantes y glóbulos blancos tenían una mayor supervivencia en comparación con aquellos con niveles más bajos. De esta forma se podía asumir que dichos parámetros sanguíneos eran indicadores pronósticos importantes en la enfermedad.

Otra de las investigaciones a destacar fue la Ohmatsu H, y col.(72) que estudian los niveles del factor de necrosis de activación de células B [del inglés, B-cell-activating factor belonging to the tumour necrosis factor family (BAAF)] en la piel y en el suero sanguíneo de pacientes con LCCT y pacientes sanos. Los resultados del estudio mostraron que tanto en la piel lesional como en las muestras de suero de los pacientes con LCCT, los niveles de BAAF eran muy superiores a los del grupo control, sugiriendo un papel importante en la patogénesis y progresión de esta enfermedad.

Por último, el grupo de Theinert SM, y col.(73) describen por primera vez una proteína específica del testículo (TSGA10) como posible antígeno asociado al tumor en pacientes con LCCT. Se observó que los pacientes con esta enfermedad presentaban niveles significativamente elevados de anticuerpos contra dicha proteína en comparación con los individuos sanos del grupo control.

Según los autores, dicha proteína podría estar implicada en el desarrollo del LCCT y sus niveles elevados podrían tener cierta relevancia clínica o incluso considerarse como un marcador biológico.

7.8 Variantes clínico-patológicas y subtipos

Existe una enorme variedad de entidades, clínicas (hipopigmentada, eritrodérmica, ictiosiforme...), clínico-patológicas (foliculotropa, siringotropa, reticulosis pagetoide...) e histológicas (granulomatosa, intersticial y MF con transformación a célula grande).

Sin embargo solo la MF foliculotropa, la reticulosis pagetoide localizada (enfermedad de Woringer-Kolopp) y el síndrome de la piel laxa granulomatosa están incluidas en la última edición de la Clasificación de Tumores de la piel de la OMS (74)

MF foliculotropa:

La MF foliculotropa es considerada actualmente como una de las variantes más frecuentes de la MF clásica que afecta principalmente a adultos con ligera predilección por el sexo masculino. Se caracteriza por una afectación prominente de estructuras anexiales y particularmente, folículos pilosos (pilotropía) y glándulas ecrinas (siringotropía). La presentación es más común en la cabeza (en forma de pequeños parches alopecicos que pueden pasar desapercibidos), el cuello, las extremidades superiores y el tórax. Se puede presentar formando placas eritematosas infiltradas, induradas, asociadas con pápulas foliculares (similares a una queratosis pilar) y lesiones de tipo acneiforme (parecido a los comedones). La alopecia, afectación palmoplantar y el prurito que suele ser muy acusado y refractario al tratamiento es muy característico de esta variantes (75–78).

En la MF foliculotrópica, los linfocitos atípicos infiltran el epitelio folicular. Los eosinófilos se ven con frecuencia en el área perifolicular. En un 60 % de los casos, se observa degeneración mucinosa del epitelio folicular e hiperplasia de estructuras ecrinas (79).

Es el infiltrado leve o intenso, el que determina la estadificación (estadio temprano o avanzado respectivamente) así como la valoración pronóstica y terapéutica. Los infiltrados en etapa avanzada comprenden un compromiso dérmico denso interfollicular e hipodérmico por lo que el alcance de ciertas terapias dirigidas está limitado. Esto se traduce a una tasa de supervivencia específica de la enfermedad a los 5 años peor (70-80%) que la observada en la MF clásica (76,80–82). Inmunofenotípicamente, la MF foliculotrópica es CD4+.

Reticulosis pagetoide localizada (Woringer-Kolopp):

La reticulosis pagetoide o enfermedad de Woringer-Kolopp es una variante rara de MF de crecimiento lento, curso indolente y muy buen pronóstico. Clínicamente se caracteriza por la aparición de una lesión aislada en forma de placa, localizada generalmente en zonas acras de las extremidades. La presencia de progresión o afectación extracutánea, conocida con el nombre de enfermedad de Ketrón-Goodman (o enfermedad diseminada), se clasifica actualmente dentro de otro grupo de linfomas cutáneos más agresivos, (linfoma T citotóxico epidermotropo agresivo).

Síndrome de la piel laxa granulomatosa:

El síndrome de la piel laxa granulomatosa es una variante muy poco frecuente de MF, caracterizada por la presencia de placas eritematosas localizadas generalmente en áreas flexurales como axilas e ingles. Se trata de una variante de MF con un comportamiento biológico indolente y tendencia a la recidiva tras la extirpación local, afectando con mayor frecuencia a pacientes jóvenes. Así mismo, estos pacientes suelen presentar con mayor frecuencia un segundo linfoma, entre los que destaca el linfoma Hodgkin.

7.8.1 Histología

La MF se define histológicamente como una proliferación de linfocitos de mediano-pequeño tamaño atípicos (cerebriformes) que presentan una enorme afinidad por la epidermis. Entre los hallazgos histológicos más específicos destacan los denominados

nidos de Darier (antiguamente llamados microabscesos de Pautrier) que son colecciones linfocitarias intraepidérmicas y que suelen estar ausentes en estadios iniciales de la MF.

La clásica imagen histológica de estas formas pre-micóticas suele ser la de un infiltrado parcheado o de tipo liquenoide (en banda) junto a una dermis expandida y ligeramente fibrótica. La epidermis puede ser acantósica, atrófica o normal, y el epidermotropismo y atipia linfocitaria que suele predominar en estas fases es escaso. La presencia de linfocitos salpicados o alineados en la unión dermo-epidérmica, así como el incremento en el tamaño linfocitario intraepidérmico con respecto a los de la dermis papilar, suelen ser hallazgos sugestivos, aunque inespecíficos de estas fases iniciales.

La evaluación de la densidad y la distribución de las células dendríticas (CD) en el infiltrado dermo-epidérmico puede ser útil a la hora de diferenciar DI reactivas de MF, ya que en esta última el número de CD es significativamente mayor (83–85). Por ello, la caracterización inmunohistoquímica y análisis de la distribución de las CD puede ser una herramienta importante en el diagnóstico diferencial de DI y linfomas cutáneos.

Durante los últimos años se han ido desarrollando una serie de criterios histológicos fundamentales para el diagnóstico de la MF en estadios iniciales que se resumen en la siguiente tabla:

EPIDERMIS	DERMIS
Colecciones intraepidérmicas de linfocitos (nidos de Darier)	Dermis papilar expandida con ligera fibrosis y haces grueso de colágeno
Epidermotropismo basal (alineación de linfocitos en la unión dermoepidérmica)	
Epidermotropismo desproporcionado (gran número de linfocitos epidermotropos en áreas de espongirosis)	
Variación en el tamaño linfocitario (linfocitos intraepidérmicos > linfocitos dérmicos)	
Linfocitos intraepidérmicos con halo.	

Tabla 8. Criterios histológicos de fases iniciales de la MF (estadios premicóticos)

Algunas de las variantes de la MF presentan ciertas particularidades histológicas:

MF foliculotropa: caracterizada por una infiltración linfocitaria de células TCD4+ del folículo piloso acompañado de una habitual mucinosis folicular, sin evidencia de un epidermotropismo franco. Se considera una variante de peor pronóstico que la MF clásica (76,86).

MF granulomatosa (síndrome de la piel laxa granulomatosa): se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio difuso de predominio linfohistiocitario atípico y de carácter granulomatoso, que afecta al espesor completo de la dermis y, en ocasiones, se extiende al tejido celular subcutáneo. Es característico también la pérdida o ausencia de fibras elásticas que quedan fagocitadas por ocasionales células gigantes multinucleadas acompañantes. En esta entidad, el epidermotropismo no suele ser evidente (87). Se caracteriza por un inmunofenotipo de células Th monomorfas y un reordenamiento clonal del gen del receptor de células T (TAR gene clonal rearrangement por sus siglas en inglés) beta. La distinción entre procesos granulomatosos de tipo sarcoidosis o granuloma anular, puede ser muy compleja ya que comparten muchas de las características histológicas, resultando a veces imprescindibles estudios de clonalidad para alcanzar un diagnóstico preciso (88,89). Se considera una variante de peor pronóstico que la MF clásica.

Reticulosis pagetoide (localizada): se caracteriza por una epidermis acantótica con hiperqueratosis y un epidermotropismo evidente de linfocitos atípicos (cerebriformes) e hipercromáticos de mediano/gran tamaño que contrastan con los linfocitos dérmicos que carecen de atipia. El fenotipo puede ser CD4+ o CD8+ y la celularidad neoplásica puede co-expresar CD30, pero no ALK. El pronóstico de estos pacientes es bueno (90–92).

7.8.2 Inmunofenotipo

Las células tumorales de la MF se caracterizan por ser linfocitos α/β Th epidermotropos cuyo fenotipo es; TAR γ^- , TAR δ^- , β F1+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, CD45Ro+, TIA-1-. En una minoría de pacientes los linfocitos pueden mostrar un fenotipo T-citotóxico (TAR γ^- , TAR δ^- , β F1+, CD3+, CD4-, CD5+, CD8+, TIA-1+, o bien uno γ/δ T (TAR γ^+ , TAR δ^+ , β F1-, CD3+, CD4-, CD5+, CD8+, TIA-1+. En estos últimos casos, resulta imprescindible una buena correlación clínica para poder descartar linfomas citotóxicos agresivos.

7.8.3 Genética molecular

Los avances técnicos en la secuenciación del genoma y la implementación de la tecnología de secuenciación masiva [del inglés, Next Generation Sequencing (NGS)], han revelado una gran variedad de alteraciones genómicas que potencialmente pueden influir en la biología de la MF y SS. Dichas alteraciones suelen aparecer en estadios avanzados de la enfermedad y su implicación en estadios precoces todavía se desconoce. Desde el punto de vista funcional, las alteraciones genómicas incluyendo, mutaciones somáticas, amplificaciones o deleciones, se detectan con frecuencia en genes que participan en actividades celulares clave, como es la reparación del daño del ADN (TP53, ATM), vías de señalización (CCR4/MAPK, JAK/STAT, TAR, NF-kB), migración celular (RHOA, VAV1, PREX2) o la arquitectura cromatínica (ARID1A, CTCF, TRRAP)(93–98).

En 2015, Mcgirt, L.Y y col. (51) identificaron mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores conocidos. De los genes mutados, 3 de ellos jugaban un papel importantísimo en la metilación de H3K4 participando a su vez en la apertura cromatínica y transcripción activa. Por ello postulan la posibilidad de regular dicha metilación mediante inhibidores de la histona deacetilasa (HDACi, por sus siglas en inglés).

Además, se estudian posibles polimorfismos específicos en TP53 (Pro72Arg) que se han relacionado con la MF y que favorecen la reparación del ADN, secuestro del ciclo celular o la apoptosis, así como mutaciones en NOTCH1, IL-2 y JAK3 abriendo un nuevo campo de investigación y posibles dianas terapéuticas.

Más tarde, en 2017, Izykowska y col. (99) describen variaciones recurrentes del número de copias en 8q (MYC, TOX), 10q (PTEN, FAS), 11q (USP28), 2p (DNMT3A),

17p (TP53, NCOR1), 9p (CAAP1), así como la expresión de cinco genes implicados en reordenamientos (EHD1, MTMR2, TMEM244, RNF123 y TOX) que estaban presentes en los nueve pacientes con SS estudiados.

Los genes más frecuentemente expresados en pacientes con MF son CXCL10, CXCL9, GZMB, KIR2DS2 e IFNG (100,101). Estos, están involucrados en la inflamación crónica y la activación inmunológica, lo que sugiere la presencia de una activación inmune de amplio espectro en lesiones de este tipo.

Entre los más importantes destaca el gen TOX, regulador crítico del desarrollo temprano de las células T, específicamente durante la transición de precursores CD4+ CD8+ a células CD4+ T maduras. Existen otros nueve genes involucrados en la regulación inmunológica (IL23R, TAGAO, HLADPB2, LY9, IL18BP, TNFSF13B, IFITM1, TNFSF10 y LAT), y siete en la transducción de señales celulares (PYHIN1, SKAP1, GBP2, ETS1, AGAP2, GNGT2 y PSME2). El gen MGAT4A, regula la adhesión celular. Y por último el PDCD1, es un regulador de la pro-apoptosis.

En la mayoría de MF en estadios de placa o tumor se detecta un reordenamiento clonal del gen del receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés, T-Cell Receptor). Recientemente, la secuenciación de alto rendimiento (HTS, por sus siglas en inglés, High-throughput sequencing) del TCR se ha propuesto como uno de los métodos más fiables para el análisis de la clonalidad de las células T. Esta técnica ofrece grandes ventajas con respecto a la PCR convencional pudiendo llegar a determinar la cantidad de células neoplásicas en el infiltrado inflamatorio (102,103).

El grupo de Gaydosik y col. (104) describen en el año 2019, una gran heterogeneidad en la expresión génica inter e intratumoral en el subconjunto de linfocitos T, así como una firma de expresión génica común en aquellos linfocitos con un alto índice de proliferación que ha sido validada en múltiples tumores cutáneos en fase avanzada. El estudio de los perfiles transcripcionales de los linfocitos aislados en biopsias de piel sana (control) eran muy similares entre sí, mientras que en aquellas biopsias tumorales dichos perfiles eran distintos a los del grupo control, solapándose parcialmente entre sí y abriendo un abanico de posibles dianas terapéuticas.

El valor diagnóstico y pronóstico exacto del análisis genético molecular del reordenamiento del gen TAR en sangre periférica en pacientes con MF en estadios iniciales aún no está claro. Por el contrario, la detección de monoclonalidad en los ganglios linfáticos no afectos ni clínica ni histológicamente, se han asociado a un peor pronóstico (42,105–107).

Por último, cabe destacar el trabajo más reciente de Iyer y col. (108) en el año 2020, que basándose en la heterogeneidad clonotípica descrita previamente, plantean la hipótesis de que la MF no progresa de forma lineal como se había pensado hasta entonces, sino que comprende subclones mutacionales heterogéneos. En el estudio se secuencian un total de 49 exomas de pacientes diagnosticados de MF identificándose 28 oncogenes y una media de 6 subclones que confirma esa gran heterogeneidad intratumoral.

La estimulación autocina/paracrina de los receptores de células T (CCR4, TAR, TNFR, o receptores de interleucina) y alteraciones genéticas múltiples, provoca una desregulación de las vías de señalización TNFR-NF- κ B, TAR/PLC γ 1-NFAT y JAK-STAT siendo responsable de la patogénesis y progresión de la MF/SS.

7.9 Evolución y desarrollo de criterios diagnósticos

El diagnóstico de la MF en estadios iniciales es uno de los mayores retos de la dermatología clínica y la dermatopatología, ya que las características clínicas e histológicas pueden ser inespecíficas o meramente sugestivas.

En 2001, Guitart y col. (109) desarrolló un sistema de clasificación integrado, que reflejaba el grado de certeza diagnóstica de un patólogo a la hora de evaluar un caso de MF. Estaba basado en el análisis secuencial y puntuación de 0 a 3, atendiendo a la presencia de una serie de criterios mayores; (densidad del infiltrado linfocitario, naturaleza/extensión del epidermotropismo y atipia linfocitaria), y criterios menores; (atipia linfocitaria intraepidérmica, ausencia de rasgos inflamatorios y fibroplasia dérmica). En función de la puntuación obtenida, se establecieron una serie de diagnósticos: 0-2 puntos: (dermatitis de interfase), 3-4 puntos: (infiltrado linfocítico atípico en el que no se puede excluir MF), 5-6 puntos: (infiltrado linfocítico atípico sugestivo de MF), 7 puntos: MF. La tasa de consenso entre patólogos mejoró de un 48% a un 76% así como la precisión global ponderada de 0.630 a 0.854, tras el uso de este sistema.

Posteriormente, Stevens SR, y col. (110) en 2003, propusieron un método para estandarizar el diagnóstico precoz de la MF integrando tanto las características clínicas como una serie de pruebas de laboratorio concomitantes. Se desarrollaron dos modelos de regresión logística basados en las asociaciones estadísticamente significativas de ciertos criterios diagnósticos (reordenamiento para el receptor de células T, expresión de HLA-DR, ratio CD4/CD8...) y su comparación con los criterios de diagnóstico histológico tradicionales.

Los modelos asignaban una probabilidad de que el diagnóstico de MF fuese certero. A partir de estas probabilidades, se propuso un sistema de puntuación para simplificar la evaluación de dichos pacientes, asignando a cada criterio diagnóstico un peso diferente en función de su relevancia: las puntuaciones que quedaban por encima de un umbral definido equivalían a una alta probabilidad (>85%) de tener MF sobre todo en aquellos casos en los que la histología era equívoca. Este estudio fue la primera aproximación al diagnóstico de la MF que integraba datos clínicos, histológicos y de laboratorio complementarios.

En el año 2005 Nicola Pimpinelli junto a sus colaboradores formando parte de la ISCL (111), publicaron uno de los primeros algoritmos diagnósticos, que proporcionaba una puntuación basada en los siguientes hallazgos:

A) Clínicos: finas placas o parches persistentes/progresivos, en áreas no expuestas al sol, poiquilodermia y/o variación en la forma - tamaño de la lesión.

B) Histopatológicos: infiltrado linfoide superficial, epidermotropismo sin espongiosis y/o atipia linfocitaria.

C) Inmunohistoquímicos (inmunopatológicos): discordancia dermo/epidérmica del infiltrado linfocitario CD2, CD3, CD5, CD7, pérdida de expresión linfocitaria (<10% que expresen CD7 con respecto al total), y (< 50% que expresen CD2, CD3 y/o CD5).

D) Moleculares: reordenamiento para el receptor de células T clonal.

La definición de las características histopatológicas fue una de las más complejas y debatidas ya que en gran medida se solapaban con otras múltiples DI. El diagnóstico de la MF según el algoritmo propuesto requiere un mínimo de 4 puntos. Dado que los criterios moleculares no representan más de 1 punto cada uno, siempre requieren criterios clínicos y/o histopatológicos adicionales para establecer el diagnóstico de MF temprana. Por el contrario, si se cumplen suficientes criterios clínicos e histopatológicos, los criterios moleculares e inmunopatológicos no son necesarios.

Este algoritmo representaba un cambio importante con respecto a las propuestas anteriores atendiendo especialmente a criterios histopatológicos, y evitando una dependencia en función de la relevancia de algún tipo de criterio en concreto. Esta estandarización ha resultado fundamental para predecir y hacer un seguimiento pronóstico, diseñar ensayos clínicos y aplicar un tratamiento adecuado a las diferentes etapas en la que se pueda encontrar la enfermedad.

Actualmente, y a pesar de los criterios específicos que se han ido describiendo a lo largo de los años para el diagnóstico de la MF, se considera imprescindible la correlación con datos clínicos. El algoritmo propuesto por ISCL, se ha considerado una herramienta útil y sin embargo poco específica.

Se han publicado numerosos trabajos que comparan la MF y las DI con la idea de introducir nuevos marcadores para facilitar el diagnóstico en fases tempranas de la MF. El desarrollo de técnicas complementarias como la inmunohistoquímica ha supuesto un gran avance, sin embargo, la escasa reproducibilidad y variabilidad inter/intraobservador durante la evaluación de estas sigue suponiendo un problema.

Uno de primeros trabajos publicados en relación con este hecho, fue el de Nuckols y col. (112) en 1999, que modernizaron algunas de las técnicas antiguamente empleadas como era la valoración del ratio CD4/CD8 en cortes en congelación. Fue entonces cuando se empezaron a comercializar anticuerpos que pudiesen discriminar entre linfocitos CD4+ y CD8+ en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina (OPD4 y C8/144B, respectivamente, DAKO (Carpintería, CA, EE.UU.)). En este estudio se pone a prueba la utilidad de estos anticuerpos en el diagnóstico patológico de la MF y de las lesiones inflamatorias con exocitosis significativa. Las relaciones CD4/CD8 epidérmicas fueron significativamente mayores en 23 casos de MF (media de 4,0+/-4,76) con respecto a 35 casos de inflamación (media de 0,6+/-0,42; $p = 0,001$). Por lo tanto, la demostración de una relación CD4/CD8 elevada en el tejido fijado apoyaría el diagnóstico de MF considerándose una técnica complementaria a la histopatología de rutina.

En el año 2012, Tirumalae y Panjwani (113), corroboran este último hallazgo en el que se seleccionaron 20 casos de MF en estadios tempranos y 20 de DI. Se realizaron técnicas inmunohistoquímicas para CD4, CD8 y CD1a. Se cuantificaron las células CD4 y CD8 epidérmicas, así como semicuantitativamente las células CD1a en la epidermis y la dermis. La ratio media CD4/CD8 fue de 4,2 en la MF (rango: 1-16,8), y de 0,9 en las enfermedades inflamatorias (rango: 0,43-5), lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0,0001$). Por lo tanto, se concluye que una ratio CD4/CD8 elevada favorece el diagnóstico de MF, y que existe una superposición cuando la ratio es más baja, con la pitiriasis liquenoide crónica.

Con respecto a los trabajos más recientes destaca el de Lei Qui y col. (114) en el que se estudia la pérdida de 5-hidroximetilcitosina (5-hmC) en las células T neoplásicas de la MF, considerándose un posible biomarcador epigenético. Para investigar los niveles globales de 5-hmC en pacientes con MF, se realizó una tinción inmunohistoquímica

(IHC) con un anticuerpo específico anti-5-hmC validado, en una gran cohorte de pacientes, incluyendo aquellos en estadio de parche (n = 13), estadio de placa (n = 19), estadio de tumor (n = 21) y MF con transformación a célula grande (n = 37), todos ellos representando diferentes estadios de progresión de la enfermedad. Se identificó una disminución significativa de 5-hmC en las células T CD4+ en las lesiones de MF, especialmente en los nidos de Darier, lo que sugiere aberraciones epigenéticas específicas en las células T malignas. Además, se demostró una disminución progresiva de la 5-hmC a lo largo de la progresión del tumor, lo que indicaba un papel patogénico de la 5-hmC en la transformación maligna de las células T. De esta manera se concluye que la reducción de 5-hmC se correlaciona con la progresión del tumor y la mala supervivencia de los pacientes.

En consonancia con dichos hallazgos, Zhao y col. (115) en 2016 estudiaron el aumento de 5-hmC en las células T CD4+, en el lupus eritematoso sistémico. Dado que el lupus cutáneo suele mostrar infiltrados pseudolinfomatosos y puede solaparse con la histología de la MF, la detección de los niveles de 5-hmC podría ser realmente útil como prueba complementaria para diferenciar estas dos enfermedades.

En la actualidad se considera necesario un mayor número de estudios que evalúen la correlación entre la expresión de 5-hmC y las enfermedades linfoproliferativas cutáneas para evaluar la utilidad de dicho marcador inmunohistoquímico como herramienta diagnóstica.

Barata y col. (116) en 2019, estudiaron los diferentes niveles de expresión inmunohistoquímica de las moléculas de adhesión celular (α E β 7 integrinas, E-cadherina) consideradas como esenciales en la migración de linfocitos tanto en las enfermedades neoplásicas como en las inflamatorias de la piel. Se observó un incremento de la expresión de la integrina α E β 7 en los linfocitos intraepidérmicos en los estadios avanzados de la MF. La expresión de α E β 7 se detectó en las células dendríticas intraepidérmicas tanto de las muestras de MF como en las de enfermedades inflamatorias. La expresión de E-cadherina en las células epidérmicas de la MF esbozaba los nidos de Darier, mientras que en las DI la espongiosis reducía su expresión en los queratinocitos. Se concluyó que el mecanismo migratorio de los linfocitos observado en las neoplasias era muy similar al de los procesos inflamatorios de la piel y por tanto no es considerado como una herramienta útil en el diagnóstico diferencial.

En 2002, el grupo de Wilkinson y col. (117) describen por primera vez la función y posibles implicaciones del TOX, considerado como un regulador crítico del desarrollo temprano de las células T.

En el timo, se observa una alta expresión de TOX durante el desarrollo de células T, y en particular durante la selección β y selección positiva de precursores CD4+ y CD8+ a células T CD4+. Sin embargo, se inhibe la expresión en células T CD4+ maduras una vez que abandonan el timo (118,119).

Cabe mencionar el trabajo de Zhang y col.(120) y posterior revisión de Refat y col. (121) en 2015, en los que se trata de describir marcadores moleculares específicos que permitan diferenciar de manera confiable las células T malignas en pacientes con MF de aquellas células T reactivas presentes en otras DI. Se hace hincapié en dos genes (TOX y PDCD1) que sufrían una importante regulación positiva en la PCR confirmatoria.

El estudio se realizó sobre 103 biopsias de piel (51 casos de MF y 52 casos de DI) a los que se les realizó la inmunohistoquímica para TOX, CD4, CD8 y CD7 (en los casos de TOX negativos). Se observó un incremento estadísticamente significativo en la expresión de TOX en los casos de MF con respecto a las DI con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 100%. La expresión de TOX se estimó contando manualmente el número de células con tinción nuclear marrón en comparación con el número total de linfocitos infiltrantes. La tinción se clasificó de forma semi-cuantitativamente como (negativa <10%, débilmente positiva 10-30% y fuertemente positiva >30% del total de linfocitos infiltrantes. Además, se observó una correlación significativa entre la expresión de TOX y la ratio CD4/CD8 en pacientes con MF. La tinción de TOX en lesiones tipo placa fueron más intensas que en lesiones tipo parche y en aquellos casos en los que la tinción para TOX era negativa, también lo era para CD7.

Por ello se concluye que la expresión positiva de TOX favorece el diagnóstico de MF, sin embargo, su negatividad no permite excluir su diagnóstico. La expresión de TOX puede estar en relación con la progresión de la enfermedad ya que ésta es mayor en fases más avanzadas (lesiones de tipo placa). Así mismo, la combinación de la expresión de TOX con la ratio CD4/CD8 y CD7 puede ser útil en el diagnóstico de MF.

En 2016, el grupo de A.M.R. Schrader (122), evaluaron la expresión de TOX en 153 biopsias cutáneas de 132 pacientes con LCCT y 60 pacientes con DI. Las secciones fueron evaluadas de manera sincrónica por los tres autores hasta alcanzar un consenso. El porcentaje de células T neoplásicas TOX+ se estimó como menos del

10%, entre el 11% y el 50%, o más del 50%. La intensidad de la tinción se calificó como tenue o intensa. Se observó que el TOX se expresaba en >50 % de células T neoplásicas en el 83% de los pacientes con MF y en el 86 % de los pacientes con SS con variaciones según el fenotipo CD4+/- y CD8+/- . Así, se concluye que la expresión de TOX no es específica del tumor, no se limita exclusivamente a MF con fenotipos CD4+ CD8- y resulta insuficiente como único criterio para el diagnóstico de LCCT, resaltando la importancia de la combinación con criterios histológicos y clínicos.

Por último, destaca el trabajo de Tomomitsu Miyagaki (123), en el que se repasa el conjunto de herramientas disponibles hasta el día de hoy para el diagnóstico de la MF temprana, haciendo especial énfasis en marcadores inmunohistoquímicos como el TOX, en la secuenciación de alto rendimiento del receptor de células T o técnicas de microRNA.

Con respecto a la secuenciación, se ha hecho hincapié en las denominadas regiones complementarias (CDR3) de los genes TCR β y TCR γ pudiendo cuantificar la cantidad total y frecuencia clonal individual de células T, así como detectar las secuencias de nucleótidos de las regiones CDR3 de cada clon (124,125). La detección de estas secuencias CDR3 permitieron en el 100% de los casos de MF y SS identificar proliferaciones malignas del clon (102,126).

En el caso de los microRNAs, Ralfkier y col. (127,128) descubrieron que miR-326, miR-663b y miR-711 se expresaban de forma notoria en LCCT y sin embargo, miR-203 y miR-205 estaban inhibidos por microarrays. Estas diferencias de expresión en los 5 tipos de miR permitían la diferenciación entre LCCT y ciertas DI con unos índices de precisión de hasta el 90%.

8 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

La MF en estadios iniciales (en fase de parche) es uno de los diagnósticos más controvertidos y supone un verdadero reto para la dermatopatología. En la literatura se describe un retraso medio diagnóstico de entre 4 a 6 años (129–131). El infiltrado inflamatorio linfocítico, a menudo sutil, y en banda es frecuente no solo en la MF, sino también en una gran cantidad de DI (132,133). Por ello se requiere un cierto conocimiento sobre la ontogenia de los linfocitos siendo necesaria en ocasiones la utilización de técnicas específicas para demostrar entre otros; diferentes fenotipos celulares, clonalidades, características citogenéticas, e incluso la presencia de material genético viral.

Además de la sospecha clínica, existe evidencia sobre la importancia de la evaluación de características histopatológicas para el diagnóstico de MF, sin embargo, en estadios iniciales de la enfermedad se pueden ver comprometidas. El epidermotropismo, considerado uno de los principales criterios diagnósticos, no está presente en un 4% de las biopsias con sospecha MF en fases iniciales (134). Esto supone que algunos de los criterios histológicos propuestos (atipia linfocitaria intraepidérmica, linfocitos intraepidérmicos con halo, microabscesos de Pautrier o variación en el tamaño linfocitario dermoepidérmico) no puedan valorarse.

La densidad y profundidad del infiltrado inflamatorio, el aumento del tamaño linfocitario y un índice de proliferación elevado se describieron como rasgos característicos de la progresión de la MF a estadios de tumor, sin embargo, son poco frecuentes en fases iniciales.

Numerosos estudios han demostrado la importancia del análisis inmunohistoquímico concluyendo que la celularidad tumoral de la MF suele ser positiva para CD3 y CD4 y negativas para CD8 (135). En raras ocasiones la MF temprana muestra un fenotipo aberrante CD4+/CD8+ o CD4-/CD8- (136,137). La pérdida de marcadores linfocitarios (CD2, CD5, CD7) en la piel lesional es característico de la MF así como de los linfomas de células T en general. La evaluación de estos ha sido siempre de forma manual/semi cuantitativa, generándose una gran variabilidad inter e intraobservador comprometiendo así el diagnóstico de los pacientes. Se han establecido puntos de corte para ciertos marcadores como es el caso de CD2 y CD5 < 50% con una alta especificidad pero baja sensibilidad (10%) (138). La pérdida de expresión de CD7 <

10% ha demostrado en ciertos estudios niveles de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de MF entorno al 41-80% y 93-100% respectivamente (139,140).

La elevación del cociente CD4/CD8 por encima de los niveles considerados como normales (2:1), también sugiere una proliferación neoplásica al menos sospechosa de MF (141). En estos casos, es importante recordar que el CD4 tiñe no solo el infiltrado inflamatorio linfocitario sino también las células de Langerhans y los histiocitos, pudiendo sesgar el conteo real.

Aunque durante algún tiempo se ha considerado el análisis genético molecular del reordenamiento del gen TCR, como una de las pruebas complementarias de mayor utilidad y que pone de manifiesto la naturaleza neoplásica del infiltrado, solo es positiva en un 50% de los casos (142-144), siendo más frecuente en estadios de placa y tumor.

Técnicas más modernas como la secuenciación del TCR de alto rendimiento son más sensibles y específicas que la PCR convencional del TCR γ a la hora de diferenciar procesos linfoproliferativos de DL. En pacientes que cursaban con nuevas lesiones cutáneas la HTS fue capaz de detectar la propagación hematológica de un pequeño número de células T malignas aun cuando no presentaban alteraciones en la citometría de flujo (102,103).

Como regla general y dado que en muchas ocasiones se inicia un tratamiento precoz sin un diagnóstico definitivo que puede modificar las características histopatológicas de las lesiones, es aconsejable la realización de múltiples biopsias. El número de células neoplásicas presentes en estas biopsias es con cierta frecuencia muy escaso sobre todo en estadios iniciales de MF. Por ello, las células son difíciles de extraer, especialmente las de la epidermis, siendo necesaria la utilización de métodos moleculares sofisticados como los anteriormente descritos y que además resultan ser costosos, poco accesibles y prácticos.

Hasta el momento, y a pesar de los numerosos criterios histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares descritos para el diagnóstico de la MF en estadios iniciales, en muchas ocasiones, éste se hará tras una meticulosa correlación clínico-patológica. La variabilidad inter e intraobservador tanto clínicamente como histológicamente e incluso inmunohistoquímicamente, puede ser muy elevada incluso entre profesionales muy experimentados y por tanto dificultar el diagnóstico.

Existen sistemas de escaneado digital y análisis muestral automatizado que ofrecen una evaluación más precisa, rápida y objetiva con altos índices de reproducibilidad.

Esto resulta extremadamente útil de cara a evaluar la expresión de marcadores inmunohistoquímicos de una manera más escrupulosa, sobre todo en estadios iniciales de MF en donde las diferencias suelen ser más sutiles que en los casos de enfermedad avanzada.

HIPÓTESIS

Los sistemas de escaneado digital y análisis de las muestras inmunoteñidas mediante el algoritmo correspondiente, así como la combinación con criterios histopatológicos, permiten una evaluación del caso más precisa, rápida y objetiva con altos índices de reproducibilidad.

9 OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Determinar de una forma cuantitativa, objetiva y reproducible la expresión de marcadores inmunohistoquímicos (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 y TOX) a través de los sistemas de escaneado digital y análisis de las muestras en pacientes con diagnóstico inicial de DI que posteriormente fueron MF y aquellos con diagnóstico final de DI. Con ello seremos capaces de establecer unos baremos y puntos de corte que nos permitan discriminar de una forma sencilla y económica ambas entidades. Además, se logrará reducir el tiempo hasta el diagnóstico y por tanto iniciar un tratamiento más eficiente.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la capacidad diagnóstica o discriminante del aumento del cociente CD4 o CD3/CD8 y el diagnóstico de MF temprana.
- Describir, determinar y cuantificar las diferencias existentes entre la expresión de marcadores inmunohistoquímicos en pacientes diagnosticados de MF y aquellos diagnosticados de DI.
- Determinar el grado de correlación existente entre la pérdida o ganancia de expresión de un marcador inmunohistoquímico concreto y el diagnóstico de MF.
- Determinar la utilidad de combinar diferentes marcadores inmunohistoquímicos (CD2, CD3, CD5, CD7, CD8 y TOX) para establecer un diagnóstico de MF temprana.
- Determinar la utilidad de combinar los marcadores inmunohistoquímicos con las diferentes características histopatológicas para establecer un diagnóstico de MF temprana.
- Determinar si existe algún marcador inmunohistoquímico concreto que permita predecir el diagnóstico de MF sobre todo en aquellos pacientes que en un principio fueron diagnosticados de DI.
- Describir la posible mejora en el diagnóstico actual de pacientes con MF tras la utilización de sistemas digitales de escaneado y análisis muestral "Scan-Scope / Aperio Leica Image Analysis Workstation" que proponemos.

10 MATERIAL Y MÉTODOS

10.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo longitudinal retrospectivo basado en la reevaluación y comparación de criterios diagnósticos (histológicos e inmunohistoquímicos) de pacientes con sospecha clínica de MF creándose 2 grupos: pacientes cuyo diagnóstico a pesar de requerir numerosas biopsias finalmente fue de MF (Grupo MF) y pacientes que aun siendo sospechosos clínicamente su diagnóstico siempre ha sido de DI (Grupo control).

El Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Severo Ochoa (anexo) aprobó el protocolo del estudio. El diseño del estudio se adaptó a los protocolos escritos en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica.

10.2 Población muestral y criterios de selección

Se seleccionaron un total 62 pacientes y 135 biopsias con edades comprendidas entre 21 y 90 años, con sospecha clínica inicial de MF y al menos una biopsia (tipo punch) realizada sobre la lesión, en el servicio de dermatología del Hospital Universitario Severo Ochoa durante los años 2000 al 2022. De los 62 pacientes descritos, 30 de ellos han sido diagnosticados, algunos tras numerosas biopsias de MF (Grupo MF) y 32 de DI. Se obtienen los listados retrospectivos del sistema de información del servicio de Anatomía Patológica siguiendo los procedimientos establecidos en la ley actual de Investigación Orgánica Biomédica de 4 de julio de 2007, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre.

Criterios de inclusión en el grupo MF:

- Pacientes con sospecha clínica de MF.
- Seguimiento del paciente en las consultas de Dermatología del hospital Universitario Severo Ochoa.
- Pacientes sometidos al menos a una biopsia tipo “punch” en el servicio de Dermatología del hospital Universitario Severo Ochoa.
- Material fijado, procesado, teñido y diagnosticado en el servicio de Anatomía Patológica del hospital Universitario Severo Ochoa.

-
- Pacientes que a pesar de tener biopsias previas de DI son diagnosticados finalmente de MF.
 - Estadios clínicos tempranos (lesiones tipo parche o placa).
 - Bloque de parafina en buenas condiciones con material suficiente para la realización de nuevos cortes en el microtomo.
 - Dilución/concentración del anticuerpo óptima para la valoración muestral.

Criterios de inclusión en el grupo Control (DI):

- Pacientes con sospecha clínica de MF.
- Seguimiento del paciente en las consultas de Dermatología del hospital Universitario Severo Ochoa.
- Pacientes sometidos al menos a una biopsia tipo “punch” en el servicio de Dermatología del hospital Universitario Severo Ochoa.
- Material fijado, procesado, teñido y diagnosticado en el servicio de Anatomía Patológica del hospital Universitario Severo Ochoa.
- Pacientes que a pesar de tener biopsias previas de DI son diagnosticados finalmente de DI.
- Estadios clínicos tempranos (lesiones tipo parche o placa).
- Bloque de parafina en buenas condiciones con material suficiente para la realización de nuevos cortes en el microtomo.
- Dilución/concentración del anticuerpo óptima para la valoración muestral.

Las laminillas de H-E de las biopsias diagnosticadas de MF han sido revisadas por dos patólogos que coinciden con el diagnóstico previo.

El diagnóstico se ha basado en la reunificación de criterios histopatológicos, alguna técnica inmunohistoquímica complementaria en pacientes concretos que se había realizado previo al diagnóstico y una fuerte correlación clínico-patológica. No se ha realizado análisis genético molecular del reordenamiento del gen TAR, así como tampoco estudio de extensión en ninguno de los pacientes a estudio.

Las laminillas de H-E de las biopsias del grupo control han sido revisadas por dos patólogos que coinciden con el diagnóstico previo.

Las dermatitis espongíóticas, exantema fijo a drogas, infiltrados inespecíficos, eccemas crónicos, dermatitis de interfase, dermatitis psoriasiformes y liquen simple crónico son los diagnósticos pertenecientes al grupo control y que se han agrupado bajo el termino de DI, siendo siempre negativos para MF.

Criterios de exclusión en ambos grupos:

- Pacientes sin sospecha clínica de MF.
- Seguimiento del paciente en consultas no pertenecientes al servicio de Dermatología del hospital Universitario Severo Ochoa.
- Pacientes con sospecha clínica de MF sin biopsia posterior.
- Pacientes con sospecha clínica de MF, pero cuyo material fijado, procesado, teñido y diagnosticado ha sido en otro centro.
- Pacientes con sospecha clínica de MF y diagnóstico final de sospecha de MF.
- Pacientes con sospecha de MF en estadios avanzados (tumor)
- Bloques de parafina en malas condiciones o deteriorado por el paso de los años.
- Material insuficiente para la realización de nuevos cortes.
- Defectos en el corte con el microtomo.

-
- Defectos en la fijación, procesado o tinción de H-E de la muestra.
 - Defectos en la tinción con los anticuerpos específicos.
 - Errores en el escaneado y digitalización de la muestra.

10.3 Consideraciones éticas y legales

El investigador se cerciorará de que el estudio se realice cumpliendo en todo momento la propuesta de la Asociación Médica Mundial (AMM), que promulga los principios de la Declaración de Helsinki y las buenas prácticas de farmacoepidemiología, así como la legislación española aplicable a estudios observacionales (Orden SAS/3470/2009), que garantiza una mayor protección para el paciente.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y la normativa en esta materia que la pudiera reemplazar.

Como consideraciones generales, todas las partes implicadas en este estudio aceptan las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación.

El personal del estudio involucrado en su realización estará debidamente cualificado y tendrá la experiencia necesaria para el desempeño de sus funciones.

10.4 Variables del estudio

En los sujetos, que fueron seleccionados según los criterios anteriores, se realizó la medición de las siguientes variables

Grupo MF y Grupo DI (grupo control)

❖ ***Variables clínicas:***

- Sexo
- Edad
- Localización
- Estadio clínico (parche o placa)

❖ ***Histopatológicas***

-
- Capa córnea:
 - Normal
 - Hiperqueratosis ortoqueratósica / paraqueratósica

 - Capa epidérmica:
 - Normal
 - Atrófica
 - Acantósica regular / acantósica irregular
 - Alteración vacuolar de la capa basal
 - Espongiosis

 - Capa dérmica:
 - ❖ Expansión dérmica
 - ❖ Tipo de infiltrado inflamatorio (perivascular superficial, superficial y profundo, liquenoide, intersticial o hipodérmico).

 - Otros:
 - ❖ Epidermotropismo desproporcionado (abundantes linfocitos en áreas de espongiosis)
 - ❖ Epidermotropismo basal (linfocitos alineados en la unión dermo-epidérmica)
 - ❖ Colecciones intraepidérmicas (nidios de Darier)
 - ❖ Extravasación hemática
 - ❖ Incontinencia pigmentaria
 - ❖ Atipia linfocitaria
 - ❖ Halo linfocitario perinuclear
 - ❖ Foliculotropismo
 - ❖ Células gigantes multinucleadas
 - ❖ Eosinófilos

 - ❖ **Imunohistoquímicas**
 - CD2
 - CD3
 - CD4
 - CD5
-

-
- CD7
 - CD8
 - TOX

10.5 Selección de la muestra tumoral

Se seleccionaron 62 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que presentaban de 1 a 4 biopsias en función de la necesidad diagnóstica. Todos los casos se correspondían con cilindros (punch) procedentes de una misma o diferente localización. Se realizó una minuciosa búsqueda en el archivo del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Severo Ochoa, recogiendo cada una de las laminillas con su correspondiente H-E, así como su bloque de parafina que había sido conservado. Una vez comprobada la viabilidad del tejido parafinado se procede al corte y realización de las técnicas complementarias de inmunohistoquímica (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 y TOX) de cada una de las muestras.

Las características histopatológicas de cada una de las muestras fueron revisadas y todos los marcadores inmunohistoquímicos fueron evaluados por dos patólogos de forma independiente, comprobando la expresión adecuada en controles externos y/o internos, y en los casos de desacuerdo se revisaban en común. Se ha considerado cualquier intensidad de expresión de membrana nuclear.

10.6 Evaluación histológica e inmunohistoquímica

Tras la búsqueda en el archivo de las preparaciones de H-E e inmunohistoquímica de cada uno de los casos, se evaluaron, comprobando su idoneidad para el escaneo y digitalización de estos. Se seleccionaron únicamente aquellos casos cuyo material se encontraba correctamente preservado, excluyendo aquellos en los que existía defectos de procesado, técnica de corte o tinción inmunohistoquímica. Se realizaron aquellas técnicas inmunohistoquímicas que faltaban de cada uno de los casos.

Los anticuerpos y concentraciones utilizados durante el proceso diagnóstico para la elaboración de las laminillas de inmunohistoquímica se describen a continuación.

10.6.1 Protocolo de inmunohistoquímica

Se selecciona el bloque de parafina que contiene la muestra a estudio. Se realizan cortes a 3 micras con el microtomo (Leica HistoCore AUTOCUT) obteniéndose un total

de 7 portaobjetos necesarios para cada una de las correspondientes técnicas de inmunohistoquímica (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 y TOX).

ANTICUERPO	CLON	CASA COMERCIAL	CONCENTRACIÓN
CD2	11F11	Leica Biosystems	Listo para usar
CD3	LN10	Leica Biosystems	Listo para usar
CD4	4B12	Leica Biosystems	Listo para usar
CD5	4C7	Leica Biosystems	Listo para usar
CD7	LP15	Leica Biosystems	Listo para usar
CD8	4B11	Leica Biosystems	Listo para usar
TOX	NAN448	Sigma-Aldrich (Merck Group)	1:100

Tabla 9. Tabla resumen de anticuerpos, clones, casa comercial y concentraciones óptimas.

Los cristales se introducen en una estufa a una temperatura de 56-58°C durante 20 minutos. A continuación, se sitúan dichos portaobjetos en el inmunoteñidor (LEICA BOND-III) y se selecciona el programa correspondiente.

	Nombre	Preparación	Conservación
Productos, reactivos y soluciones Que utiliza	BOND Polymer Refine Detection	Preparación comercial	4°C
	Anticuerpos primarios	Preparación comercial	4°C
	Epitope Retrieval 1	Preparación comercial	Tª ambiente
	Epitope Retrieval 2	Preparación comercial	4°C
	Dewax Solution	Preparación comercial	Tª ambiente
	Agua Destilada	Preparación comercial	Tª ambiente
	Wash Buffer	Preparación comercial	4°C
	Alcohol	Preparación comercial	Tª ambiente
	Envase jeringa para diluyente.	No Aplica.	No Aplica.
	Ribbon Ebar Printer.	Cinta térmica para la impresora.	No aplica
	Etiquetas de Portaobjetos	Preparación comercial	No aplica

Tabla 10. Tabla resumen de los productos, reactivos y soluciones que se utilizan.

Cuando el proceso de inmunotinción ha finalizado se bañan los cristales en un medio alcohólico de concentración creciente (80°, 96°, 100° y Xilol) para posteriormente montarlos.

Con respecto al anticuerpo monoclonal TOX es un fragmento recombinante correspondiente a una región comprendida entre los aminoácidos 55 y 301 de TOX según AAH16665 producido en el conejo. La proteína codificada por este gen contiene un dominio de unión al ADN de la caja HMG. Las cajas HMG se encuentran en muchas proteínas eucariotas implicadas en el ensamblaje de la cromatina, la transcripción y la replicación. Esta proteína puede regular el desarrollo de las células T.

Las secciones correspondientes se incubaron con el anticuerpo monoclonal de conejo anti-TOX a una dilución 1:100; SAB2701216, Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO 63103 USA.

10.7 Metodología de escaneo de muestras en escáner APERIO AT2 LEICA BIOSYSTEMS

El escáner de patología digital “Aperio ® AT2” es un escáner de campo claro con capacidad para digitalizar hasta 400 portaobjetos de forma automática en un tiempo estimado de 60 segundos, generando una imagen de alta calidad. A partir de esta, se seleccionan zonas concretas de la muestra estableciendo una serie de parámetros específicos y un número determinado de puntos de enfoque para generar una imagen de mayor calidad aún. Dicho escáner está equipado con un multiplicador de aumento que permite escanear con aumentos de 20X y 40X.

Se procede a la digitalización progresiva de la muestra, descargándose una nueva imagen (e-Slide) en formato JPG e incorporándose a un software específico (CIVAGENIUS).



Figura 1. Escáner de patología digital “Aperio ® AT2”

10.8 Metodología del análisis digital (APERIO LEICA IMAGE ANALYSIS WORKSTATION). Interpretación inmunohistoquímica. Análisis algorítmico.

10.8.1 Interpretación inmunohistoquímica

Aunque no de forma rutinaria, los anticuerpos monoclonales anti CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8 son hoy en día los marcadores inmunohistoquímicos más frecuentemente utilizados por los dermatopatólogos, en el estudio de infiltrados de linfocitos T. Se ha considerado una tinción positiva cuando es completa de membrana nuclear y a cualquier intensidad, subdividiendo esta última en 4 categorías: negativa (azul), débil (amarillo), media (naranja) y fuerte (rojo). *Ver análisis algorítmico.*

Nwp = Number of Weak Positive	1197305.
Np = Number of Positive	616717.
Nsp = Number of Strong Positive	766654.
Nn = Number of Negative	242520.

Figura 2. Ejemplo de categorías de intensidad en la evaluación algorítmica de la inmunohistoquímica para los anticuerpos anti CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8.

En cuanto a la tinción inmunohistoquímica del anticuerpo monoclonal de conejo anti-TOX se ha valorado una positividad nuclear a cualquier intensidad subdividiendo esta última también en 4 categorías: 0 núcleos + (negativo-azul), +1 núcleos (débil-amarillo), +2 núcleos (medio-naranja), +3 núcleos (fuerte-marrón). *Ver análisis algorítmico.*

(3+) Nuclei	12
(2+) Nuclei	29
(1+) Nuclei	72
(0+) Nuclei	2352
Total Nuclei	2465

Figura 3. Ejemplo de categorías de intensidad en la evaluación de la inmunohistoquímica para el anticuerpo anti-TOX

10.8.2 Análisis algorítmico

Tras la digitalización de los casos, se procede a la lectura automatizada de cada una de las laminillas de inmunohistoquímica mediante el programa informático instalado en el ordenador denominado "Aperio Leica Image Analysis Workstation".

El análisis completo de la muestra requiere mucho más tiempo y no siempre proporciona los resultados más precisos sobre el contenido real de la imagen. Por ello, se prefiere la selección de 5 áreas concretas de la biopsia en donde la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos es más representativa para posteriormente aplicar un algoritmo ya cargado en el programa y obtener la media del contaje de esas 5 áreas. Se incluye la unión dermo-epidérmica registrándose un área media de análisis constante de $250050 \mu\text{m}^2$ en cada una de las 5 regiones.

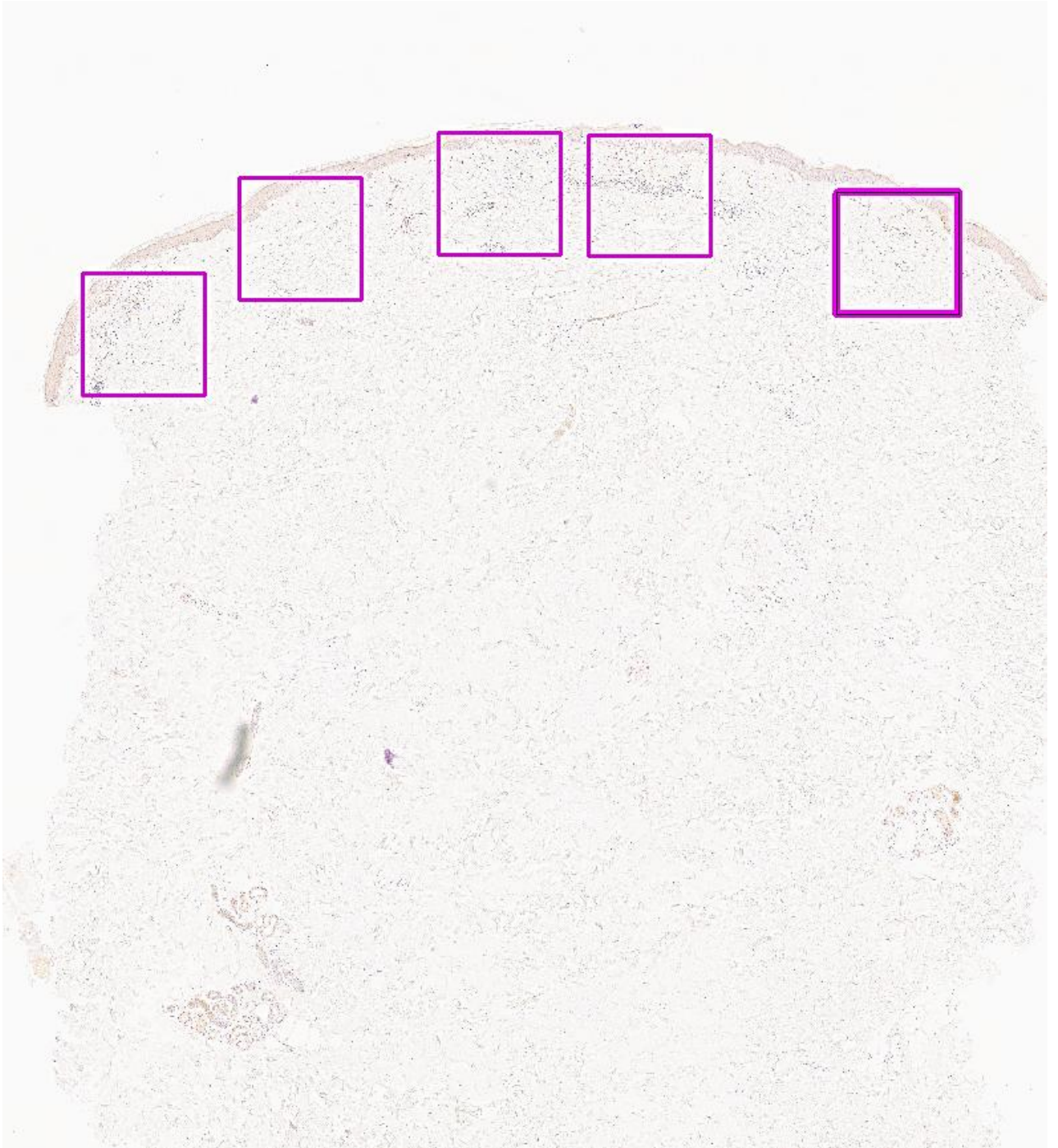


Figura 4. Biopsia tipo punch de una técnica complementaria inmunohistoquímica (TOX), escaneada y digitalizada. Ejemplo de los cinco campos seleccionados para el posterior análisis algorítmico.

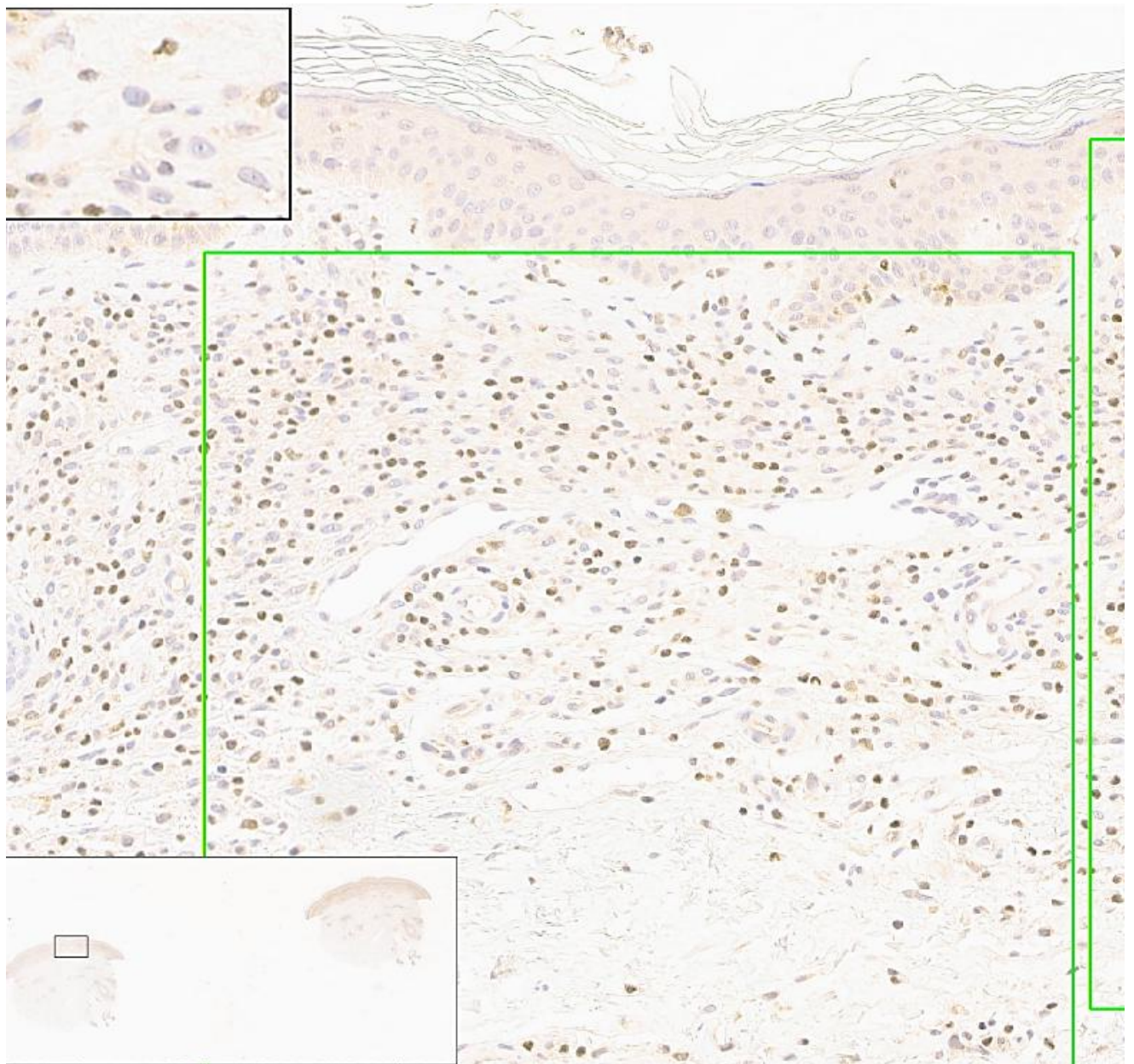


Figura 5. Biopsia tipo punch de una técnica complementaria inmunohistoquímica (TOX), escaneada y digitalizada. Ejemplo de la selección de un campo a gran aumento para el posterior análisis algorítmico.

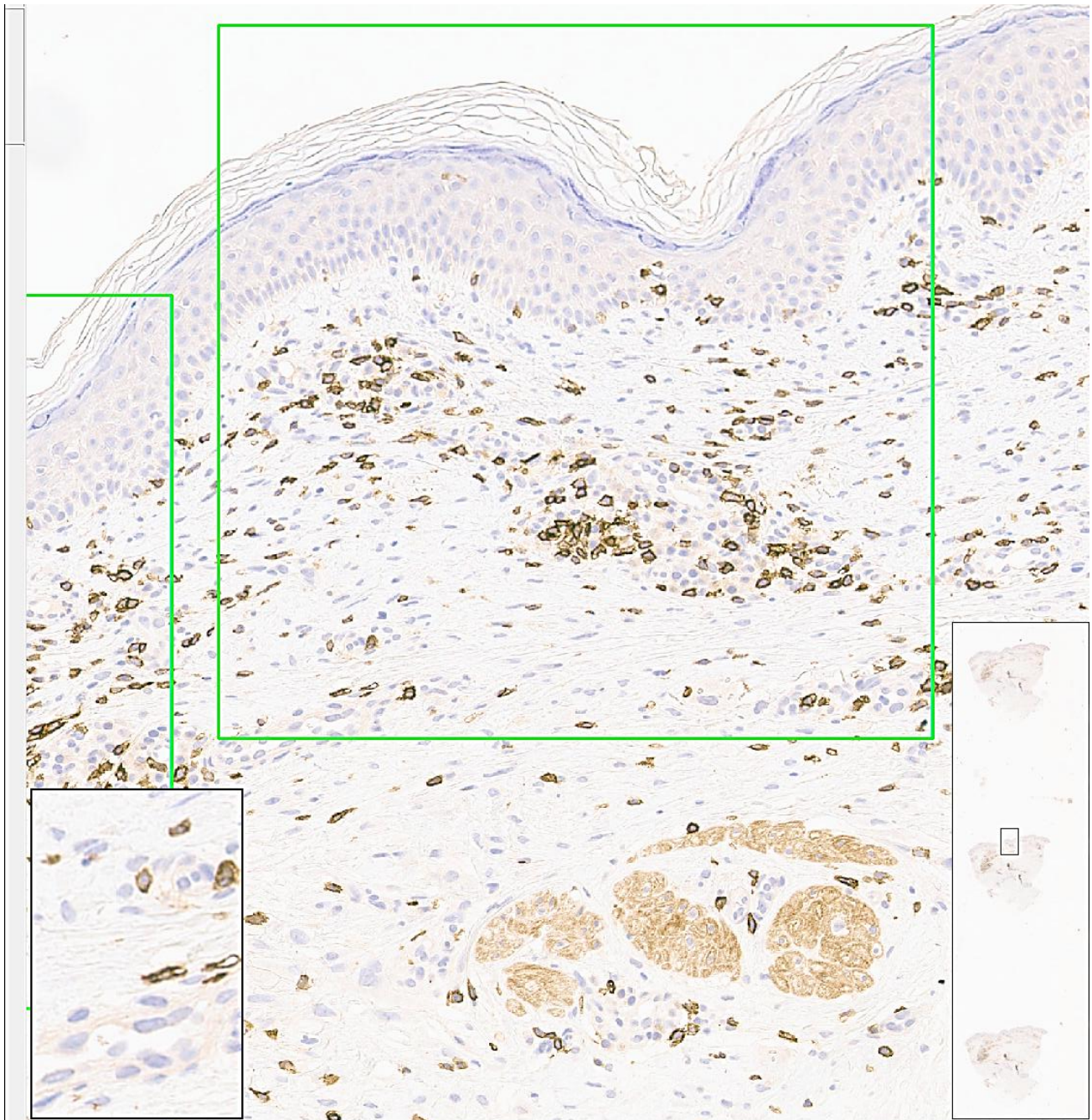


Figura 6. Biopsia tipo punch de una técnica complementaria inmunohistoquímica (CD5), escaneada y digitalizada. Ejemplo de un campo seleccionado a gran aumento para el posterior análisis algorítmico.

Tras la selección de las 5 áreas, se procede a cargar el algoritmo en cuestión.

En el caso de las muestras teñidas con anticuerpos anti CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8, el algoritmo usado para el conteo de la positividad es el denominado "Positive Pixel Count".

Este algoritmo es capaz de analizar y cuantificar la cantidad de una tinción específica presente en una imagen (portaobjetos) escaneado. Los límites de intensidad establecen tres rangos de intensidad para clasificar y sumar los valores de los píxeles. Cuanto mayor sea el valor de intensidad, más brillante es el píxel. Los resultados tras el análisis se subdividen en 4 categorías según la intensidad de tinción: negativa (azul), débil (amarillo), media (naranja) y fuerte (rojo).

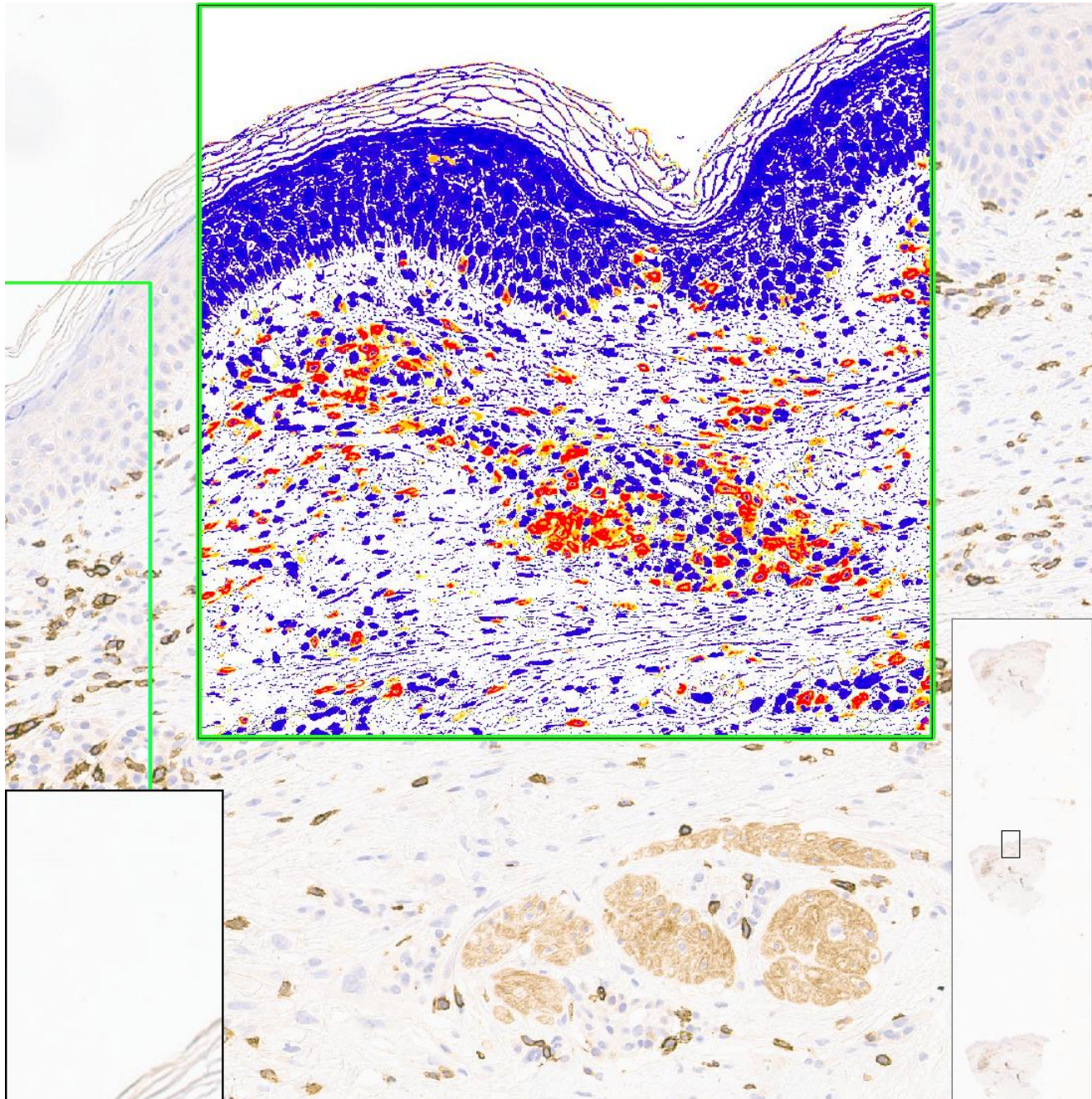


Figura 7. Biopsia tipo punch de una técnica complementaria inmunohistoquímica (CD5), escaneada y digitalizada. Ejemplo de la aplicación del algoritmo (Positive Pixel Count). Diferencia 4 categorías de intensidad: Negativa (azul), Débil (amarilla), Media (naranja), Fuerte (rojo).

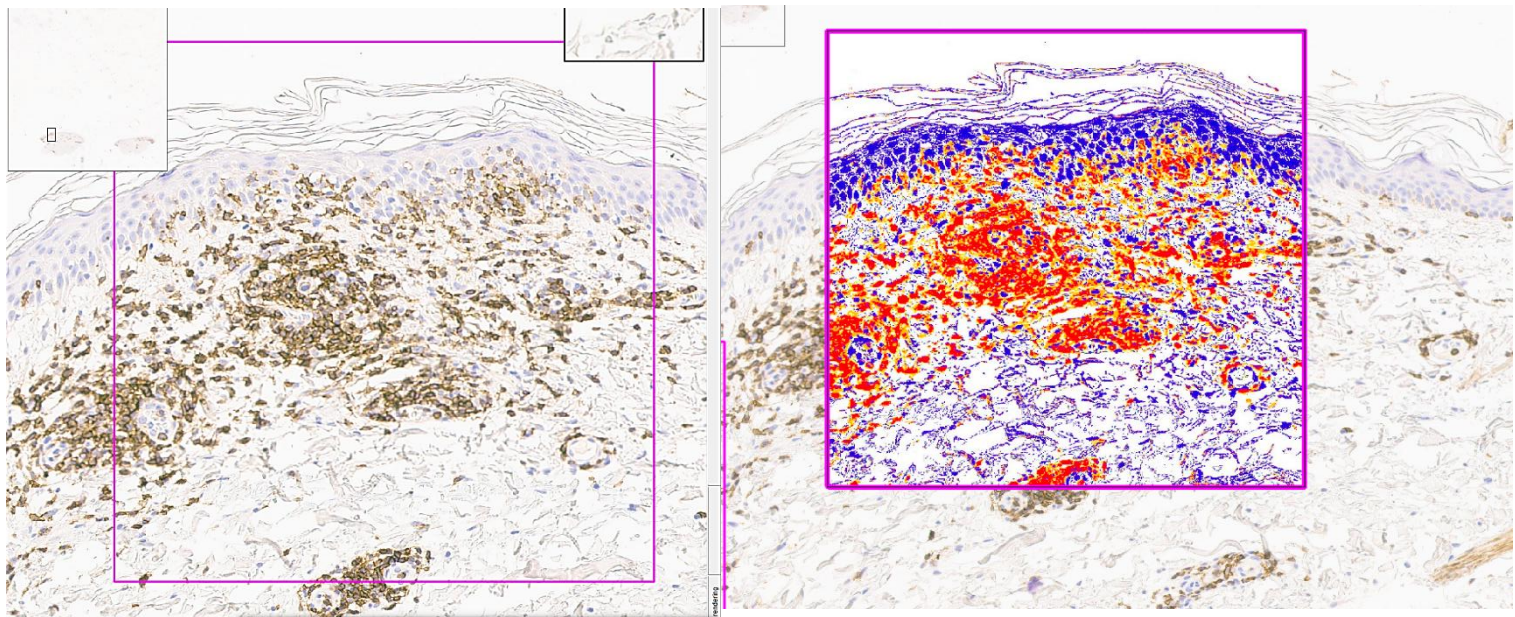


Figura 8. Imagen correlativa de la misma biopsia tipo punch y misma área seleccionada. Izquierda: Tinción inmunohistoquímica (CD5). Derecha: Ejemplo de la aplicación del algoritmo (Positive Pixel Count). Diferencia 4 categorías de intensidad: Negativa (azul), Débil (amarilla), Media (naranja), Fuerte (rojo).

Los resultados que se obtienen tras el análisis algorítmico (Positive Pixel Count), son para cada una de las áreas seleccionadas, pudiéndose a través de una herramienta del propio programa, calcular la media de estas 5 áreas en cada una de las mediciones que se muestran a continuación.

Attribute	Value
Algorithm	Positive Pixel Count v9
Date	2015/10/13
StartTime	01:31:38 PM
EndTime	01:31:40 PM
Status	0
StatusDescription	
Nwp = Number of Weak Positive	1197305.
Np = Number of Positive	616717.
Nsp = Number of Strong Positive	766654.
Iwp = Total Intensity of Weak Positive	219795996.
Ip = Total Intensity of Positive	79607431.
Isp = Total Intensity of Strong Positive	59916033.
Iavg = (Iwp+Ip+Isp)/(Nwp+Np+Nsp)	139.235
Nsr = Nsp/(Nwp+Np+Nsp)	0.297075
Iwavg = (Iwp+Ip)/(Nwp+Np)	165.05
Nn = Number of Negative	242520.
In = Total Intensity of Negative	42453564.
NTotal = Total Number (Positive+Negative)	2823196.
ATotal = Total Area (millimeter-squared)	0.61483022943906929
Positivity = NPositive/NTotal	0.914097
*** Algorithm Inputs ***	*** Algorithm Inputs ***

Figura 9. Ejemplo de la media de los resultados obtenidos tras la aplicación del algoritmo (Positive Pixel Count) en 5 áreas diferentes de la muestra.

Con el fin de facilitar la base de datos y de cara a la explotación de resultados, se obtuvo con cada uno de los marcadores inmunohistoquímicos y en cada una de las muestras los siguientes parámetros:

POSITIVOS MEDIOS del anticuerpo en cuestión (Medio positivos) Naranja	POSITIVOS FUERTES del anticuerpo en cuestión (Fuerte positivos) Rojo	POSITIVOS DÉBILES del anticuerpo en cuestión (Débil positivos) amarillos
--	---	---

Tabla 11. Clasificación en función de la intensidad de los marcadores inmunohistoquímicos.

La tinción negativa (marcaje azul), no debe de interpretarse como el total de linfocitos negativos ya que en éste, se encuentra incluido la celularidad epitelial escamosa.

En el caso de las muestras teñidas con anticuerpos anti -TOX, el algoritmo usado para el conteo de la positividad es el denominado “algoritmo nuclear”. Este, detecta la tinción nuclear para un cromógeno diana en células individuales de una determinada región y cuantifica su intensidad. La tinción nuclear se clasifica como 0, 1+, 2+ y 3+ en función de su intensidad. Un núcleo se clasifica como 0 cuando no presenta tinción nuclear, como 1+ cuando presenta una tinción nuclear débil, como 2+ cuando presenta una tinción nuclear moderada y como 3+ cuando la tinción es fuerte. A partir de los valores absolutos obtenidos tras el conteo de núcleos 0, 1+, 2+ y 3+, se determina el porcentaje de núcleos teñidos positivos como un porcentaje de 0 a 100% así como la intensidad media de tinción de los núcleos positivos con puntuaciones de 0, 1+, 2+ o 3+.

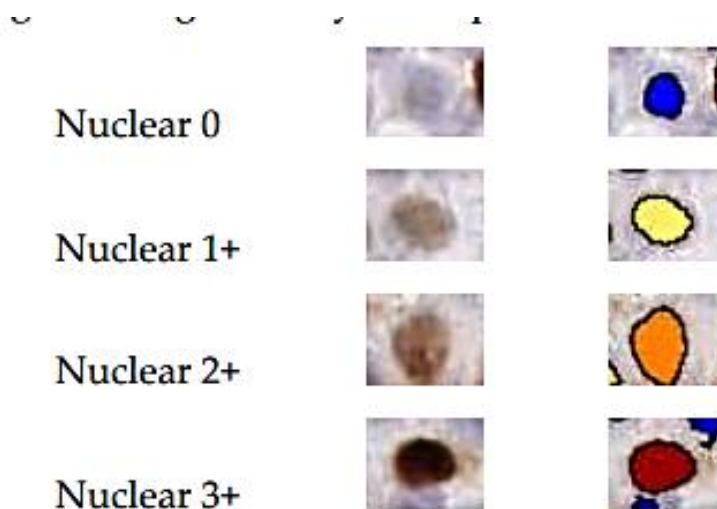


Figura 10. Tipos de intensidad de tinción nuclear. Gama de colores registrados por el “algoritmo nuclear”.

La tinción citoplasmática o de fondo puede suponer un problema a la hora de realizar una correcta cuantificación de la tinción ya que aumenta la intensidad global de la tinción del portaobjetos y altera la segmentación de los núcleos. El algoritmo ha sido diseñado para poder trabajar y corregir ciertos grados de tinción citoplasmática o de

fondo sin artefactar el resultado. Aquellos casos cuya tinción citoplasmática o de fondo era muy notoria fueron descartados del estudio.

La tinción negativa (marcaje azul), al igual que ocurría con el resto de los marcadores inmunohistoquímicos no debe de interpretarse como el total de linfocitos negativos ya que en éste, se encuentra incluido la celularidad epitelial escamosa. Es decir, el algoritmo no es capaz de discernir entre un linfocito negativo (no teñido) y una célula epitelial escamosa.

Los núcleos positivos pueden presentar además un problema de co-localización de doble tinción y contra tinción dificultando la interpretación manual visual del patólogo e incluso de otros sistemas de análisis de imágenes sobre todo en aquellas tinciones positivas débiles.

El algoritmo inmunohistoquímico nuclear de Aperio utiliza una técnica llamada “deconvolución de color” capaz de distinguir hasta 3 colores diferentes, proporcionando así una verdadera separación de tinciones que de otro modo sólo se conseguiría con sistemas de imágenes multiespectrales.

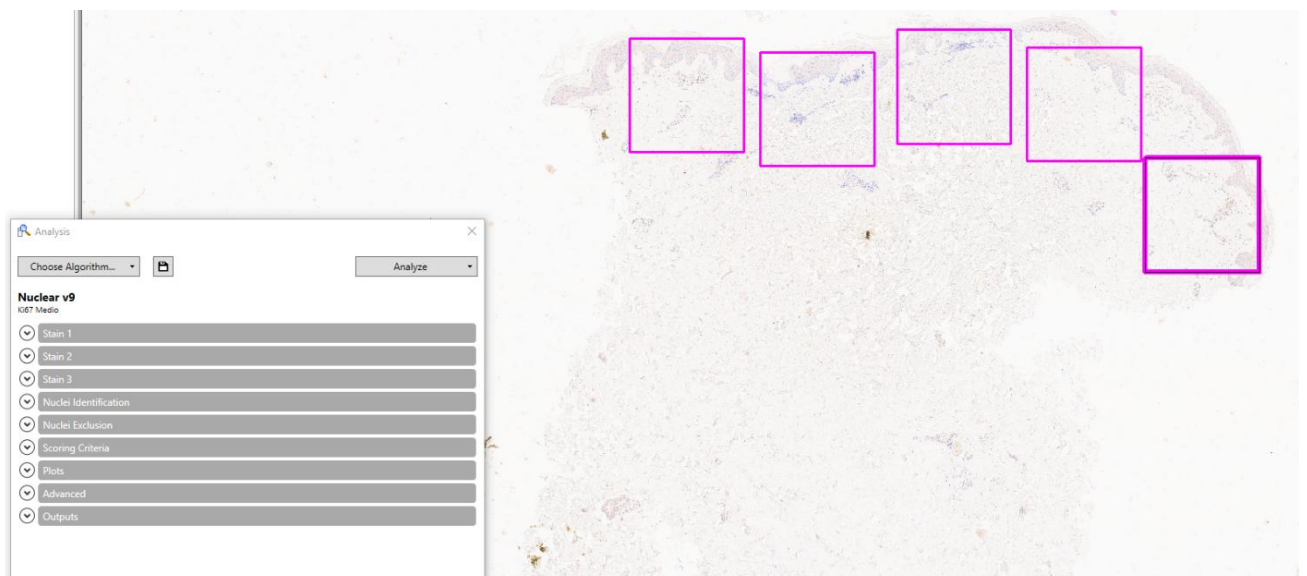


Figura 11. Biopsia tipo punch. Técnica inmunohistoquímica con anticuerpo anti-TOX. Selección de las 5 áreas y “algoritmo nuclear” cargado.

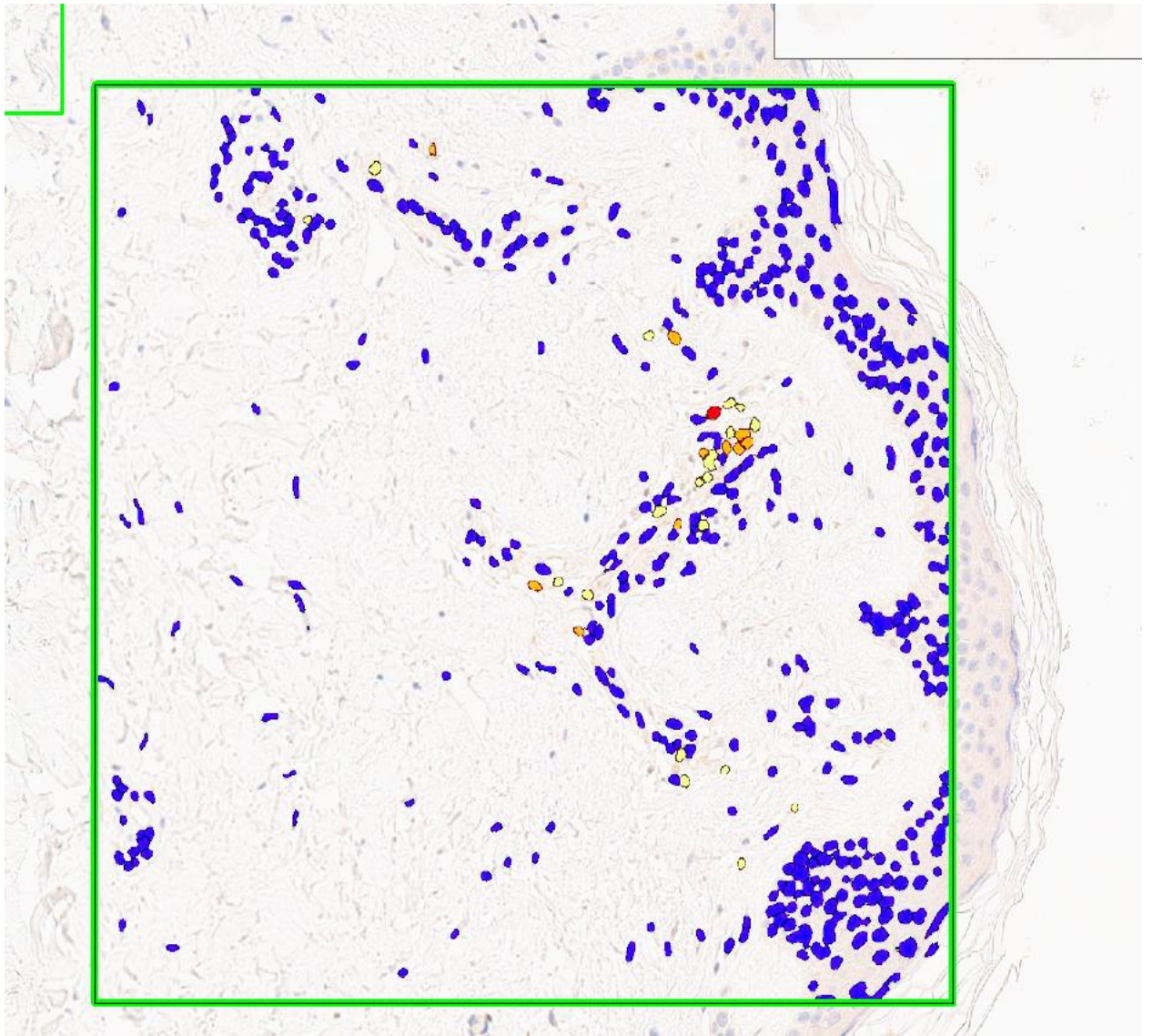


Figura 12. Análisis algorítmico nuclear sobre el área seleccionada. Núcleos azules identificados como negativos (celularidad epitelial epidérmica y linfocitaria no teñida por el anticuerpo anti-TOX). Núcleos amarillos identificados con una intensidad de tinción débil. Núcleos naranjas identificados con una intensidad de tinción moderada. Núcleos en rojo identificados con una intensidad de tinción fuerte.

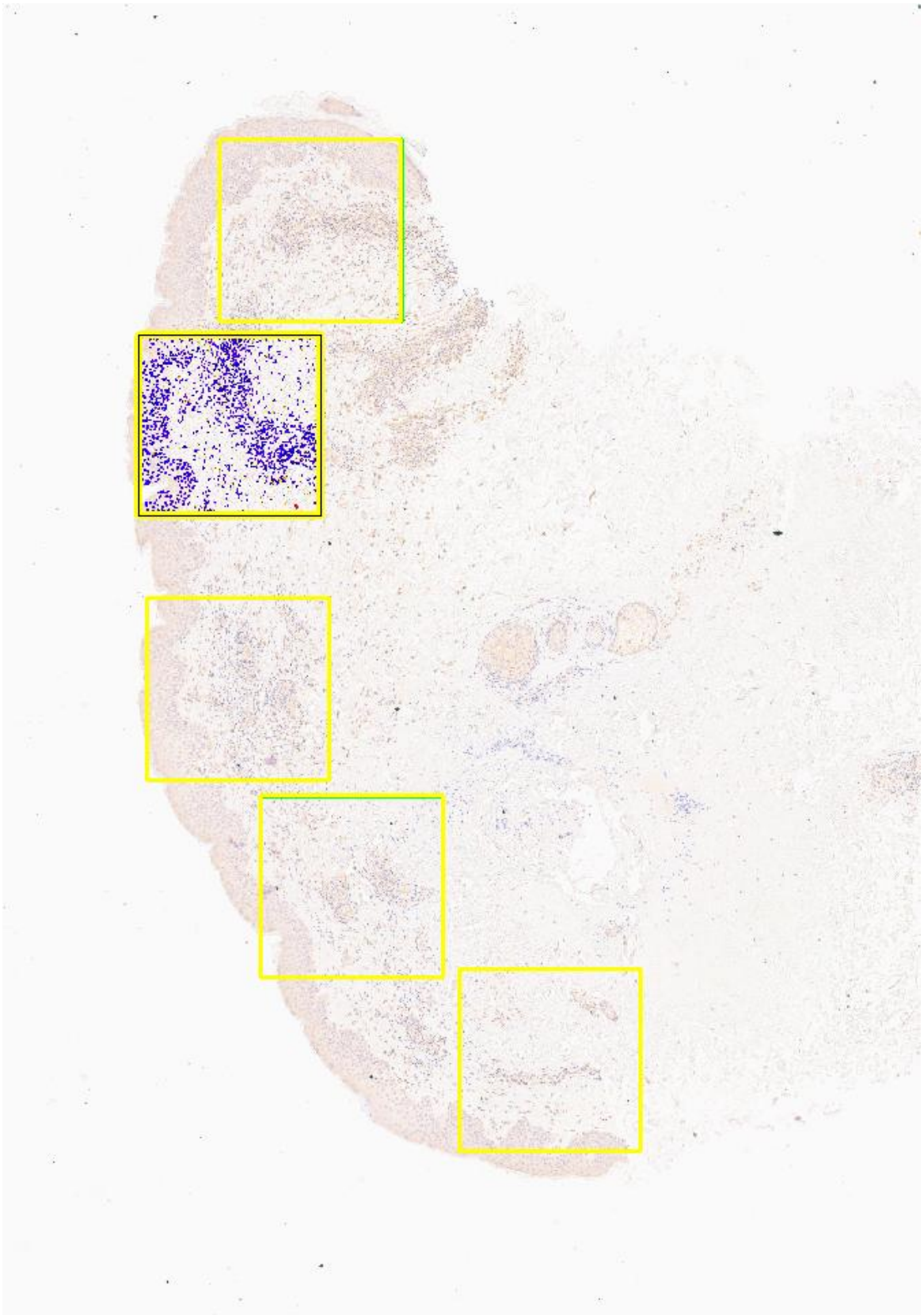
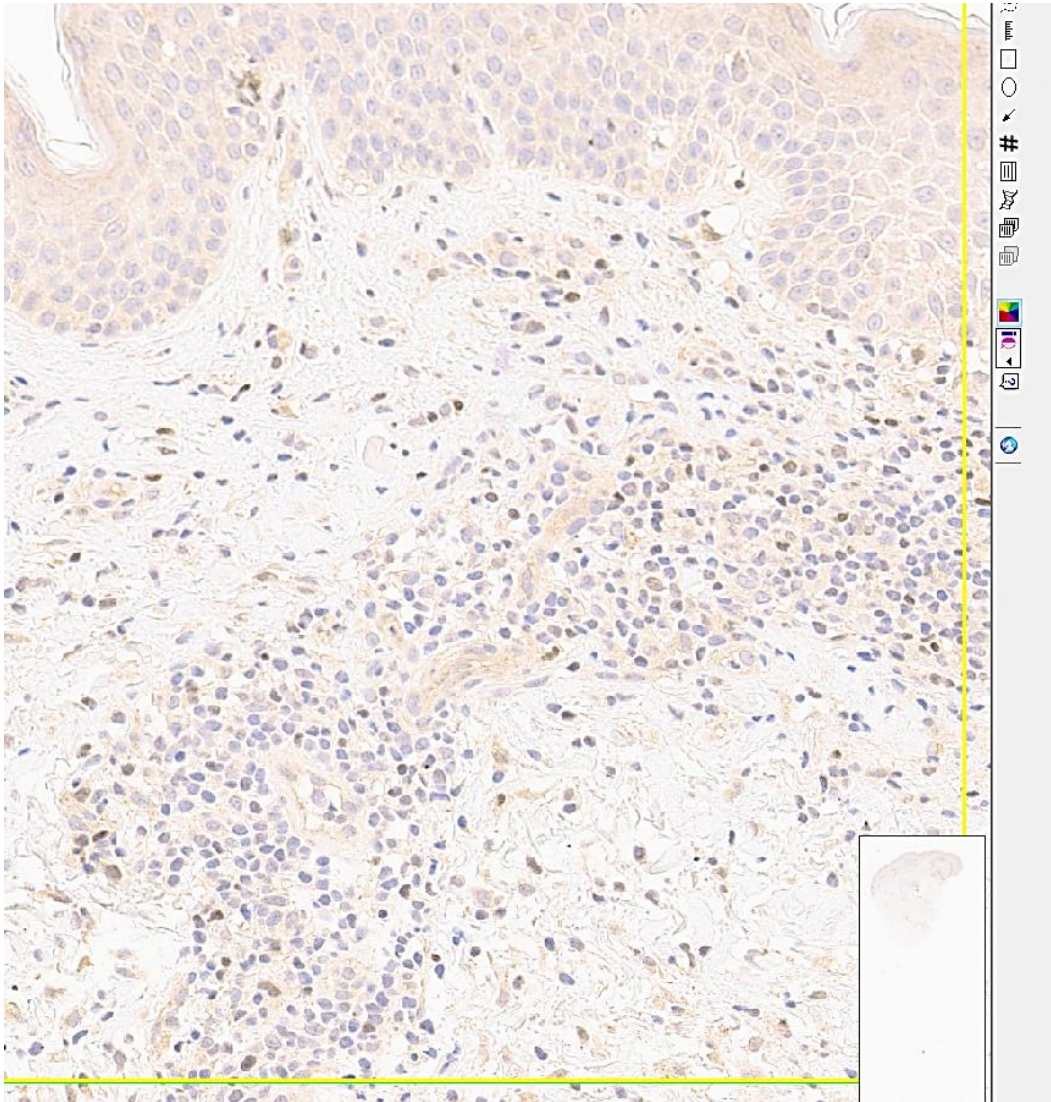
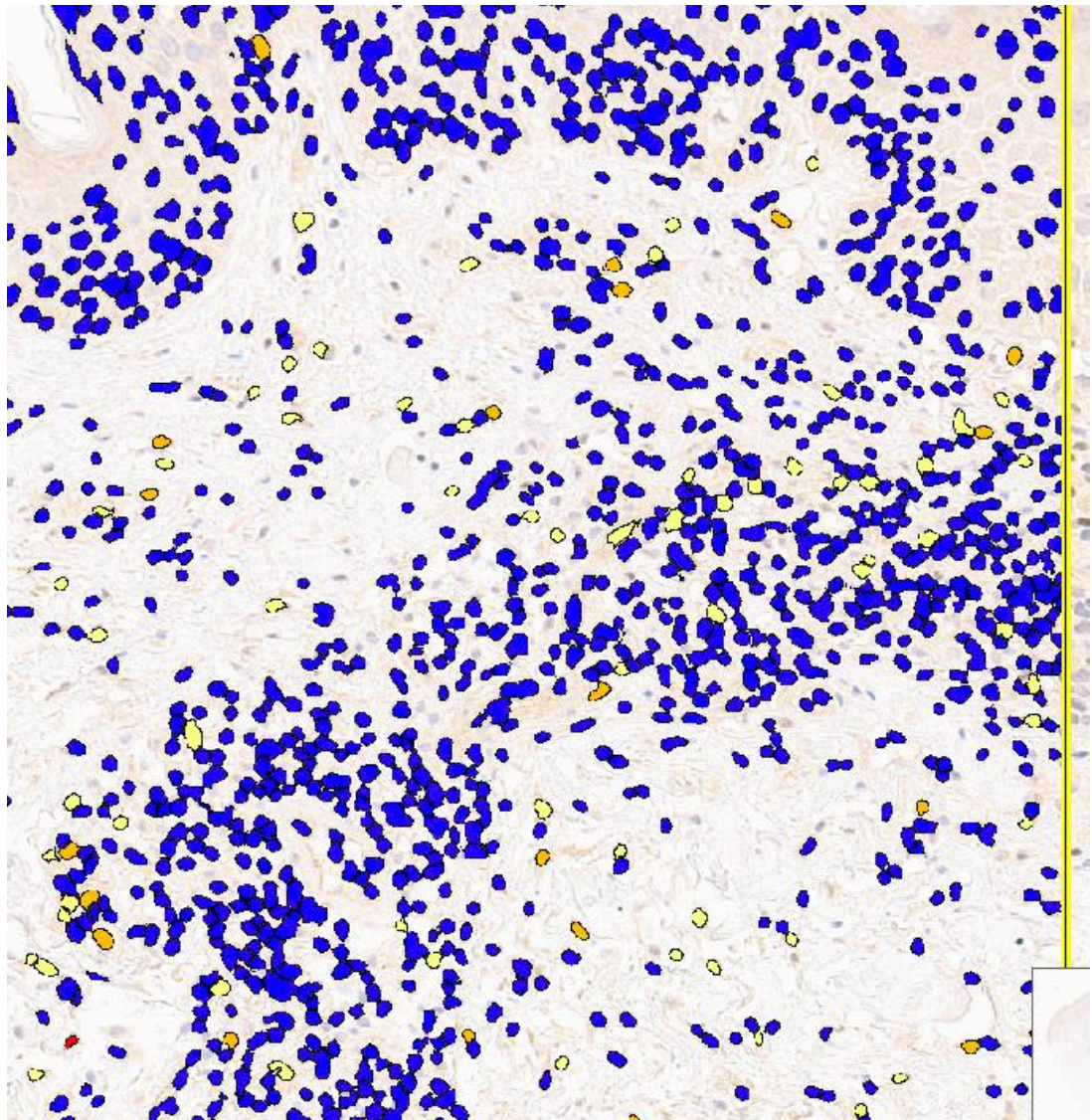


Figura 13. Biopsia tipo punch. Técnica inmunohistoquímica con anticuerpo anti-TOX. Selección de las 5 áreas y “algoritmo nuclear” cargado.



5 - ScanScope image]

A.



B.

Figura 14 (A y B). Imágenes correlativas del misma área.

- A) Técnica inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-TOX
- B) Análisis algorítmico de la misma zona. Núcleos azules (negativo). Amarillos (intensidad de tinción débil). Naranja (intensidad de tinción media). Rojo (intensidad de tinción fuerte).

Los resultados que se obtienen tras el análisis “algorítmico nuclear”, son para cada una de las áreas seleccionadas, pudiéndose a través de una herramienta del propio programa, calcular la media de estas 5 áreas en cada una de las mediciones que se muestran a continuación.

Region	Length (um)	Area (um ²)	Text	Percent Positive Nuclei	Intensity Score	(3+) Percent Nuclei	(2+) Percent Nuclei	(1+) Percent Nuclei	(0+) Percent Nuclei	Average Positive Intensity
1	2000.20	250050.99		2.45	1	0	0.57	1.89	97.55	196.5
2	2000.20	250050.99		2.19	1	0.16	0.16	1.88	97.81	194.1
3	2000.20	250050.99		1.94	1	0.15	0.15	1.64	98.06	195.7
4	2000.20	250050.99		1.27	1	0.25	0	1.02	98.73	190.8
5	1999.21	249803.42		6.49	1	0.22	2.16	4.11	93.51	189.8

Attribute	Value
Algorithm	Nuclear v9
Date	2023/02/15
StartTime	12:30:48 PM
EndTime	12:30:53 PM
Status	0
StatusDescription	
Percent Positive Nuclei	2.78603
Intensity Score	1
(3+) Percent Nuclei	0.148588
(2+) Percent Nuclei	0.557207
(1+) Percent Nuclei	2.08024
(0+) Percent Nuclei	97.214
Average Positive Intensity	192.973
Average Negative Intensity	235.891
(3+) Nuclei	4
(2+) Nuclei	15
(1+) Nuclei	56
(0+) Nuclei	2617
Total Nuclei	2692
Average Nuclear RGB Intensity	186.891
Average Nuclear Size (Pixels)	155.004
Average Nuclear Size (um ²)	37.9951
Area of Analysis (Pixels)	5107372.
Area of Analysis (mm ²)	1.2519395052017199
*** Algorithm Inputs ***	*** Algorithm Inputs ***
Version	9.2
Image Zoom	1.
Classifier	None
Class List	
Classifier Neighborhood	0
Pixel Size (um)	0.4951
Clear Area Intensity	240
Counterstain Red OD	0.623349
Counterstain Green OD	0.68052
Counterstain Blue OD	0.385134

Figura 15. Análisis algorítmico nuclear. Tabla superior: ejemplo de resultados obtenidos en cada una de las 5 áreas. Tabla inferior: media de resultados de las 5 áreas estudiadas

Con el fin de facilitar la base de datos y de cara a la explotación de resultados, se recogieron los siguientes parámetros en cada una de las biopsias:

- Puntuación de intensidad
- Valor absoluto de núcleos 3+
- Valor absoluto de núcleos 2+
- Valor absoluto de núcleos 1+
- Positivos totales
- Área de análisis (píxeles)
- Área de análisis (mm²)

10.8.3 Análisis estadístico

Para el diseño y la evaluación estadística de este trabajo se ha consultado con la Unidad de Bioestadística Clínica de la Universidad Alfonso X el Sabio. El estudio se realizará en un total de 127 muestras.

1. Variable principal: Cuantificación de la positividad de marcadores inmunohistoquímicos de las muestras estudiadas.
2. Covariables: Se ha creado una hoja Excel de recogida datos en la que se reflejan datos demográficos y clinicopatológicos mencionados previamente, así como los valores obtenidos tras el análisis algorítmico automatizado.

Análisis de datos:

Los datos recogidos fueron introducidos en una hoja Excel creada para este proyecto que respetaba la ley de protección de datos vigente.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo por una persona especializada en estadística utilizando el Software Stata® 16.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA). Se presentó un análisis descriptivo de las características clínicas e inmunohistopatológicas. Con respecto a la evaluación inmunohistoquímica, al tratarse de un software, la variabilidad inter e intraobservador es nula.

11 RESULTADOS

11.1 Propuesta de pruebas

1. Estadística descriptiva de todas las variables. Aportar los resultados generales de la muestra y en función del DxFinal.
 - a. Para las variables cuantitativas se aportan medidas de tendencia central (media, moda y mediana), medidas de dispersión (desviación típica, rango, mínimo y máximo), medidas de posición (cuartiles), medidas de distribución (asimetría y curtosis). Se utilizan histogramas y diagramas de cajas y bigotes para su representación.
 - b. Para las variables categóricas se aporta la frecuencia absoluta y el porcentaje. Se utilizan gráficos de barras para su representación.
2. Análisis de valores perdidos.
3. Análisis de normalidad de la muestra.
4. Calcular tiempo de diagnóstico medio para MF.
5. Crear las variables:
 - a. CD2 (medio + fuerte)
 - b. CD3 (medio + fuerte)
 - c. CD4 (medio + fuerte)
 - d. CD5 (medio + fuerte)
 - e. CD7 (medio + fuerte)
 - f. CD8 (medio + fuerte)
6. Crear las variables ratio:
 - a. $CD2/CD8Débil: CD2+Débil/ CD8+Débil$
 - b. $CD2/CD8Medio: CD2+Medio/ CD8+Medio$
 - c. $CD2/CD8Fuerte: CD2+Fuerte/ CD8+Fuerte$
 - d. $CD2/CD8(M+S): CD2+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte$
 - e. $CD4/CD8Débil: CD4+Débil/ CD8+Débil$
 - f. $CD4/CD8Medio: CD4+Medio/ CD8+Medio$
 - g. $CD4/CD8Fuerte: CD4+Fuerte/ CD8+Fuerte$
 - h. $CD4/CD8(M+S): CD4+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte$
 - i. $CD3/CD8Débil: CD3+Débil/ CD8+Débil$
 - j. $CD3/CD8Medio: CD3+Medio/ CD8+Medio$
 - k. $CD3/CD8Fuerte: CD3+Fuerte/ CD8+Fuerte$
 - l. $CD3/CD8(M+S): CD3+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte$
 - m. $CD5/CD8Débil: CD5+Débil/ CD8+Débil$
 - n. $CD5/CD8Medio: CD5+Medio/ CD8+Medio$

-
- o. CD5/CD8Fuerte: CD5+Fuerte/ CD8+Fuerte
 - p. CD5/CD8(M+S): CD5+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte
 - q. CD7/CD8Débil: CD7+Débil/ CD8+Débil
 - r. CD7/CD8Medio: CD7+Medio/ CD8+Medio
 - s. CD7/CD8Fuerte: CD7+Fuerte/ CD8+Fuerte
 - t. CD7/CD8(M+S): CD7+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte
7. Evaluar las concentraciones medias para cada uno de los marcadores inmunohistoquímicos en función del DxFinal
 8. Valorar si existen diferencias estadísticamente significativas en función del DxFinal con las variables histopatológicas.
 9. Valorar si existen diferencias estadísticamente significativas en función del DxFinal con las variables diagnósticas (CD's y anti-TOX) que a nuestro entender reflejan fielmente la tinción inmunohistoquímica de la biopsia (Medio + Fuerte y anti-TOX 2+nuclei):
 - a. CD2+Medio+fuerte, CD3+Medio+fuerte, CD4+Medio+fuerte, CD8+Medio+fuerte
 - b. Inmunohistoquímica para anti-TOX (2+) Nuclei.
 - c. Todas las variables inmunohistoquímicas de CD's expresadas en ratios:
CD2+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte,
CD3+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte,
CD4+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte,
CD5+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte,
CD7+Medio+fuerte/CD8+Medio+fuerte.
 10. Selección de punto de corte para variables inmunohistoquímicas seleccionadas:
 - a. CD's (medio+fuerte) que hayan demostrado diferencias significativas en pruebas bivariantes
 - b. Ratios (medio+fuerte) que hayan demostrado diferencias significativas en pruebas bivariantes
 - c. Anti-Tox (2+ nucleí)
 11. Regresión logística binaria para valorar la influencia de las variables inmunohistoquímicas CD's (Medio + Fuerte) que en la prueba bivalente hayan demostrado diferencias significativas, sobre el Dx Final.
 - CD2+(medio+fuerte),
 - CD3+(medio+fuerte),
 - CD4+(medio+fuerte),
 - CD5+(medio+fuerte)
-

12. Regresión logística binaria para valorar la influencia de las variables inmunohistoquímicas CD's (Medio + Fuerte) y anti-TOX (2+nuclei) que en la prueba bivariante hayan demostrado diferencias significativas, sobre el Dx Final.

-CD2+(medio+fuerte),

-CD3+(medio+fuerte),

-CD4+(medio+fuerte),

-CD5+(medio+fuerte),

- anti-TOX (2+ nuclei)

13. Regresión logística binaria para valorar la influencia de las variables inmunohistoquímicas CD's (Medio + Fuerte) expresadas en ratios que en la prueba bivariante hayan demostrado diferencias significativas, sobre el Dx Final.

-CD3+/CD8+(medio+fuerte),

-CD5+/CD8+(medio+fuerte),

-CD7+/CD8+(medio+fuerte)

14. Regresión logística binaria para valorar la influencia de las variables inmunohistoquímicas CD's (Medio + Fuerte) expresadas en ratios y anti-Tox (2+nuclei) que en la prueba bivariante hayan demostrado diferencias significativas, sobre el Dx Final.

-CD3+/CD8+(medio+fuerte),

-CD5+/CD8+(medio+fuerte),

-CD7+/CD8+(medio+fuerte),

-anti-TOX (2+ nuclei)

11.2 Información técnica del estudio

Identificación del estudio: Estudio observacional.

Software estadístico: Stata® 16.1 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Analista de datos: Dra. Rosa Rojo López

Resumen técnico del trabajo:

Análisis de datos:

Se realizó una evaluación de datos perdidos y la prueba de Shapiro-Wilk para analizar la normalidad de los datos. Para las variables cuantitativas se informó de la media, desviación estándar, varianza, asimetría, curtosis y percentiles. Los gráficos utilizados fueron el histograma y el diagrama de cajas. Para las variables cualitativas se informó de la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa. El gráfico utilizado fue el diagrama de barras. Todas las variables fueron informadas en función de la muestra total y según el diagnóstico final.

Para valorar la asociación entre las variables histológicas y el diagnóstico final se realizó la prueba chi-cuadrado. Para identificar los casos estadísticamente significativos se aplicó la corrección de Bonferroni. El tamaño del efecto se analizó mediante la fuerza de asociación del coeficiente V de Cramer (para variables dicotómicas) y la tau b de Kendall (en los casos donde alguna de las variables no fuese dicotómica).

La interpretación de los coeficientes fue la siguiente:

- 0 a 0,29: débil
- 0,30 a 0,49: moderada
- 0,5 a 1: fuerte

Para valorar las diferencias de medias de las variables diagnósticas y el diagnóstico final se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney. Para valorar las diferencias de medias de las ratios CD2-CD8, CD3-CD8, CD4-CD8, CD5-CD8, CD7-CD8 y el diagnóstico final se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney. Para evaluar la influencia de las pruebas diagnósticas con resultado estadísticamente significativo para el diagnóstico final se realizaron pruebas de regresión logística binaria.

Para los anticuerpos inmunohistoquímicos de tipo CD en combinación medio y fuerte cuyo resultado fuera estadísticamente significativo para el diagnóstico final se determinaron puntos de corte diagnósticos. Se utilizó la prueba no paramétrica de la curva ROC. Para valorar el rendimiento de la prueba se utilizó el valor AUC (se sitúa entre 0, mal rendimiento de la prueba, y 1 rendimiento perfecto). Se establecieron los diferentes cortes que determinaron en cada punto la sensibilidad, especificidad, la razón de verosimilitud positiva (LR+), y la razón de verosimilitud negativa (LR-).

Todas las pruebas se realizan con un valor de significancia del 95%, considerándose estadísticamente significativo $p \leq 0,05$.

11.3 Análisis de datos perdidos

Variable	Missing values			Not Appl.	Valid values			Min	Max
	System	User	Percent		Freq.	Percent	Mean		
DxFinal_TODO	0	0	0.00	0	135	100.00	.5037037	0	1
Edad_TODO	0	0	0.00	0	135	100.00	55.87407	21	90
Sexo_TODO	0	0	0.00	0	135	100.00	.4814815	0	1
Localización	3	0	2.22	0	132	97.78	2.689394	0	5
Clínica	0	0	0.00	0	135	100.00	.8296296	0	2
Biopsia	0	0	0.00	0	135	100.00	.5925926	0	3
L	0	0	0.00	0	135	100.00	.3407407	0	1
Tiempo12	0	0	0.00	0	135	100.00	2.344815	0	81.12
Tiempo23	0	0	0.00	0	135	100.00	1.933259	0	85.42
Tiempo34	0	0	0.00	0	135	100.00	.2481481	0	20.93
Total	3	0	0.22	0	1347	99.78			

Tabla 1: Análisis de datos perdidos (I).

Total missing values by subject		
_NMiss	Freq.	Percent
0	132	97.78
1	3	2.22
Total	135	100.00

Tabla 2: Resumen de análisis de datos perdidos (I).

Variable	Missing values			Not Appl.	Valid values			Min	Max
	System	User	Percent		Freq.	Percent	Mean		
Córnea	0	0	0.00	0	135	100.00	.837037	0	2
Grosorepid~o	0	0	0.00	0	135	100.00	1.725926	0	5
AltVacular~l	0	0	0.00	0	135	100.00	.2814815	0	1
Espangiosis	0	0	0.00	0	135	100.00	.5333333	0	1
ExpDérmica~b	0	0	0.00	0	135	100.00	.0740741	0	1
PerivascSup	0	0	0.00	0	135	100.00	.6444444	0	1
PerivascSu~f	0	0	0.00	0	135	100.00	.0962963	0	1
Liquenoide	0	0	0.00	0	135	100.00	.2444444	0	1
Intersticial	0	0	0.00	0	135	100.00	.6592593	0	1
Hipodermis	0	0	0.00	0	135	100.00	.0148148	0	1
Epidermotr~o	0	0	0.00	0	135	100.00	.1407407	0	1
Epidermotr~l	0	0	0.00	0	135	100.00	.3851852	0	1
DarierNest	0	0	0.00	0	135	100.00	.0814815	0	1
ExtravHemá~a	0	0	0.00	0	135	100.00	.1555556	0	1
InconPigme~a	0	0	0.00	0	135	100.00	.162963	0	1
AtipiaLinfoc	0	0	0.00	0	135	100.00	.1925926	0	1
HaloLinfoc	0	0	0.00	0	135	100.00	.2	0	1
Foliculotr~o	0	0	0.00	0	135	100.00	.037037	0	1
CélulasGMN	0	0	0.00	0	135	100.00	.0148148	0	1
Eosinofislos	0	0	0.00	0	135	100.00	.4074074	0	1
Total	0	0	0.00	0	2700	100.00			

Tabla 3: Análisis de datos perdidos (II).

Total missing values by subject		
_NMiss	Freq.	Percent
0	135	100.00
Total	135	100.00

Tabla 4: Resumen de análisis de datos perdidos (II).

Variable	Missing values			Not Appl.	Valid values			Min	Max
	System	User	Percent		Freq.	Percent	Mean		
CD2Medium	0	0	0.00	0	135	100.00	438632.8	34346	2624238
CD2Strong	0	0	0.00	0	135	100.00	70055.81	69	419360
CD2Weak	0	0	0.00	0	135	100.00	709893.5	93308	3764843
CD3Medium	0	0	0.00	0	135	100.00	683256.5	41768	3951223
CD3Strong	0	0	0.00	0	135	100.00	330002.9	26297	1551723
CD3Weak	0	0	0.00	0	135	100.00	548192.7	84654	3118900
CD4Medium	0	0	0.00	0	135	100.00	418279.9	38867	2623600
CD4Strong	0	0	0.00	0	135	100.00	45645.2	521	412000
CD4Weak	0	0	0.00	0	135	100.00	881676.7	160250	3676197
CD5Medium	0	0	0.00	0	135	100.00	687709.3	45356	4434549
CD5Strong	0	0	0.00	0	135	100.00	319555.4	12660	1153325
CD5Weak	0	0	0.00	0	135	100.00	599795.8	63453	2554144
CD7Medium	0	0	0.00	0	135	100.00	225256.9	6134	1300489
CD7Strong	0	0	0.00	0	135	100.00	55398.15	280	323300
CD7Weak	0	0	0.00	0	135	100.00	393212.1	22284	3504191
CD8Medium	0	0	0.00	0	135	100.00	249878.2	13754	1974106
CD8Strong	0	0	0.00	0	135	100.00	104943.1	563	669446
CD8Weak	0	0	0.00	0	135	100.00	277815.8	28599	983572
BB	0	0	0.00	0	135	100.00	90.2	2	1443
BC	0	0	0.00	0	135	100.00	245.2667	4	1910
BD	0	0	0.00	0	135	100.00	399.6741	13	2011
AreaPixels	0	0	0.00	0	135	100.00	5319109	656467	9895131
AreaMM2	0	0	0.00	0	135	100.00	1.17e+11	1.25e+09	1.26e+11
Total	0	0	0.00	0	3105	100.00			

Tabla 5: Análisis de datos perdidos (III).

Total missing values by subject		
_NMiss	Freq.	Percent
0	135	100.00
Total	135	100.00

Tabla 6: Resumen de análisis de datos perdidos (III).

Se encuentran falta de datos en las siguientes variables:

- **Localización:** 3 datos perdidos que representan el 2,22%.

Se pueden utilizar todas las variables en el análisis estadístico ya que ninguna presenta un porcentaje mayor al 10% de pérdida de los datos en el total de la muestra.

11.4 Análisis de la normalidad

Análisis de la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk donde se establece la hipótesis nula de que la distribución es normal.

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
Edad	62	0.98154	1.030	0.065	0.47425
Tiempo12	135	0.43780	59.784	9.223	0.00000
Tiempo23	135	0.50731	52.393	8.925	0.00000
Tiempo34	135	0.47518	55.810	9.068	0.00000
CD2Medium	135	0.75543	26.008	7.346	0.00000
CD2Strong	135	0.76169	25.342	7.288	0.00000
CD2Weak	135	0.79904	21.370	6.903	0.00000
CD3Medium	135	0.74108	27.533	7.475	0.00000
CD3Strong	135	0.79322	21.989	6.968	0.00000
CD3Weak	135	0.69153	32.803	7.869	0.00000
CD4Medium	135	0.68956	33.013	7.884	0.00000
CD4Strong	135	0.59902	42.641	8.461	0.00000
CD4Weak	135	0.77562	23.861	7.152	0.00000
CD5Medium	135	0.69961	31.944	7.810	0.00000
CD5Strong	135	0.87716	13.063	5.794	0.00000
CD5Weak	135	0.78073	23.317	7.100	0.00000
CD7Medium	135	0.75685	25.856	7.333	0.00000
CD7Strong	135	0.79596	21.697	6.938	0.00000
CD7Weak	135	0.62679	39.688	8.299	0.00000
CD8Medium	135	0.64219	38.049	8.204	0.00000
CD8Strong	135	0.79405	21.901	6.959	0.00000
CD8Weak	135	0.88091	12.664	5.724	0.00000
BB	135	0.48127	55.161	9.041	0.00000
BC	135	0.60393	42.119	8.433	0.00000
BD	135	0.70805	31.045	7.745	0.00000
AreaPixels	135	0.52083	50.955	8.862	0.00000
AreaMM2	135	0.29817	74.632	9.723	0.00000

Tabla 7: Análisis de la normalidad de las variables cuantitativas (I).

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
CD4CD8Medium	135	0.48346	54.928	9.032	0.00000
CD4CD8Strong	135	0.45190	58.285	9.165	0.00000
CD4CD8Weak	135	0.40779	62.976	9.340	0.00000
CD3CD8Strong	135	0.20134	84.929	10.014	0.00000
CD3CD8Weak	135	0.35284	68.819	9.540	0.00000
CD3CD8Medium	135	0.33094	71.148	9.615	0.00000

Tabla 8: Análisis de la normalidad de las variables cuantitativas (II).

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
CD2MS	135	0.79146	22.176	6.987	0.00000
CD3MS	135	0.78360	23.012	7.070	0.00000
CD4MS	135	0.69966	31.939	7.809	0.00000
CD5MS	135	0.74499	27.118	7.440	0.00000
CD7MS	135	0.81474	19.701	6.720	0.00000
CD8MS	135	0.69044	32.919	7.877	0.00000
CD2CD8MS	135	0.33931	70.258	9.587	0.00000
CD5CD8MS	135	0.38590	65.303	9.422	0.00000
CD7CD8MS	135	0.82901	18.183	6.539	0.00000
CD4CD8MS	135	0.47810	55.499	9.055	0.00000
CD3CD8MS	135	0.24721	80.052	9.881	0.00000
CD2Medium	135	0.75543	26.008	7.346	0.00000
CD2Strong	135	0.76169	25.342	7.288	0.00000
CD2Weak	135	0.79904	21.370	6.903	0.00000
CD2CD8Medium	135	0.35150	68.961	9.545	0.00000
CD2CD8Strong	135	0.30845	73.539	9.690	0.00000
CD2CD8Weak	135	0.34701	69.439	9.560	0.00000
CD5Medium	135	0.69961	31.944	7.810	0.00000
CD5Strong	135	0.87716	13.063	5.794	0.00000
CD5Weak	135	0.78073	23.317	7.100	0.00000
CD5CD8Medium	135	0.33869	70.323	9.589	0.00000
CD5CD8Strong	135	0.43613	59.962	9.229	0.00000
CD5CD8Weak	135	0.38499	65.400	9.425	0.00000
CD7Medium	135	0.75685	25.856	7.333	0.00000
CD7Strong	135	0.79596	21.697	6.938	0.00000
CD7Weak	135	0.62679	39.688	8.299	0.00000
CD7CD8Medium	135	0.76232	25.275	7.282	0.00000
CD7CD8Strong	135	0.77017	24.440	7.206	0.00000
CD7CD8Weak	135	0.35418	68.676	9.535	0.00000
TiempoTOTAL	135	0.53787	49.143	8.781	0.00000

Tabla 9: Análisis de la normalidad de las variables cuantitativas (III).

Ninguna de las variables mostró normalidad ($p \leq 0,05$) a excepción de la edad.

11.5 Estadística descriptiva

11.5.1 Edad

La edad media de la muestra fue de 57,9 años (DE=14,5 años). El paciente con menor edad fue de 21 años y el de mayor edad fue de 90 años.

Edad				
Percentiles	Smallest			
1%	21	21		
5%	31	26		
10%	39	30	Obs	62
25%	49	31	Sum of Wgt.	62
50%	60		Mean	57.87097
		Largest	Std. Dev.	14.54387
75%	67	80		
90%	74	82	Variance	211.5241
95%	80	89	Skewness	-.3118262
99%	90	90	Kurtosis	3.029421

Figura 1: Estadística descriptiva de la edad.

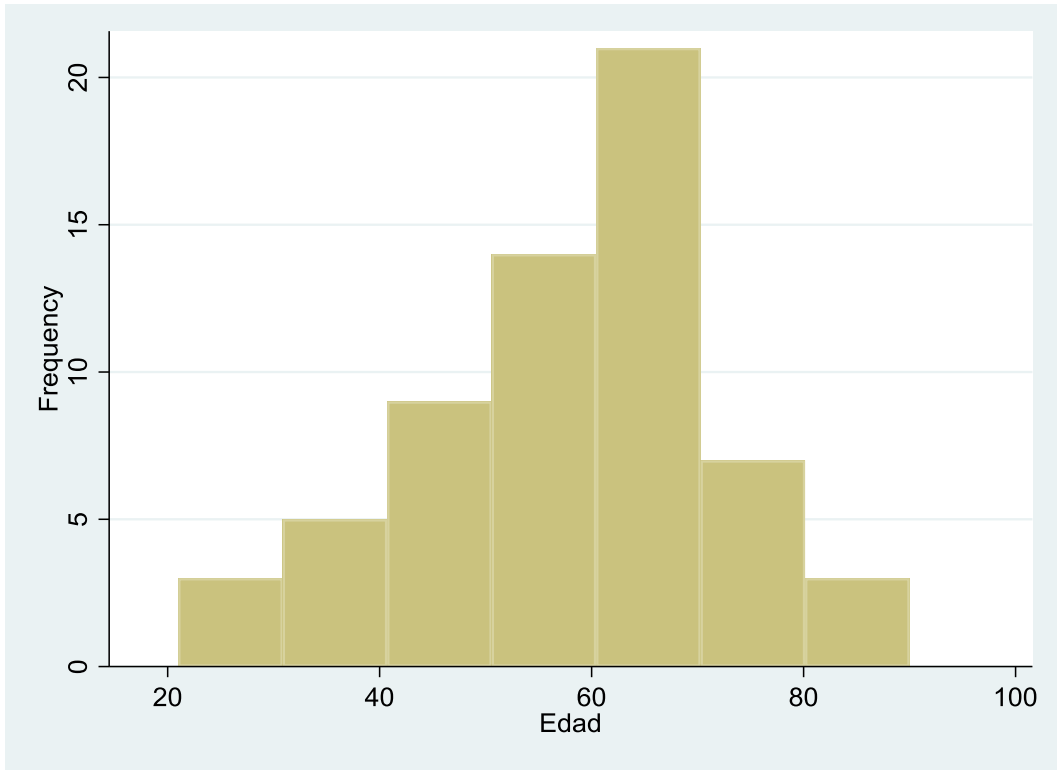


Figura 2: Histograma de la edad.

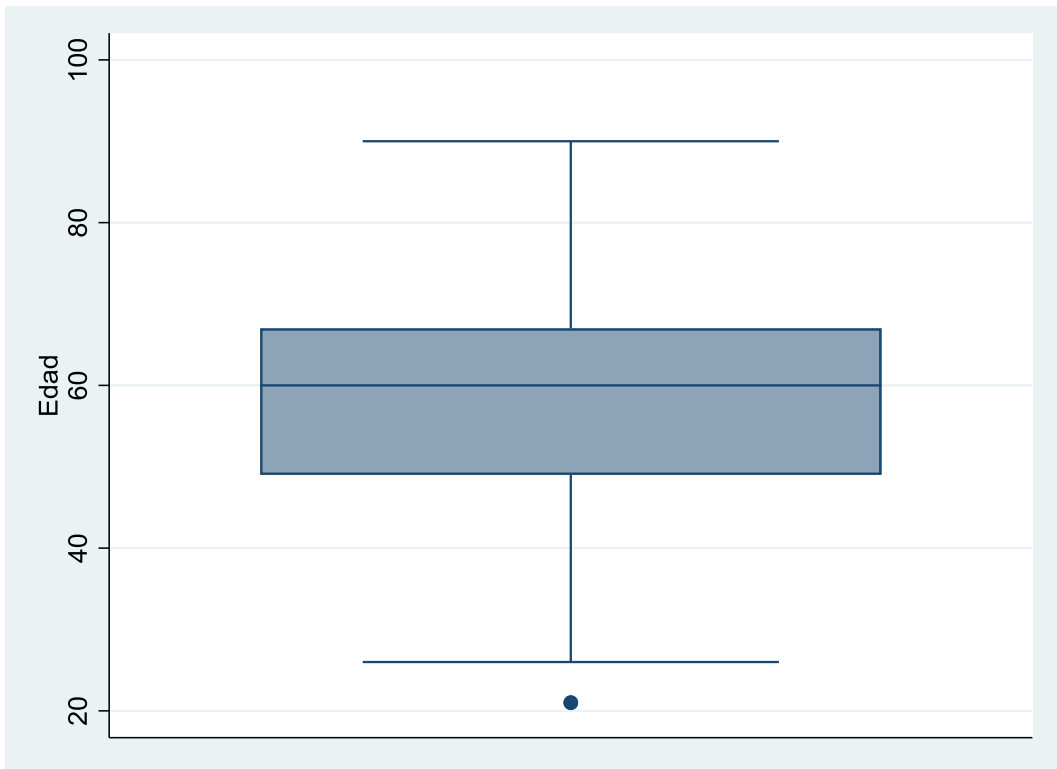


Figura 3: Diagrama de caja de la edad.

La edad media de los pacientes con diagnóstico final negativo fue de 57,7 años (DE=9,1 años) y con diagnóstico final positivo fue de 58,1 años (DE=18,9 años).

-> DxFinal = Negativo					
Edad					
Percentiles	Smallest				
1%	39	39			
5%	39	39			
10%	45	42	Obs		32
25%	53	45	Sum of Wgt.		32
50%	59		Mean		57.65625
75%	62.5	69	Std. Dev.		9.086003
90%	69	70	Variance		82.55544
95%	72	72	Skewness		-.3444119
99%	75	75	Kurtosis		2.650708

-> DxFinal = Positivo					
Edad					
Percentiles	Smallest				
1%	21	21			
5%	26	26			
10%	30.5	30	Obs		30
25%	41	31	Sum of Wgt.		30
50%	62		Mean		58.1
75%	73	80	Std. Dev.		18.88322
90%	81	82	Variance		356.5759
95%	89	89	Skewness		-.2896978
99%	90	90	Kurtosis		2.14135

Figura 4: Estadística descriptiva de la edad en función del diagnóstico final.

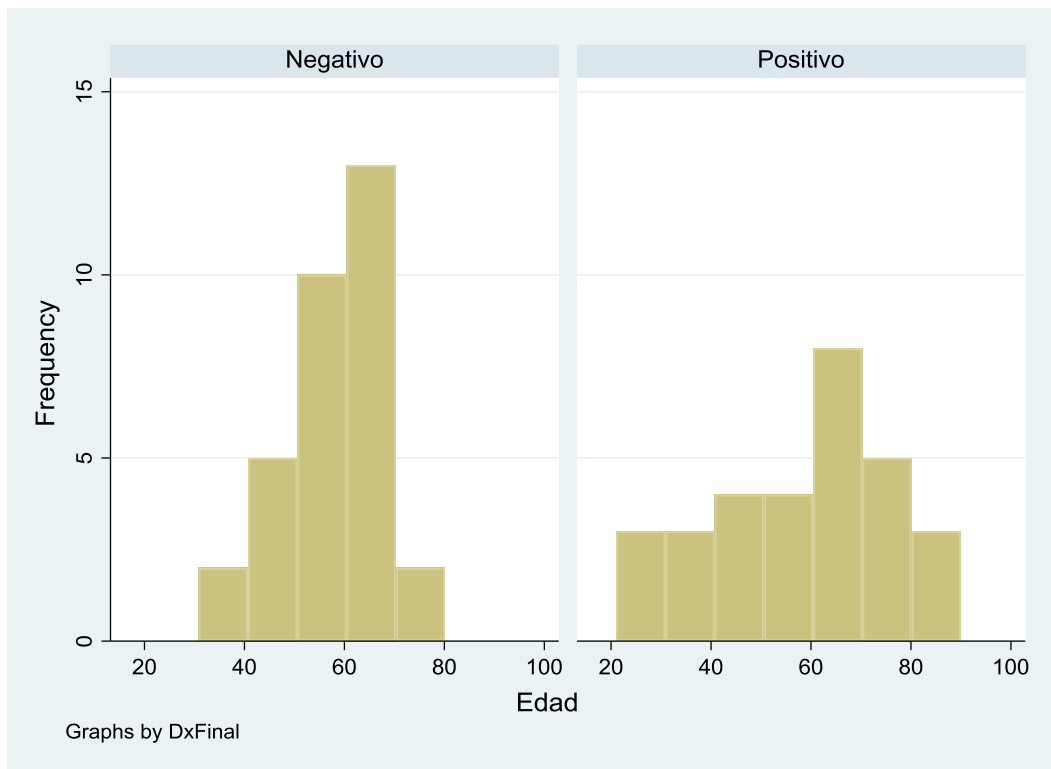


Figura 5: Histograma de la edad en función del diagnóstico final.

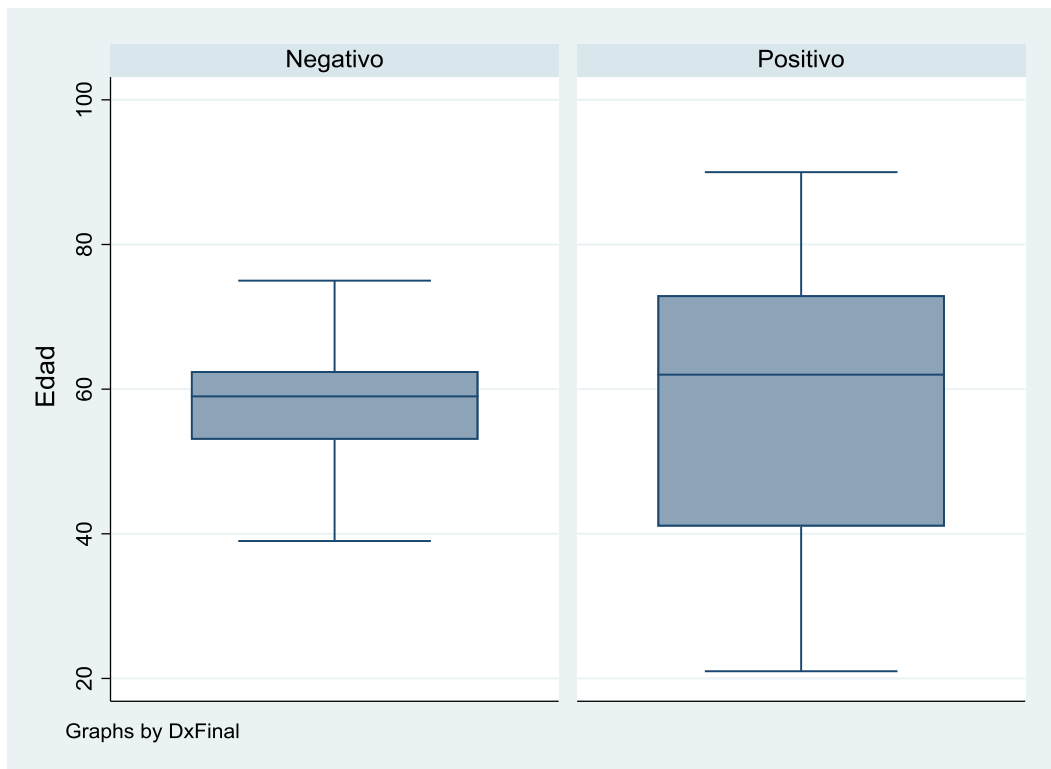


Figura 6: Diagrama de caja de la edad en función del diagnóstico final.

11.5.2 Sexo

La distribución de sexo entre los pacientes fue equilibrada presentando entre ellos el mismo porcentaje de hombres y mujeres (50%).

Sexo	Freq.	Percent	Cum.
Hombre	31	50.00	50.00
Mujer	31	50.00	100.00
Total	62	100.00	

Figura 7: Estadística descriptiva del sexo.

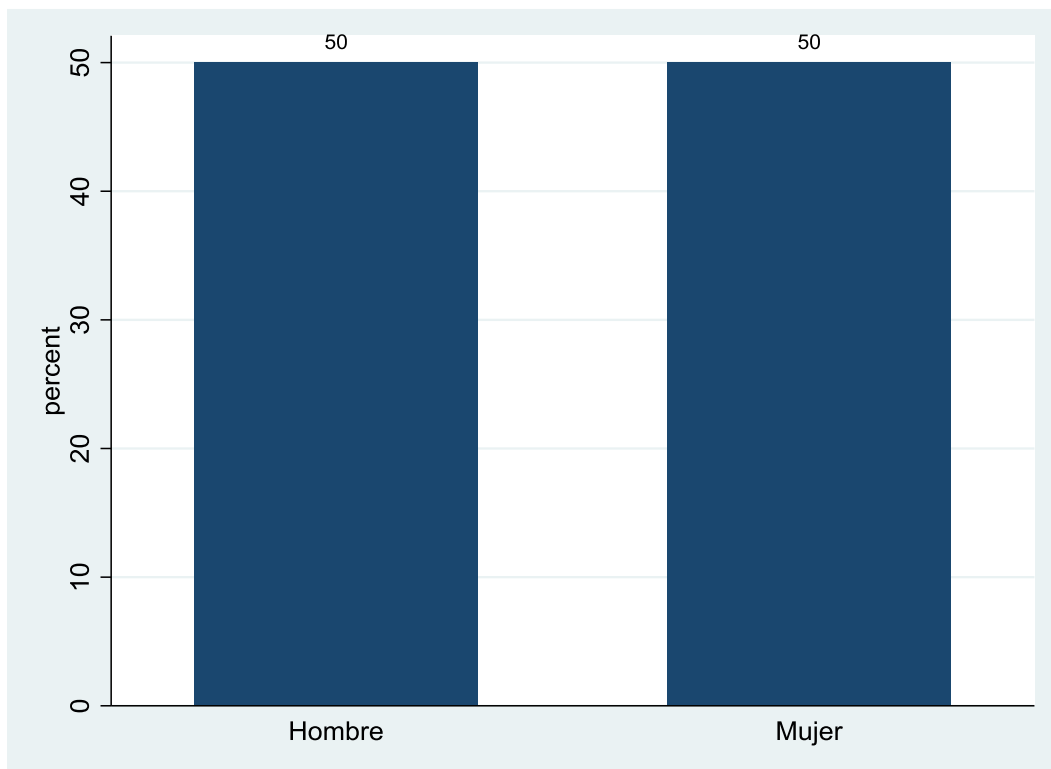


Figura 8: Diagrama de barras del sexo.

Hubo un mayor porcentaje de hombres para el diagnóstico final positivo (56,67%).

-> DxFinal = Negativo

Sexo	Freq.	Percent	Cum.
Hombre	14	43.75	43.75
Mujer	18	56.25	100.00
Total	32	100.00	

-> DxFinal = Positivo

Sexo	Freq.	Percent	Cum.
Hombre	17	56.67	56.67
Mujer	13	43.33	100.00
Total	30	100.00	

Figura 9: Estadística descriptiva del sexo en función del diagnóstico final.

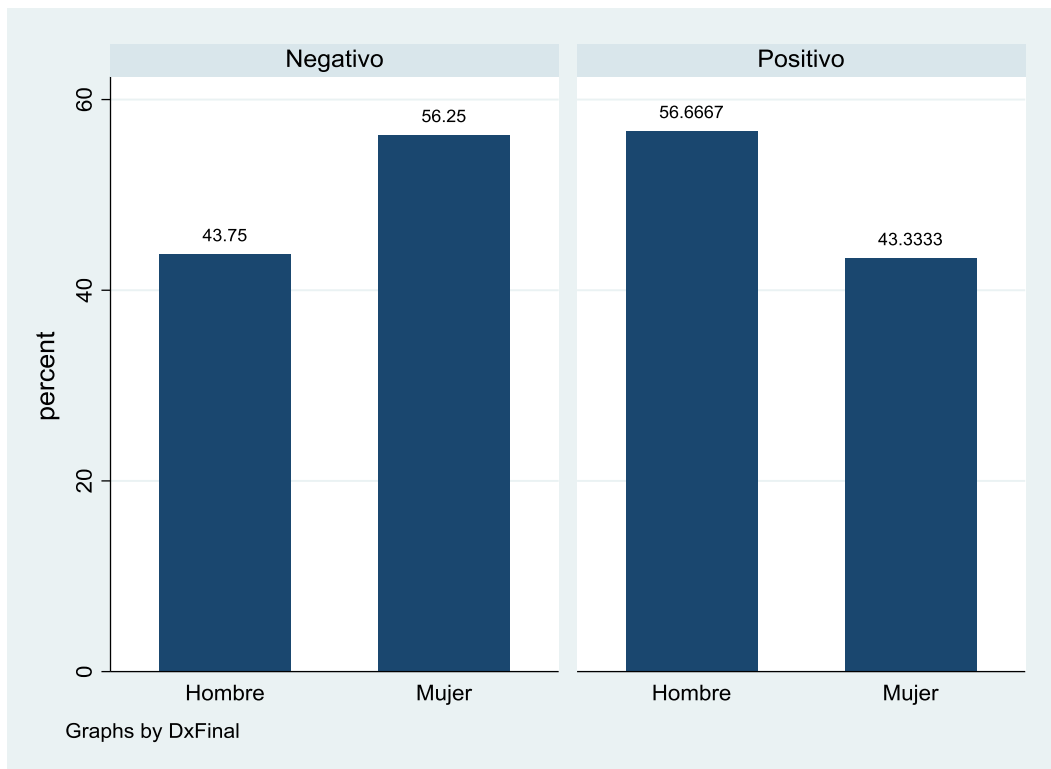


Figura 10: Diagrama de barras del sexo en función del diagnóstico final.

11.5.3 Diagnóstico final

Se analizaron 62 pacientes donde en 30 (48,4%) de ellos el diagnóstico final fue de MF, y en 32 (51,6%) fue negativo.

DxFinal	Freq.	Percent	Cum.
Negativo	32	51.61	51.61
Positivo	30	48.39	100.00
Total	62	100.00	

Figura 11: Estadística descriptiva del diagnóstico final.

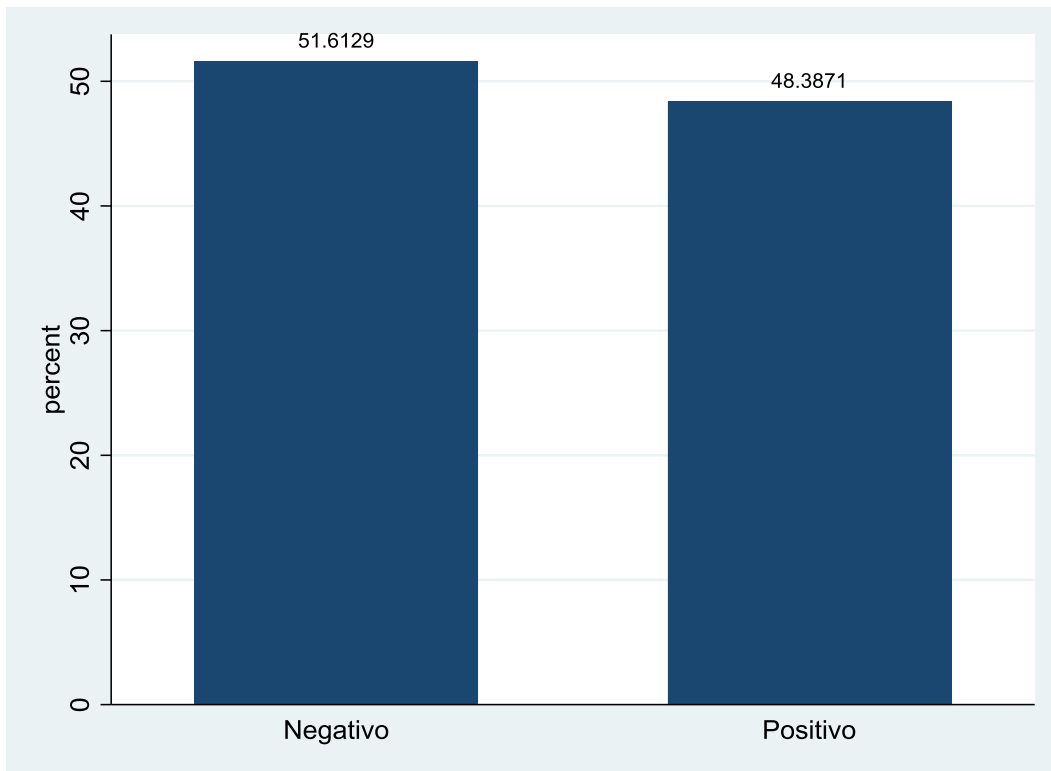


Figura 12: Diagrama de barras del diagnóstico final.

11.5.4 Localización

Se analizaron 135 muestras, pero hubo tres de ellas con datos perdidos para la variable localización. La mayor parte de las muestras fueron localizadas en la zona abdomino-inguinal (33,33%) y en la torácica (29,55%).

Localización	Freq.	Percent	Cum.
Abdomino-inguinal	44	33.33	33.33
Cervicocraneal	6	4.55	37.88
Completa	1	0.76	38.64
Extremidad inferior	16	12.12	50.76
Extremidad superior	26	19.70	70.45
Torácica	39	29.55	100.00
Total	132	100.00	

Figura 13: Estadística descriptiva de la localización de la lesión.

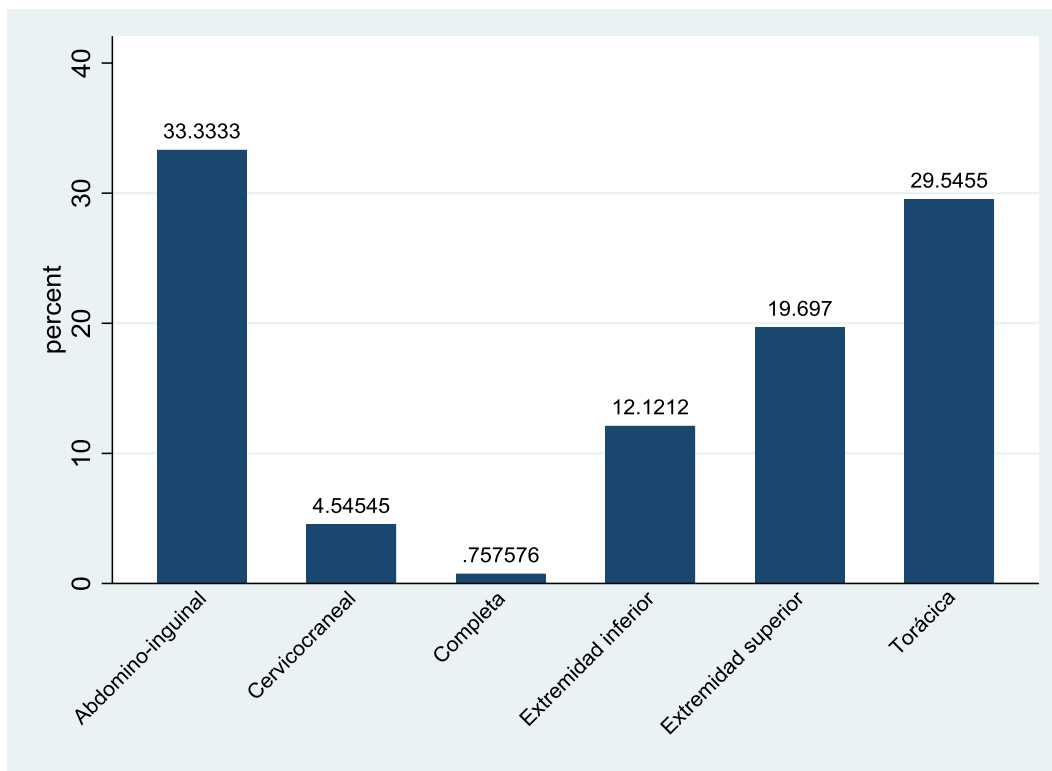


Figura 14: Diagrama de barras de la localización de la lesión.

Con diagnóstico negativo la mayor parte de las muestras fueron localizadas en la zona abdomino-inguinal (37,31%). Con diagnóstico positivo la mayor parte de las muestras fueron localizadas en la zona torácica (35,38%).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Localización	Freq.	Percent	Cum.
Abdomino-inguinal	25	37.31	37.31
Cervicocraneal	3	4.48	41.79
Extremidad inferior	11	16.42	58.21
Extremidad superior	12	17.91	76.12
Torácica	16	23.88	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Localización	Freq.	Percent	Cum.
Abdomino-inguinal	19	29.23	29.23
Cervicocraneal	3	4.62	33.85
Completa	1	1.54	35.38
Extremidad inferior	5	7.69	43.08
Extremidad superior	14	21.54	64.62
Torácica	23	35.38	100.00
Total	65	100.00	

Figura 15: Estadística descriptiva de la localización de la lesión en función del diagnóstico final.

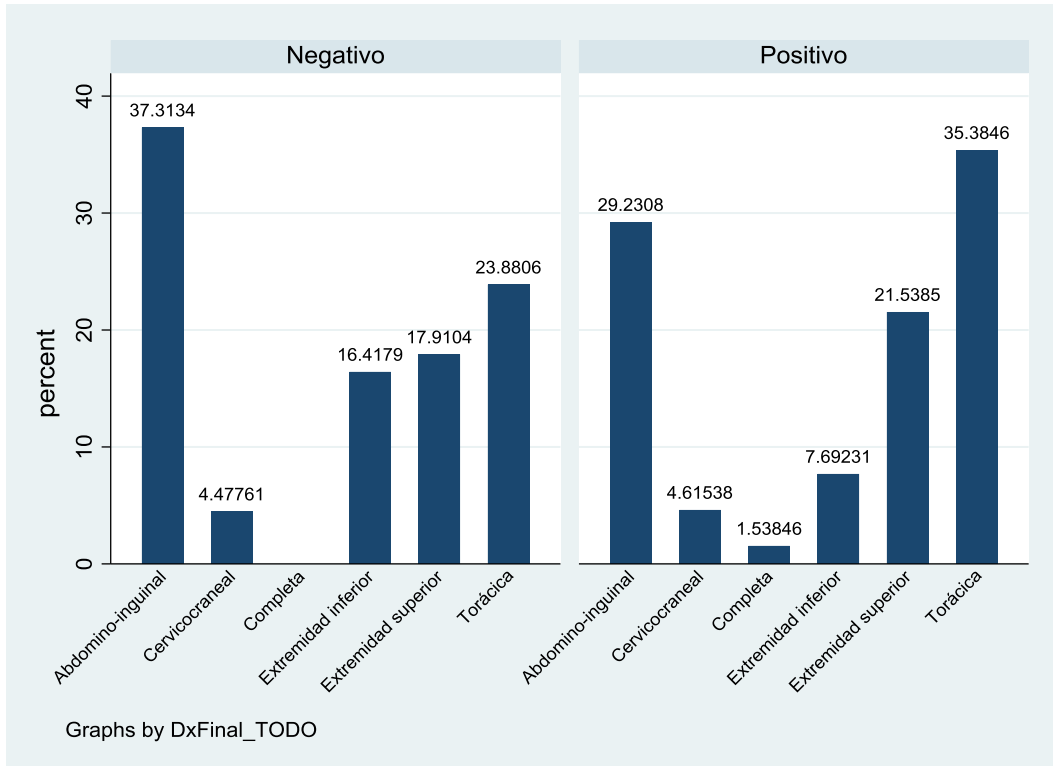


Figura 16: Diagrama de barras de la localización de la lesión en función del diagnóstico final.

11.5.5 Clínica

Se analizaron 135 muestras cuya clínica fue principalmente en forma de placa (71,11%).

Clínica	Freq.	Percent	Cum.
Eritema/parche	31	22.96	22.96
Placa	96	71.11	94.07
Tumor/placa confluyente	8	5.93	100.00
Total	135	100.00	

Figura 17: Estadística descriptiva de la clínica de la lesión.

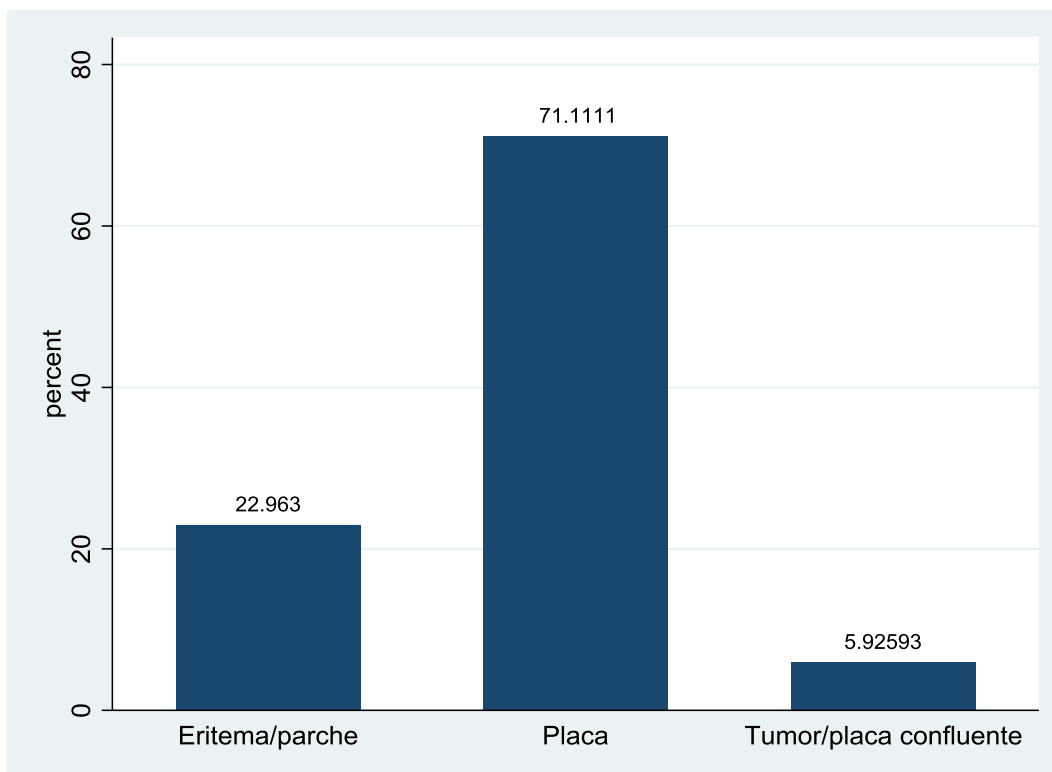


Figura 18: Diagrama de barras de la clínica de la lesión.

Se analizaron 67 muestras con diagnóstico negativo y 68 muestras con diagnóstico positivo cuya clínica fue principalmente en forma de placa (73,13% y 69,12%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Clinica	Freq.	Percent	Cum.
Eritema/parche	17	25.37	25.37
Placa	49	73.13	98.51
Tumor/placa confluyente	1	1.49	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Clinica	Freq.	Percent	Cum.
Eritema/parche	14	20.59	20.59
Placa	47	69.12	89.71
Tumor/placa confluyente	7	10.29	100.00
Total	68	100.00	

Figura 19: Estadística descriptiva de la clínica en función del diagnóstico final.

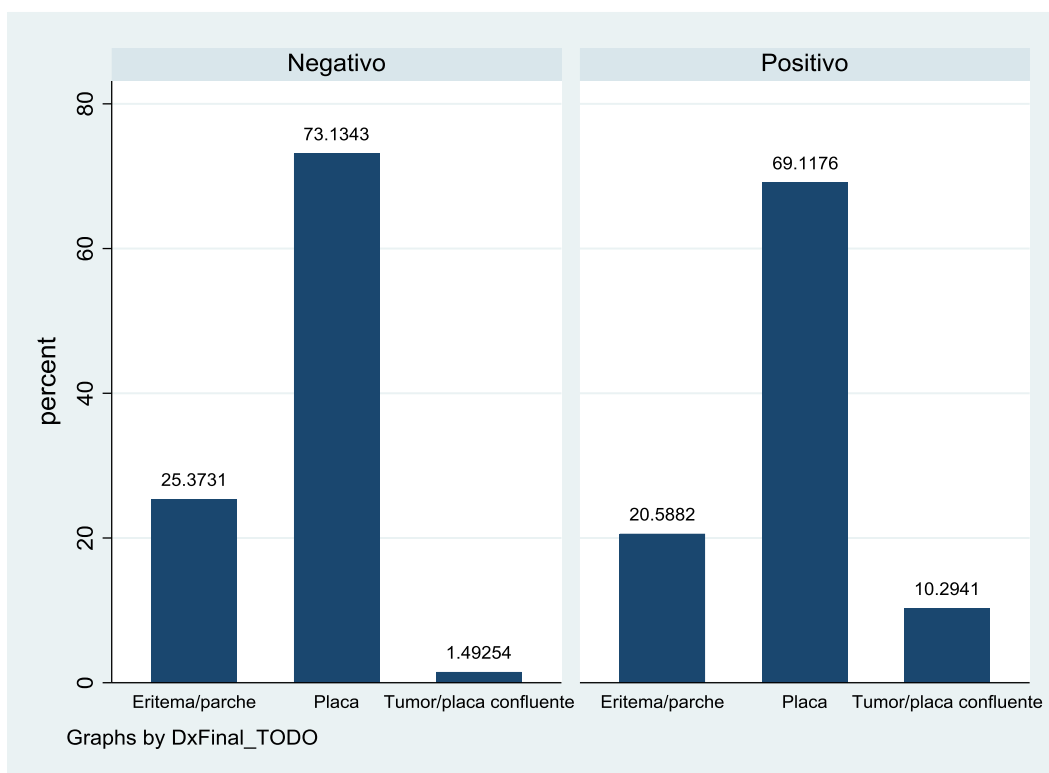


Figura 20: Diagrama de barras de la clínica en función del diagnóstico final.

11.5.6 Biopsia

En la primera biopsia se analizaron 80 muestras (59,26%), en la segunda biopsia se analizaron 34 muestras (25,19%), en la tercera biopsia se analizaron 17 muestras (12,59%) y en la cuarta biopsia se analizaron 4 muestras (2,96%).

Biopsia	Freq.	Percent	Cum.
Primera	80	59.26	59.26
Segunda	34	25.19	84.44
Tercera	17	12.59	97.04
Cuarta	4	2.96	100.00
Total	135	100.00	

Figura 21: Estadística descriptiva del número de biopsia de la lesión.

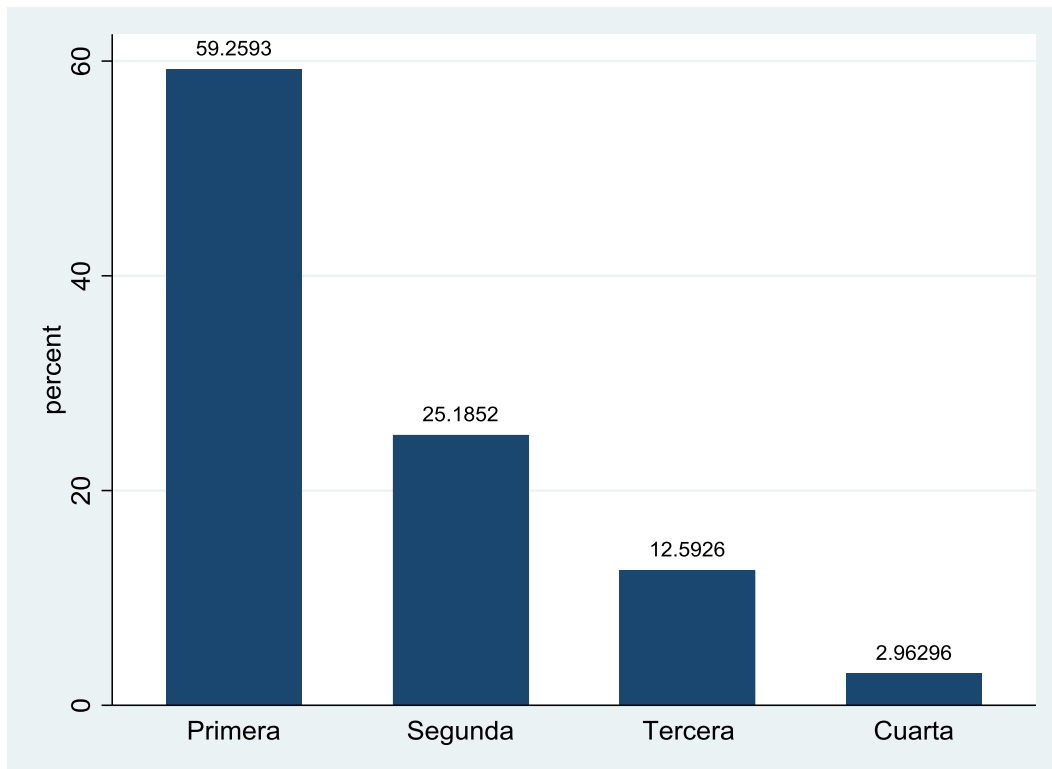


Figura 22: Diagrama de barras del número de biopsia de la lesión.

De las muestras con diagnóstico negativo en la primera biopsia se analizaron 37 (55,22%), en la segunda biopsia se analizaron 17 muestras (25,37%), en la tercera biopsia se analizaron 9 muestras (13,43%) y en la cuarta biopsia se analizaron 4 muestras (5,97%).

De las muestras con diagnóstico positivo en la primera biopsia se analizaron 43 (63,24%), en la segunda biopsia se analizaron 17 muestras (25,00%) y en la tercera biopsia se analizaron 8 muestras (11,76%).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Biopsia	Freq.	Percent	Cum.
Primera	37	55.22	55.22
Segunda	17	25.37	80.60
Tercera	9	13.43	94.03
Cuarta	4	5.97	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Biopsia	Freq.	Percent	Cum.
Primera	43	63.24	63.24
Segunda	17	25.00	88.24
Tercera	8	11.76	100.00
Total	68	100.00	

Figura 23: Estadística descriptiva del número de biopsia de la lesión en función del diagnóstico final.

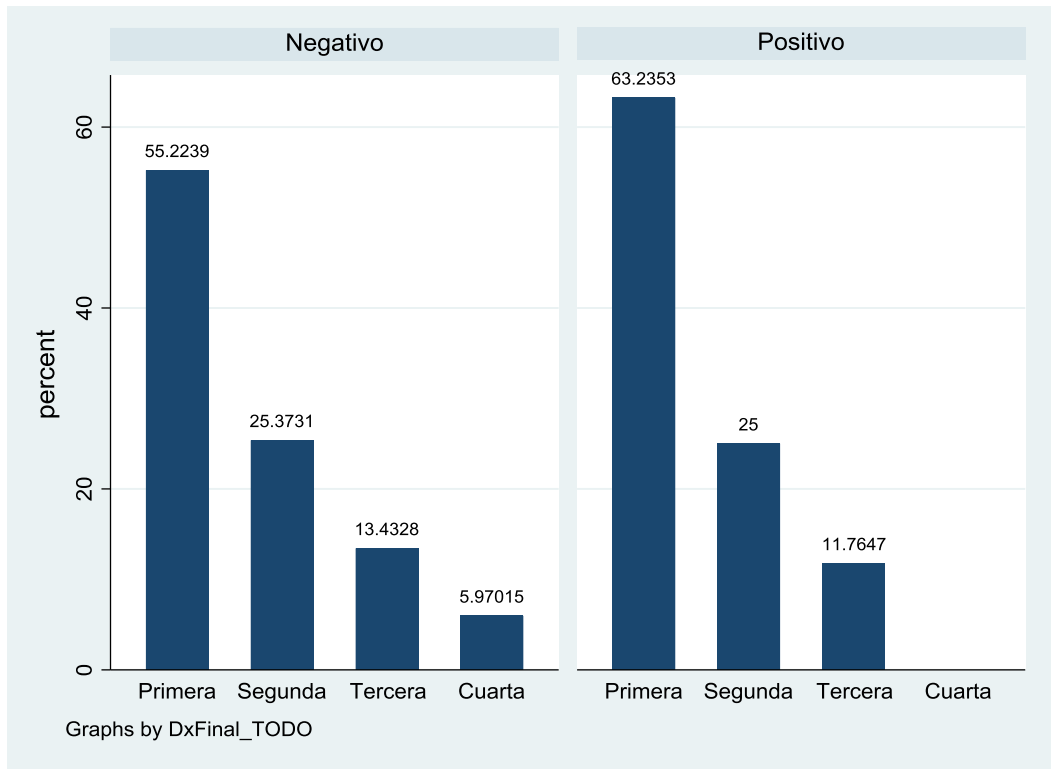


Figura 24. Diagrama de barras del número de biopsia de la lesión en función del diagnóstico final.

11.5.7 Resultado de la primera biopsia

En la primera biopsia el 65,93% de la muestra mostró un resultado de dermatitis inflamatoria y el 34,07% de MF.

1Biopsia	Freq.	Percent	Cum.
Dermatitis inflamatorias	89	65.93	65.93
Micosis fungoide	46	34.07	100.00
Total	135	100.00	

Figura 24: Estadística descriptiva del resultado de la primera biopsia de la lesión.

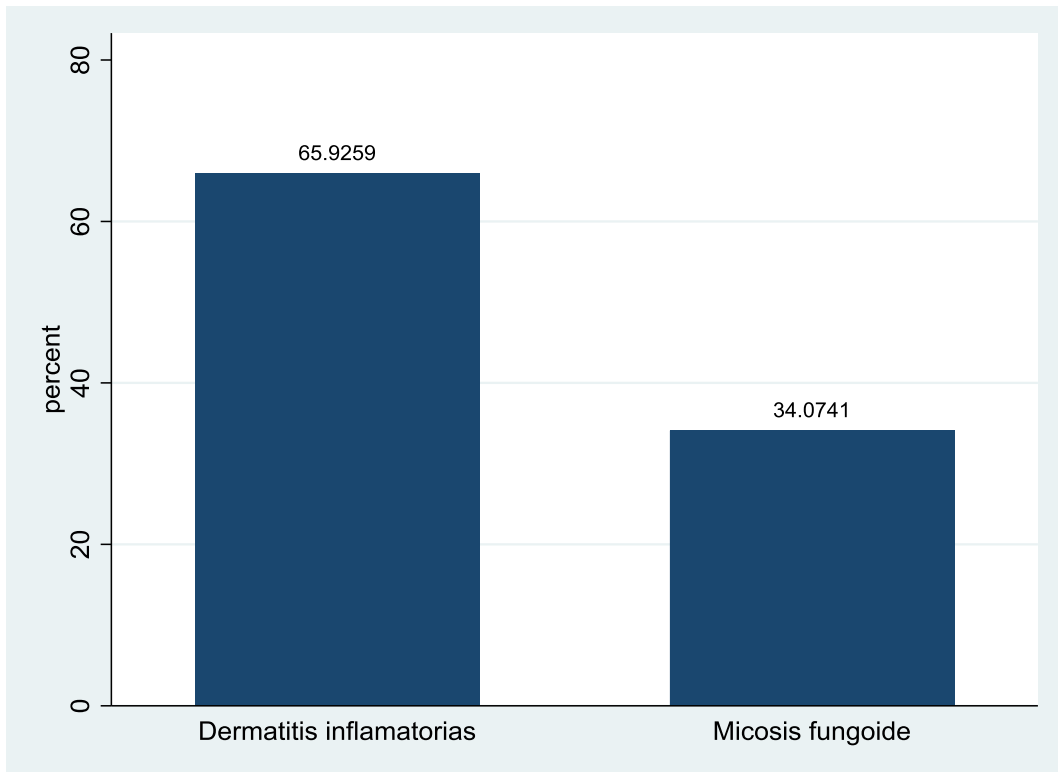


Figura 25: Diagrama de barras del resultado de la primera biopsia de la lesión.

De las muestras con diagnóstico negativo el resultado de la primera biopsia fue de dermatitis inflamatoria. De las muestras con diagnóstico positivo el resultado de la primera biopsia fue de dermatitis inflamatoria para el 32,35% y de MF en el 67,65%.

-> DxFinal_TODO = Negativo

1Biopsia	Freq.	Percent	Cum.
Dermatitis inflamatorias	67	100.00	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

1Biopsia	Freq.	Percent	Cum.
Dermatitis inflamatorias	22	32.35	32.35
Micosis fungoide	46	67.65	100.00
Total	68	100.00	

Figura 26: Estadística descriptiva del resultado de la primera biopsia de la lesión en función del diagnóstico final.

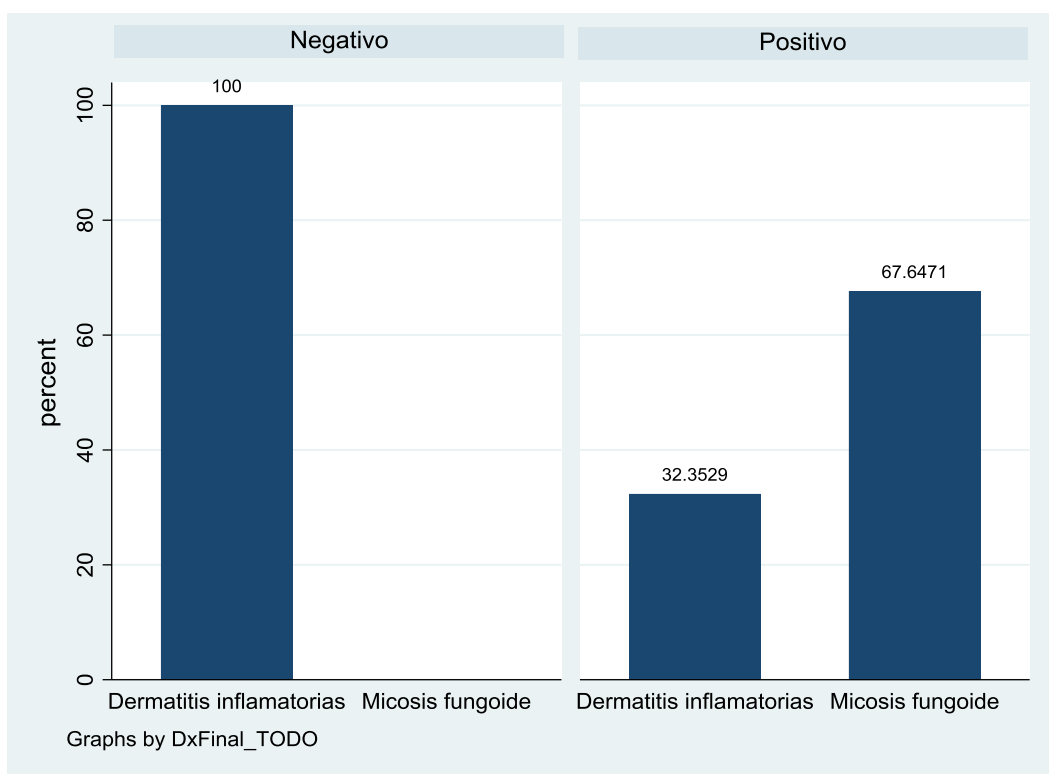


Figura 27: Diagrama de barras del resultado de la primera biopsia de la lesión en función del diagnóstico final.

11.5.8 Tiempo entre la biopsia 1 y 2

El tiempo medio entre la primera y la segunda biopsia fue de 2,3 meses (DE=9,6 meses).

Tiempo (1-2)				
	Percentiles	Smallest		
1%	0	0		
5%	0	0		
10%	0	0	Obs	135
25%	0	0	Sum of Wgt.	135
50%	0		Mean	2.344815
		Largest	Std. Dev.	9.626135
75%	0	28.02		
90%	2.79	33.09	Variance	92.66247
95%	8.51	55.43	Skewness	5.941268
99%	55.43	81.12	Kurtosis	42.31786

Figura 28: Estadística descriptiva del tiempo entre la biopsia 1 y 2.

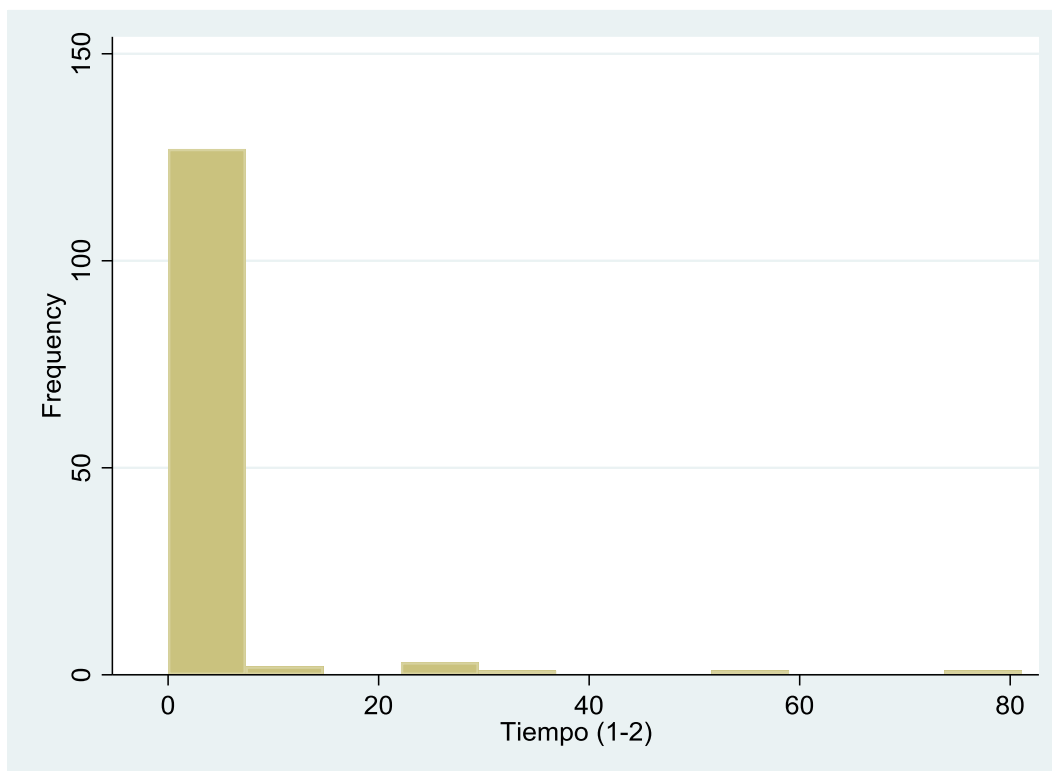


Figura 29: Histograma del tiempo entre la biopsia 1 y 2.

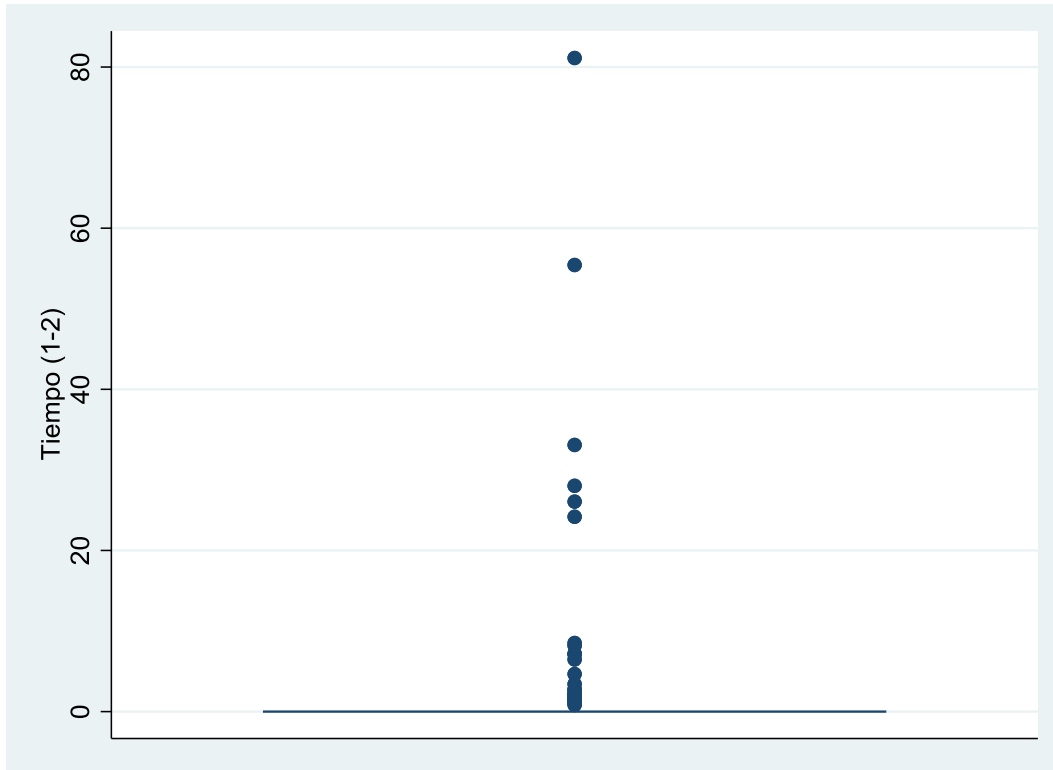


Figura 30: Diagrama de caja del tiempo entre la biopsia 1 y 2.

El tiempo medio entre la primera y la segunda biopsia para el diagnóstico negativo fue de 4,2 meses (DE=13,4 meses). El tiempo medio entre la primera y la segunda biopsia para el diagnóstico positivo fue de 0,5 meses (DE=1,5 meses).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Tiempo (1-2)				
	Percentiles	Smallest		
1%	0	0		
5%	0	0		
10%	0	0	Obs	67
25%	0	0	Sum of Wgt.	67
50%	0		Mean	4.203881
		Largest	Std. Dev.	13.37015
75%	0	28.02		
90%	8.18	33.09	Variance	178.7608
95%	28.02	55.43	Skewness	4.098395
99%	81.12	81.12	Kurtosis	20.84553

-> DxFinal_TODO = Positivo

Tiempo (1-2)				
	Percentiles	Smallest		
1%	0	0		
5%	0	0		
10%	0	0	Obs	68
25%	0	0	Sum of Wgt.	68
50%	0		Mean	.5130882
		Largest	Std. Dev.	1.539734
75%	0	3.42		
90%	1.64	4.66	Variance	2.37078
95%	3.42	7.1	Skewness	3.722092
99%	8.51	8.51	Kurtosis	17.1863

Figura 31: Estadística descriptiva del tiempo entre la biopsia 1 y 2 en función del diagnóstico final.

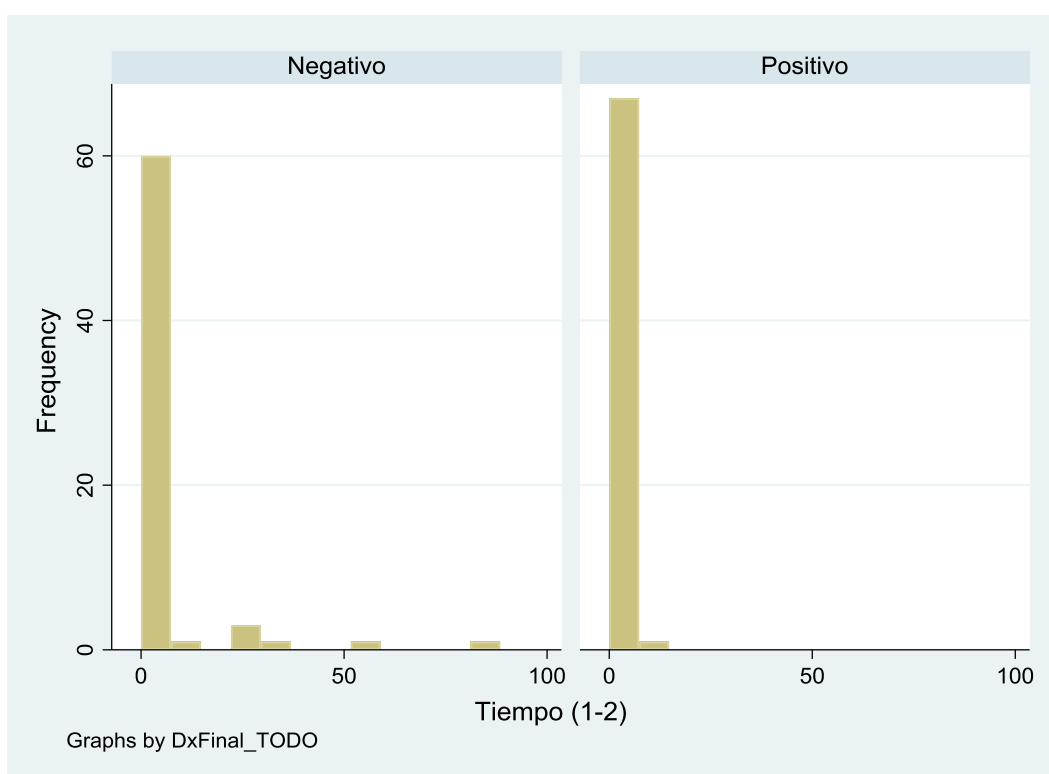


Figura 32: Histograma del tiempo entre la biopsia 1 y 2 en función del diagnóstico final.

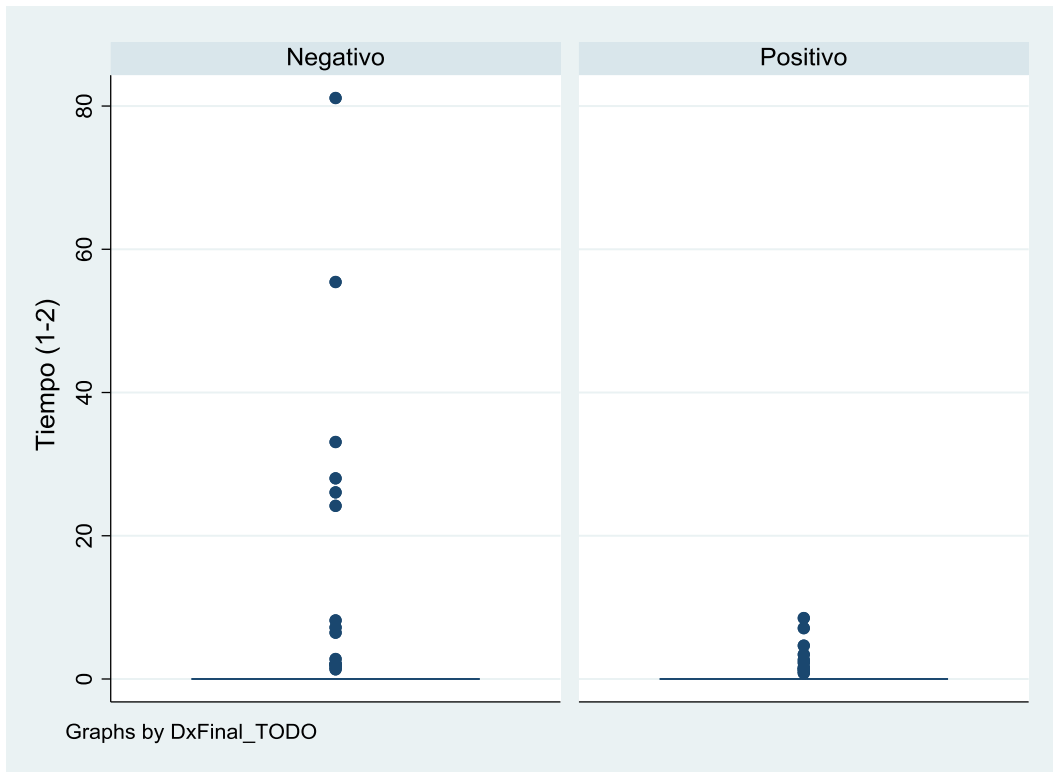


Figura 33: Diagrama de caja del tiempo entre la biopsia 1 y 2 en función del diagnóstico final.

11.5.9 Tiempo entre la biopsia 2 y 3

El tiempo medio entre la segunda y la tercera biopsia fue de 1,9 meses (DE=10,0 meses).

Tiempo (2-3)					
Percentiles		Smallest			
1%	0	0			
5%	0	0			
10%	0	0	Obs	135	
25%	0	0	Sum of Wgt.	135	
50%	0		Mean	1.933259	
		Largest		Std. Dev.	10.02649
75%	0	31.05			
90%	0	44.68	Variance	100.5304	
95%	6.7	55.07	Skewness	6.275166	
99%	55.07	85.42	Kurtosis	45.25878	

Figura 34: Estadística descriptiva del tiempo entre la biopsia 2 y 3.

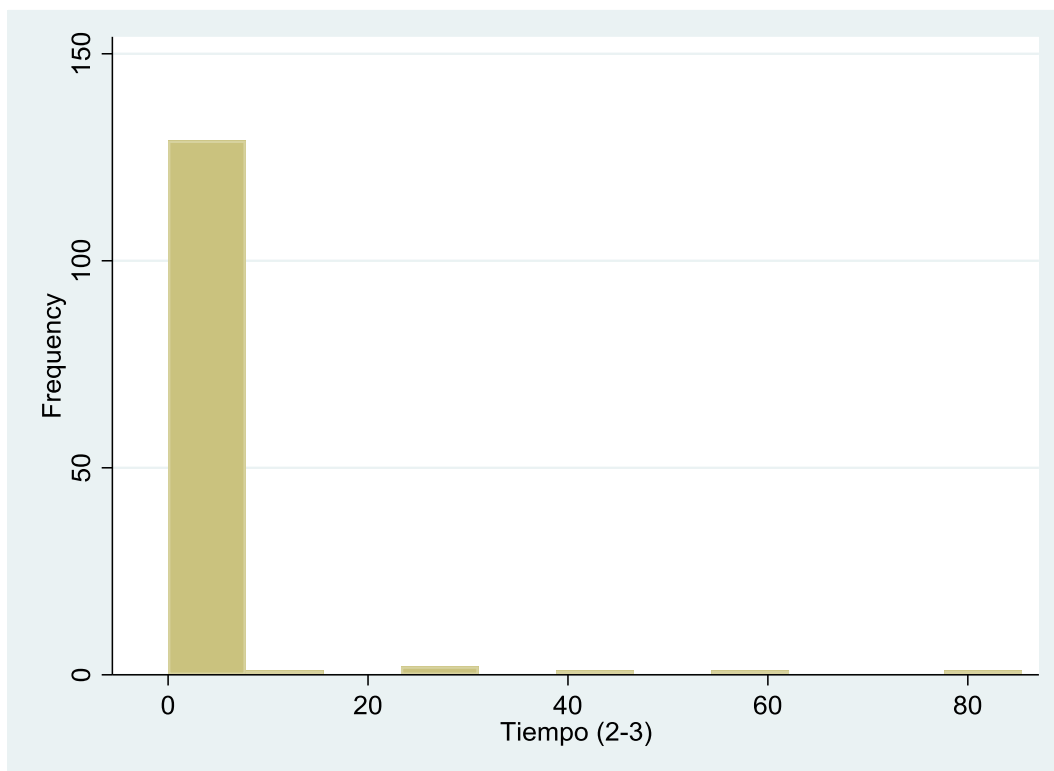


Figura 35: Histograma del tiempo entre la biopsia 2 y 3.

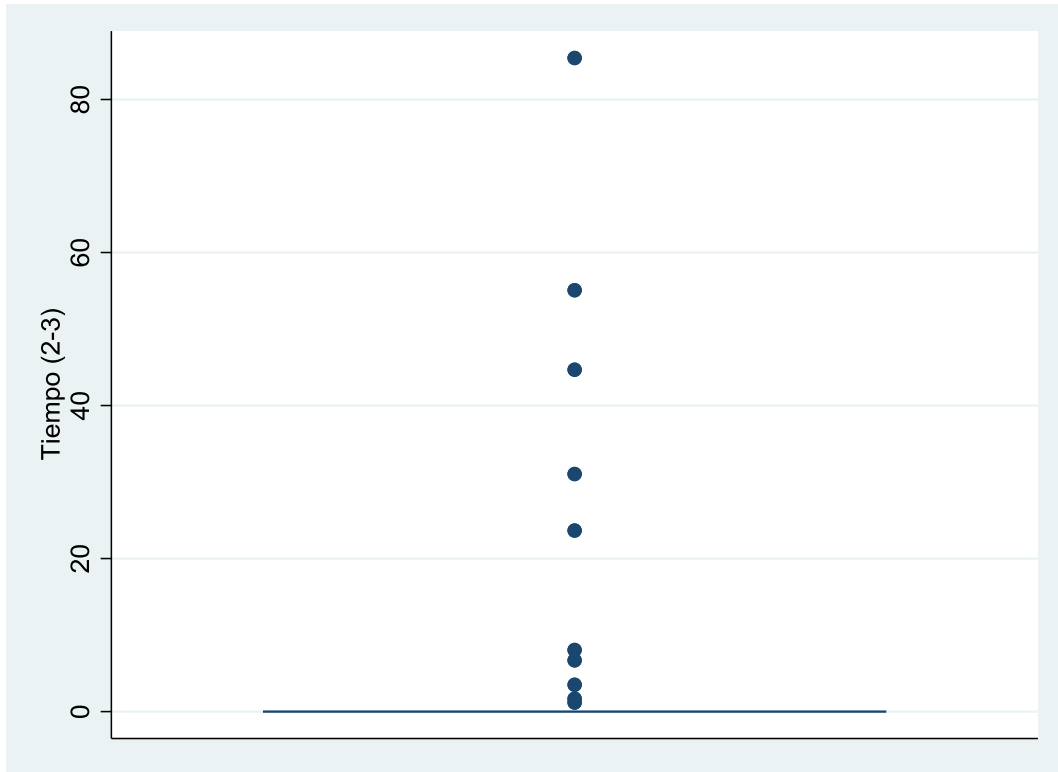


Figura 36: Diagrama de caja del tiempo entre la biopsia 2 y 3.

El tiempo medio entre la segunda y la tercera biopsia para el diagnóstico negativo fue de 2,9 meses (DE=12,5 meses). El tiempo medio entre la primera y la segunda biopsia para el diagnóstico positivo fue de 1,0 meses (DE=6,7 meses).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Tiempo (2-3)					
	Percentiles	Smallest			
1%	0	0			
5%	0	0			
10%	0	0	Obs		67
25%	0	0	Sum of Wgt.		67
50%	0		Mean		2.930746
		Largest	Std. Dev.		12.50354
75%	0	23.66			
90%	0	31.05	Variance		156.3386
95%	23.66	44.68	Skewness		5.183973
99%	85.42	85.42	Kurtosis		31.56166

-> DxFinal_TODO = Positivo

Tiempo (2-3)					
	Percentiles	Smallest			
1%	0	0			
5%	0	0			
10%	0	0	Obs		68
25%	0	0	Sum of Wgt.		68
50%	0		Mean		.9504412
		Largest	Std. Dev.		6.714189
75%	0	1.18			
90%	0	1.68	Variance		45.08034
95%	1.18	6.7	Skewness		7.881255
99%	55.07	55.07	Kurtosis		63.95285

Figura 37: Estadística descriptiva del tiempo entre la biopsia 2 y 3 en función del diagnóstico final.

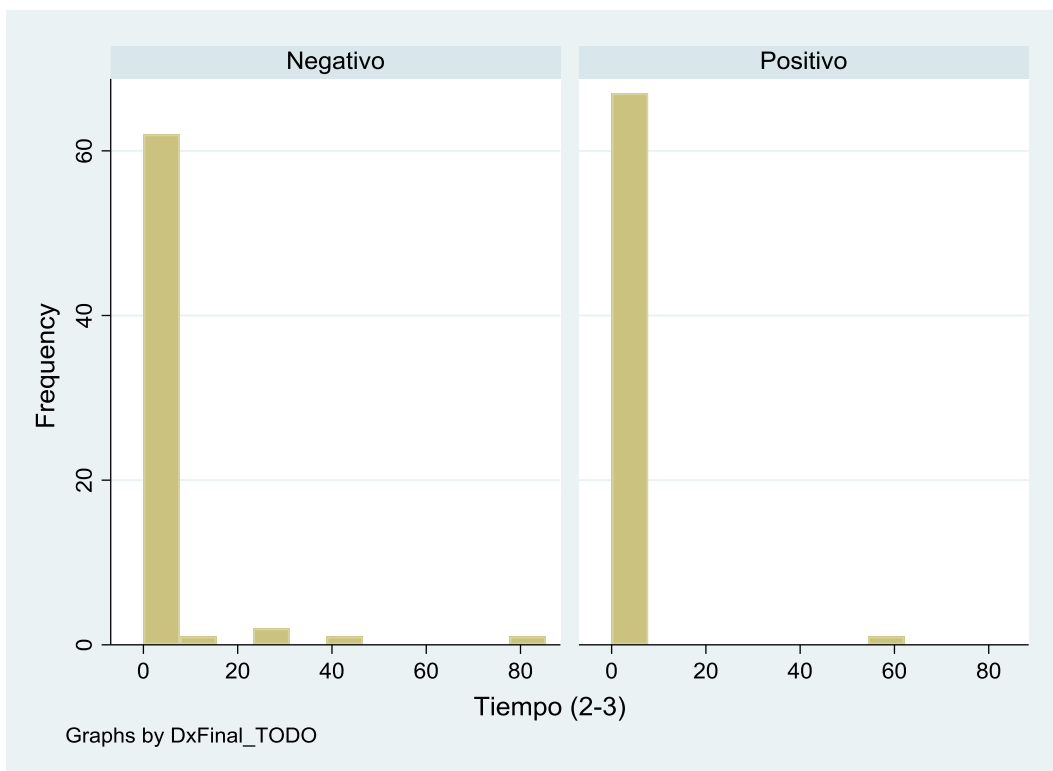


Figura 38: Histograma del tiempo entre la biopsia 2 y 3 en función del diagnóstico final.

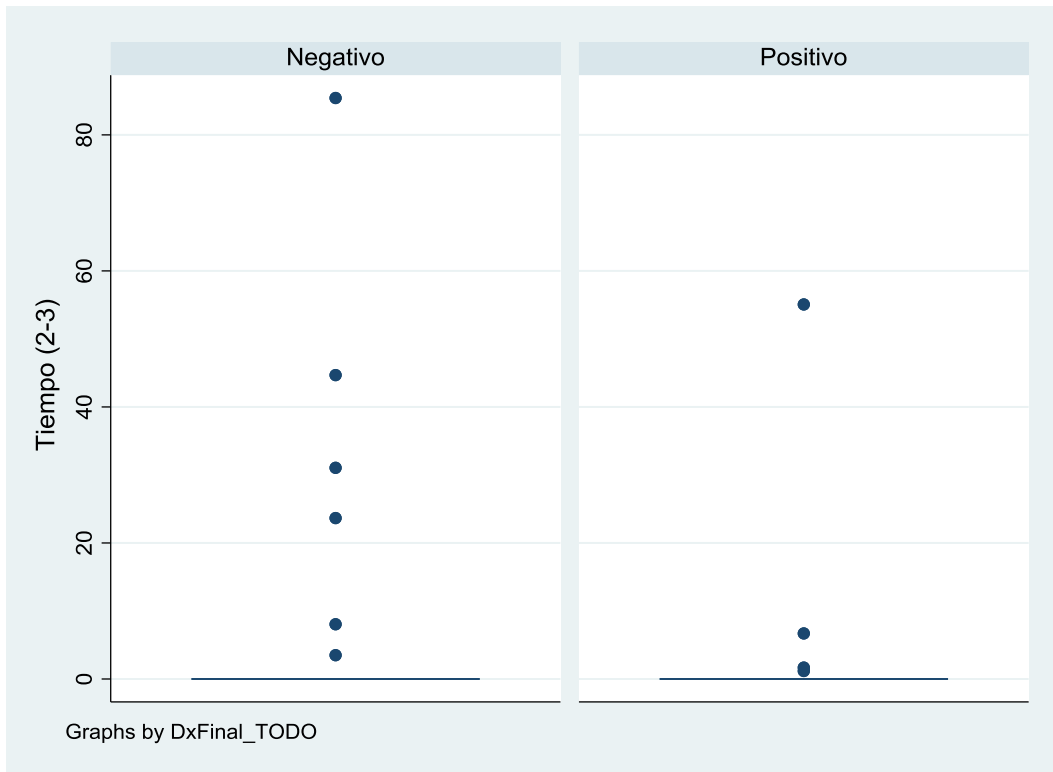


Figura 39: Diagrama de caja del tiempo entre la biopsia 2 y 3 en función del diagnóstico final.

11.5.10 *Tiempo entre la biopsia 3 y 4*

El tiempo medio entre la tercera y la cuarta biopsia fue de 0,2 meses (DE=2,0 meses).

Tiempo (3-4)					
	Percentiles	Smallest			
1%	0	0			
5%	0	0			
10%	0	0	Obs		135
25%	0	0	Sum of Wgt.		135
50%	0		Mean		.2481481
		Largest	Std. Dev.		1.950302
75%	0	0			
90%	0	5.6	Variance		3.803678
95%	0	6.97	Skewness		9.3919
99%	6.97	20.93	Kurtosis		96.56424

Figura 40: Estadística descriptiva del tiempo entre la biopsia 3 y 4.

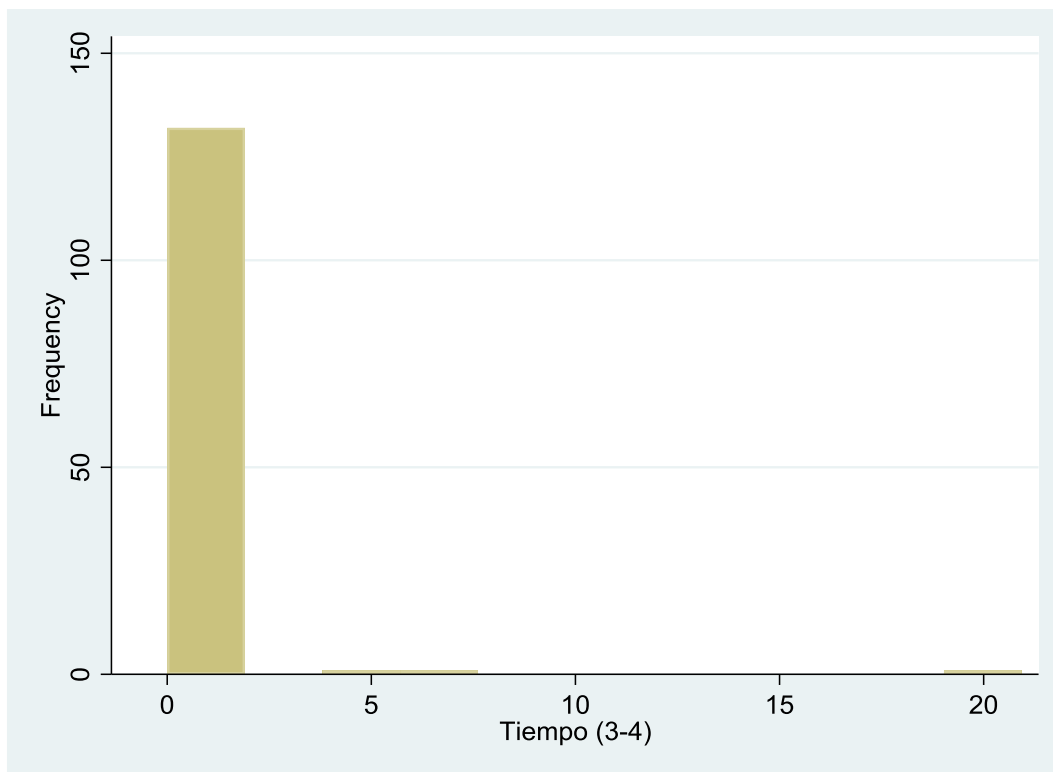


Figura 41: Histograma del tiempo entre la biopsia 3 y 4.



Figura 42: Diagrama de caja del tiempo entre la biopsia 3 y 4.

El tiempo medio entre la tercera y la cuarta biopsia para el diagnóstico negativo fue de 0,5 meses (DE=2,8 meses). El tiempo medio entre la tercera y la cuarta biopsia para el diagnóstico positivo no tuvo lugar.

-> DxFinal_TODO = Negativo

Tiempo (3-4)					
	Percentiles	Smallest			
1%	0	0			
5%	0	0			
10%	0	0	Obs		67
25%	0	0	Sum of Wgt.		67
50%	0		Mean		.5
		Largest	Std. Dev.		2.755864
75%	0	0			
90%	0	5.6	Variance		7.594785
95%	0	6.97	Skewness		6.50793
99%	20.93	20.93	Kurtosis		47.10342

-> DxFinal_TODO = Positivo

Tiempo (3-4)					
	Percentiles	Smallest			
1%	0	0			
5%	0	0			
10%	0	0	Obs		68
25%	0	0	Sum of Wgt.		68
50%	0		Mean		0
		Largest	Std. Dev.		0
75%	0	0			
90%	0	0	Variance		0
95%	0	0	Skewness		.
99%	0	0	Kurtosis		.

Figura 43: Estadística descriptiva del tiempo entre la biopsia 3 y 4 en función del diagnóstico final.

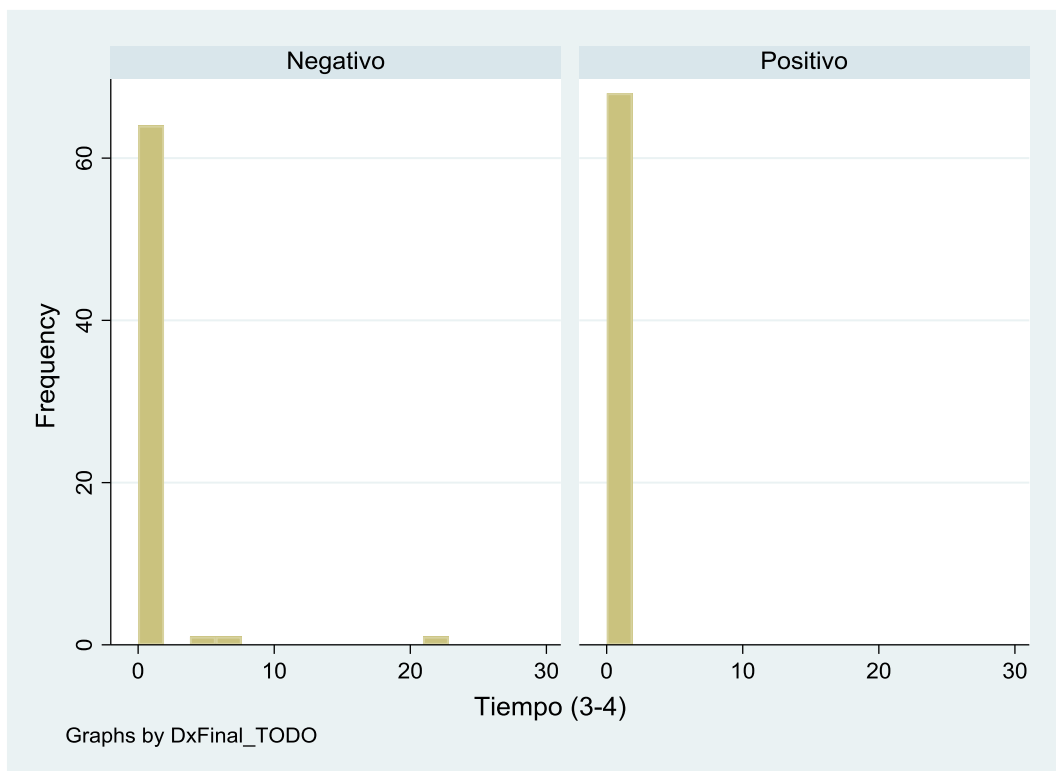


Figura 44: Histograma del tiempo entre la biopsia 3 y 4 en función del diagnóstico final.

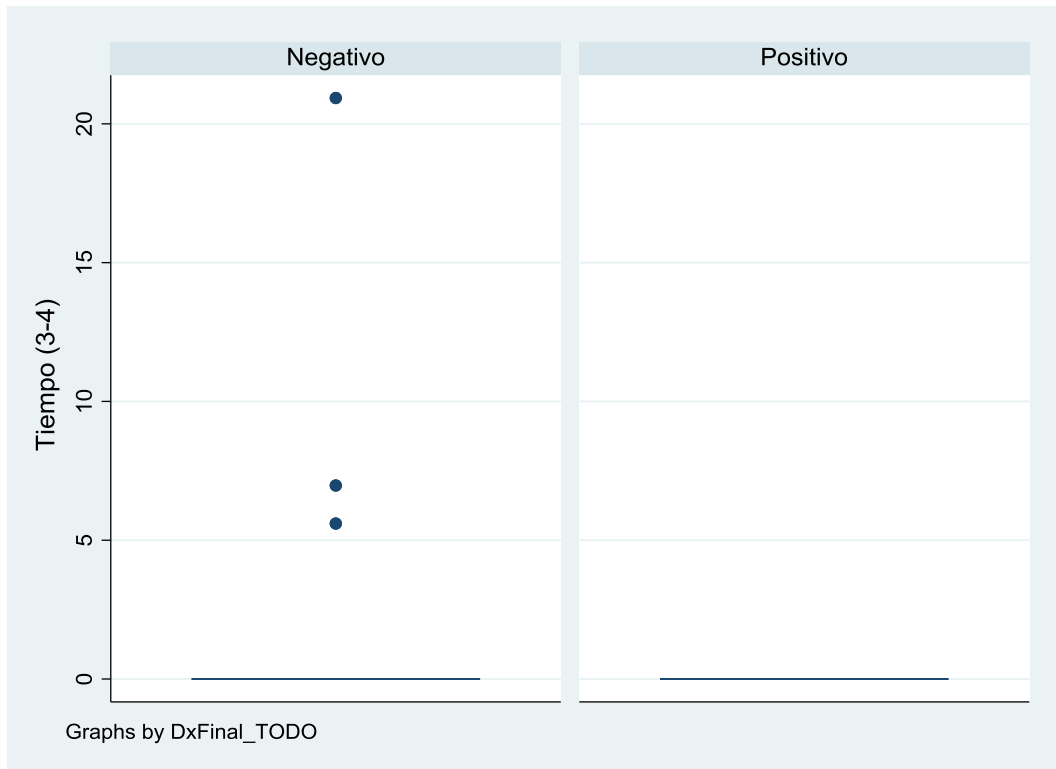


Figura 45: Diagrama de caja del tiempo entre la biopsia 3 y 4 en función del diagnóstico final.

11.5.11 *Tiempo total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia*

El tiempo medio total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia fue de 4,5 meses (DE=13,6 meses).

TiempoTOTAL				
Percentiles		Smallest		
1%	0	0		
5%	0	0		
10%	0	0	Obs	135
25%	0	0	Sum of Wgt.	135
50%	0		Mean	4.526222
		Largest	Std. Dev.	13.62805
75%	1.38	55.07		
90%	8.18	55.43	Variance	185.7236
95%	31.05	81.12	Skewness	4.082092
99%	81.12	85.42	Kurtosis	20.741

Figura 46: Estadística descriptiva del tiempo total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia.

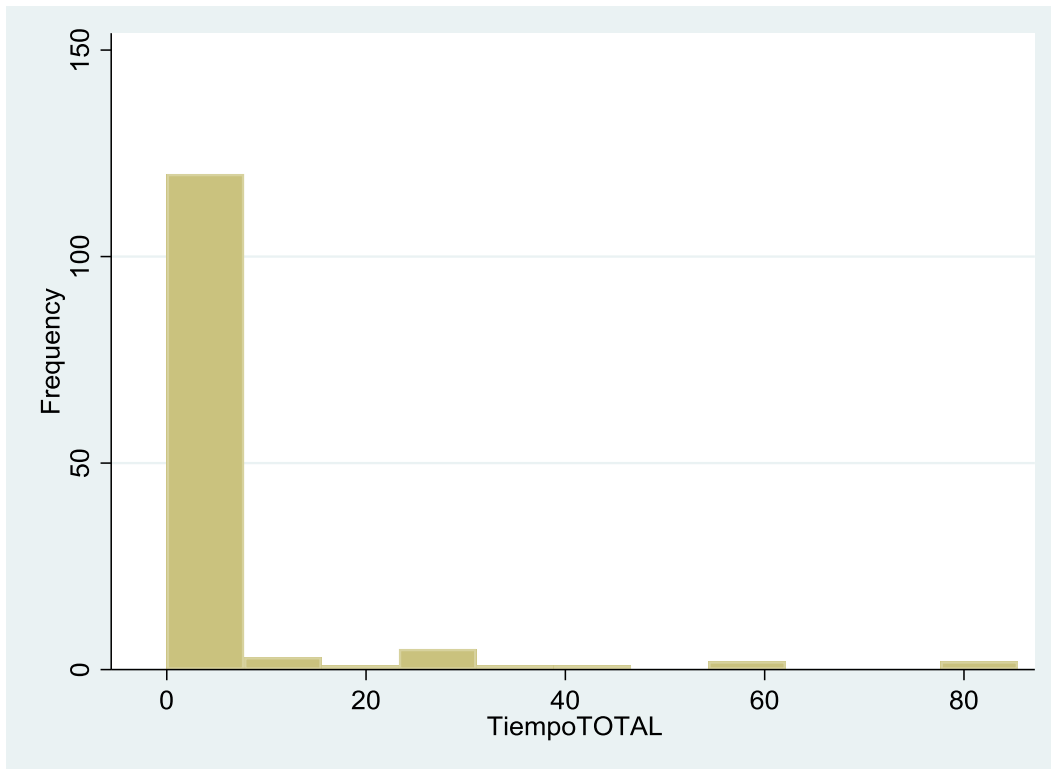


Figura 47: Histograma del tiempo total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia.

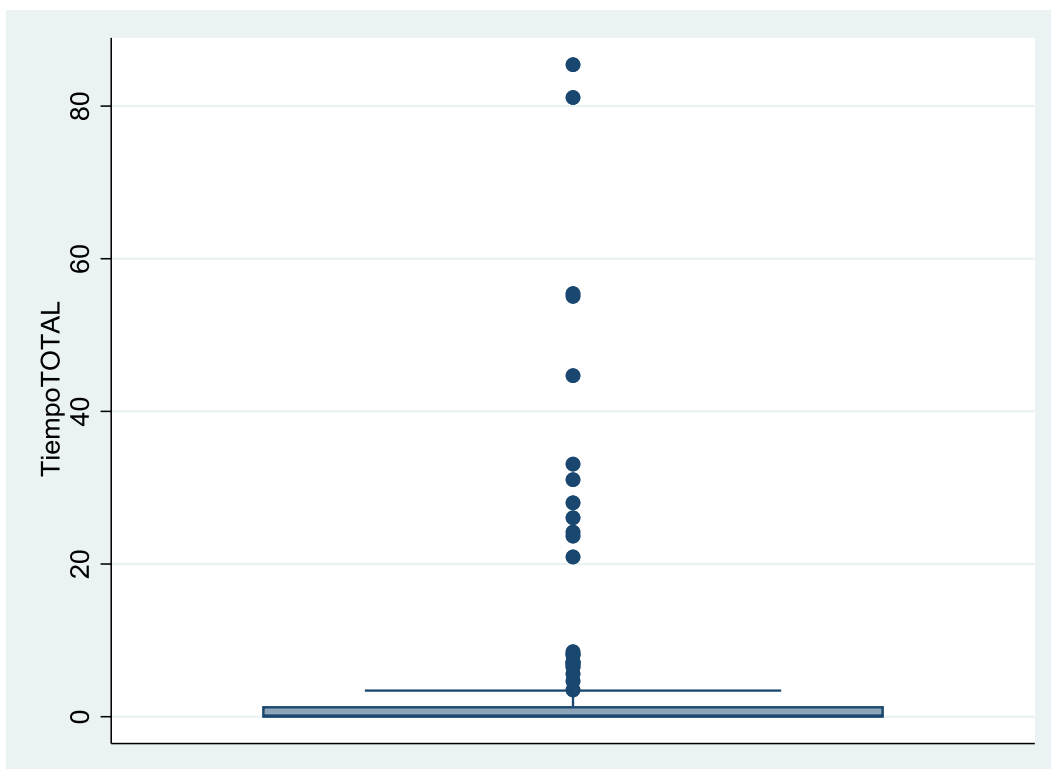


Figura 48: Diagrama de caja del tiempo total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia.

El tiempo medio total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia para el diagnóstico negativo fue de 7,6 meses (DE=17,6 meses). El tiempo medio total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia para el diagnóstico positivo fue de 1,5 meses (DE=6,8 meses).

```
-> DxFinal_TODO = Negativo
```

TiempoTOTAL				
	Percentiles	Smallest		
1%	0	0		
5%	0	0		
10%	0	0	Obs	67
25%	0	0	Sum of Wgt.	67
50%	0		Mean	7.634627
		Largest	Std. Dev.	17.61923
75%	5.6	44.68		
90%	28.02	55.43	Variance	310.4371
95%	44.68	81.12	Skewness	2.9647
99%	85.42	85.42	Kurtosis	11.84339

```
-> DxFinal_TODO = Positivo
```

TiempoTOTAL				
	Percentiles	Smallest		
1%	0	0		
5%	0	0		
10%	0	0	Obs	68
25%	0	0	Sum of Wgt.	68
50%	0		Mean	1.463529
		Largest	Std. Dev.	6.816248
75%	0	6.7		
90%	2.66	7.1	Variance	46.46124
95%	6.7	8.51	Skewness	7.340085
99%	55.07	55.07	Kurtosis	57.9813

Figura 49: Estadística descriptiva del tiempo total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia en función del diagnóstico final.

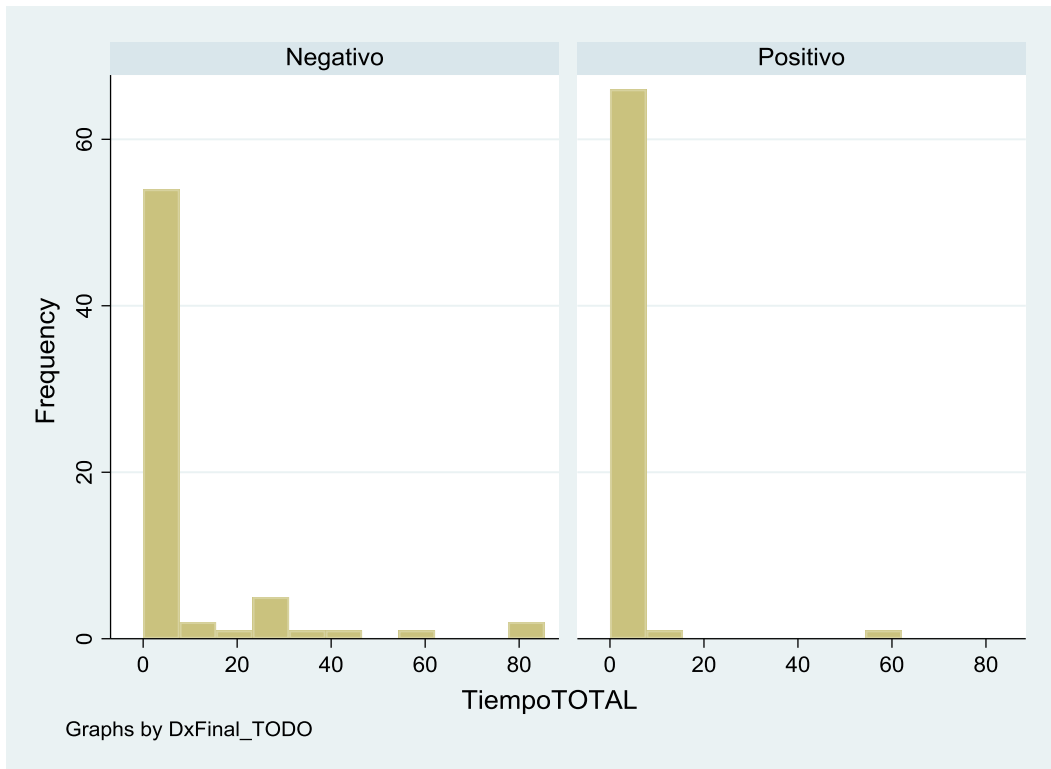


Figura 50: Histograma del tiempo total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia en función del diagnóstico final.

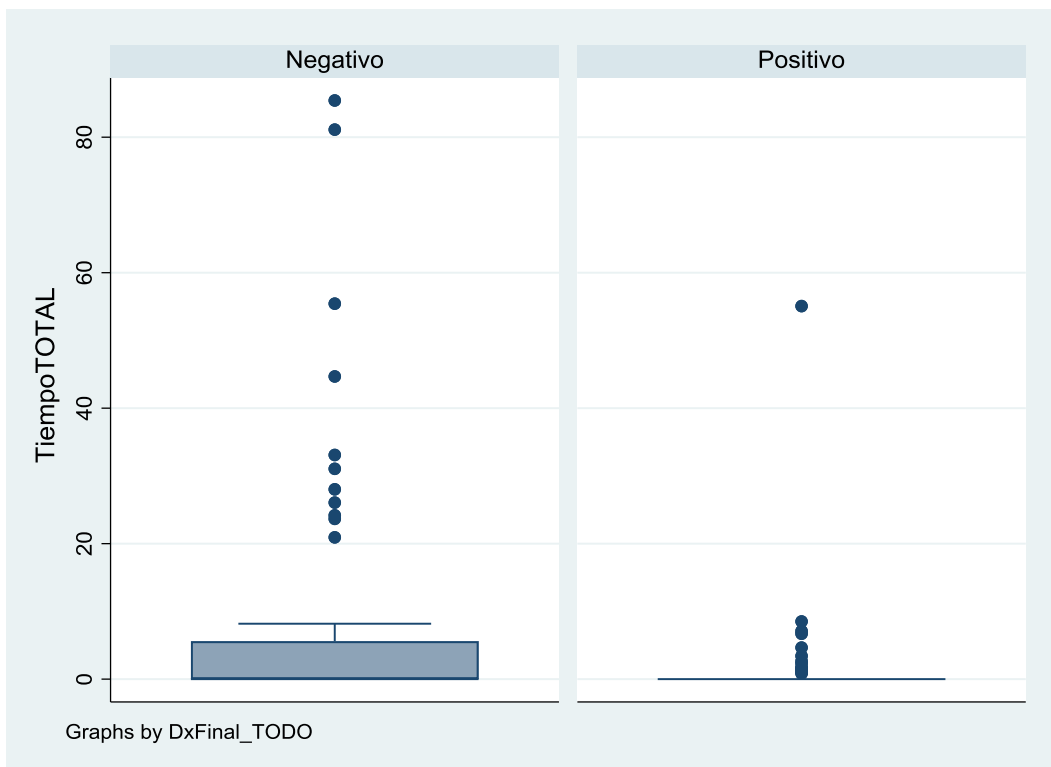


Figura 51: Diagrama de caja del tiempo total de diagnóstico final después de la toma de la primera biopsia en función del diagnóstico final.

11.5.12 Córnea

La mayor parte de la muestra presentó una capa córnea normal (48,89%).

Córnea	Freq.	Percent	Cum.
Capa córnea normal	66	48.89	48.89
Hiperqueratosis ortoparaqueratosis	25	18.52	67.41
Hiperqueratosis paraqueratósica	44	32.59	100.00
Total	135	100.00	

Figura 52: Estadística descriptiva de la capa córnea de la lesión.

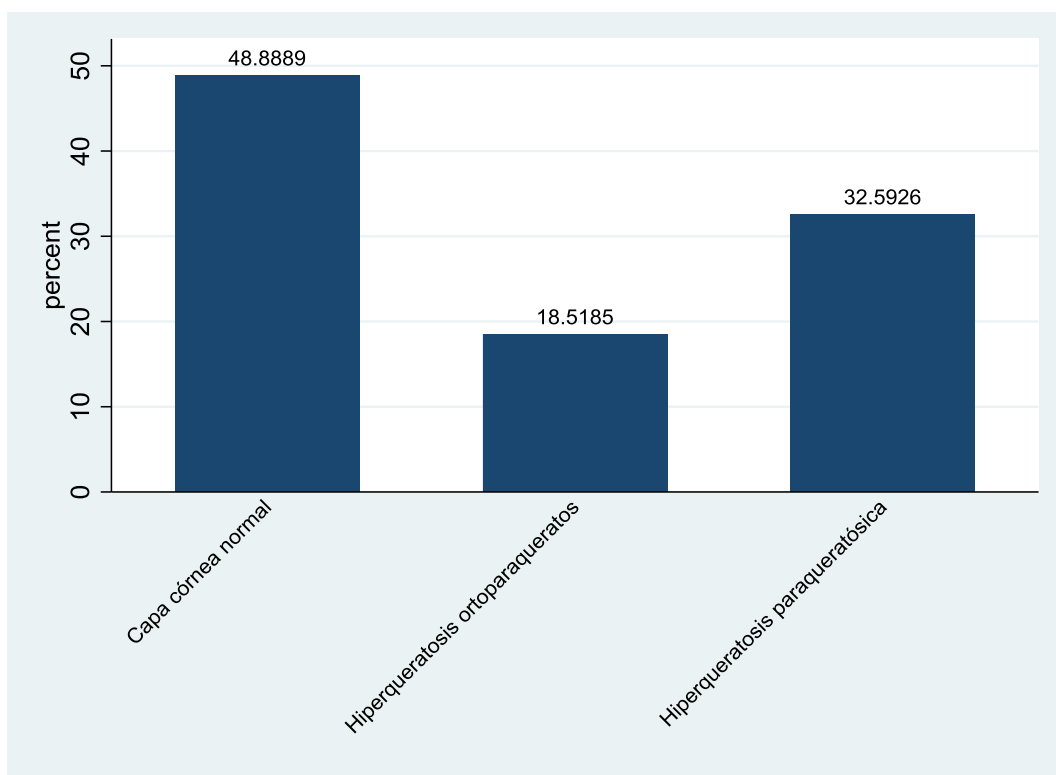


Figura 53: Diagrama de barras de la capa córnea de la lesión.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra presentó una capa córnea normal (43,28% y 54,41%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Córnea	Freq.	Percent	Cum.
Capa córnea normal	29	43.28	43.28
Hiperqueratosis ortoparaqueratosis	15	22.39	65.67
Hiperqueratosis paraqueratósica	23	34.33	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Córnea	Freq.	Percent	Cum.
Capa córnea normal	37	54.41	54.41
Hiperqueratosis ortoparaqueratosis	10	14.71	69.12
Hiperqueratosis paraqueratósica	21	30.88	100.00
Total	68	100.00	

Figura 54: Estadística descriptiva de la capa córnea de la lesión en función del diagnóstico final.



Figura 55: Diagrama de barras de la capa córnea de la lesión en función del diagnóstico final.

11.5.13 *Epidermis*

La mayor parte de la muestra presentó una capa epidérmica normal (49,63%).

Grosor epidérmico	Freq.	Percent	Cum.
Epidermis normal	67	49.63	49.63
Atrófica	6	4.44	54.07
Acantosis irregular	29	21.48	75.56
Acantosis regular/psoriasiforme	32	23.70	99.26
Epidermis normal y acantosis irregular	1	0.74	100.00
Total	135	100.00	

Figura 56: Estadística descriptiva de la capa epidérmica de la lesión.

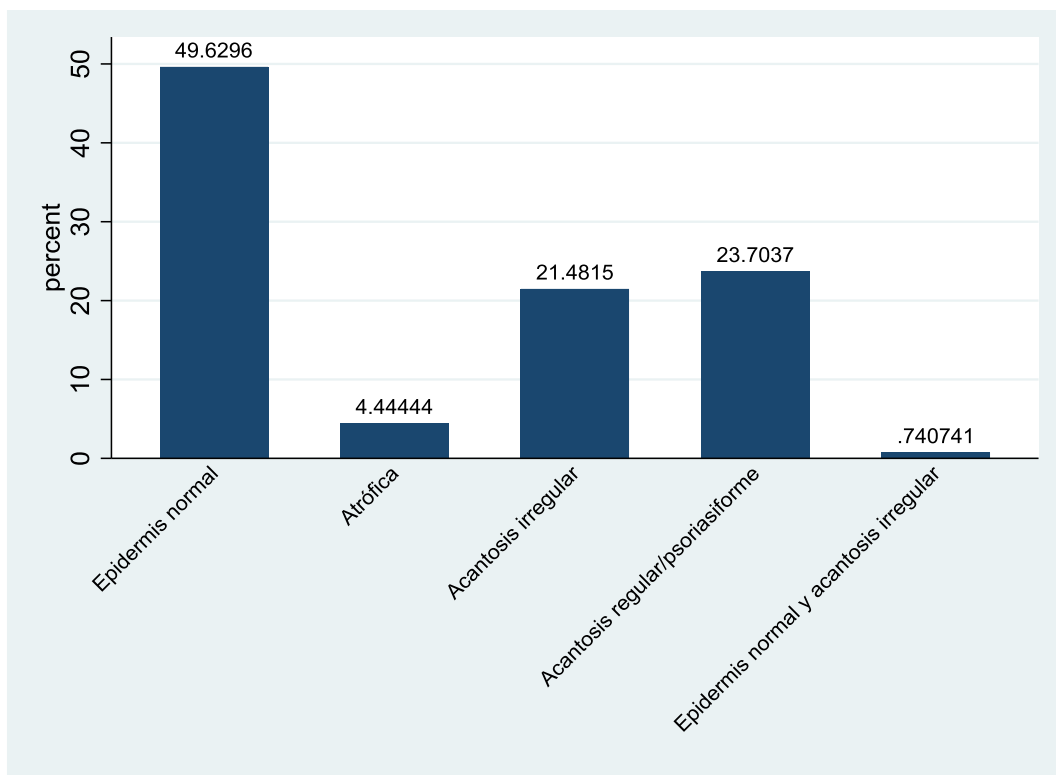


Figura 57: Diagrama de barras de la capa epidérmica de la lesión.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra presentó una capa epidérmica normal (44,78% y 54,41%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Grosor epidérmico	Freq.	Percent	Cum.
Epidermis normal	30	44.78	44.78
Atrófica	4	5.97	50.75
Acantosis irregular	19	28.36	79.10
Acantosis regular/psoriasiforme	14	20.90	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Grosor epidérmico	Freq.	Percent	Cum.
Epidermis normal	37	54.41	54.41
Atrófica	2	2.94	57.35
Acantosis irregular	10	14.71	72.06
Acantosis regular/psoriasiforme	18	26.47	98.53
Epidermis normal y acantosis irregular	1	1.47	100.00
Total	68	100.00	

Figura 58: Estadística descriptiva de la capa epidérmica de la lesión en función del diagnóstico final.

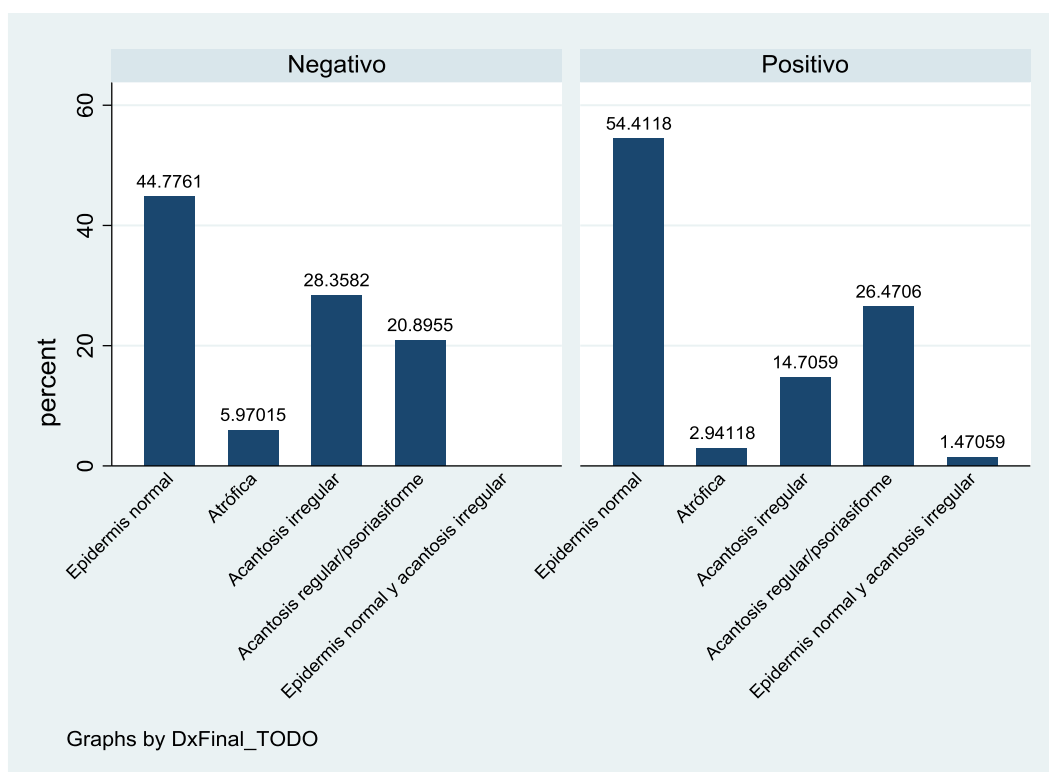


Figura 59: Diagrama de barras de la capa epidérmica de la lesión en función del diagnóstico final.

11.5.14 *Alteración vacuolar de la capa basal*

La mayor parte de la muestra no presentó alteración vacuolar de la basal (71,85%).

ÁltVacularBasal	Freq.	Percent	Cum.
No	97	71.85	71.85
Sí	38	28.15	100.00
Total	135	100.00	

Figura 60: Estadística descriptiva de la alteración vacuolar de la basal de la lesión.

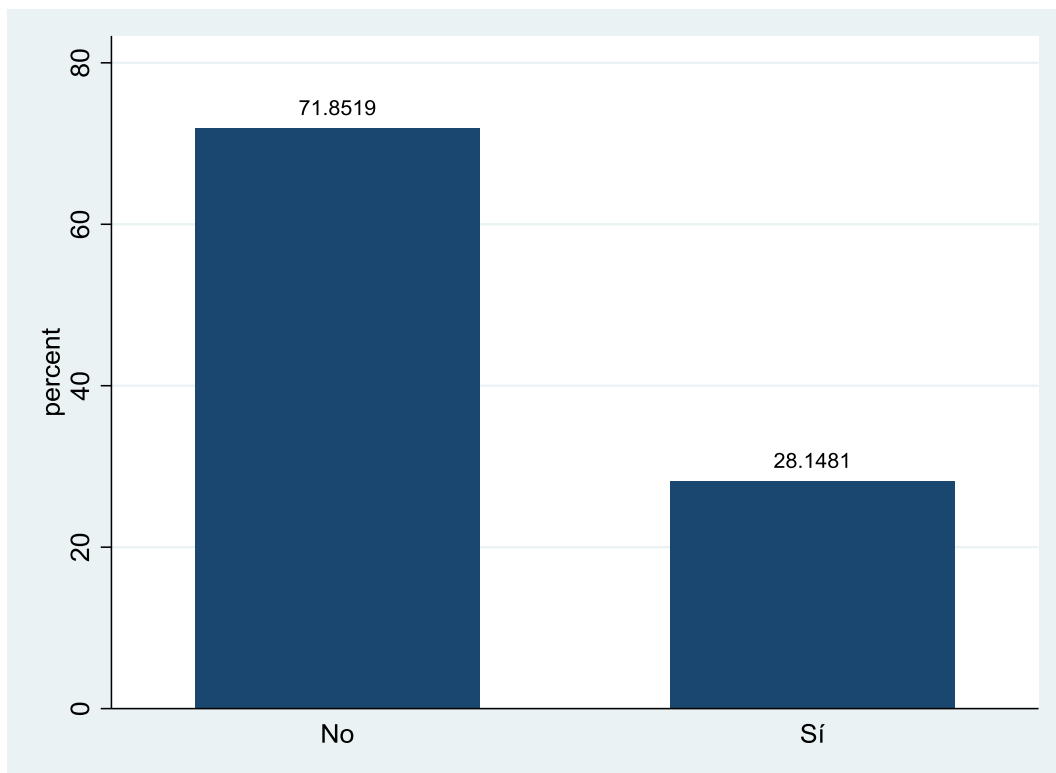


Figura 61: Diagrama de barras de la alteración vacuolar de la basal de la lesión.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó una alteración vacuolar de la basal (80,60% y 63,24%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

AltVacularBasal	Freq.	Percent	Cum.
No	54	80.60	80.60
Sí	13	19.40	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

AltVacularBasal	Freq.	Percent	Cum.
No	43	63.24	63.24
Sí	25	36.76	100.00
Total	68	100.00	

Figura 62: Estadística descriptiva de la alteración vacuolar de la basal de la lesión en función del diagnóstico final.

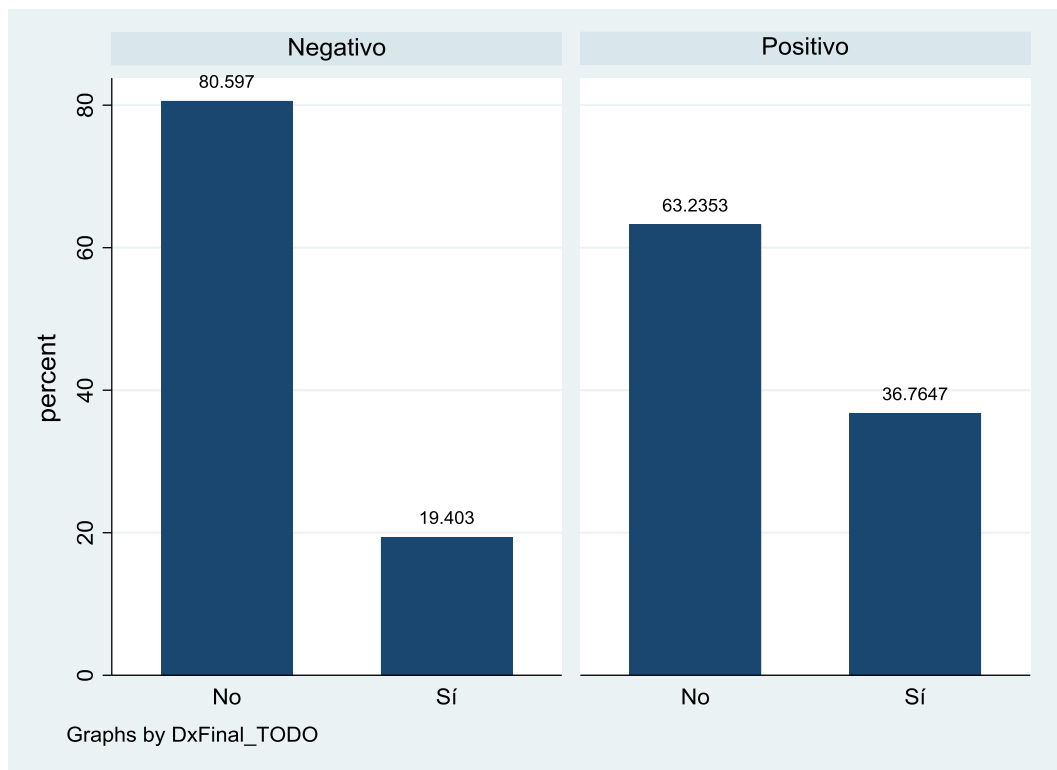


Figura 63: Diagrama de barras de la alteración vacuolar de la basal de la lesión en función del diagnóstico final.

11.5.15 *Espangiosis*

La mayor parte de la muestra presentó espangiosis (53,33%).

Espongiosis	Freq.	Percent	Cum.
No	63	46.67	46.67
Sí	72	53.33	100.00
Total	135	100.00	

Figura 64: Estadística descriptiva de la presencia de espangiosis en la lesión.

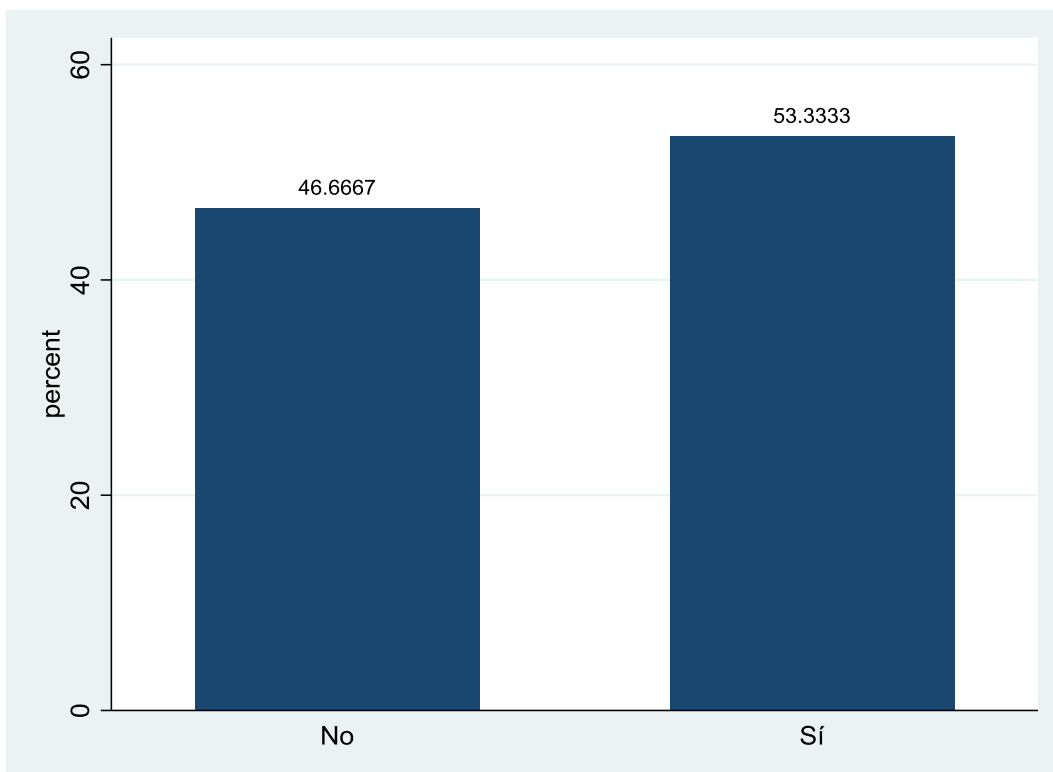


Figura 65: Diagrama de barras de la presencia de espangiosis en la lesión.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra presentó espongiosis (52,24% y 54,41%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Espongiosis	Freq.	Percent	Cum.
No	32	47.76	47.76
Sí	35	52.24	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Espongiosis	Freq.	Percent	Cum.
No	31	45.59	45.59
Sí	37	54.41	100.00
Total	68	100.00	

Figura 66: Estadística descriptiva de la presencia de espongiosis en la lesión en función del diagnóstico final.

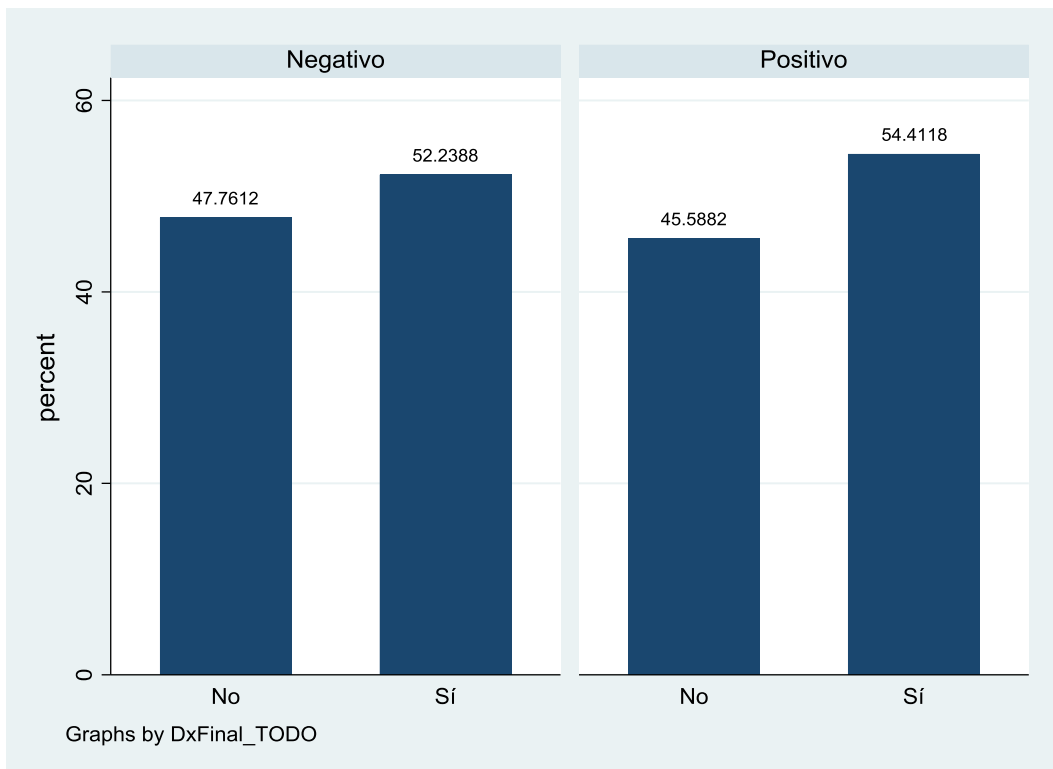


Figura 67: Diagrama de barras de la presencia de espongiosis en la lesión en función del diagnóstico final.

11.5.16 *Expansión dérmica papilar/fibrosis*

La mayor parte de la muestra no presentó expansión dérmica papilar/fibrosis (92,59%).

ExpDérmica PapilarFib	Freq.	Percent	Cum.
No	125	92.59	92.59
Sí	10	7.41	100.00
Total	135	100.00	

Figura 68: Estadística descriptiva de la presencia de expansión dérmica papilar/fibrosis en la lesión.

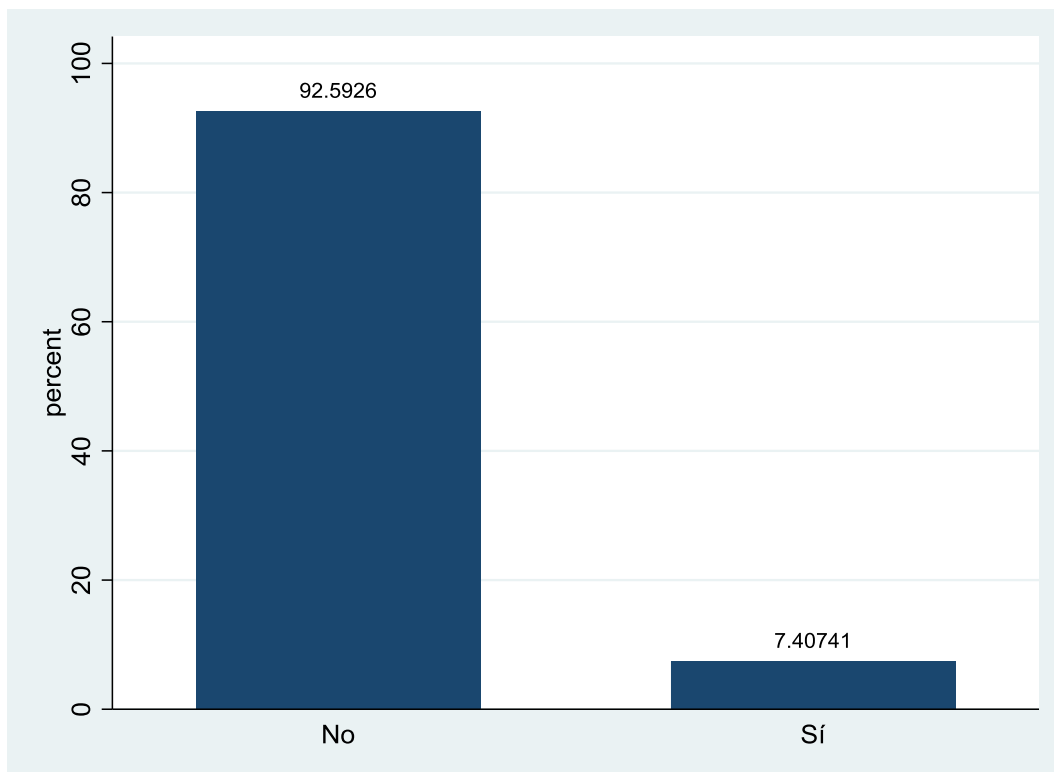


Figura 69: Diagrama de barras de la presencia de expansión dérmica papilar/fibrosis en la lesión.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó expansión dérmica papilar/fibrosis (98,51% y 86,76%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

ExpDérmica PapilarFib	Freq.	Percent	Cum.
No	66	98.51	98.51
Sí	1	1.49	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

ExpDérmica PapilarFib	Freq.	Percent	Cum.
No	59	86.76	86.76
Sí	9	13.24	100.00
Total	68	100.00	

Figura 70: Estadística descriptiva de la presencia de expansión dérmica papilar/fibrosis en la lesión en función del diagnóstico final.

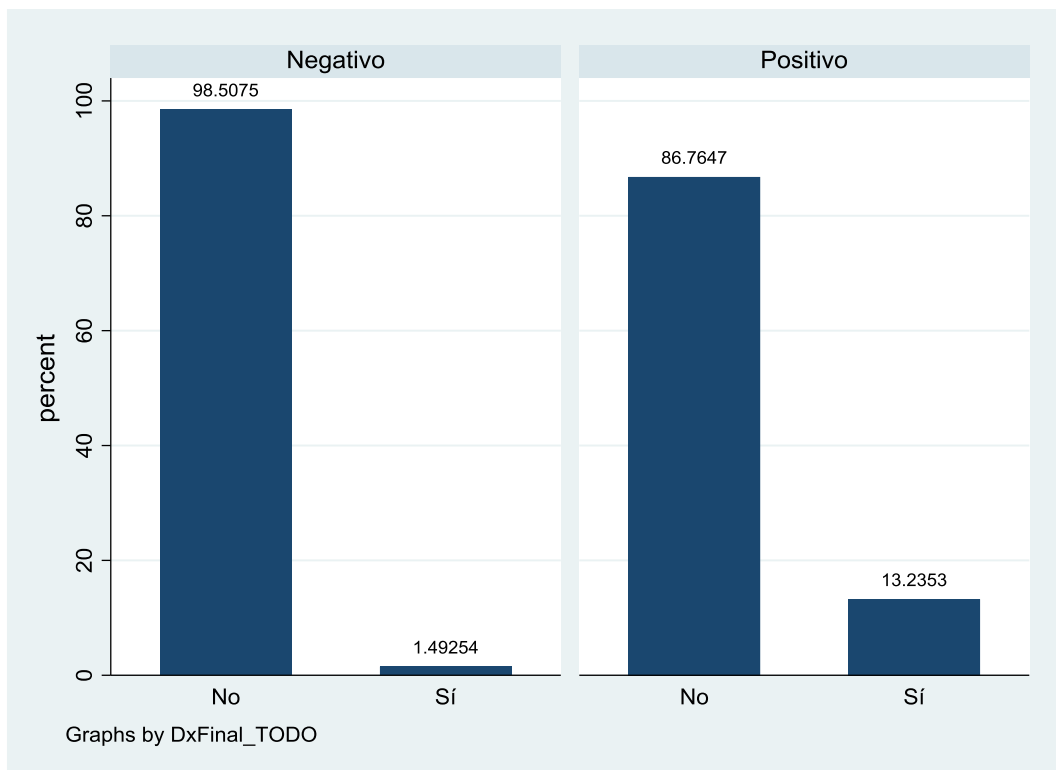


Figura 71: Diagrama de barras de la presencia de expansión dérmica papilar/fibrosis en la lesión en función del diagnóstico final.

11.5.17 *Infiltrado perivascular superficial*

La mayor parte de la muestra presentó infiltrado perivascular superficial (64,44%).

PerivascSup	Freq.	Percent	Cum.
No	48	35.56	35.56
Sí	87	64.44	100.00
Total	135	100.00	

Figura 72: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado perivascular superficial en la lesión.

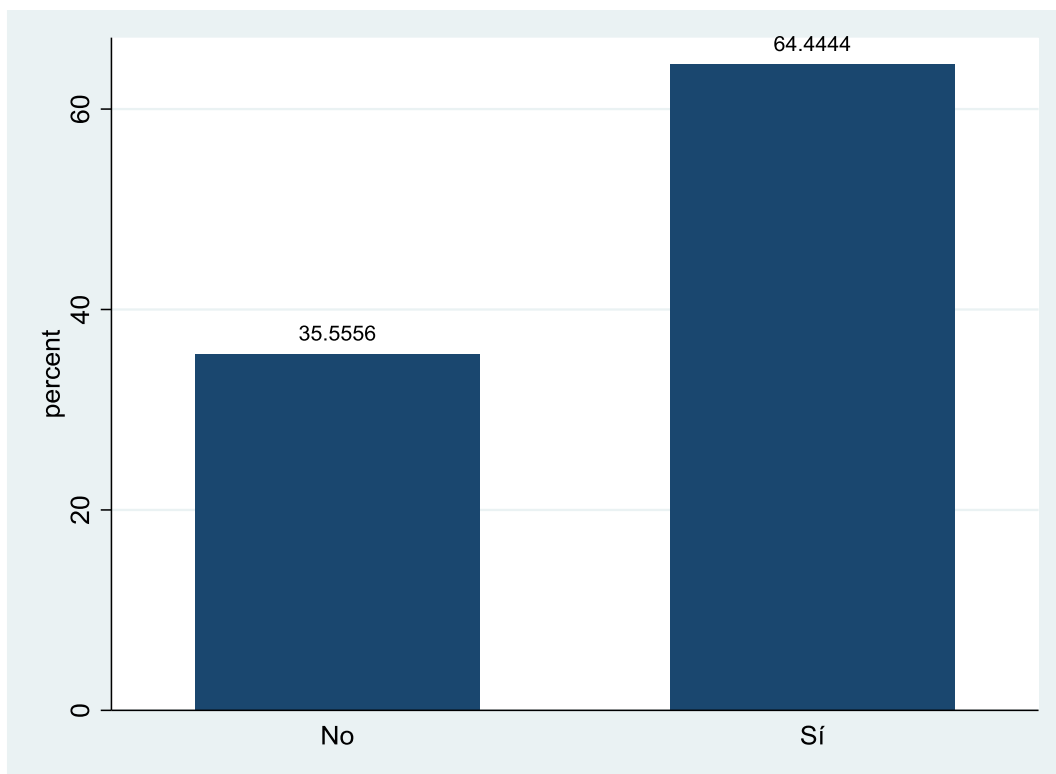


Figura 73: Diagrama de barras de la presencia de infiltrado perivascular superficial en la lesión.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra presentó infiltrado inflamatorio perivascular superficial (64,18% y 64,71%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

PerivascSup	Freq.	Percent	Cum.
No	24	35.82	35.82
Sí	43	64.18	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

PerivascSup	Freq.	Percent	Cum.
No	24	35.29	35.29
Sí	44	64.71	100.00
Total	68	100.00	

Figura 74: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado perivascular superficial en la lesión en función del diagnóstico final.

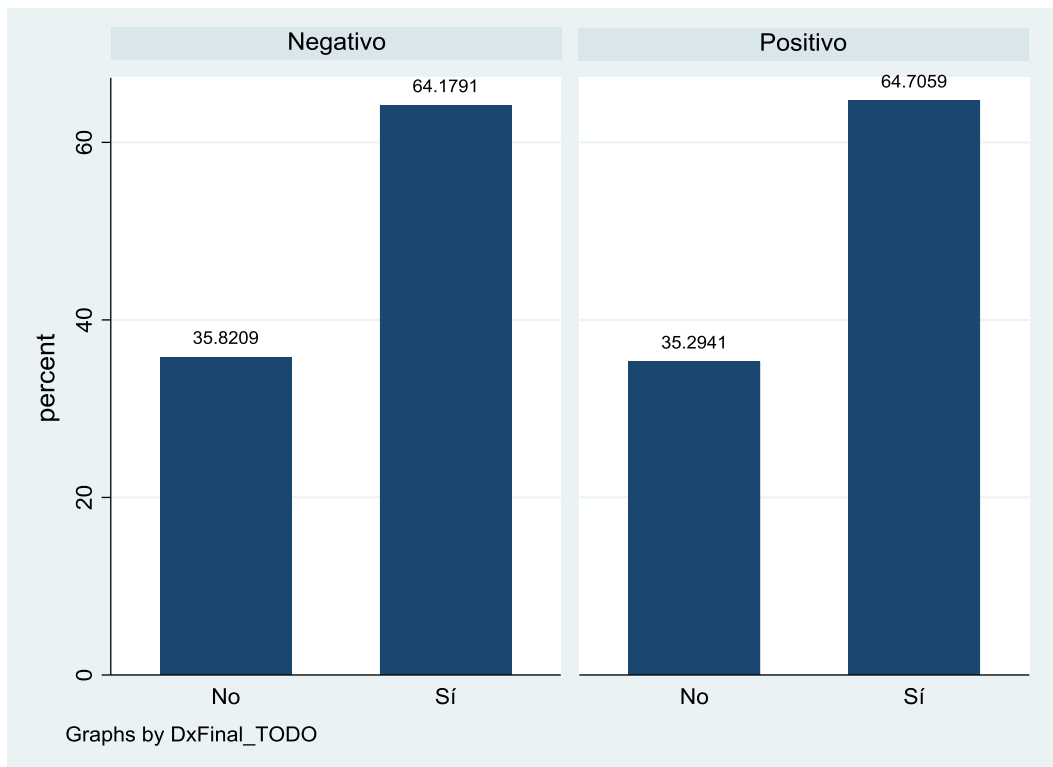


Figura 75: Diagrama de barras de la presencia de infiltrado perivascular superficial en la lesión en función del diagnóstico final.

11.5.18 *Infiltrado perivascular superficial y profundo*

La mayor parte de la muestra no presentó infiltrado perivascular superficial y profundo (90,37%).

PerivascSup Prof	Freq.	Percent	Cum.
No	122	90.37	90.37
Si	13	9.63	100.00
Total	135	100.00	

Figura 76: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado perivascular superficial y profundo.

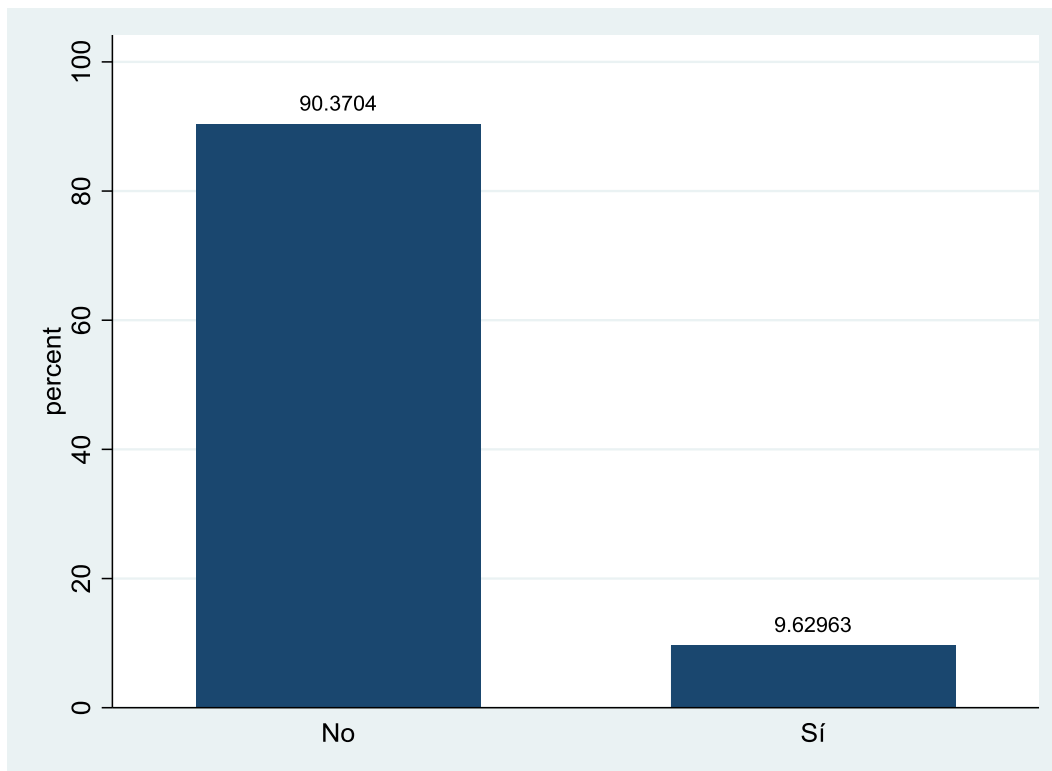


Figura 77: Diagrama de barras de la presencia del infiltrado perivascular superficial y profundo.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó infiltrado perivascular superficial y profundo (92,54% y 88,24%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

PerivascSup Prof	Freq.	Percent	Cum.
No	62	92.54	92.54
Sí	5	7.46	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

PerivascSup Prof	Freq.	Percent	Cum.
No	60	88.24	88.24
Sí	8	11.76	100.00
Total	68	100.00	

Figura 78: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado perivascular superficial y profundo en función del diagnóstico final.

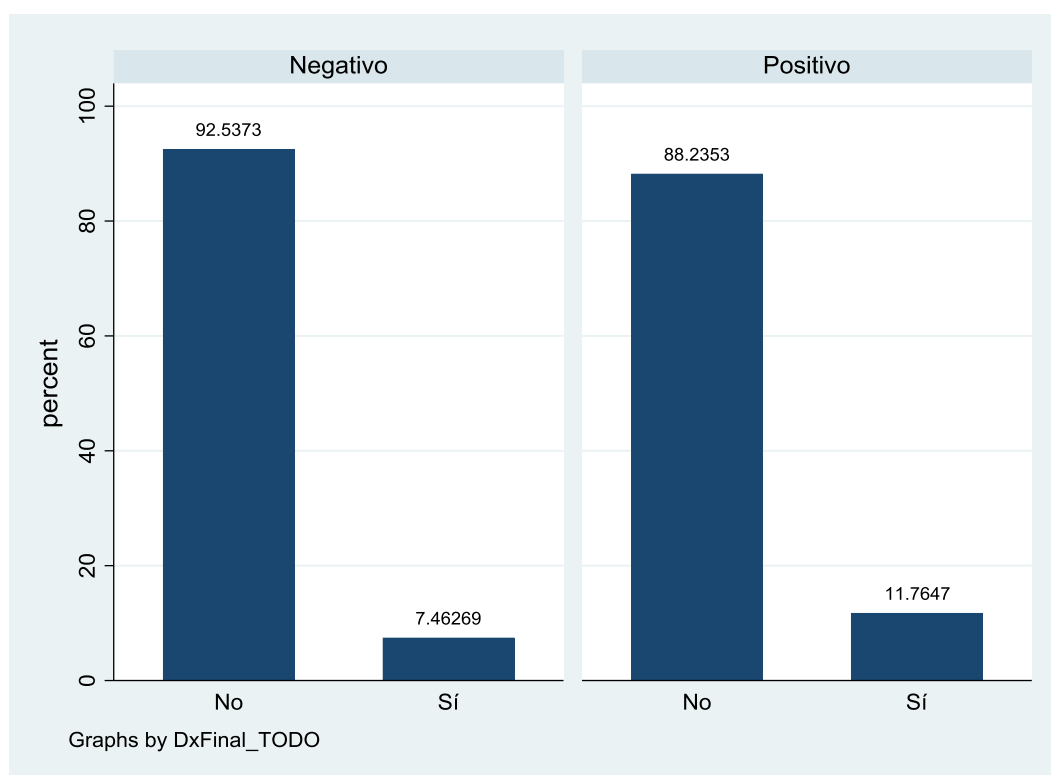


Figura 79: Diagrama de barras de la presencia de infiltrado perivascular superficial y profundo en función del diagnóstico final.

11.5.19 *Infiltrado liquenoide*

La mayor parte de la muestra no presentó infiltrado liquenoide (75,56%).

Liquenoide	Freq.	Percent	Cum.
No	102	75.56	75.56
Sí	33	24.44	100.00
Total	135	100.00	

Figura 80: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado liquenoide.

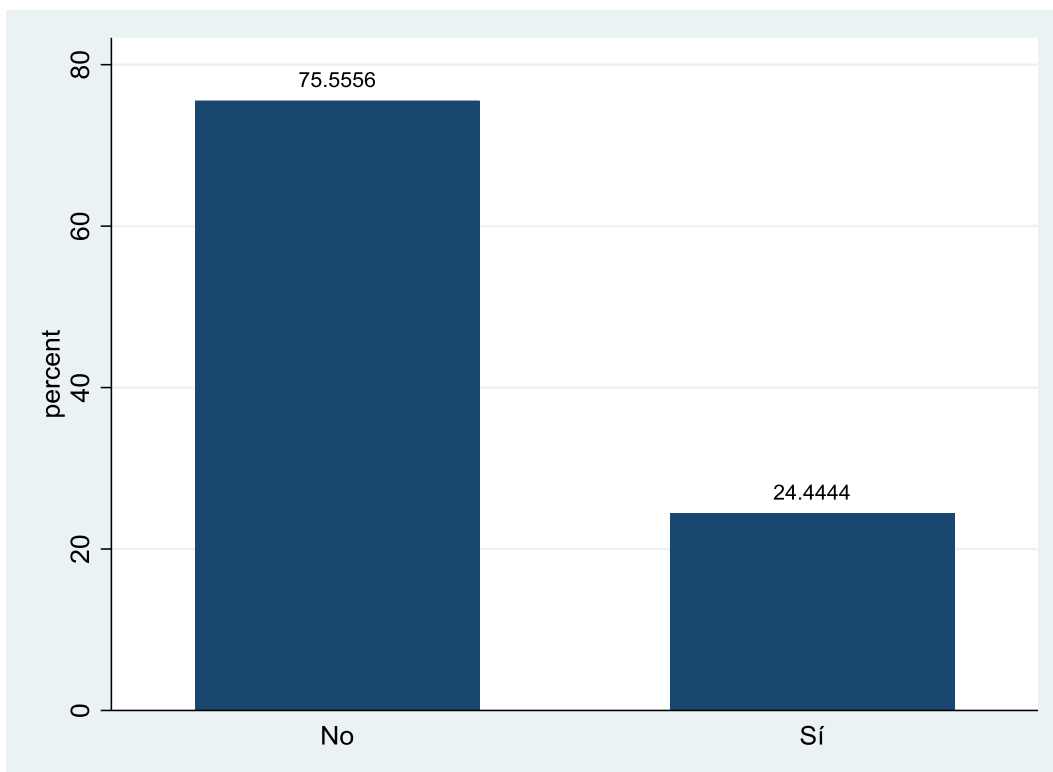


Figura 81: Diagrama de barras de la presencia de infiltrado liquenoide.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó infiltrado liquenoide (89,55% y 61,76%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Liquenoide	Freq.	Percent	Cum.
No	60	89.55	89.55
Sí	7	10.45	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Liquenoide	Freq.	Percent	Cum.
No	42	61.76	61.76
Sí	26	38.24	100.00
Total	68	100.00	

Figura 82: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado liquenoide en función del diagnóstico final.



Figura 83: Diagrama de barras de la presencia de infiltrado liquenoide en función del diagnóstico final.

11.5.20 *Infiltrado intersticial*

La mayor parte de la muestra presentó infiltrado intersticial (65,93%).

Intersticia 1	Freq.	Percent	Cum.
No	46	34.07	34.07
Sí	89	65.93	100.00
Total	135	100.00	

Figura 84: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado intersticial en la lesión.

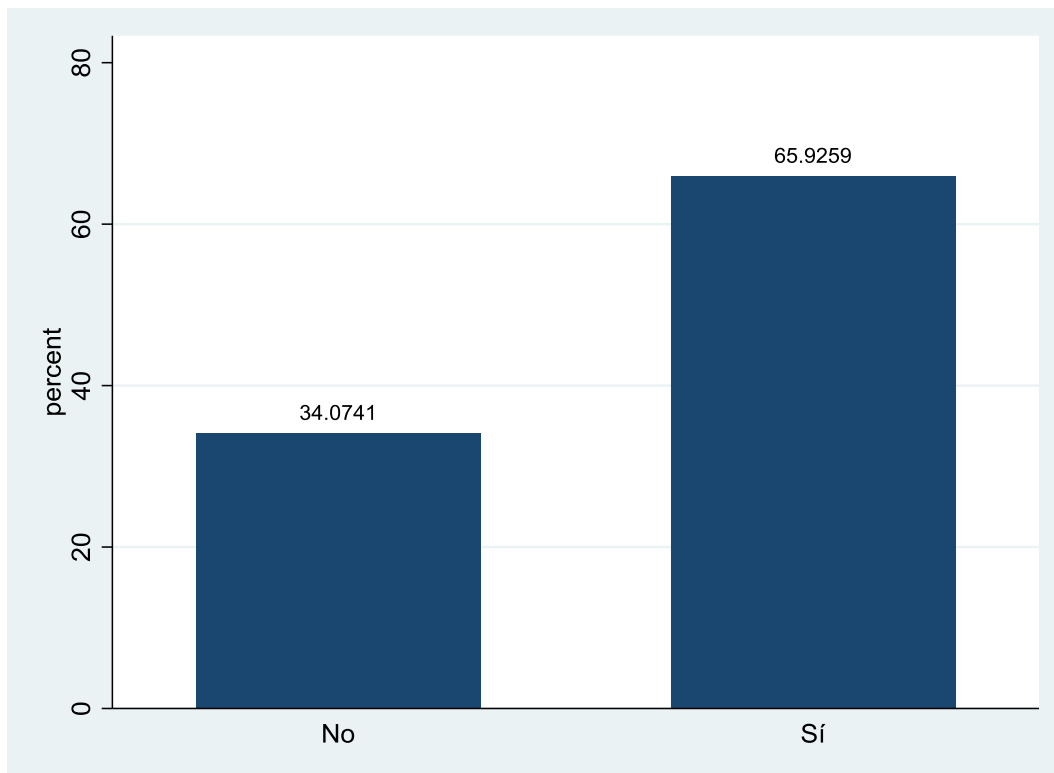


Figura 85: Diagrama de barras de la presencia de infiltrado intersticial.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra presentó infiltrado intersticial (56,72% y 75,00%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Intersticia l	Freq.	Percent	Cum.
No	29	43.28	43.28
Sí	38	56.72	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Intersticia l	Freq.	Percent	Cum.
No	17	25.00	25.00
Sí	51	75.00	100.00
Total	68	100.00	

Figura 86: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado intersticial en función del diagnóstico final.

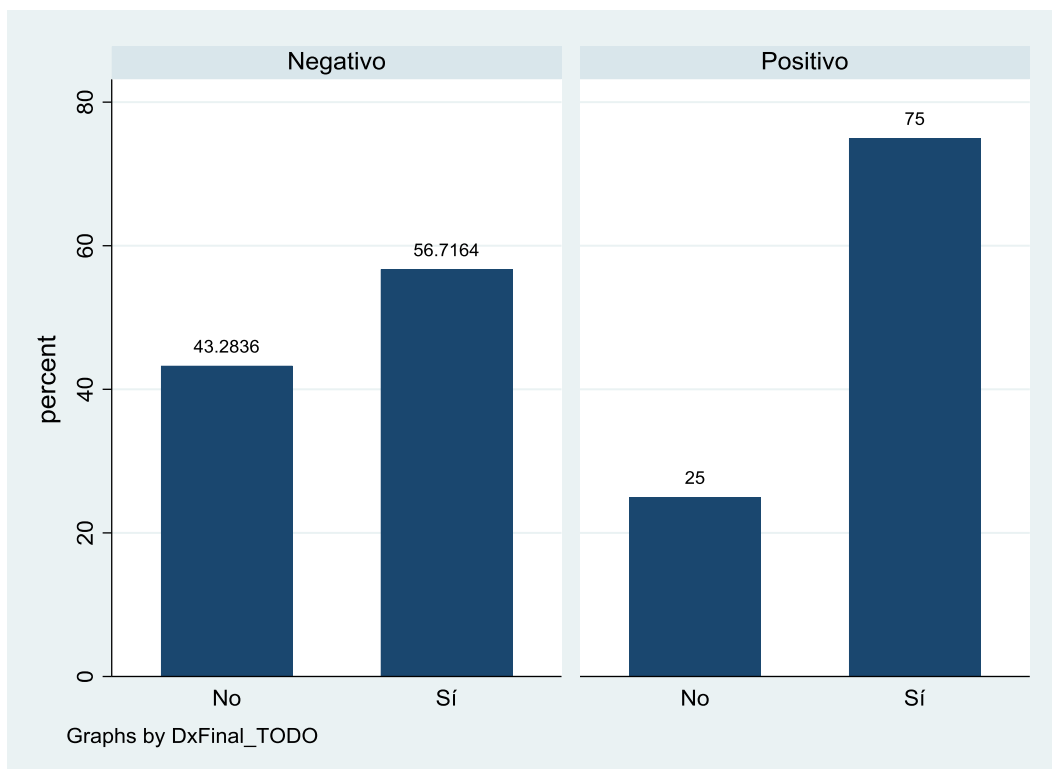


Figura 87: Diagrama de barras de la presencia de infiltrado intersticial en función del diagnóstico final.

11.5.21 *Infiltrado hipodérmico*

La mayor parte de la muestra no presentó infiltrado en la hipodermis (98,52%).

Hipodermis	Freq.	Percent	Cum.
No	133	98.52	98.52
Sí	2	1.48	100.00
Total	135	100.00	

Figura 88: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado en la hipodermis.

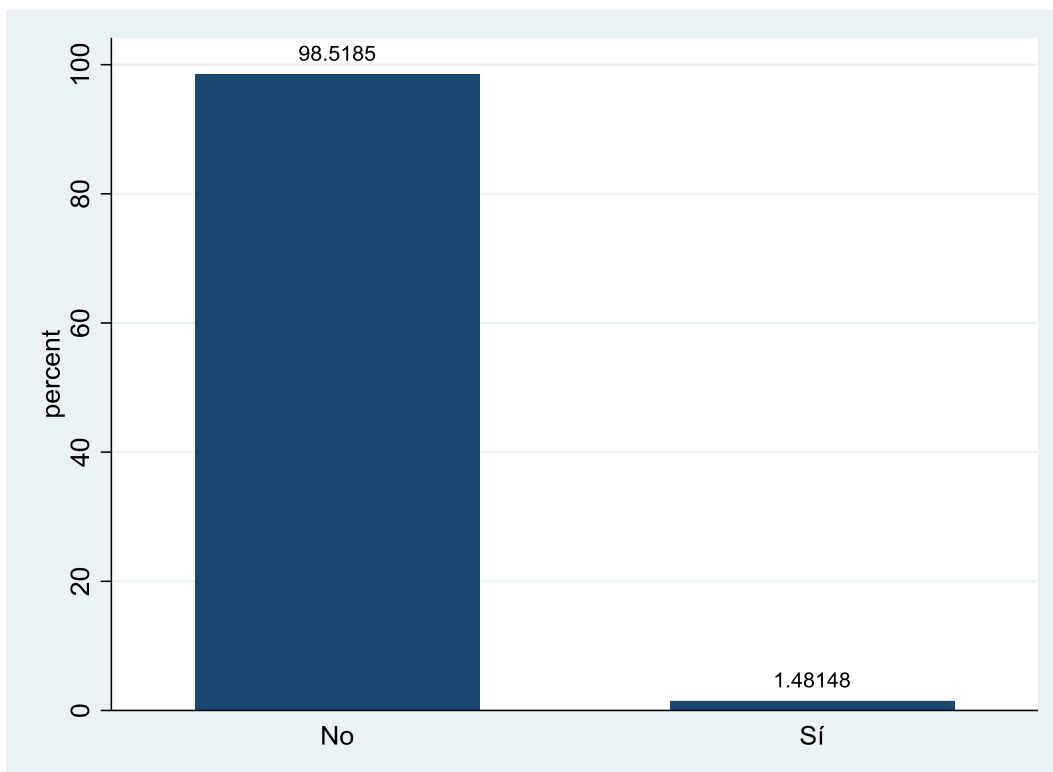


Figura 89: Diagrama de barras de la presencia de infiltrado en la hipodermis.

En las muestras con diagnóstico negativo la mayor parte de la muestra no presentó infiltrado en la hipodermis (97,01%). En todas las muestras con diagnóstico positivo no hubo infiltrado en la hipodermis.

-> DxFinal_TODO = Negativo

Hipodermis	Freq.	Percent	Cum.
No	65	97.01	97.01
Sí	2	2.99	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Hipodermis	Freq.	Percent	Cum.
No	68	100.00	100.00
Total	68	100.00	

Figura 90: Estadística descriptiva de la presencia de infiltrado en la hipodermis en función del diagnóstico final.

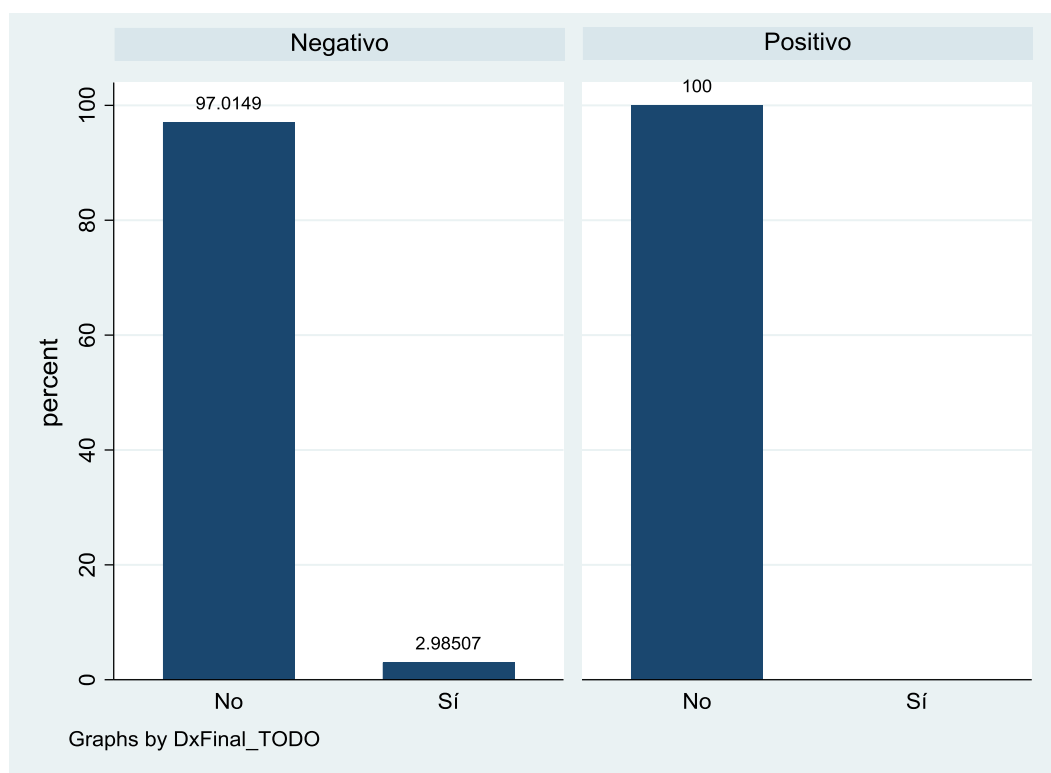


Figura 91: Diagrama de barras de la presencia de infiltrado en la hipodermis en función del diagnóstico final.

11.5.22 *Epidermotropismo desproporcionado*

La mayor parte de la muestra no presentó epidermotropismo desproporcionado (85,93%).

Epidermotropismo	Freq.	Percent	Cum.
No	116	85.93	85.93
Sí	19	14.07	100.00
Total	135	100.00	

Figura 92: Estadística descriptiva de la presencia de epidermotropismo desproporcionado.

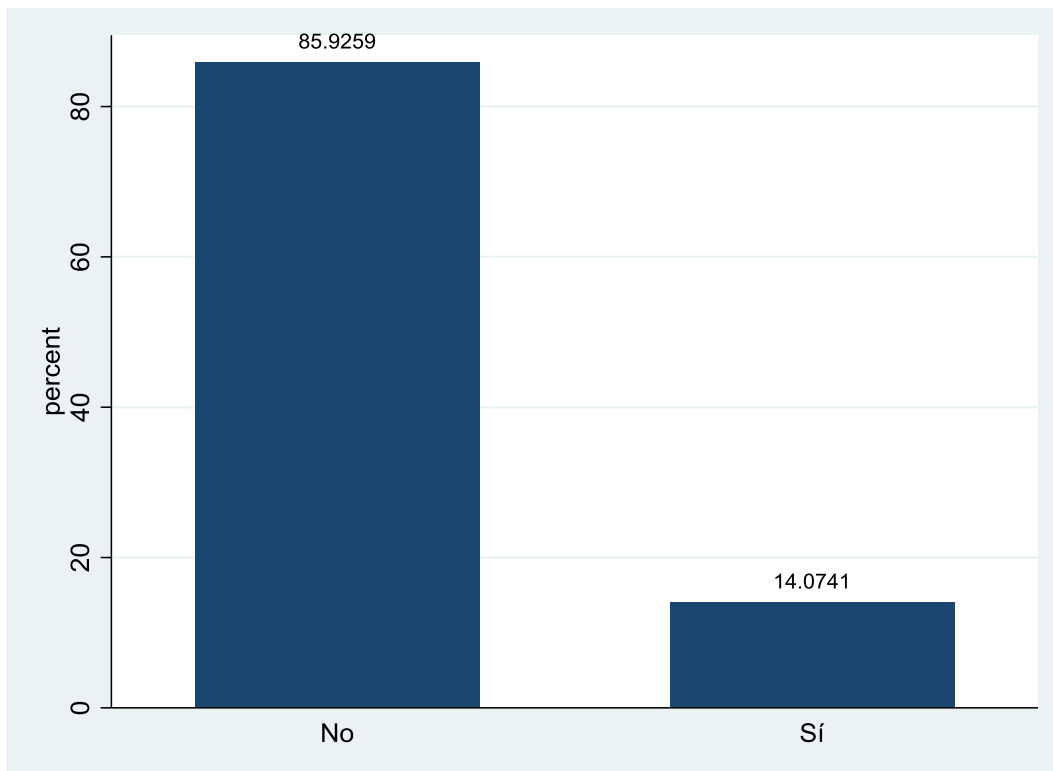


Figura 93: Diagrama de barras de la presencia de epidermotropismo desproporcionado.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó epidermotropismo desproporcionado (88,06% y 83,82%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Epidermotropismo	Freq.	Percent	Cum.
No	59	88.06	88.06
Sí	8	11.94	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Epidermotropismo	Freq.	Percent	Cum.
No	57	83.82	83.82
Sí	11	16.18	100.00
Total	68	100.00	

Figura 94: Estadística descriptiva de la presencia de epidermotropismo desproporcionado en función del diagnóstico final.

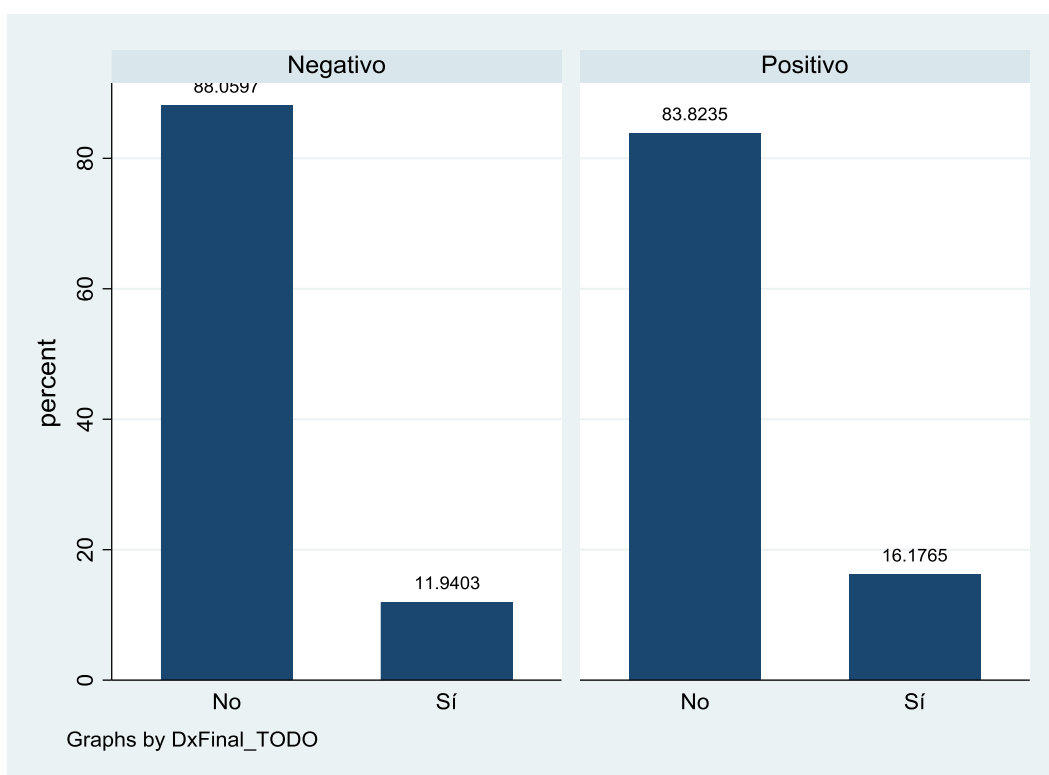


Figura 95: Diagrama de barras de la presencia de epidermotropismo desproporcionado en función del diagnóstico final.

11.5.23 *Epidermotropismo basal*

La mayor parte de la muestra no presentó epidermotropismo basal (61,48%).

EpidermotropismoBasal	Freq.	Percent	Cum.
No	83	61.48	61.48
Sí	52	38.52	100.00
Total	135	100.00	

Figura 96: Estadística descriptiva de la presencia de epidermotropismo basal.

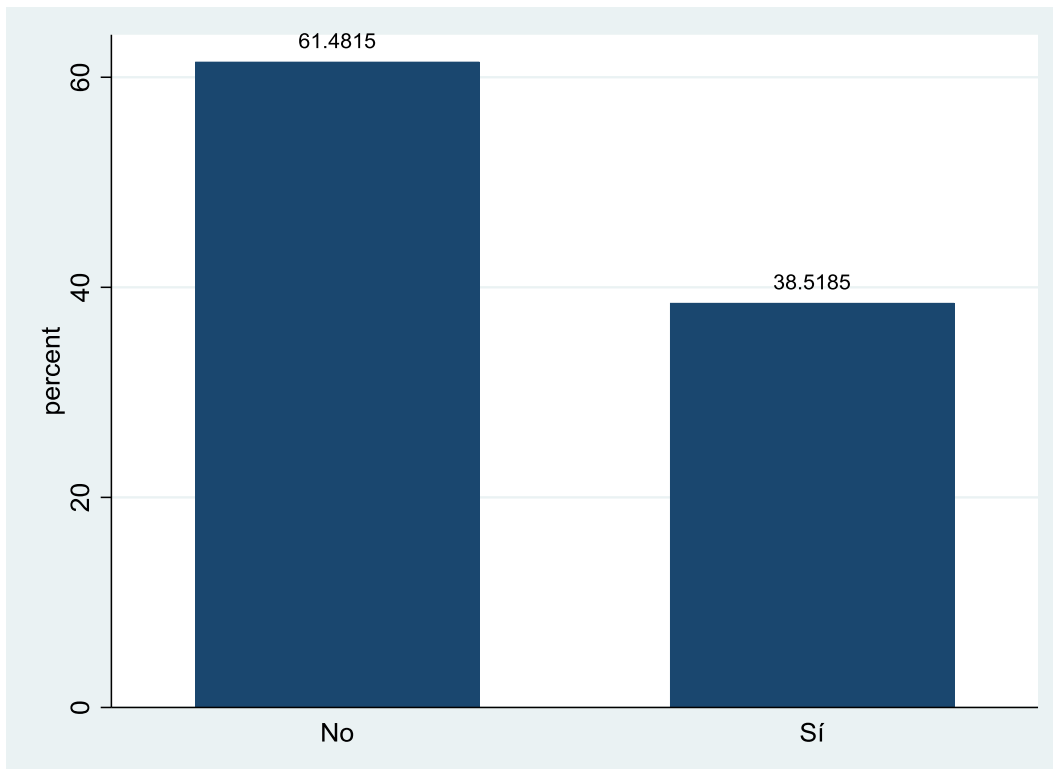


Figura 97: Diagrama de barras de la presencia de epidermotropismo basal.

En las muestras con diagnóstico negativo la mayor parte de la muestra no presentó epidermotropismo basal (89,55%). En las muestras con diagnóstico positivo la mayor parte de la muestra presentó epidermotropismo basal (66,18%).

-> DxFinal_TODO = Negativo

EpidermotropismoBasal	Freq.	Percent	Cum.
No	60	89.55	89.55
Sí	7	10.45	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

EpidermotropismoBasal	Freq.	Percent	Cum.
No	23	33.82	33.82
Sí	45	66.18	100.00
Total	68	100.00	

Figura 98: Estadística descriptiva de la presencia de epidermotropismo basal en función del diagnóstico final.

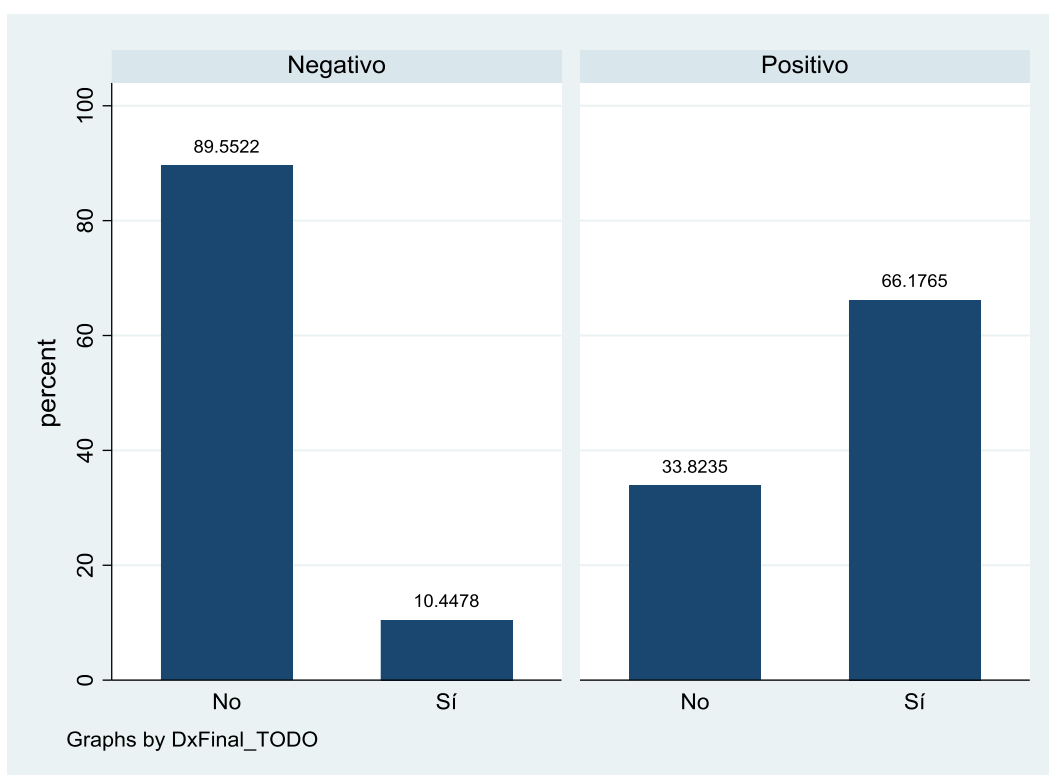


Figura 99: Diagrama de barras de la presencia de epidermotropismo basal en función del diagnóstico final.

11.5.24 Colecciones intraepidérmicas

La mayor parte de la muestra no presentó colecciones intraepidérmicas (91,85%).

DarierNest	Freq.	Percent	Cum.
No	124	91.85	91.85
Sí	11	8.15	100.00
Total	135	100.00	

Figura 100: Estadística descriptiva de la presencia de colecciones intraepidérmicas.

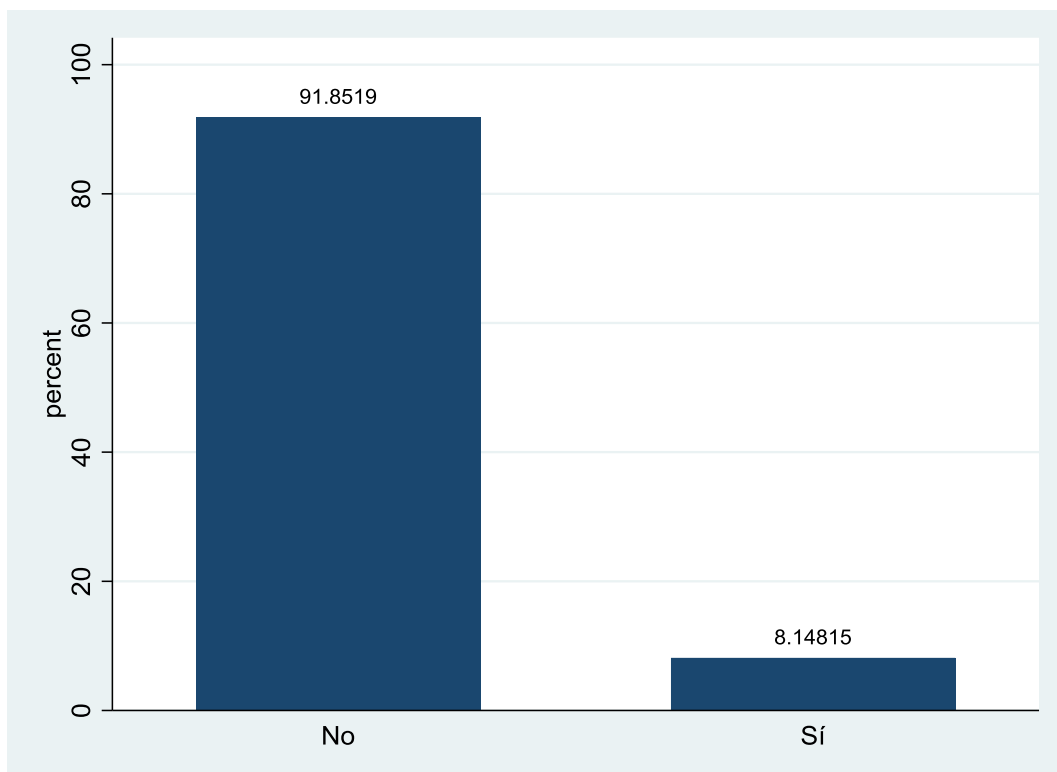


Figura 101: Diagrama de barras de la presencia de colecciones intraepidérmicas.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó colecciones intraepidérmicas (98,51% y 85,29%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

DarierNest	Freq.	Percent	Cum.
No	66	98.51	98.51
Sí	1	1.49	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

DarierNest	Freq.	Percent	Cum.
No	58	85.29	85.29
Sí	10	14.71	100.00
Total	68	100.00	

Figura 102: Estadística descriptiva de la presencia de colecciones intraepidérmicas en función del diagnóstico final.

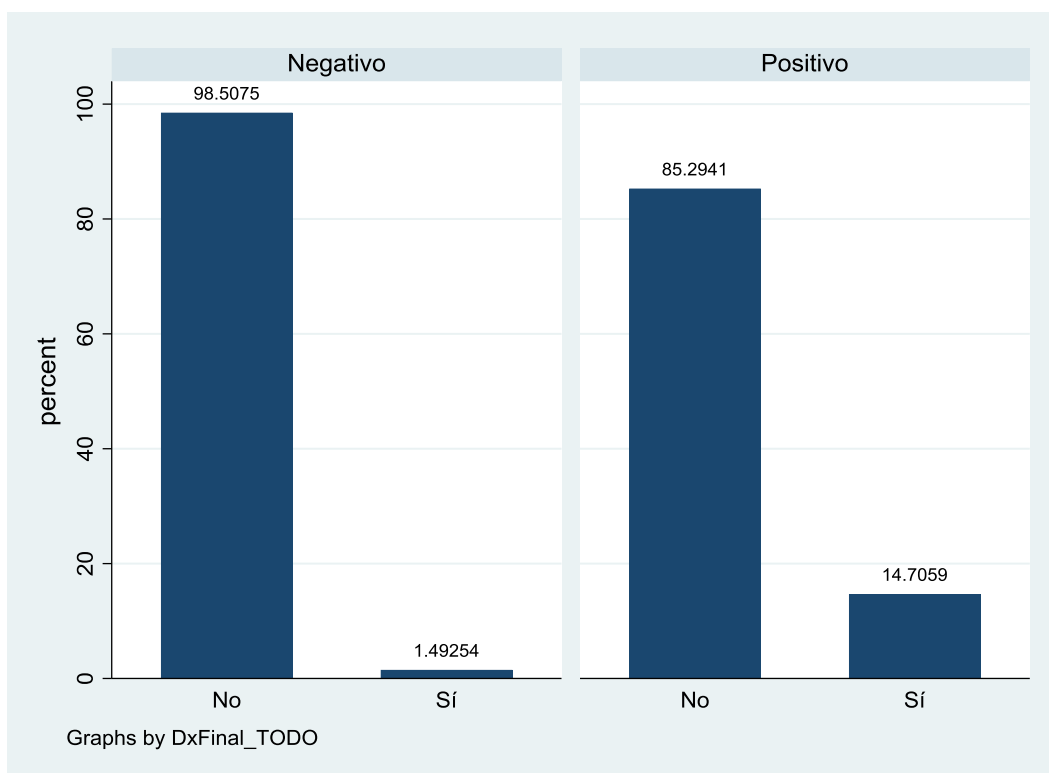


Figura 103: Diagrama de barras de la presencia de colecciones intraepidérmicas en función del diagnóstico final.

11.5.25 *Extravasación hemática*

La mayor parte de la muestra no presentó extravasación hemática (84,44%).

ExtravHemática	Freq.	Percent	Cum.
No	114	84.44	84.44
Sí	21	15.56	100.00
Total	135	100.00	

Figura 104: Estadística descriptiva de la presencia de extravasación hemática.

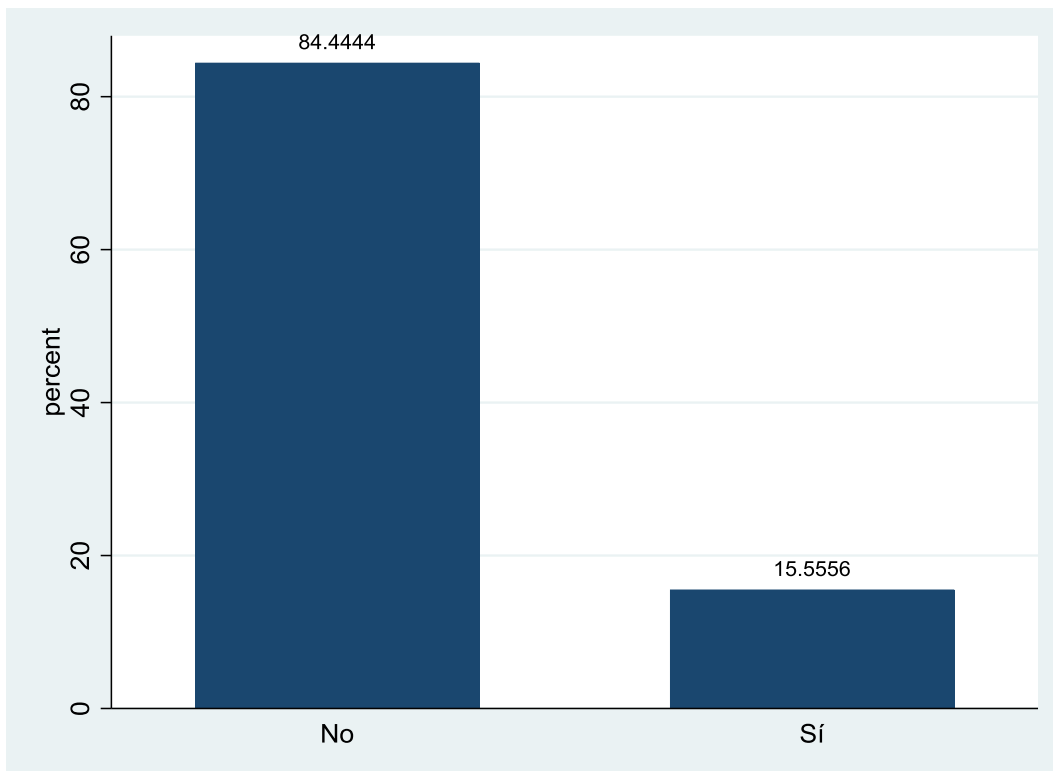


Figura 105: Diagrama de barras de la presencia de extravasación hemática.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó extravasación hemática (88,06% y 80,88%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

ExtravHemática	Freq.	Percent	Cum.
No	59	88.06	88.06
Sí	8	11.94	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

ExtravHemática	Freq.	Percent	Cum.
No	55	80.88	80.88
Sí	13	19.12	100.00
Total	68	100.00	

Figura 106: Estadística descriptiva de la presencia de extravasación hemática en función del diagnóstico final.

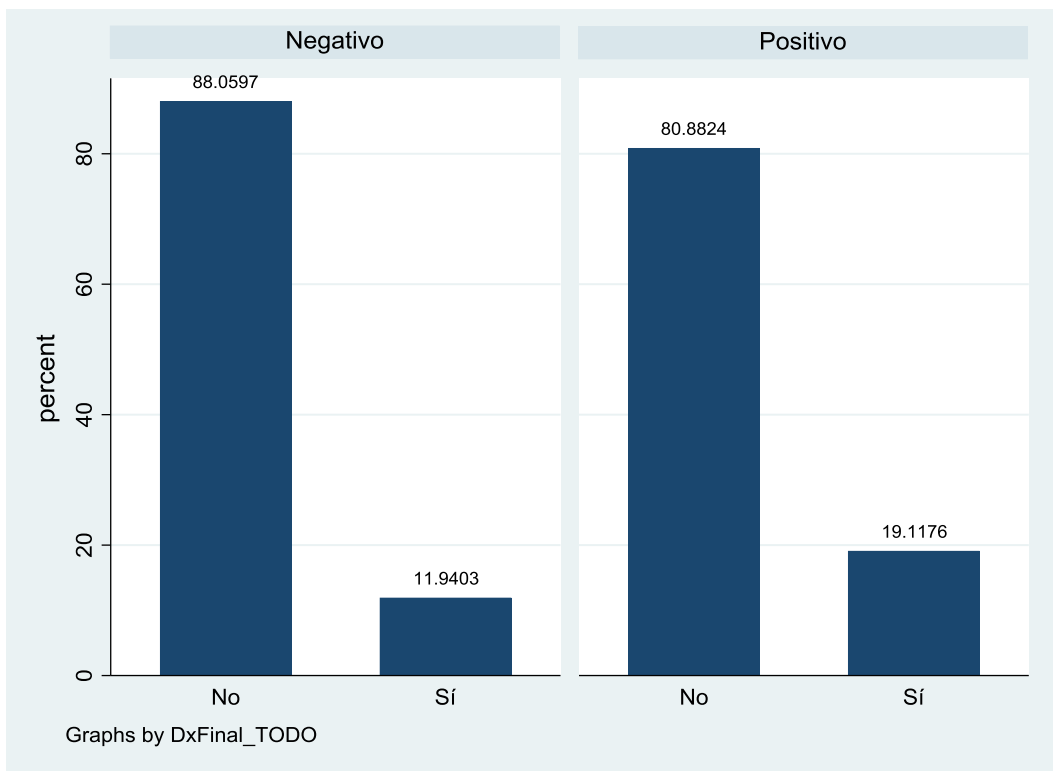


Figura 107: Diagrama de barras de la presencia de extravasación hemática en función del diagnóstico final.

11.5.26 *Incontinencia pigmentaria*

La mayor parte de la muestra no presentó incontinencia pigmentaria (83,70%).

InconPigmen taria	Freq.	Percent	Cum.
No	113	83.70	83.70
Sí	22	16.30	100.00
Total	135	100.00	

Figura 108: Estadística descriptiva de la presencia de incontinencia pigmentaria.

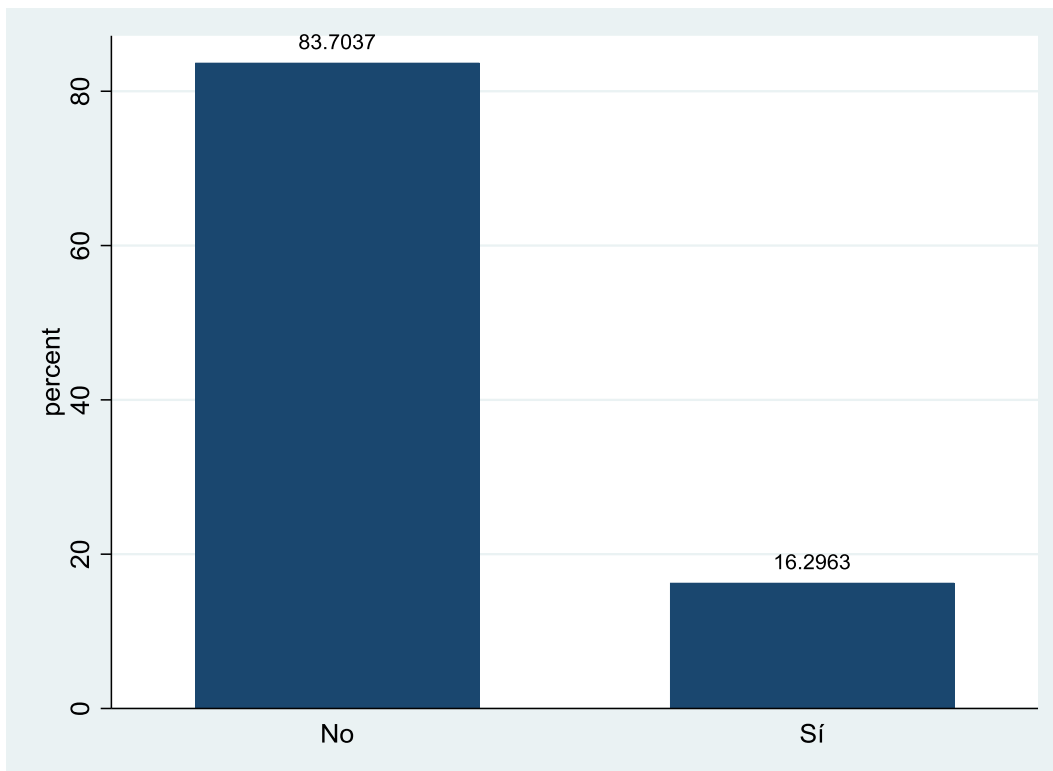


Figura 109: Diagrama de barras de la presencia de incontinencia pigmentaria.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó incontinencia pigmentaria (86,57% y 80,88%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

InconPigmen taria	Freq.	Percent	Cum.
No	58	86.57	86.57
Sí	9	13.43	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

InconPigmen taria	Freq.	Percent	Cum.
No	55	80.88	80.88
Sí	13	19.12	100.00
Total	68	100.00	

Figura 110: Estadística descriptiva de la presencia de incontinencia pigmentaria en función del diagnóstico final.

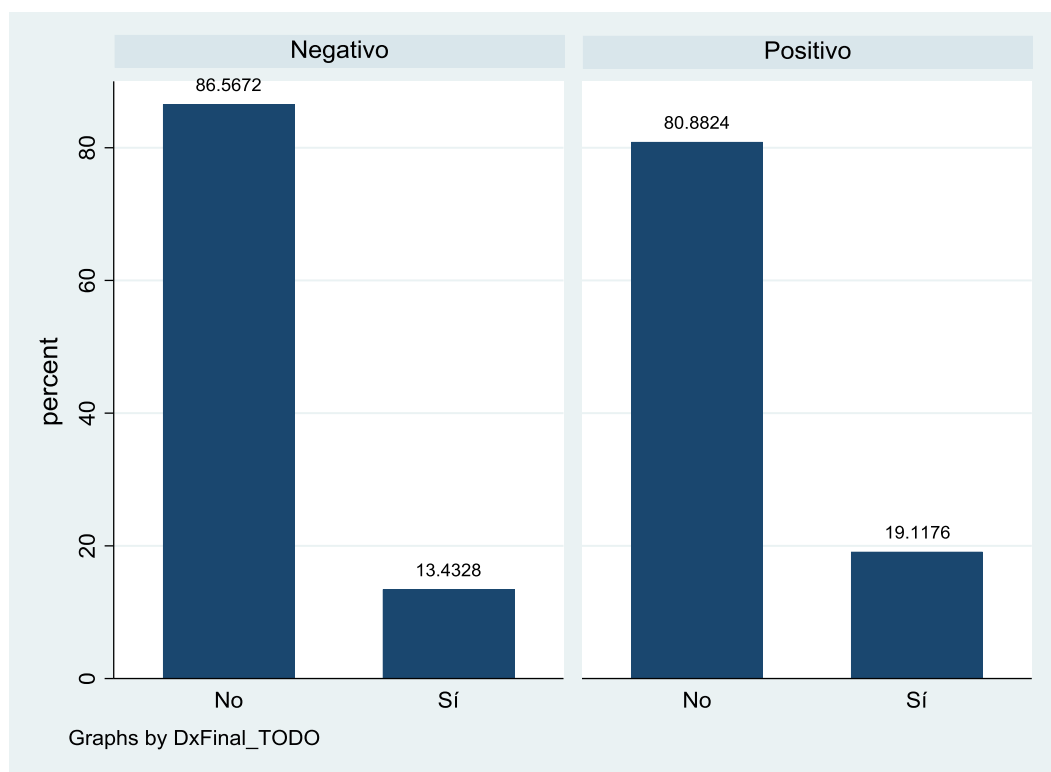


Figura 111: Diagrama de barras de la presencia de incontinencia pigmentaria en función del diagnóstico final.

11.5.27 *Atipia linfocitaria / linfocitos cerebriformes*

La mayor parte de la muestra no presentó atipia linfocitaria/linfocitos cerebriformes (80,74%).

AtipiaLinfoc	Freq.	Percent	Cum.
No	109	80.74	80.74
Sí	26	19.26	100.00
Total	135	100.00	

Figura 112: Estadística descriptiva de la presencia de atipia linfocitaria/linfocitos cerebriformes.

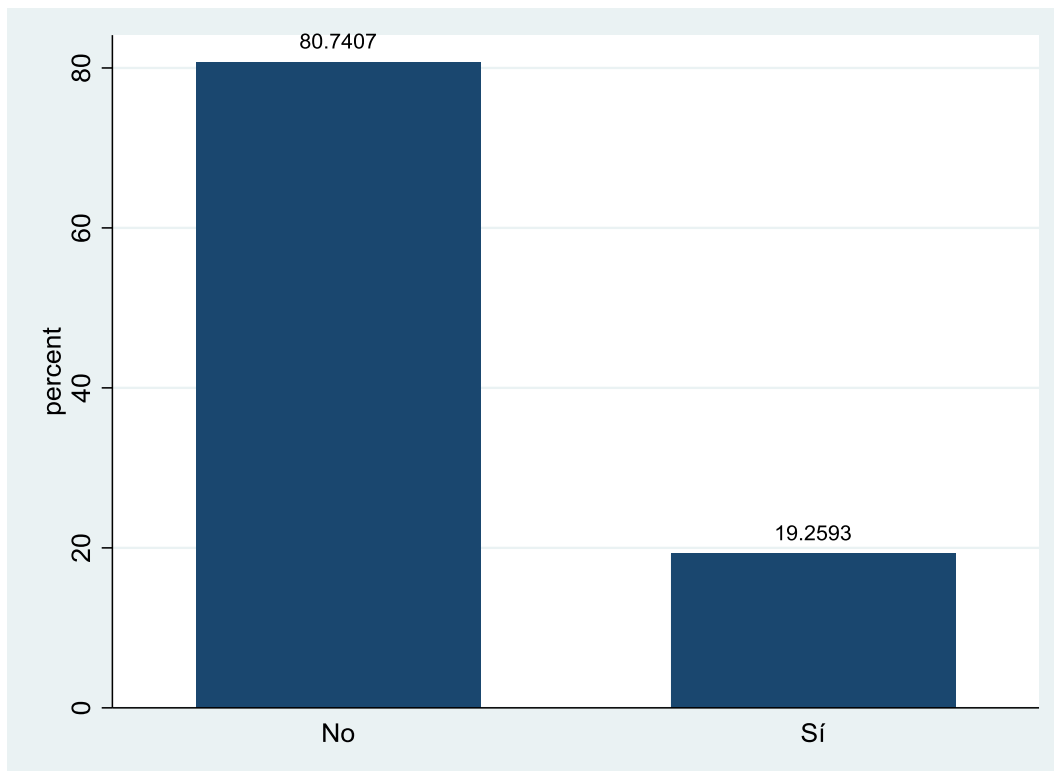


Figura 113: Diagrama de barras de la presencia de atipia linfocitaria/linfocitos cerebriformes.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó atipia linfocitaria/linfocitos cerebriformes (98,51% y 63,24%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

AtipiaLinfo c	Freq.	Percent	Cum.
No	66	98.51	98.51
Sí	1	1.49	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

AtipiaLinfo c	Freq.	Percent	Cum.
No	43	63.24	63.24
Sí	25	36.76	100.00
Total	68	100.00	

Figura 114: Estadística descriptiva de la presencia de atipia linfocitaria/linfocitos cerebriformes en función del diagnóstico final.

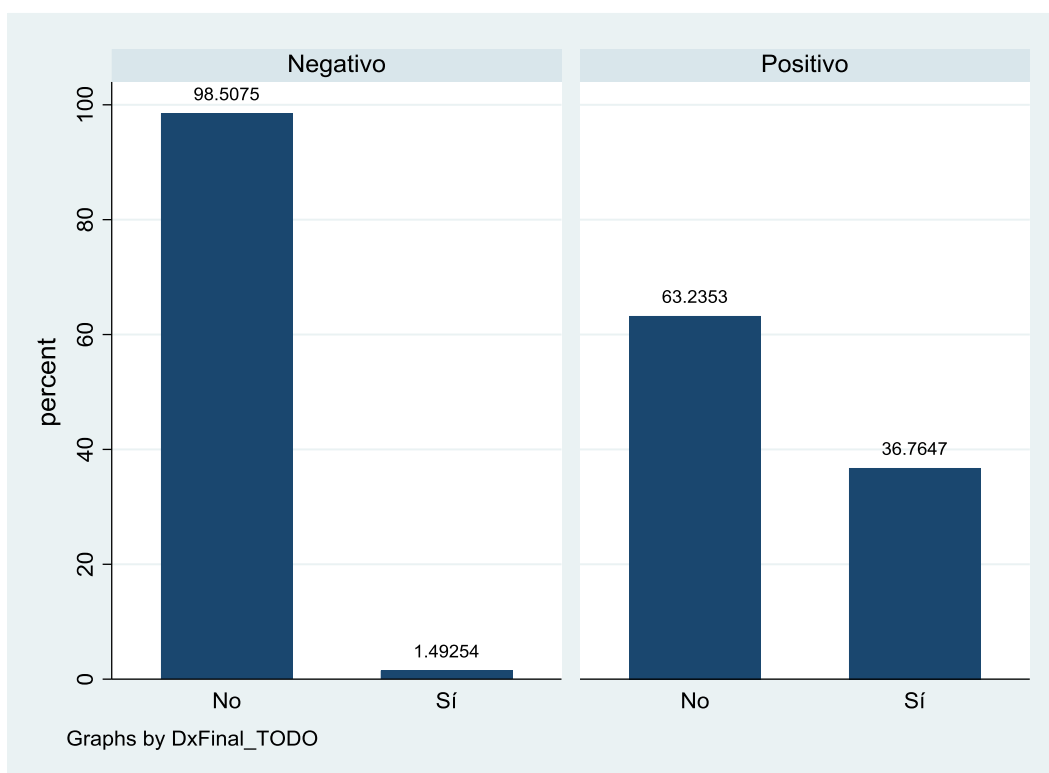


Figura 115: Diagrama de barras de la presencia de atipia linfocitaria/linfocitos cerebriformes en función del diagnóstico final.

11.5.28 *Halo perilinfocitario*

La mayor parte de la muestra no presentó halo perilinfocitario (80,00%).

HaloLinfoc	Freq.	Percent	Cum.
No	108	80.00	80.00
Sí	27	20.00	100.00
Total	135	100.00	

Figura 116: Estadística descriptiva de la presencia de halo perilinfocitario.

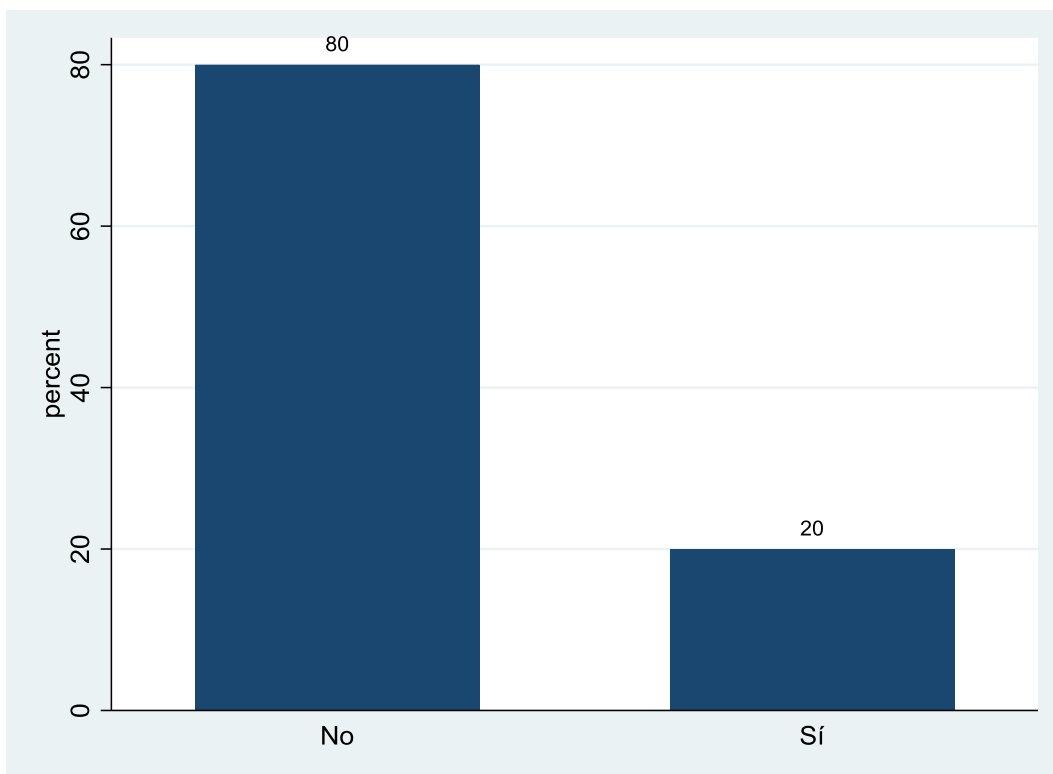


Figura 117: Diagrama de barras de la presencia de halo perilinfocitario.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó halo perilinfocitario (97,01% y 63,24%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

HaloLinfoc	Freq.	Percent	Cum.
No	65	97.01	97.01
Sí	2	2.99	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

HaloLinfoc	Freq.	Percent	Cum.
No	43	63.24	63.24
Sí	25	36.76	100.00
Total	68	100.00	

Figura 118: Estadística descriptiva de la presencia de halo perilinfocitario en función del diagnóstico final.

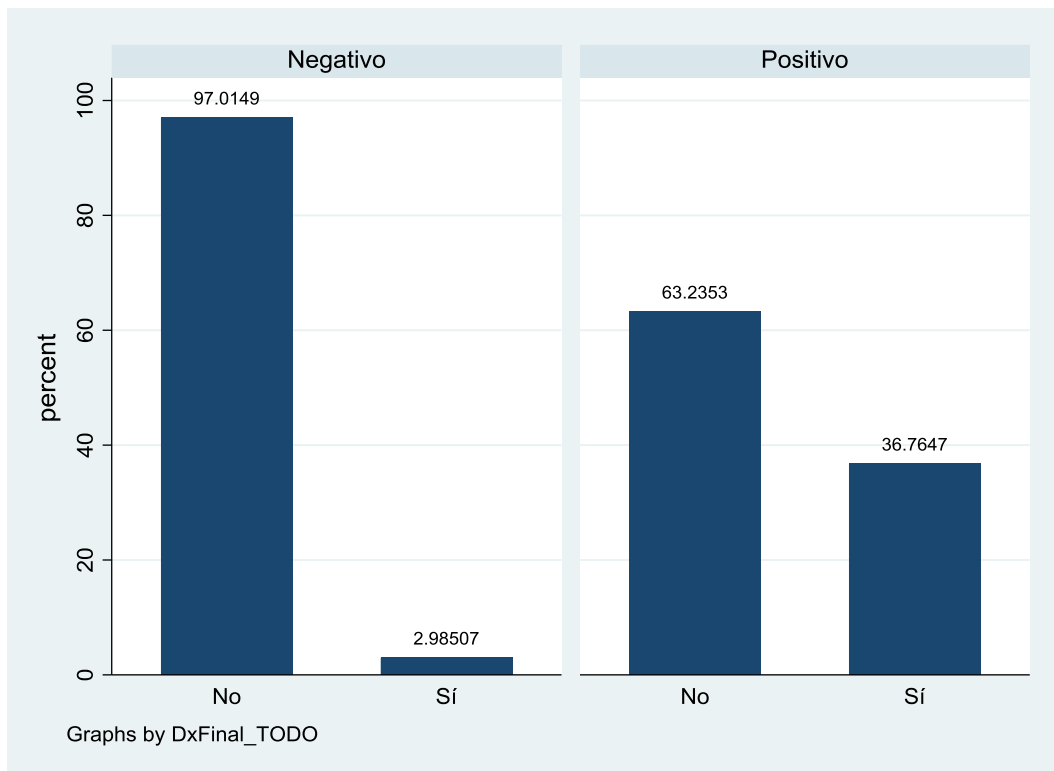


Figura 119: Diagrama de barras de la presencia de halo perilinfocitario en función del diagnóstico final.

11.5.29 *Foliculotropismo*

La mayor parte de la muestra no presentó foliculotropismo (96,30%).

Foliculotro pismo	Freq.	Percent	Cum.
No	130	96.30	96.30
Sí	5	3.70	100.00
Total	135	100.00	

Figura 120: Estadística descriptiva de la presencia de foliculotropismo.

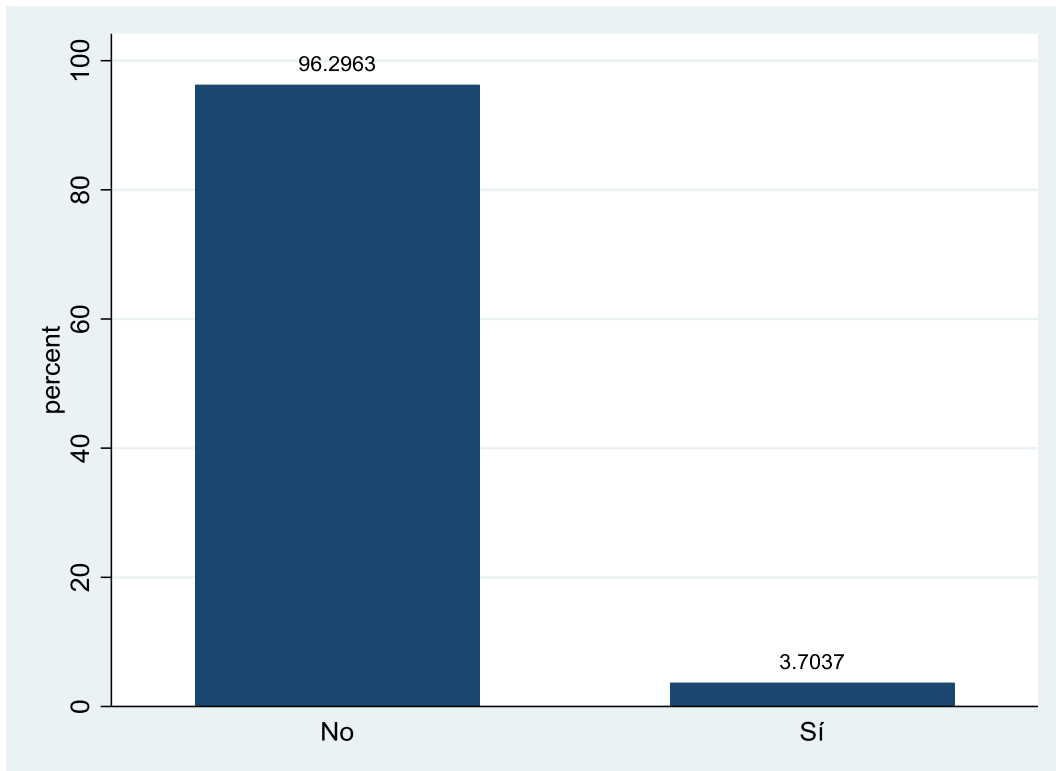


Figura 121: Diagrama de barras de la presencia de foliculotropismo.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó foliculotropismo (97,01% y 95,59%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Foliculotropismo	Freq.	Percent	Cum.
No	65	97.01	97.01
Sí	2	2.99	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Foliculotropismo	Freq.	Percent	Cum.
No	65	95.59	95.59
Sí	3	4.41	100.00
Total	68	100.00	

Figura 122: Estadística descriptiva de la presencia de foliculotropismo en función del diagnóstico final.

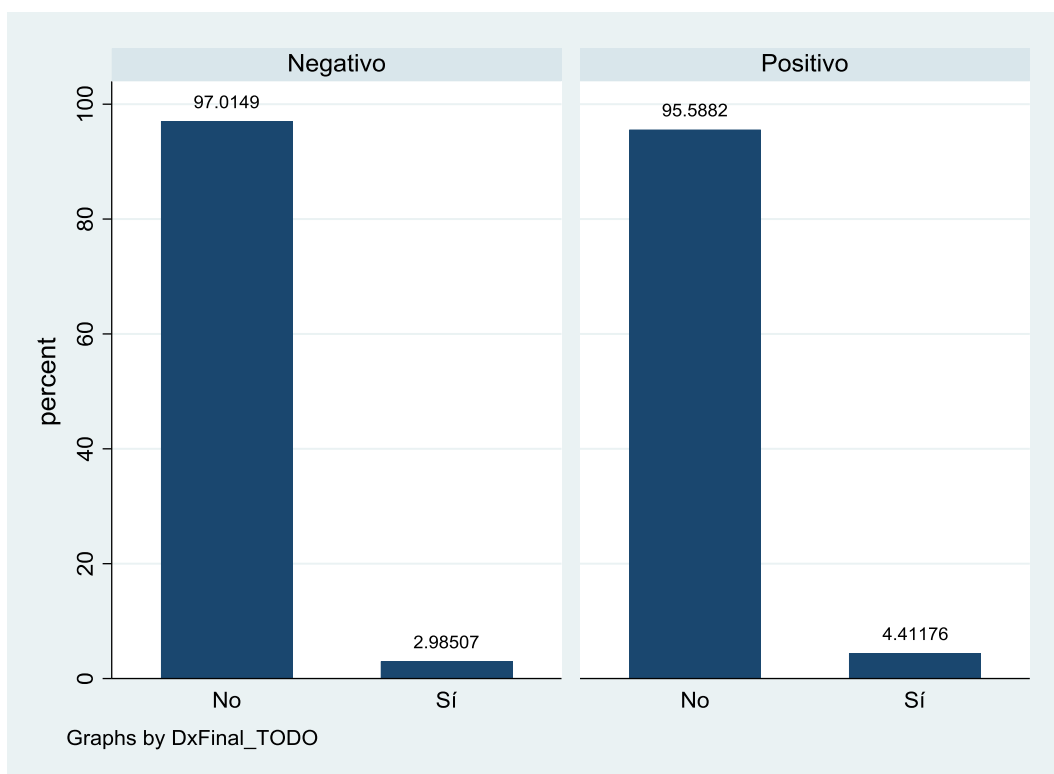


Figura 123: Diagrama de barras de la presencia de foliculotropismo en función del diagnóstico final.

11.5.30 *Células gigantes multinucleadas (GMN)*

La mayor parte de la muestra no presentó células GMN (98,52%).

CélulasGMN	Freq.	Percent	Cum.
No	133	98.52	98.52
Sí	2	1.48	100.00
Total	135	100.00	

Figura 124: Estadística descriptiva de la presencia de células GMN.

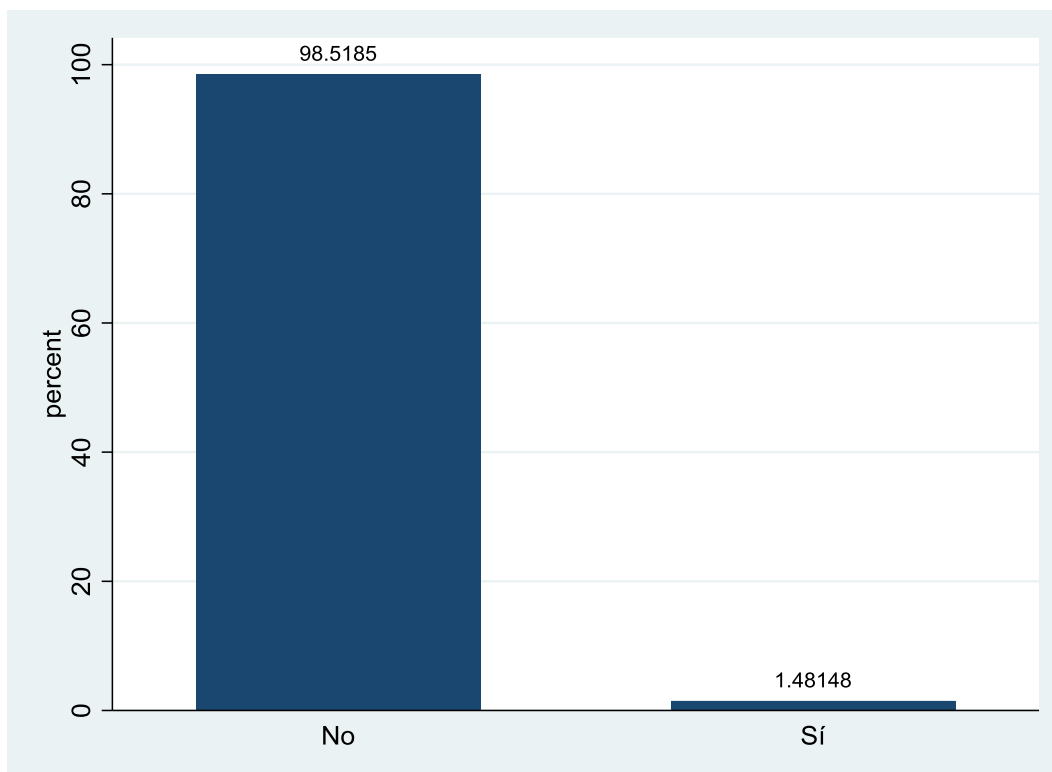


Figura 125: Diagrama de barras de la presencia de células GMN.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo como positivo la mayor parte de la muestra no presentó células GMN (98,51% y 98,53%, respectivamente).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CélulasGMN	Freq.	Percent	Cum.
No	66	98.51	98.51
Sí	1	1.49	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

CélulasGMN	Freq.	Percent	Cum.
No	67	98.53	98.53
Sí	1	1.47	100.00
Total	68	100.00	

Figura 126: Estadística descriptiva de la presencia de células GMN en función del diagnóstico final.

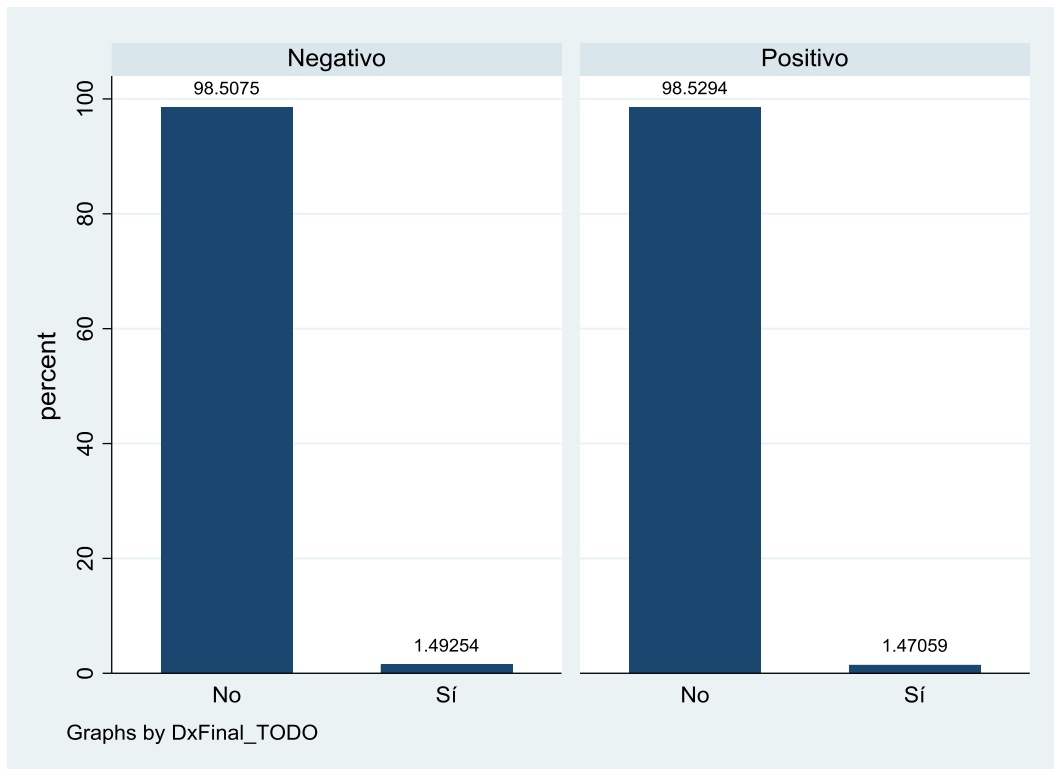


Figura 127: Diagrama de barras de la presencia de células GMN en función del diagnóstico final.

11.5.31 Eosinófilos

La mayor parte de la muestra no presentó eosinófilos (59,26%).

Eosinofislo s	Freq.	Percent	Cum.
No	80	59.26	59.26
Sí	55	40.74	100.00
Total	135	100.00	

Figura 128: Estadística descriptiva de la presencia de eosinófilos.

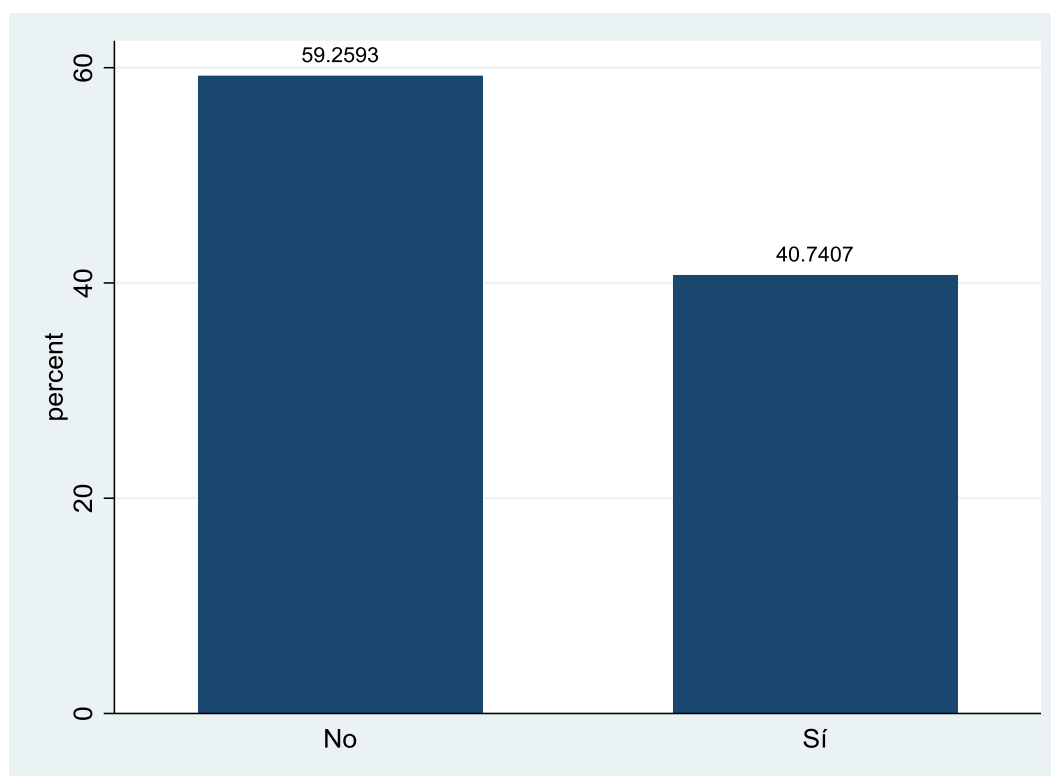


Figura 129: Diagrama de barras de la presencia de eosinófilos.

En las muestras con diagnóstico negativo la mayor parte de las muestras presentó eosinófilos (52,24%). En las muestras con diagnóstico positivo la mayor parte de las muestras no presentó eosinófilos en la lesión (70,59%).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Eosinofislos	Freq.	Percent	Cum.
No	32	47.76	47.76
Sí	35	52.24	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

Eosinofislos	Freq.	Percent	Cum.
No	48	70.59	70.59
Sí	20	29.41	100.00
Total	68	100.00	

Figura 130: Estadística descriptiva de la presencia de eosinófilos en función del diagnóstico final.

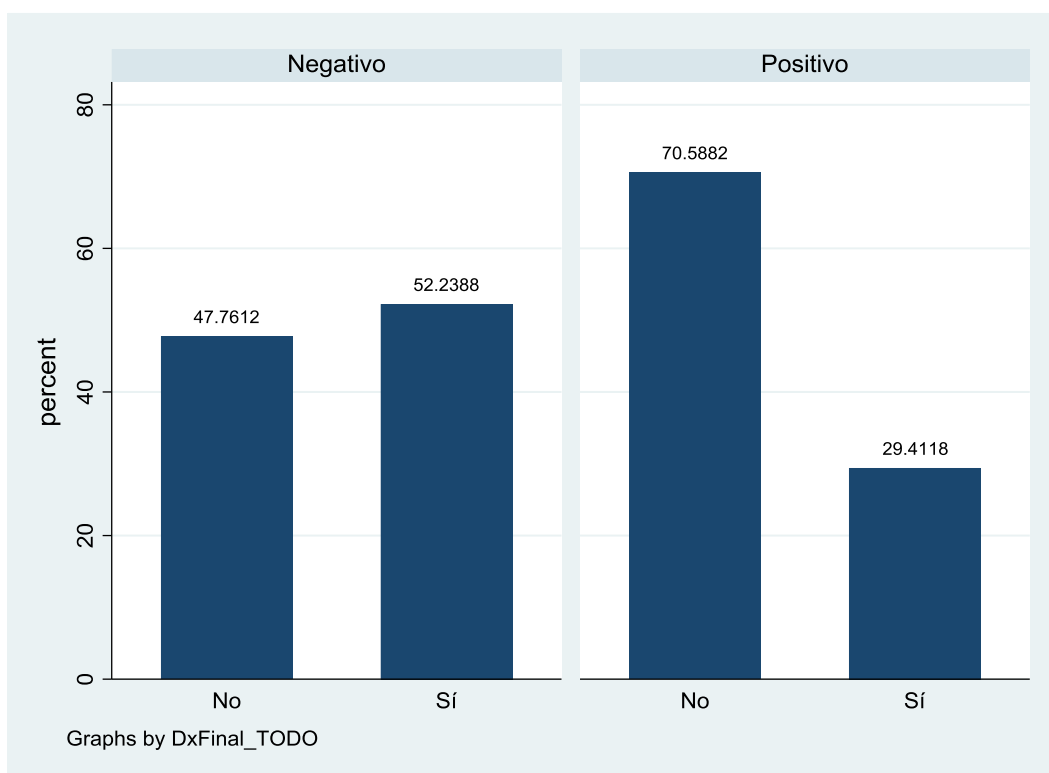


Figura 131: Diagrama de barras de la presencia de eosinófilos en función del diagnóstico final.

11.5.32 CD2+ medio

La concentración media de CD2+Medio de la muestra fue de 438632,8 píxeles (DE=409139,5 píxeles).

CD2+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	68410	34346		
5%	86937	68410		
10%	116446	70773	Obs	135
25%	197949	72778	Sum of Wgt.	135
50%	286521		Mean	438632.8
		Largest	Std. Dev.	409139.5
75%	515444	1584065		
90%	1064468	1676850	Variance	1.67e+11
95%	1303293	1714598	Skewness	2.223146
99%	1714598	2624238	Kurtosis	9.244467

Figura 132: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+Medio.

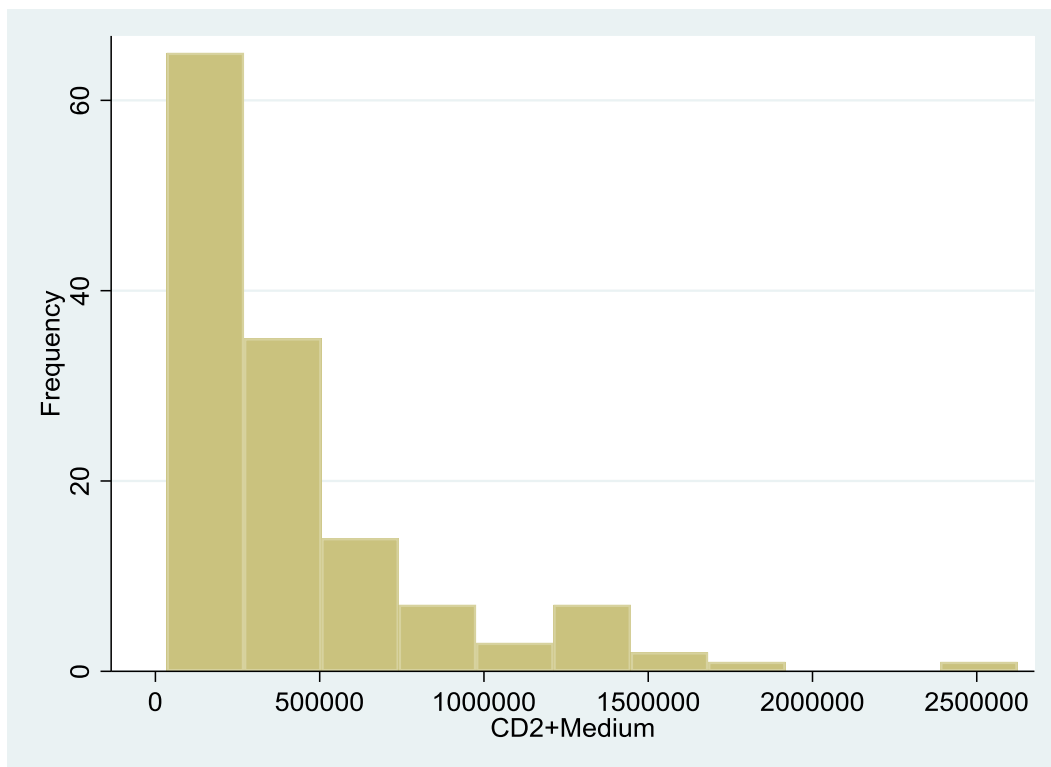


Figura 133: Histograma de la concentración de CD2+Medio.

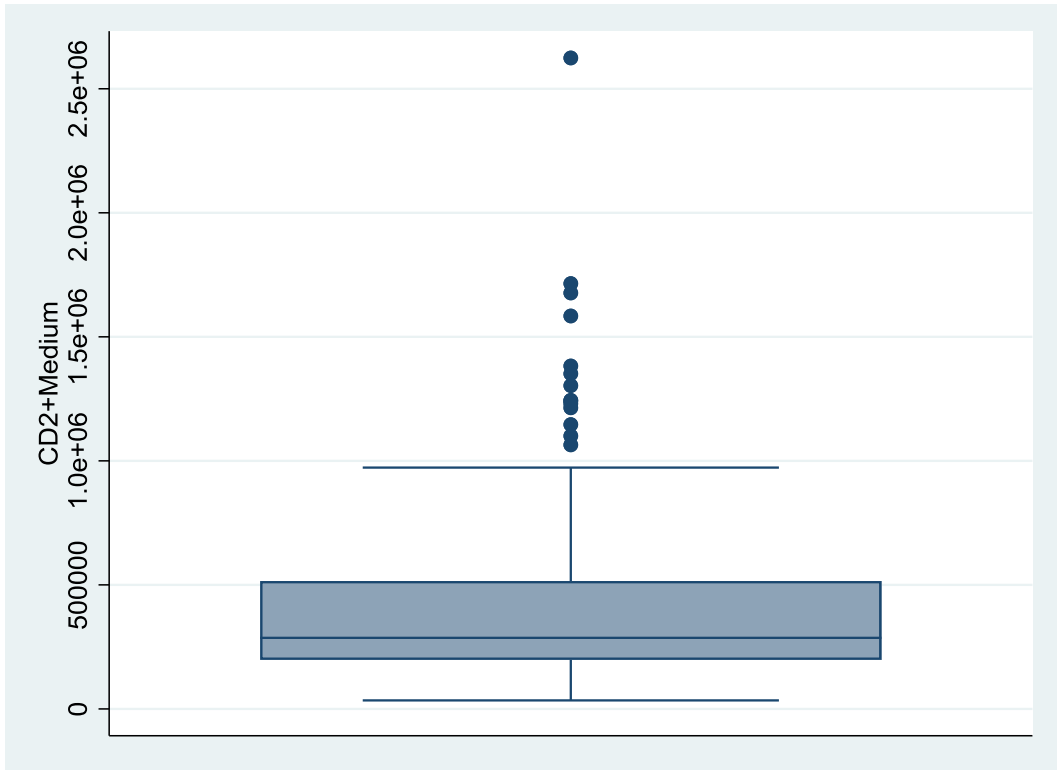


Figura 134: Diagrama de caja de la concentración de CD2+Medio.

La concentración media de CD2+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 288102,3 píxeles (DE=329997,1 píxeles). La concentración media de CD2+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 586949,7 píxeles (DE=427237,5 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD2+Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	34346	34346		
5%	86129	70773		
10%	100318	72778	Obs	67
25%	167248	86129	Sum of Wgt.	67
50%	223975		Mean	288102.3
		Largest	Std. Dev.	329997.1
75%	296502	652583		
90%	473084	838721	Variance	1.09e+11
95%	652583	859817	Skewness	5.56776
99%	2624238	2624238	Kurtosis	38.96776

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD2+Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	68410	68410		
5%	109935	79379		
10%	145138	93370	Obs	68
25%	257232	109935	Sum of Wgt.	68
50%	453376.5		Mean	586949.7
		Largest	Std. Dev.	427237.5
75%	780269.5	1382439		
90%	1244080	1584065	Variance	1.83e+11
95%	1382439	1676850	Skewness	.9700733
99%	1714598	1714598	Kurtosis	3.027328

Figura 135: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+Medio en función del diagnóstico final.

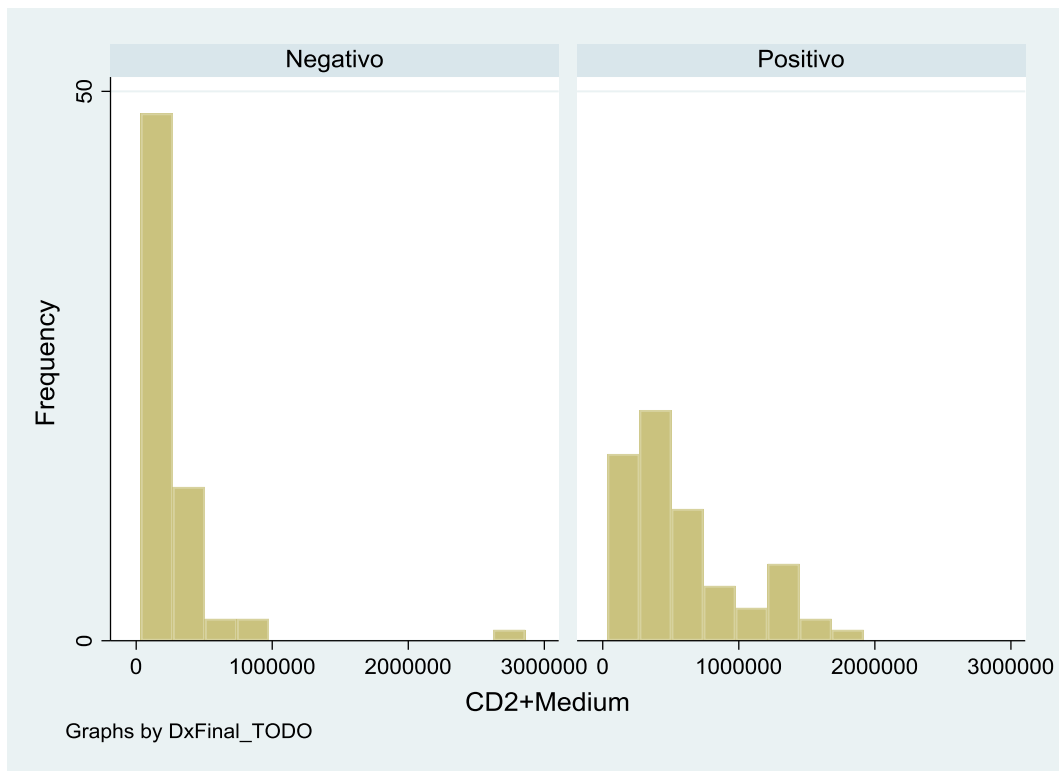


Figura 136: Histograma de la concentración de CD2+Medio en función del diagnóstico final.

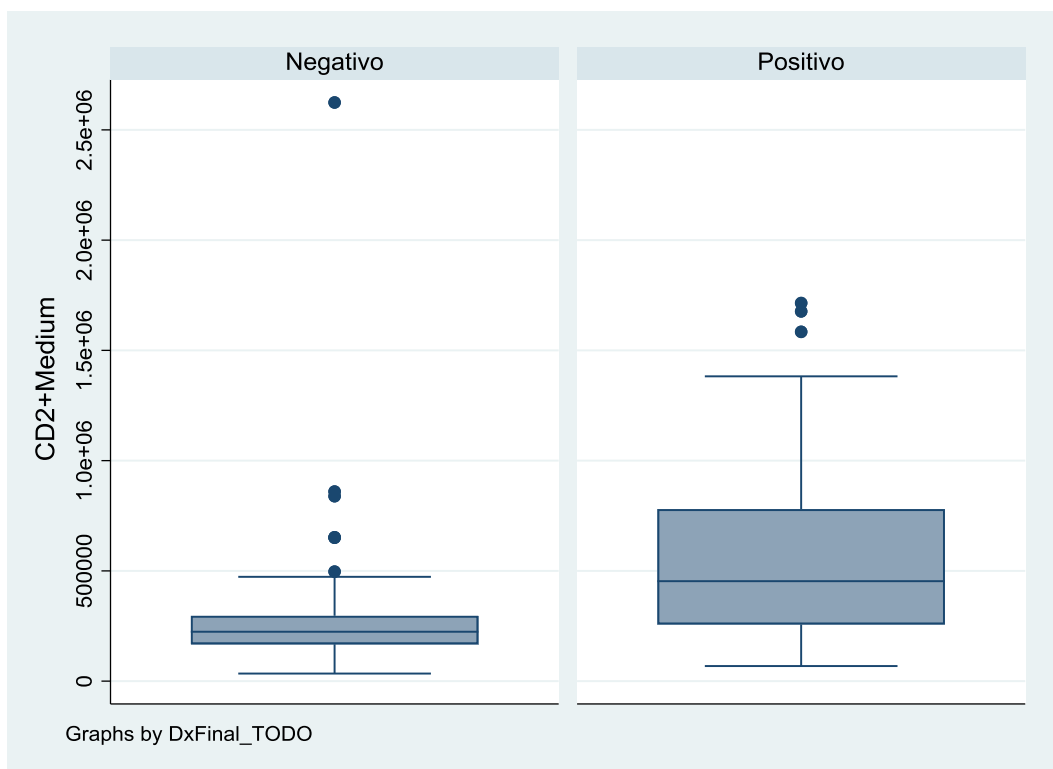


Figura 137: Diagrama de caja de la concentración de CD2+Medio en función del diagnóstico final.

11.5.33 CD2+ fuerte

La concentración media de CD2+Fuerte de la muestra fue de 70055,8 píxeles (DE=71068,7 píxeles).

CD2+Strong				
Percentiles		Smallest		
1%	1265	69		
5%	4206	1265		
10%	8500	1615	Obs	135
25%	21307	2650	Sum of Wgt.	135
50%	54358		Mean	70055.81
		Largest	Std. Dev.	71068.67
75%	85044	263344		
90%	150947	335713	Variance	5.05e+09
95%	196027	416136	Skewness	2.482977
99%	416136	419360	Kurtosis	11.22504

Figura 138: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+Fuerte.

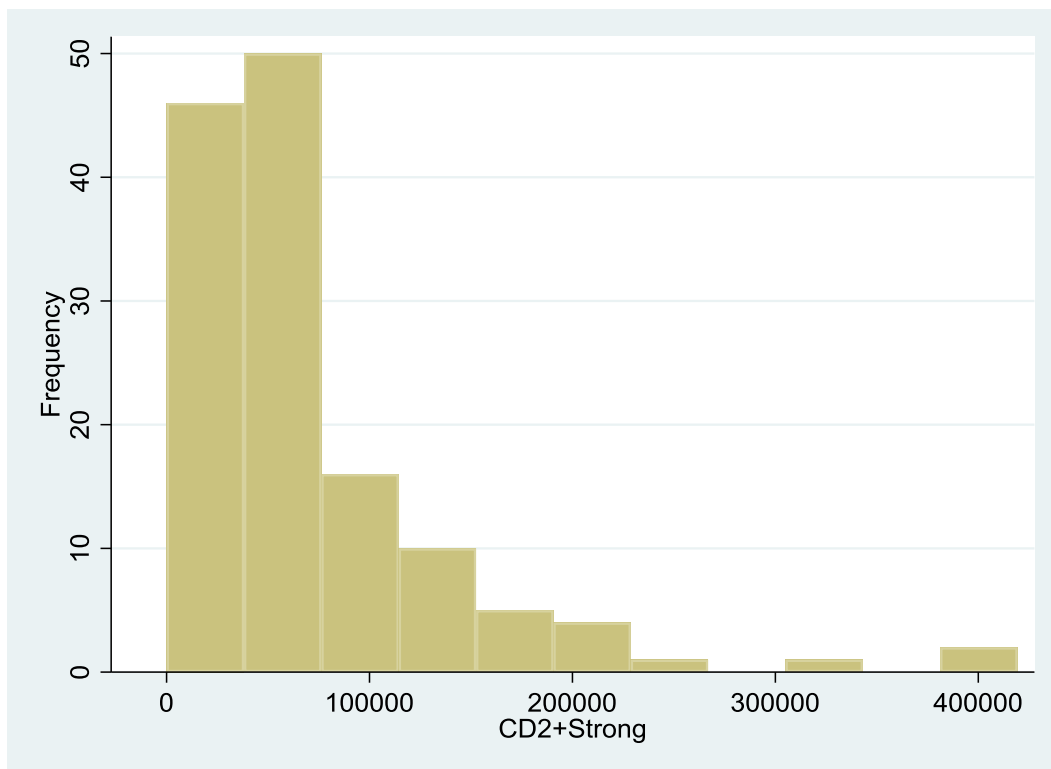


Figura 139: Histograma de la concentración de CD2+Fuerte.

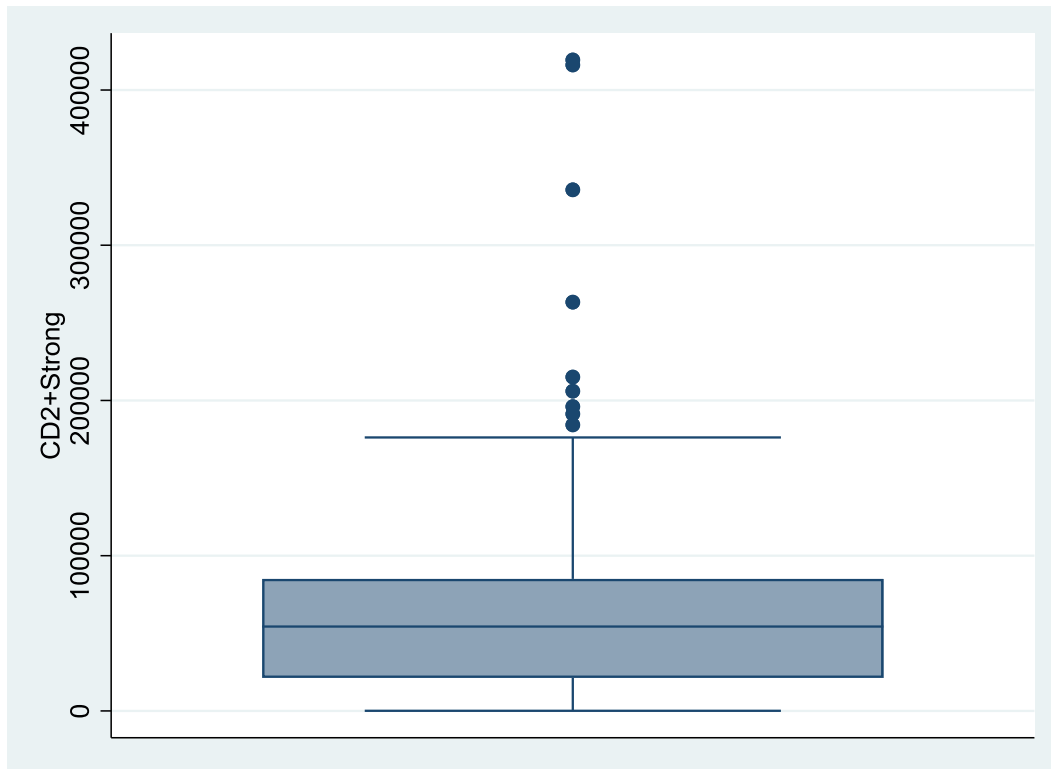


Figura 140: Diagrama de caja de la concentración de CD2+ Fuerte.

La concentración media de CD2+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 93866,1 píxeles (DE=75601,2 píxeles). La concentración media de CD2+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 46595,7 píxeles (DE=57842,5 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD2+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	16584	16584		
5%	21174	18467		
10%	27257	19936	Obs	67
25%	55076	21174	Sum of Wgt.	67
50%	72403		Mean	93866.06
		Largest	Std. Dev.	75601.22
75%	114490	205981		
90%	169923	263344	Variance	5.72e+09
95%	205981	416136	Skewness	2.600291
99%	419360	419360	Kurtosis	11.09286

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD2+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	69	69		
5%	2650	1265		
10%	4206	1615	Obs	68
25%	10460	2650	Sum of Wgt.	68
50%	27979		Mean	46595.72
		Largest	Std. Dev.	57842.52
75%	53384	176170		
90%	113144	184257	Variance	3.35e+09
95%	176170	215082	Skewness	2.656428
99%	335713	335713	Kurtosis	11.71913

Figura 141: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+ Fuerte en función del diagnóstico final.

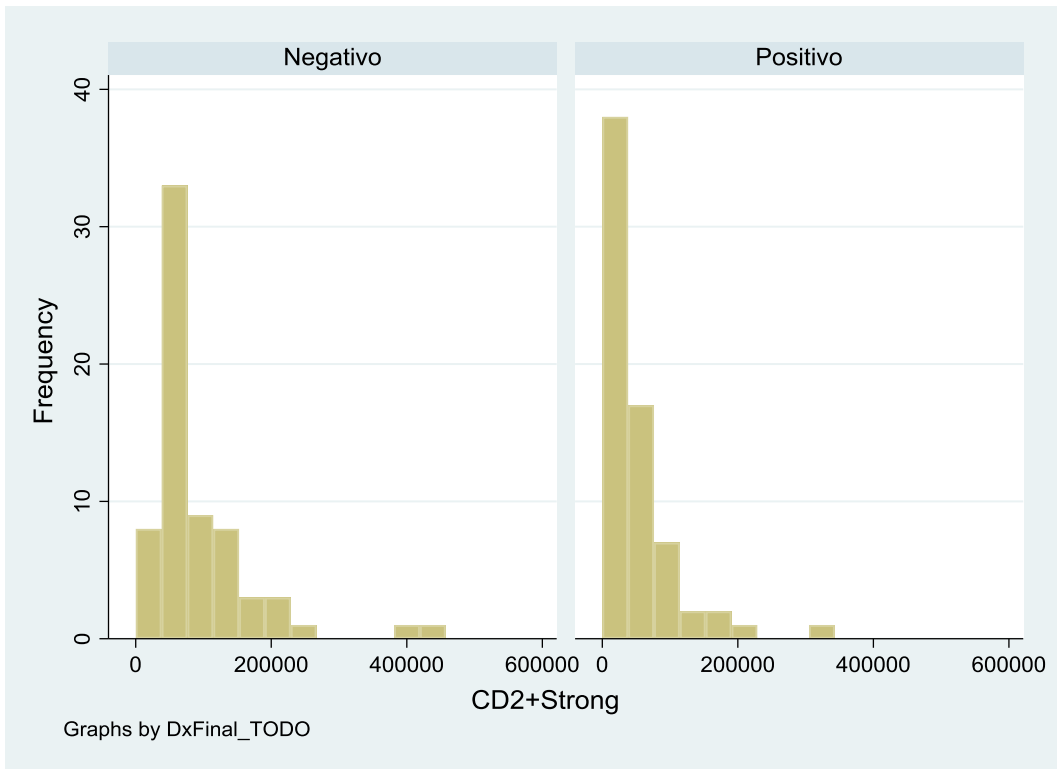


Figura 142: Histograma de la concentración de CD2+ Fuerte en función del diagnóstico final.

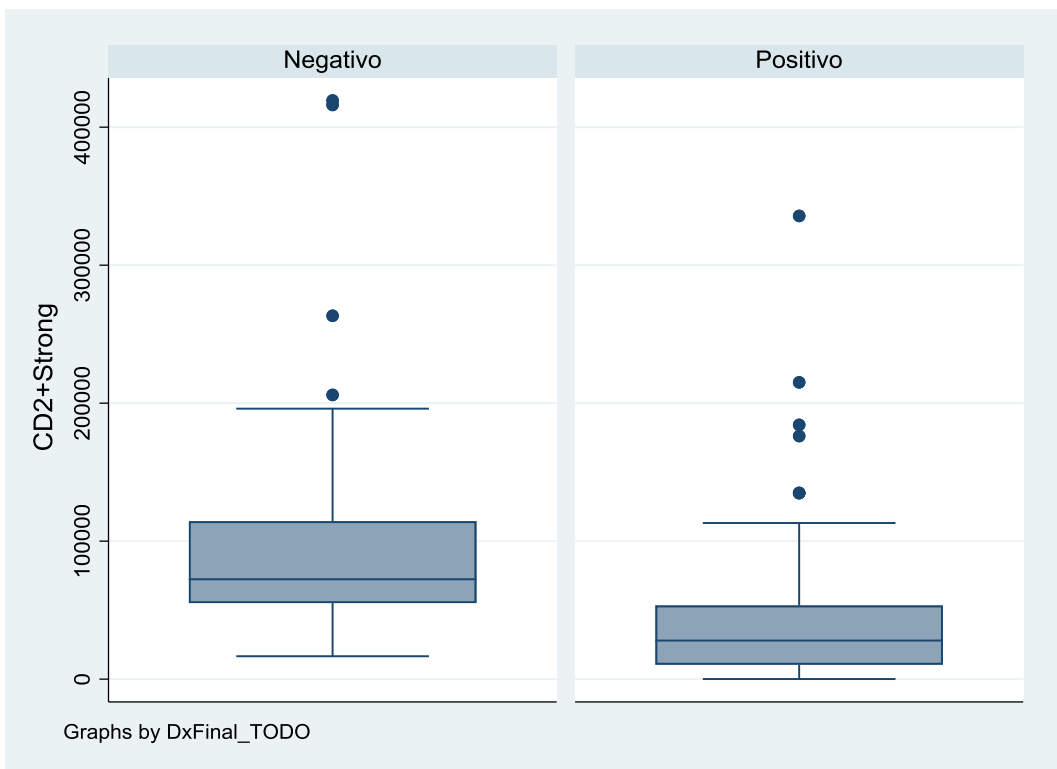


Figura 143: Diagrama de caja de la concentración de CD2+ Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.34 CD2+ (medio + fuerte)

La concentración media de CD2+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 508688,6 píxeles (DE=422328,3 píxeles).

CD2+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	80994	69675		
5%	108443	80994		
10%	147473	91947	Obs	135
25%	257718	93439	Sum of Wgt.	135
50%	343818		Mean	508688.6
		Largest	Std. Dev.	422328.3
75%	642114	1669971		
90%	1140963	1727210	Variance	1.78e+11
95%	1356352	1764786	Skewness	2.019716
99%	1764786	2696641	Kurtosis	8.243305

Figura 144: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+(Medio+Fuerte).

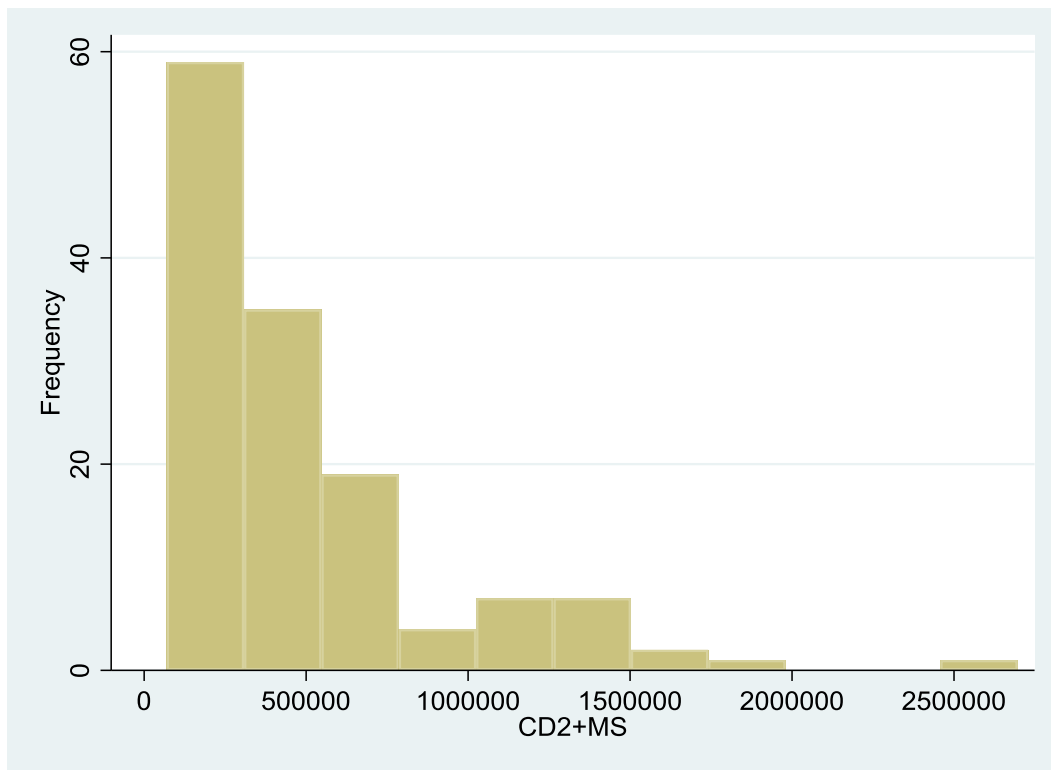


Figura 145: Histograma de la concentración de CD2+(Medio+Fuerte).

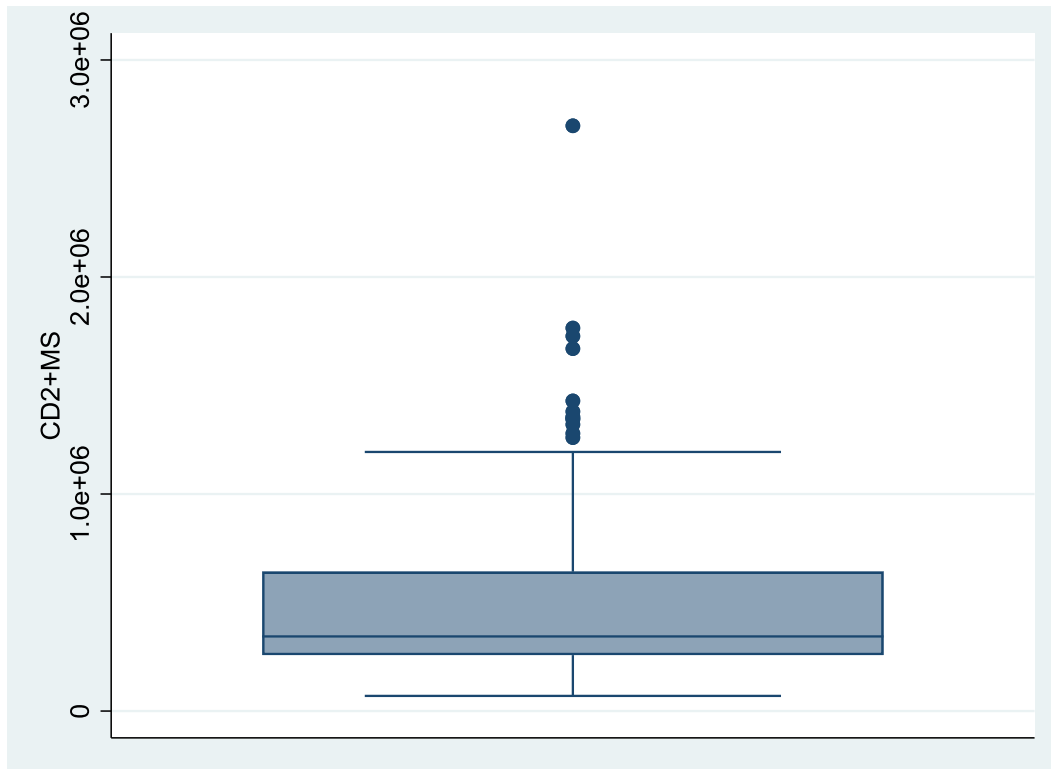


Figura 146: Diagrama de caja de la concentración de CD2+(Medio+Fuerte).

La concentración media de CD2+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 381968,3 píxeles (DE=356425,1 píxeles). La concentración media de CD2+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 633545,4 píxeles (DE=446877,8 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD2+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	91947	91947		
5%	108443	100035		
10%	133354	106065	Obs	67
25%	247142	108443	Sum of Wgt.	67
50%	295489		Mean	381968.3
		Largest	Std. Dev.	356425.1
75%	414186	777398		
90%	640176	1044702	Variance	1.27e+11
95%	777398	1279177	Skewness	4.506521
99%	2696641	2696641	Kurtosis	28.27109

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD2+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	69675	69675		
5%	112585	80994		
10%	159252	93439	Obs	68
25%	282708.5	112585	Sum of Wgt.	68
50%	484829		Mean	633545.4
		Largest	Std. Dev.	446877.8
75%	834245	1428972		
90%	1348882	1669971	Variance	2.00e+11
95%	1428972	1727210	Skewness	.8633527
99%	1764786	1764786	Kurtosis	2.787792

Figura 147: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

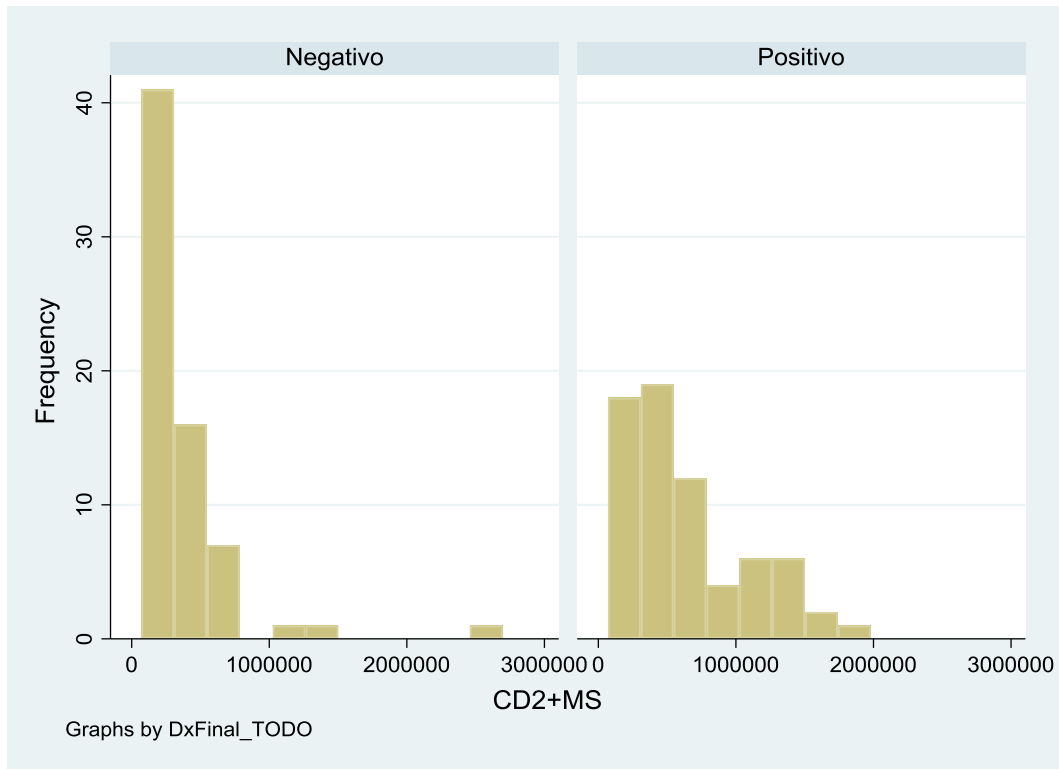


Figura 148: Histograma de la concentración de CD2+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

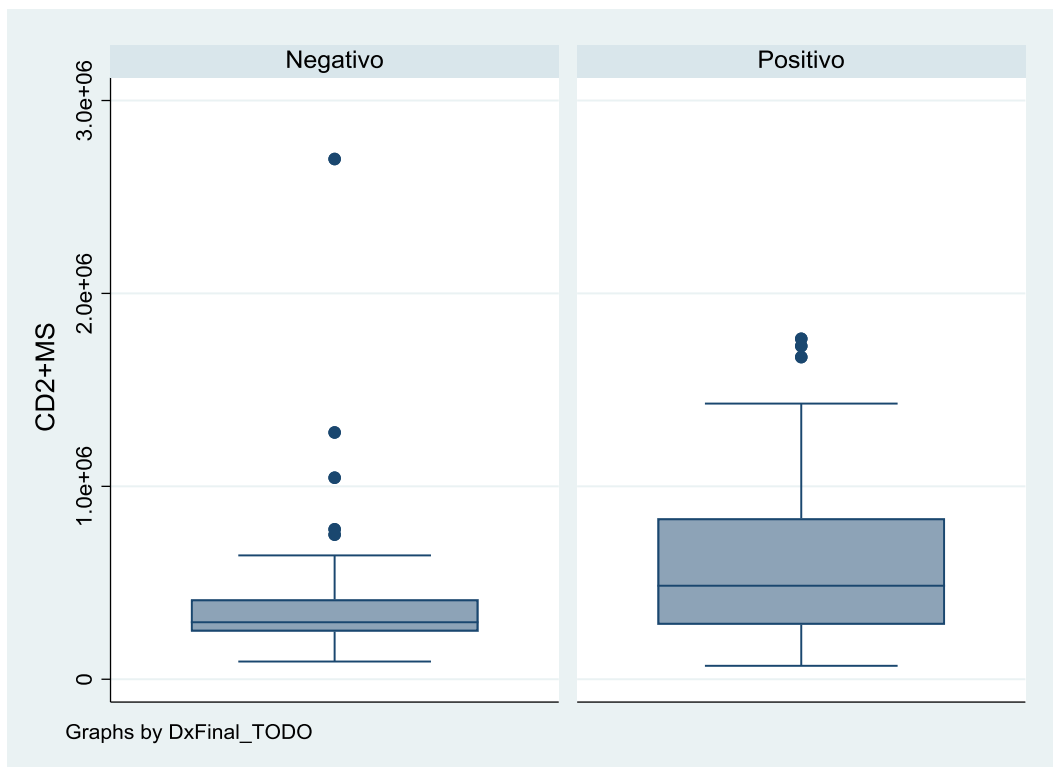


Figura 149: Diagrama de caja de la concentración de CD2+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.35 *CD2+ débil*

La concentración media de CD2+Débil de la muestra fue de 709893,5 píxeles (DE=533452,1 píxeles).

CD2+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	93747	93308		
5%	161166	93747		
10%	225786	105116	Obs	135
25%	380562	141511	Sum of Wgt.	135
50%	540015		Mean	709893.5
		Largest	Std. Dev.	533452.1
75%	909612	2171282		
90%	1293321	2267770	Variance	2.85e+11
95%	1961852	2315730	Skewness	2.305564
99%	2315730	3764843	Kurtosis	11.00797

Figura 150: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+Débil.

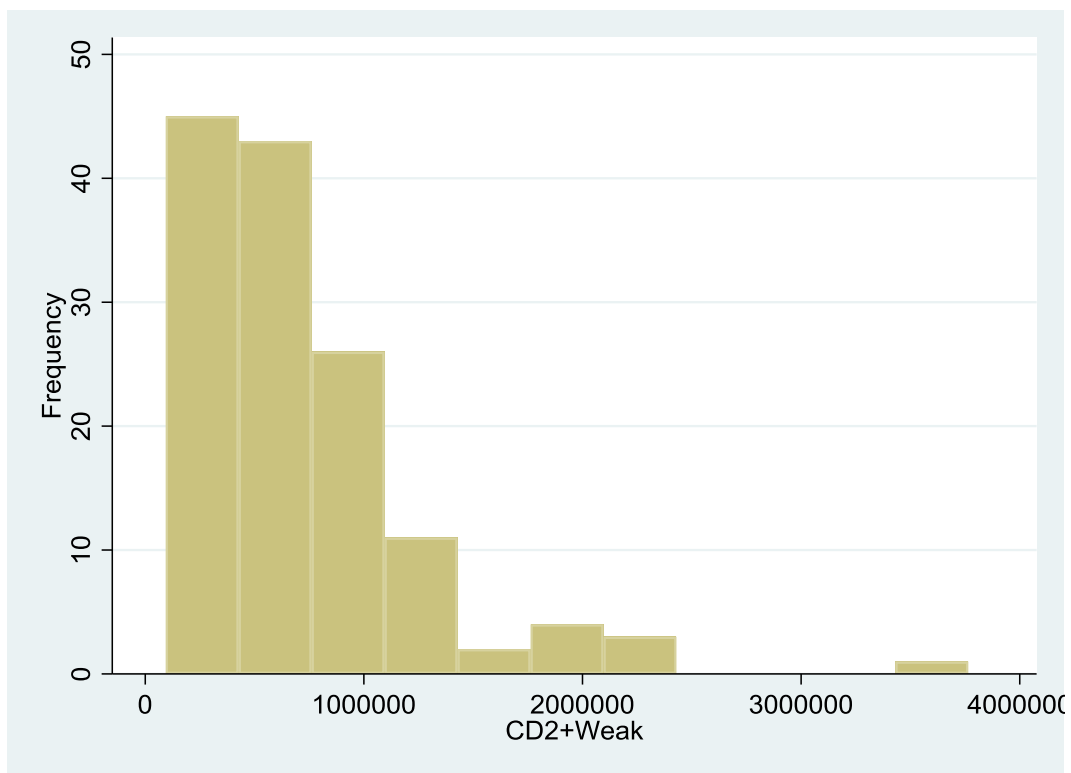


Figura 151: Histograma de la concentración de CD2+ Débil.

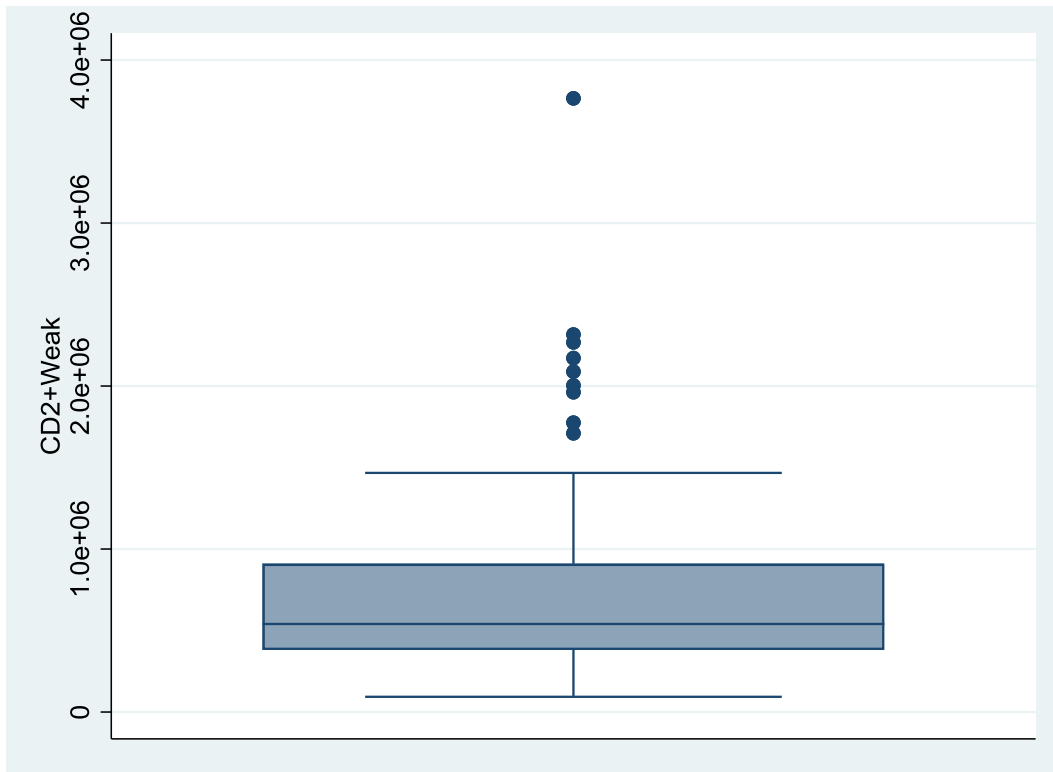


Figura 152: Diagrama de caja de la concentración de CD2+ Débil.

La concentración media de CD2+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 460908,1 píxeles (DE=223337,4 píxeles). La concentración media de CD2+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 955217,1 píxeles (DE=630024,9 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD2+Weak				
Percentiles	Smallest			
1%	93308	93308		
5%	160783	93747		
10%	195915	141511	Obs	67
25%	347040	160783	Sum of Wgt.	67
50%	418749		Mean	460908.1
		Largest	Std. Dev.	223337.4
75%	569716	930113		
90%	856877	948662	Variance	4.99e+10
95%	930113	1011669	Skewness	.9428349
99%	1158822	1158822	Kurtosis	3.886321

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD2+Weak				
Percentiles	Smallest			
1%	105116	105116		
5%	211327	149984		
10%	298788	194861	Obs	68
25%	532970.5	211327	Sum of Wgt.	68
50%	867772.5		Mean	955217.3
		Largest	Std. Dev.	630024.9
75%	1152155	2171282		
90%	1961852	2267770	Variance	3.97e+11
95%	2171282	2315730	Skewness	1.740912
99%	3764843	3764843	Kurtosis	7.583928

Figura 153: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+ Débil en función del diagnóstico final.

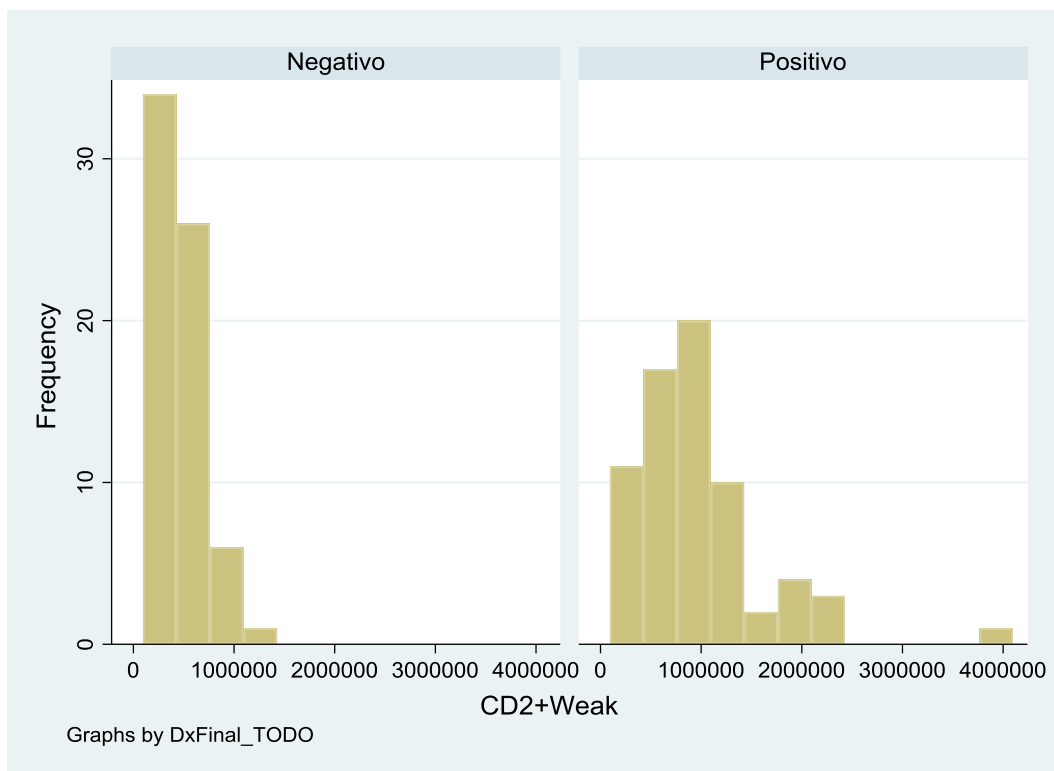


Figura 154: Histograma de la concentración de CD2+ Débil en función del diagnóstico final.

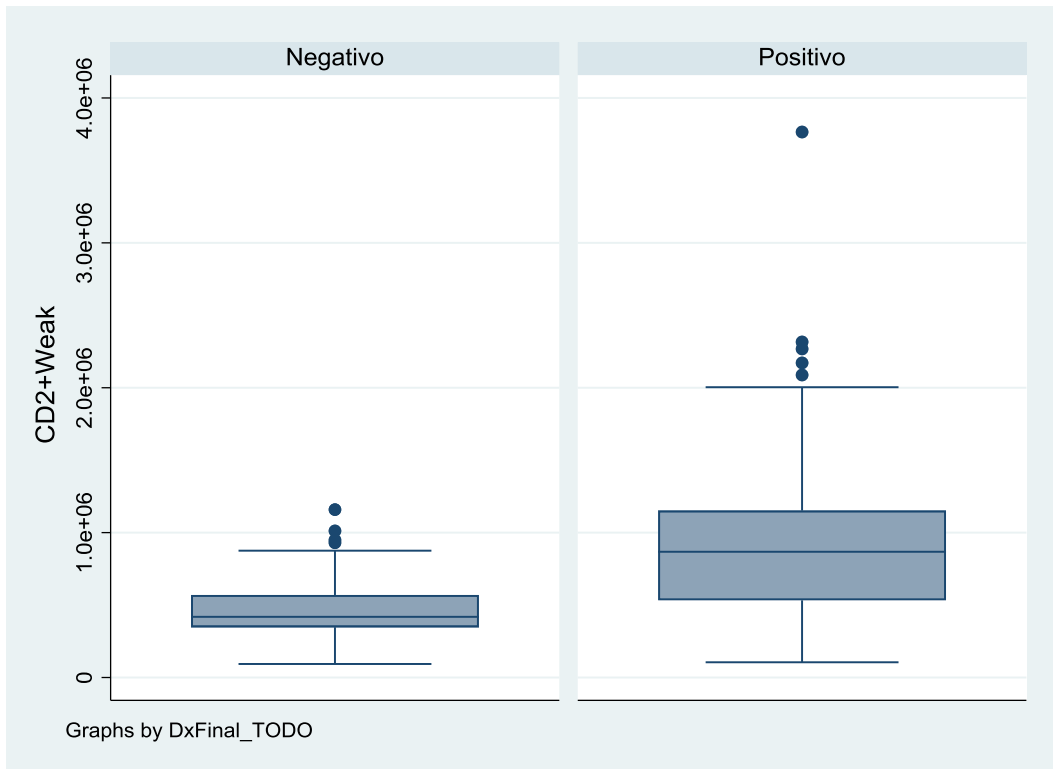


Figura 155: Diagrama de caja de la concentración de CD2+ Débil en función del diagnóstico final.

11.5.36 *CD3+ medio*

La concentración media de CD3+Medio de la muestra fue de 683256,5 píxeles (DE=786800,4 píxeles).

CD3+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	52725	41768		
5%	92931	52725		
10%	115534	54807	Obs	135
25%	183391	69781	Sum of Wgt.	135
50%	290024		Mean	683256.5
		Largest	Std. Dev.	786800.4
75%	1000472	2791458		
90%	1850932	2895411	Variance	6.19e+11
95%	2645574	3133058	Skewness	1.763103
99%	3133058	3951223	Kurtosis	5.639191

Figura 156: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+Medio.

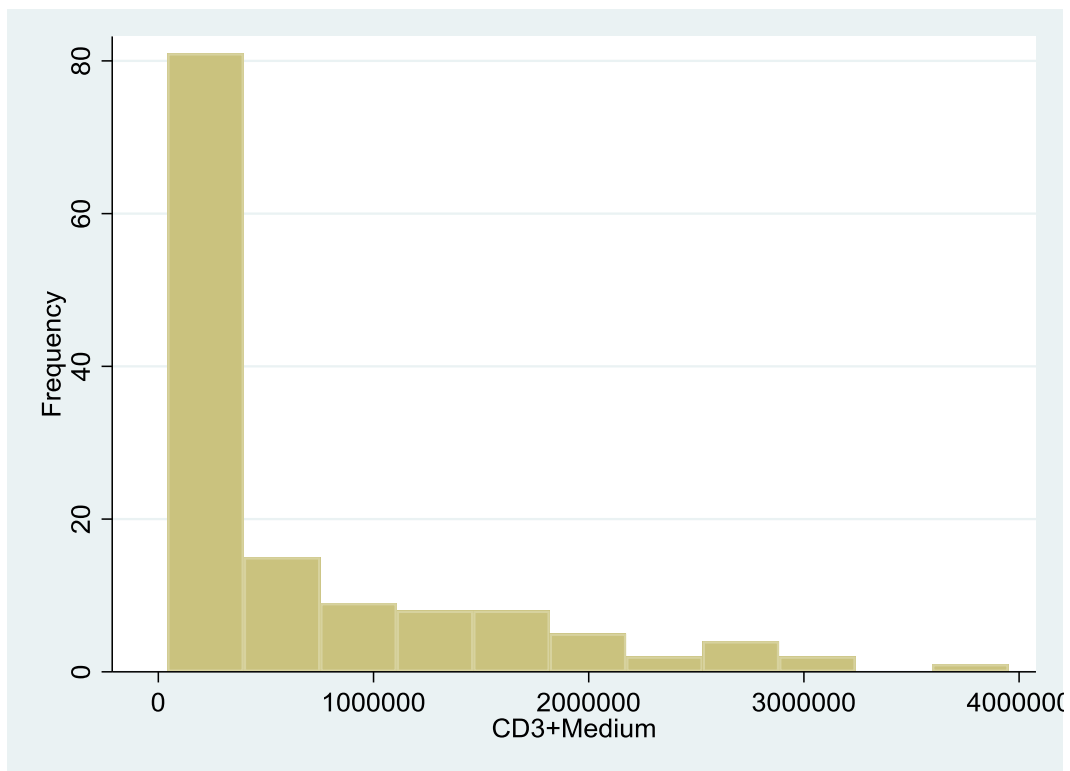


Figura 157: Histograma de la concentración de CD3+Medio.

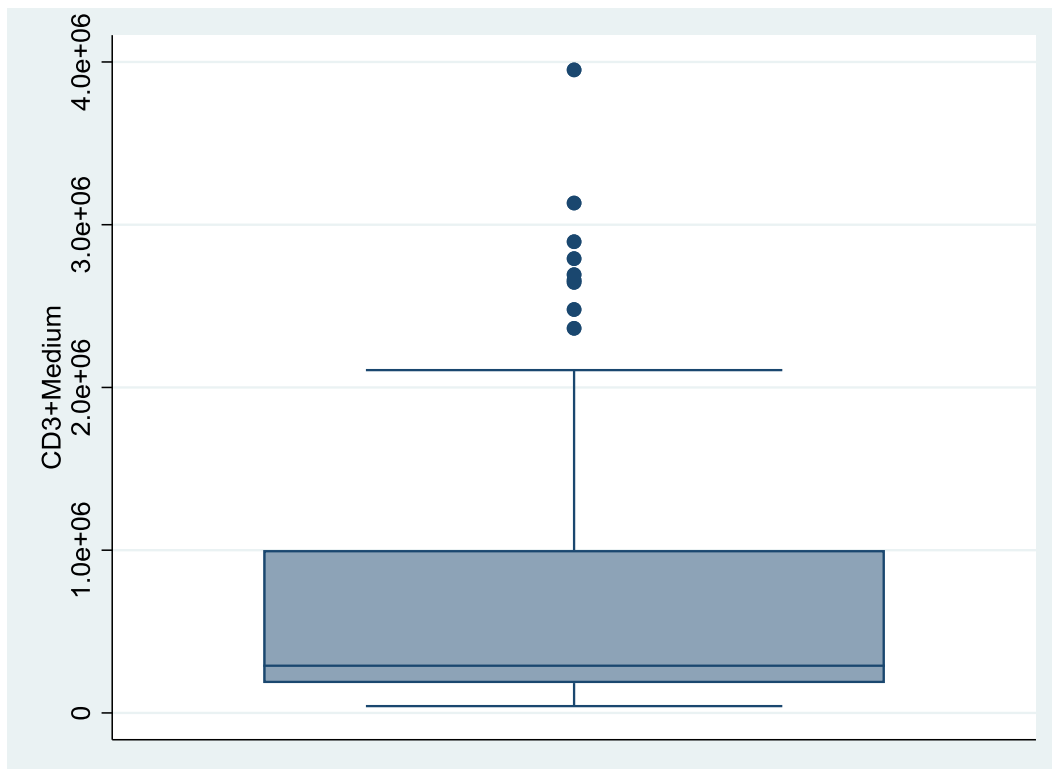


Figura 158: Diagrama de caja de la concentración de CD3+Medio.

La concentración media de CD3+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 206416,4 píxeles (DE=119006,4 píxeles). La concentración media de CD3+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 1153084 píxeles (DE=879061,6 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD3+Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	41768	41768		
5%	69781	52725		
10%	92931	54807	Obs	67
25%	146446	69781	Sum of Wgt.	67
50%	188201		Mean	206416.4
		Largest	Std. Dev.	119006.4
75%	250022	362833		
90%	328960	383417	Variance	1.42e+10
95%	362833	472507	Skewness	2.797206
99%	874559	874559	Kurtosis	16.17321

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD3+Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	113143	113143		
5%	170743	123687		
10%	220565	157344	Obs	68
25%	464158.5	170743	Sum of Wgt.	68
50%	999695		Mean	1153084
		Largest	Std. Dev.	879061.6
75%	1723192	2791458		
90%	2645574	2895411	Variance	7.73e+11
95%	2791458	3133058	Skewness	.9498728
99%	3951223	3951223	Kurtosis	3.311797

Figura 159: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+Medio en función del diagnóstico final.

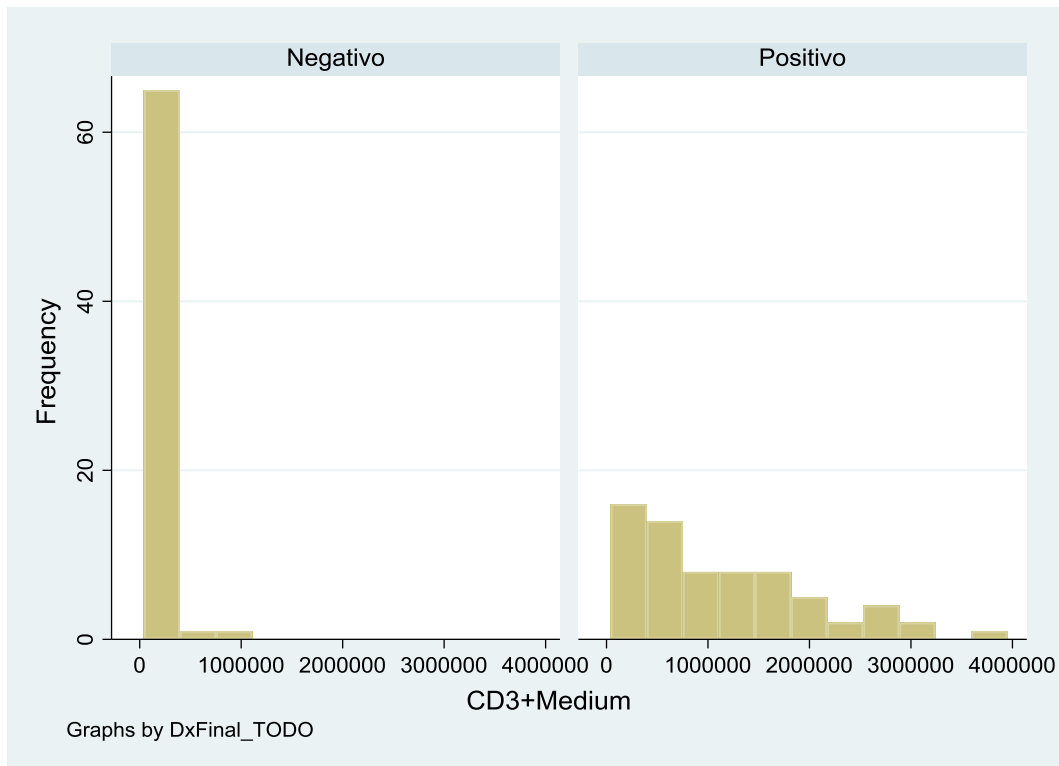


Figura 160: Histograma de la concentración de CD3+Medio en función del diagnóstico final.

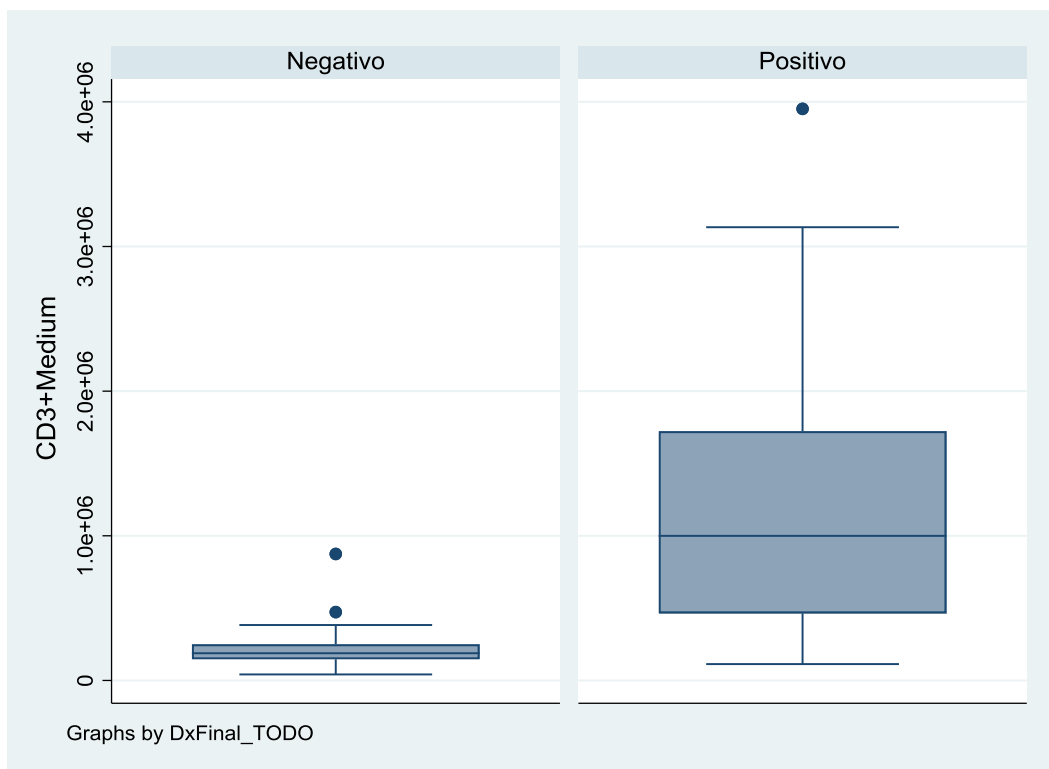


Figura 161: Diagrama de caja de la concentración de CD3+Medio en función del diagnóstico final.

11.5.37 CD3+ fuerte

La concentración media de CD3+Fuerte de la muestra fue de 330002,9 píxeles (DE=264237,9 píxeles).

CD3+Strong					
	Percentiles	Smallest			
	1%	28112	26297		
	5%	55288	28112		
	10%	98522	30022	Obs	135
	25%	177639	30089	Sum of Wgt.	135
	50%	249679		Mean	330002.9
			Largest	Std. Dev.	264237.9
	75%	412295	1066991		
	90%	601391	1129301	Variance	6.98e+10
	95%	970848	1514598	Skewness	2.17669
	99%	1514598	1551723	Kurtosis	9.013734

Figura 162: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+Fuerte.

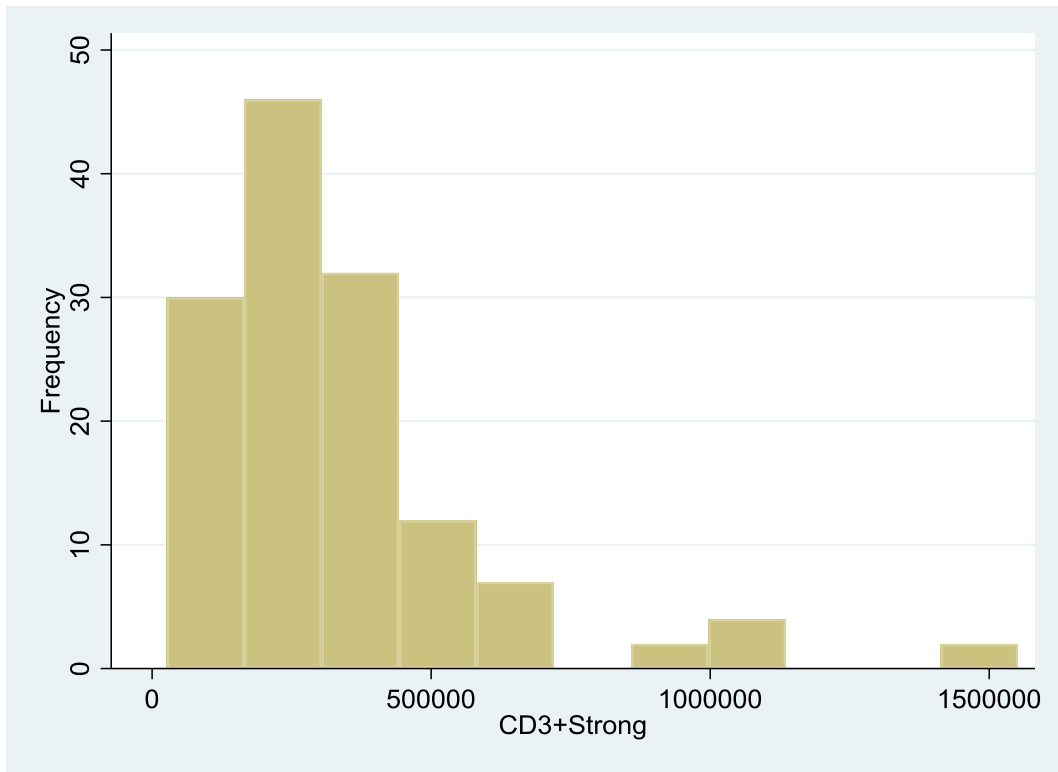


Figura 163: Histograma de la concentración de CD3+ Fuerte.

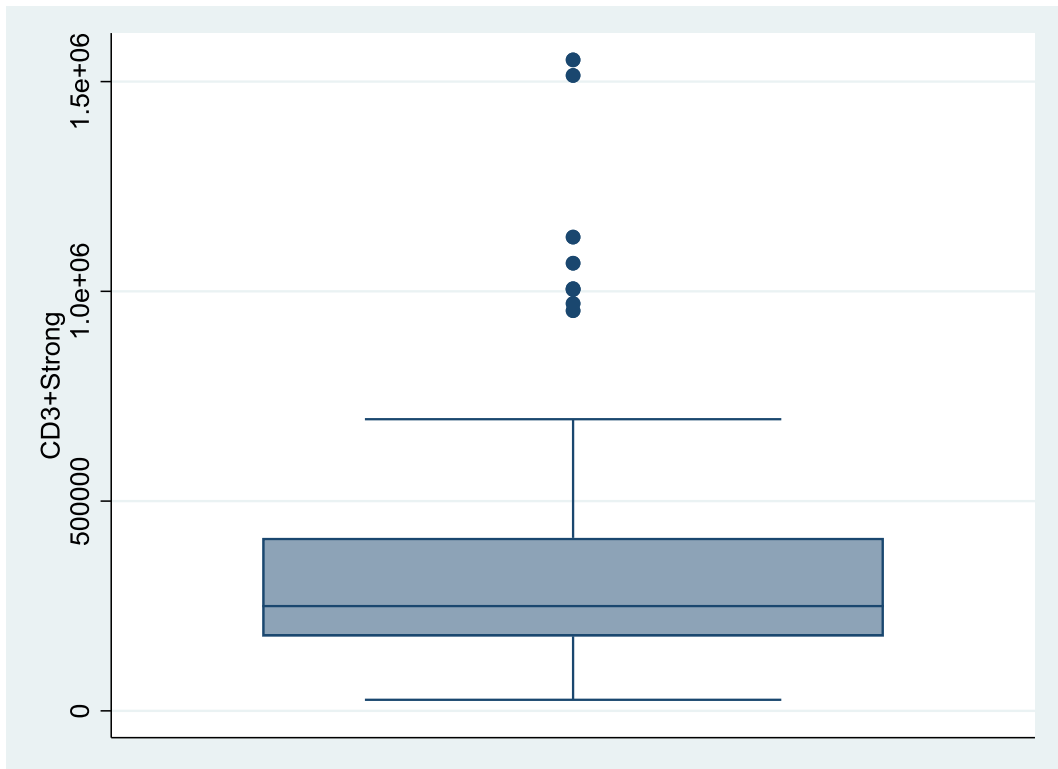


Figura 164: Diagrama de caja de la concentración de CD3+ Fuerte.

La concentración media de CD3+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 239783,5 píxeles (DE=157529,4 píxeles). La concentración media de CD3+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 418895,5 píxeles (DE=314704,3 píxeles).

```

-> DxFinal_TODO = Negativo

```

CD3+Strong				
Percentiles	Smallest			
1%	28112	28112		
5%	30467	30022		
10%	84402	30089	Obs	67
25%	144446	30467	Sum of Wgt.	67
50%	199296		Mean	239783.5
			Std. Dev.	157529.4
75%	319588	Largest		
		475617		
90%	429192	493675	Variance	2.48e+10
95%	475617	559205	Skewness	1.927836
99%	1006243	1006243	Kurtosis	9.662088

```

-> DxFinal_TODO = Positivo

```

CD3+Strong				
Percentiles	Smallest			
1%	26297	26297		
5%	118367	54829		
10%	131852	84128	Obs	68
25%	188120	118367	Sum of Wgt.	68
50%	334266.5		Mean	418895.5
			Std. Dev.	314704.3
75%	553104.5	Largest		
		1066991		
90%	953826	1129301	Variance	9.90e+10
95%	1066991	1514598	Skewness	1.709161
99%	1551723	1551723	Kurtosis	6.135741

Figura 165: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+ Fuerte en función del diagnóstico final.

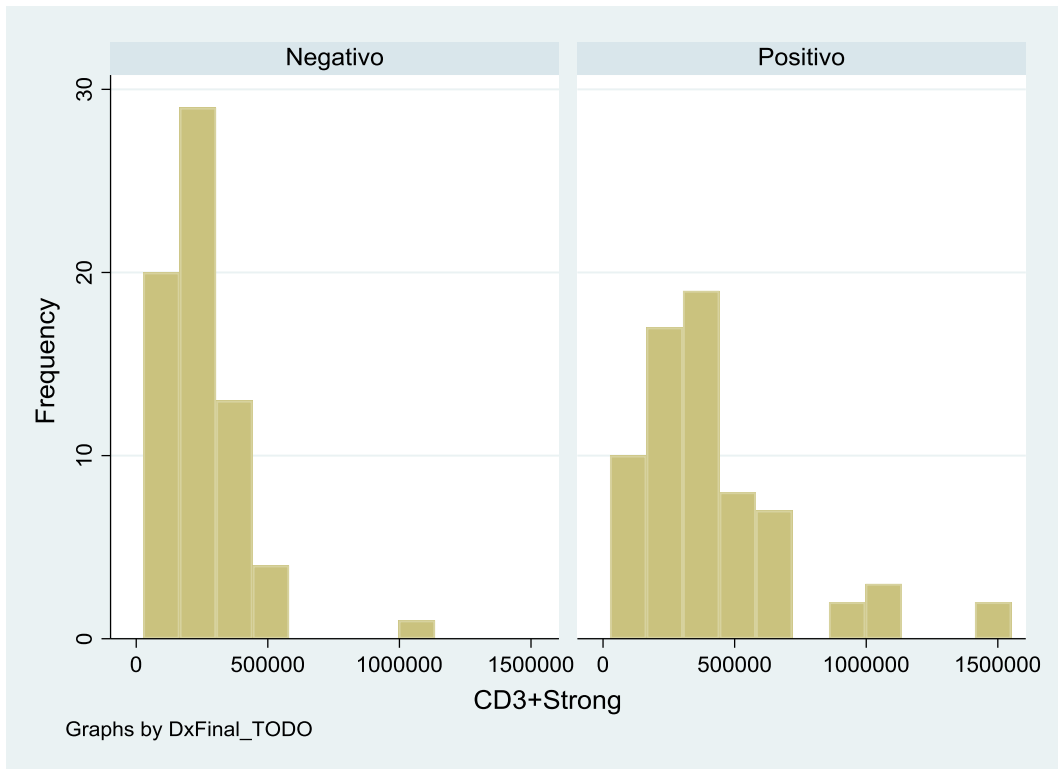


Figura 166: Histograma de la concentración de CD3+ Fuerte en función del diagnóstico final.

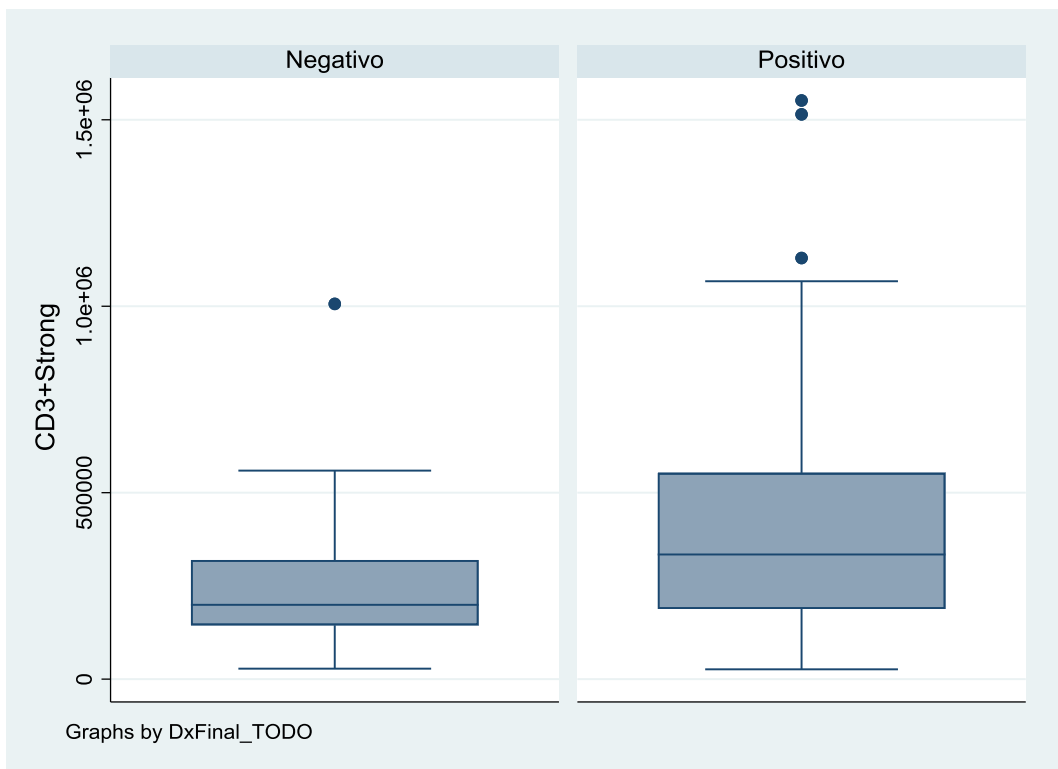


Figura 167: Diagrama de caja de la concentración de CD3+ Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.38 CD3+ (medio + fuerte)

La concentración media de CD3+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 1013259 píxeles (DE=974420,5 píxeles).

CD3+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	82919	72235		
5%	164224	82919		
10%	220176	108013	Obs	135
25%	384121	123650	Sum of Wgt.	135
50%	648957		Mean	1013259
		Largest	Std. Dev.	974420.5
75%	1374280	3684722		
90%	2493442	3858449	Variance	9.49e+11
95%	2941803	4024712	Skewness	1.831335
99%	4024712	5502946	Kurtosis	6.544303

Figura 168: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+(Medio+Fuerte).

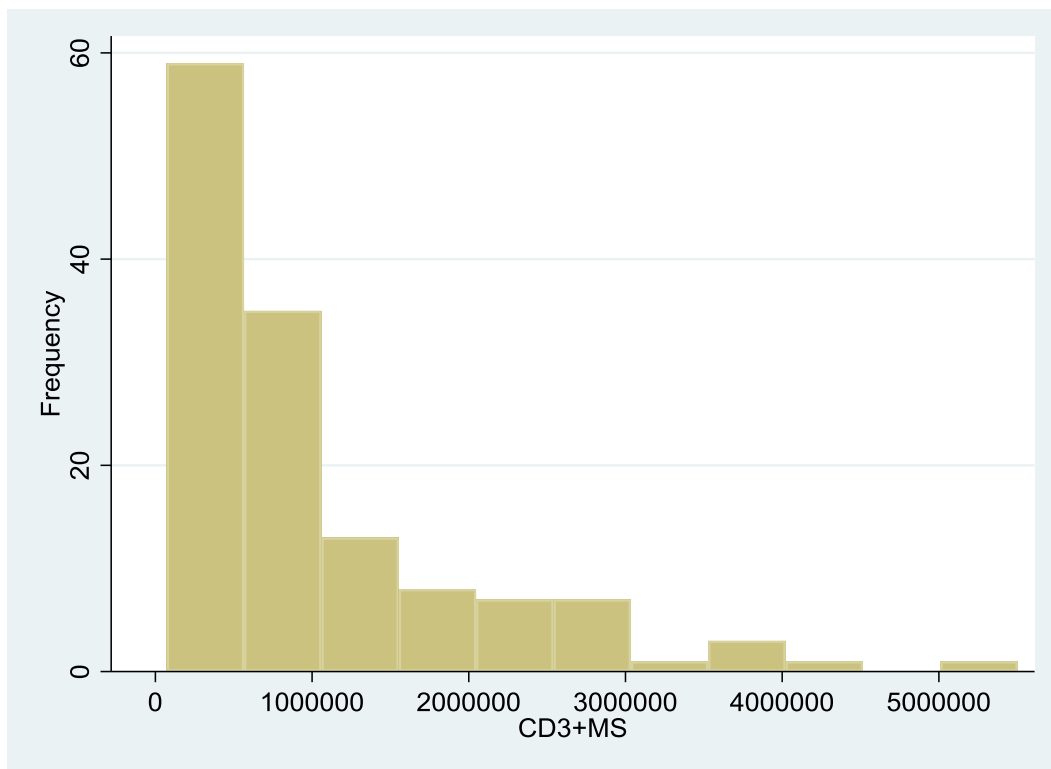


Figura 169: Histograma de la concentración de CD3+(Medio+Fuerte).

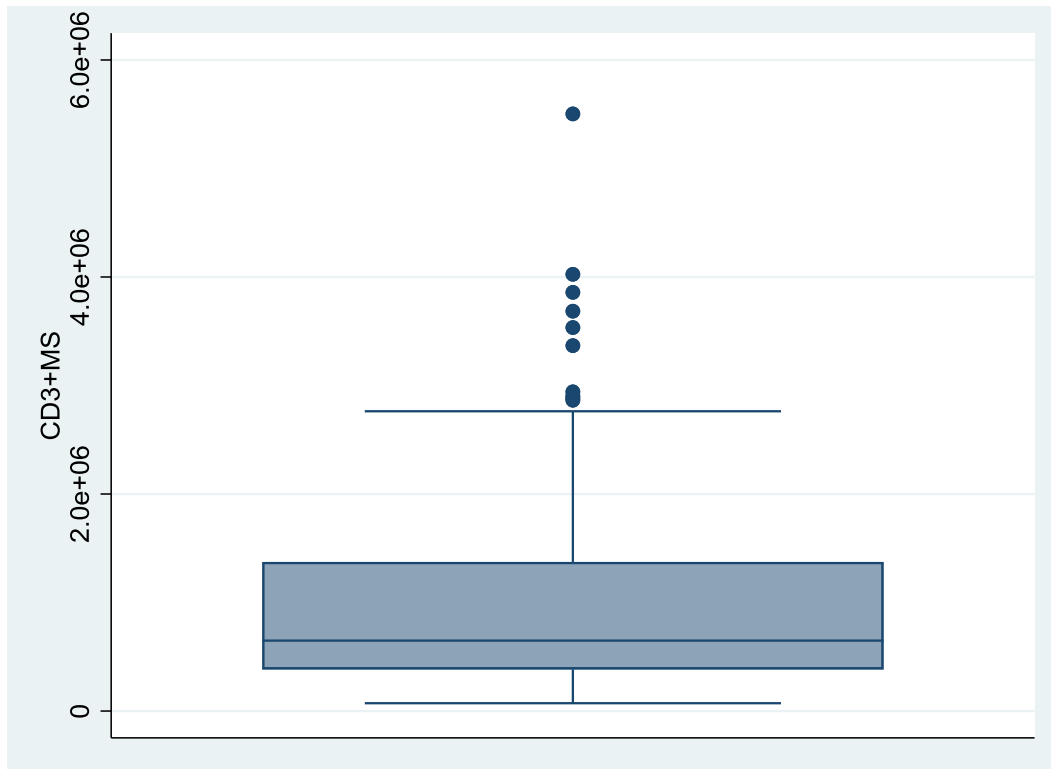


Figura 170: Diagrama de caja de la concentración de CD3+(Medio+Fuerte).

La concentración media de CD3+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 446199,9 píxeles (DE=271546,6 píxeles). La concentración media de CD3+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 1571980 píxeles (DE=1089940 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD3+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	72235	72235		
5%	123650	82919		
10%	164224	108013	Obs	67
25%	299174	123650	Sum of Wgt.	67
50%	388384		Mean	446199.9
		Largest	Std. Dev.	271546.6
75%	571511	829163		
90%	767469	829847	Variance	7.37e+10
95%	829163	1031712	Skewness	2.365528
99%	1880802	1880802	Kurtosis	12.92624

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD3+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	183641	183641		
5%	392667	197271		
10%	430518	269118	Obs	68
25%	720108	392667	Sum of Wgt.	68
50%	1352710		Mean	1571980
		Largest	Std. Dev.	1089940
75%	2256856	3684722		
90%	2941803	3858449	Variance	1.19e+12
95%	3684722	4024712	Skewness	1.141801
99%	5502946	5502946	Kurtosis	4.244545

Figura 171: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

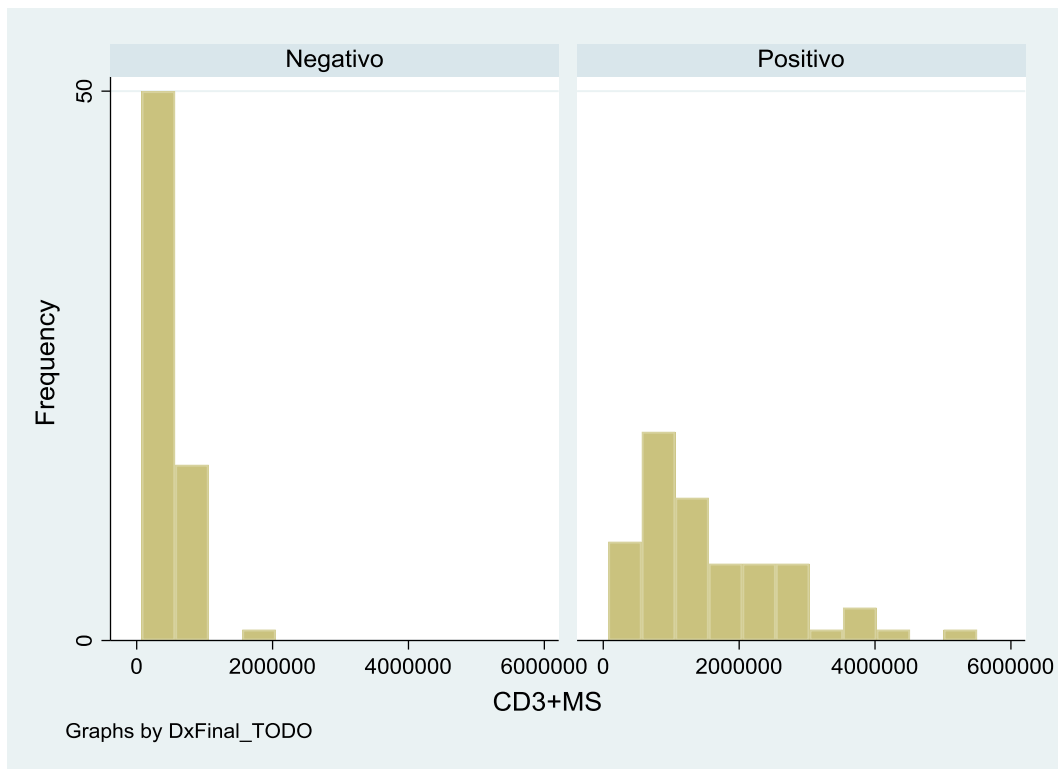


Figura 172: Histograma de la concentración de CD3+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

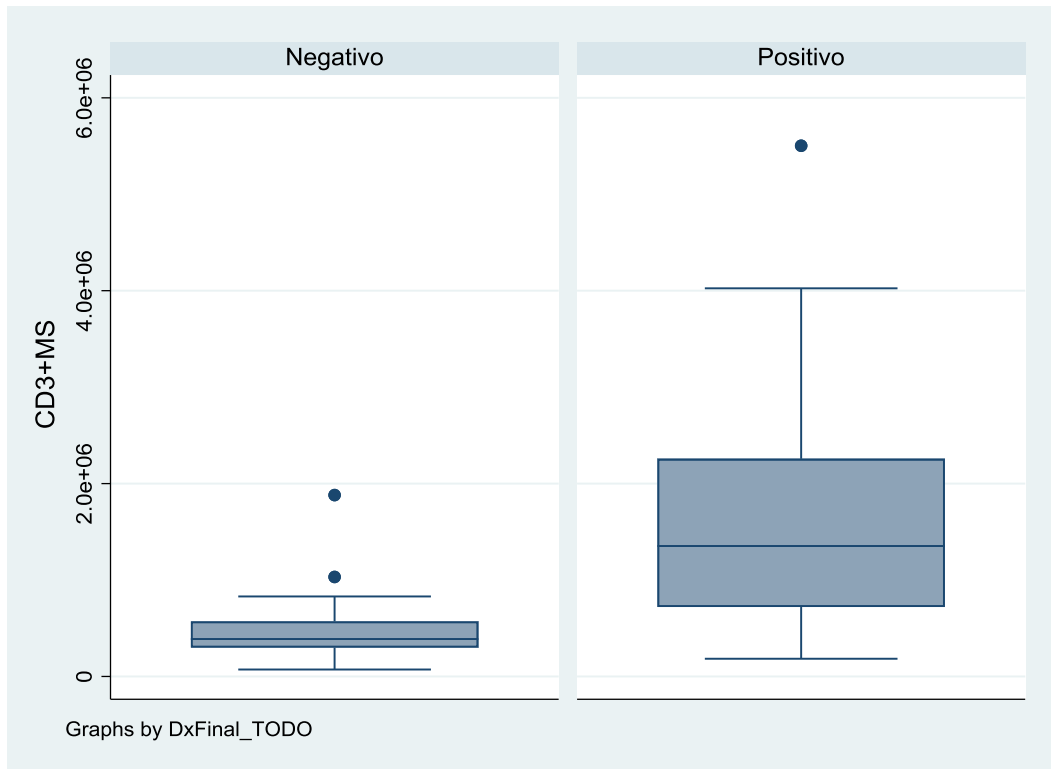


Figura 173: Diagrama de caja de la concentración de CD3+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.39 CD3+ débil

La concentración media de CD3+Débil de la muestra fue de 548192,7 píxeles (DE=545351,8 píxeles).

CD3+Weak				
Percentiles		Smallest		
1%	102155	84654		
5%	147969	102155		
10%	176583	112707	Obs	135
25%	238068	115175	Sum of Wgt.	135
50%	325059		Mean	548192.7
		Largest	Std. Dev.	545351.8
75%	659758	1994512		
90%	1187924	2676580	Variance	2.97e+11
95%	1840105	2885722	Skewness	2.493443
99%	2885722	3118900	Kurtosis	9.843933

Figura 174: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+Débil.

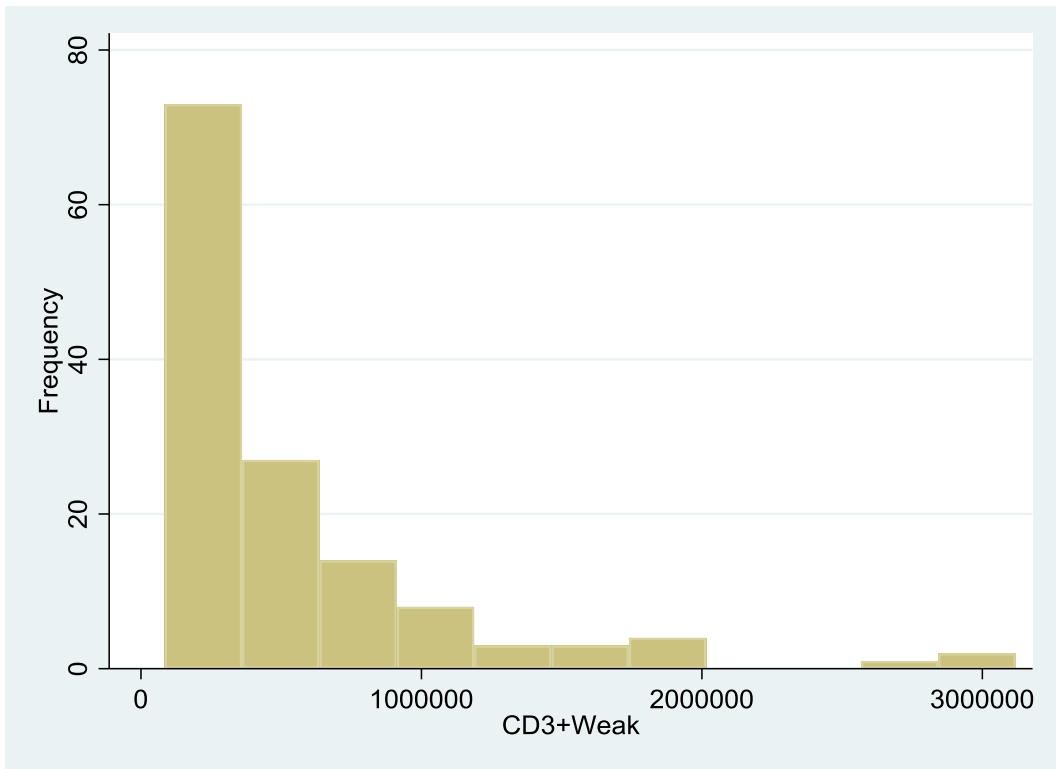


Figura 175: Histograma de la concentración de CD3+ Débil.

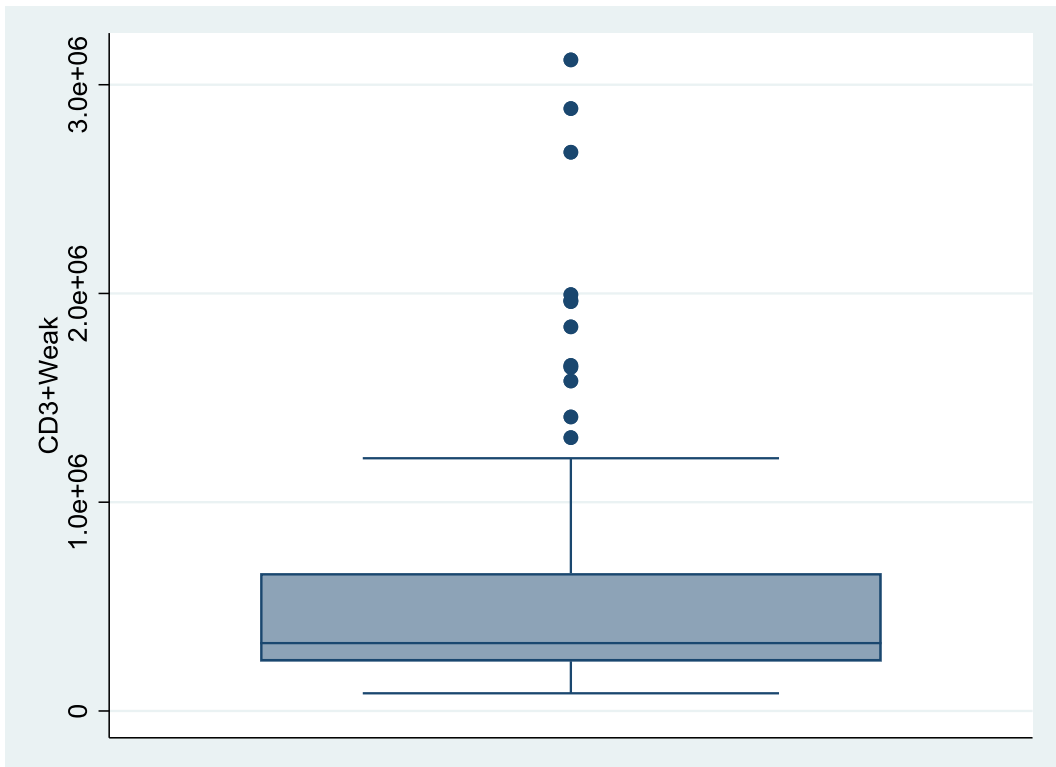


Figura 176: Diagrama de caja de la concentración de CD3+ Débil.

La concentración media de CD3+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 269437,4 píxeles (DE=131351,3 píxeles). La concentración media de CD3+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 822848,6 píxeles (DE=650811,3 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD3+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	84654	84654		
5%	115175	102155		
10%	163276	112707	Obs	67
25%	207289	115175	Sum of Wgt.	67
50%	245381		Mean	269437.4
		Largest	Std. Dev.	131351.3
75%	308073	497553		
90%	390636	583550	Variance	1.73e+10
95%	497553	706511	Skewness	2.61603
99%	925142	925142	Kurtosis	12.39342

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD3+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	147969	147969		
5%	193493	157497		
10%	246318	174642	Obs	68
25%	406593	193493	Sum of Wgt.	68
50%	617870.5		Mean	822848.6
		Largest	Std. Dev.	650811.3
75%	988547.5	1994512		
90%	1840105	2676580	Variance	4.24e+11
95%	1994512	2885722	Skewness	1.702676
99%	3118900	3118900	Kurtosis	5.703377

Figura 177: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+ Débil en función del diagnóstico final.

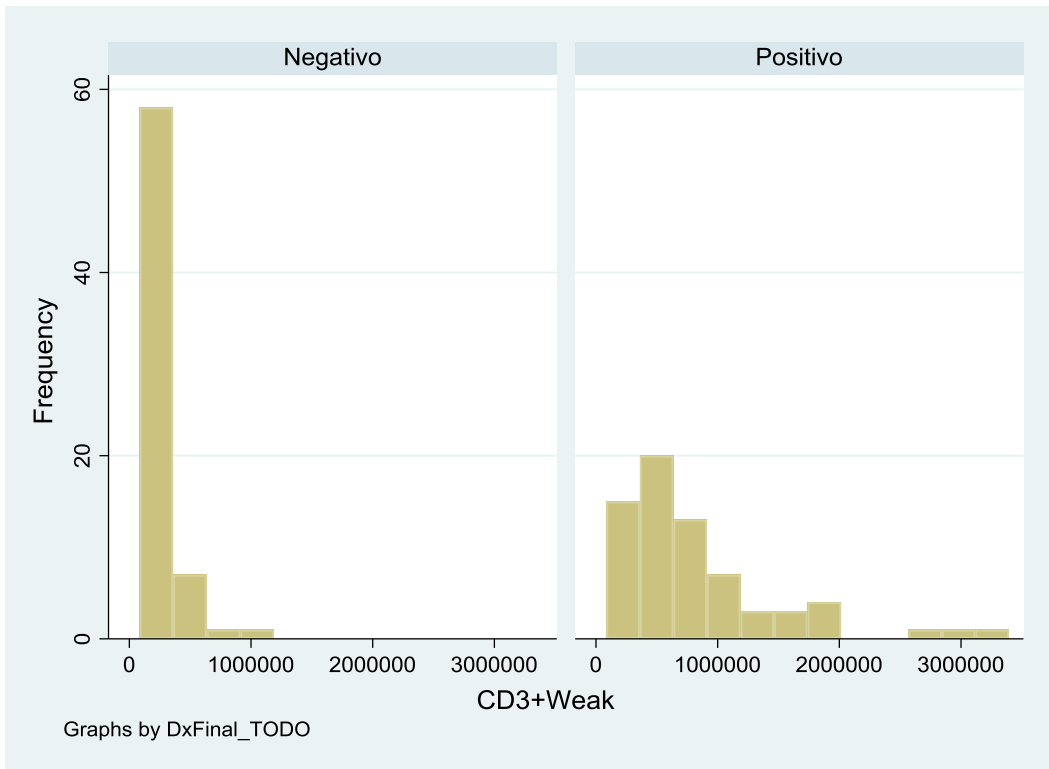


Figura 178: Histograma de la concentración de CD3+ Débil en función del diagnóstico final.

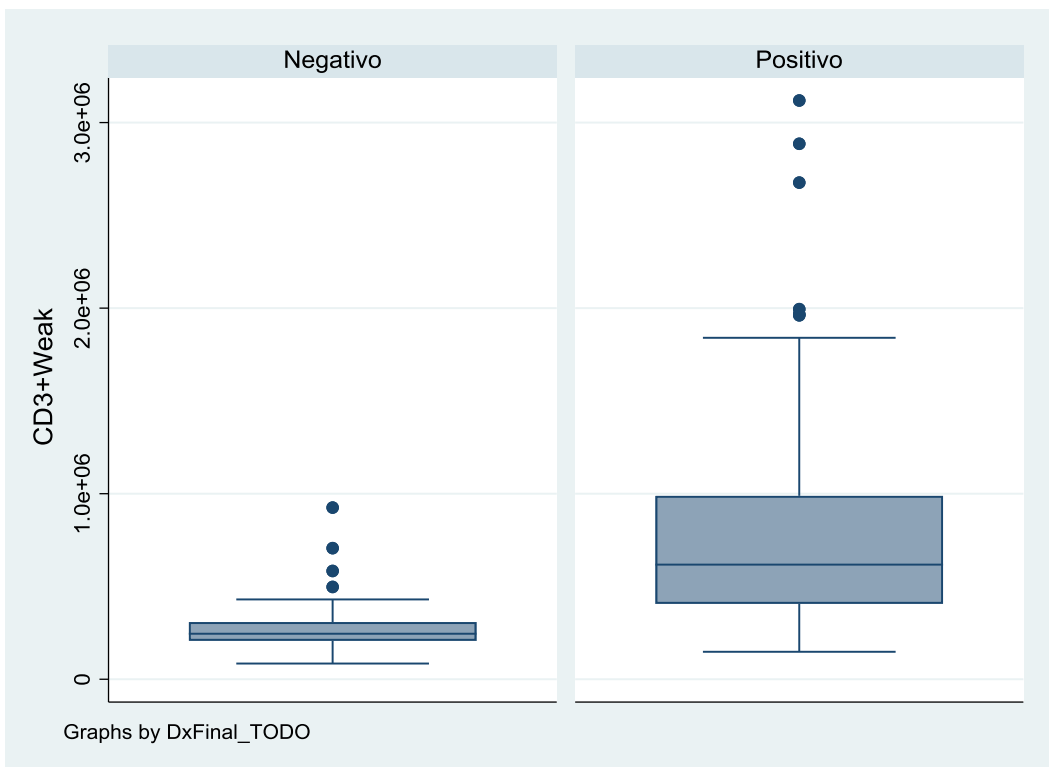


Figura 179: Diagrama de caja de la concentración de CD3+ Débil en función del diagnóstico final.

11.5.40 CD4+ medio

La concentración media de CD4+Medio de la muestra fue de 418279,9 píxeles (DE=431971,1 píxeles).

CD4+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	69957	38867		
5%	92408	69957		
10%	104036	72999	Obs	135
25%	189771	75061	Sum of Wgt.	135
50%	251107		Mean	418279.9
		Largest	Std. Dev.	431971.1
75%	464690	1885152		
90%	896827	1954667	Variance	1.87e+11
95%	1353975	2360023	Skewness	2.67393
99%	2360023	2623600	Kurtosis	11.37589

Figura 180: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+Medio.

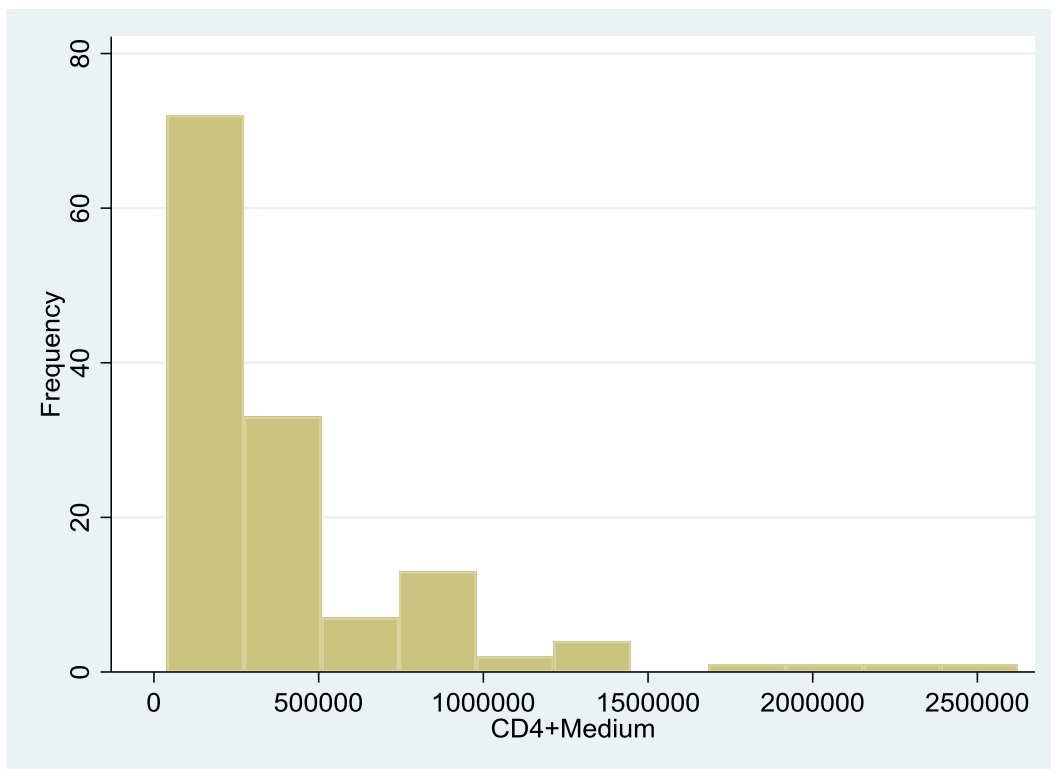


Figura 181: Histograma de la concentración de CD4+Medio.

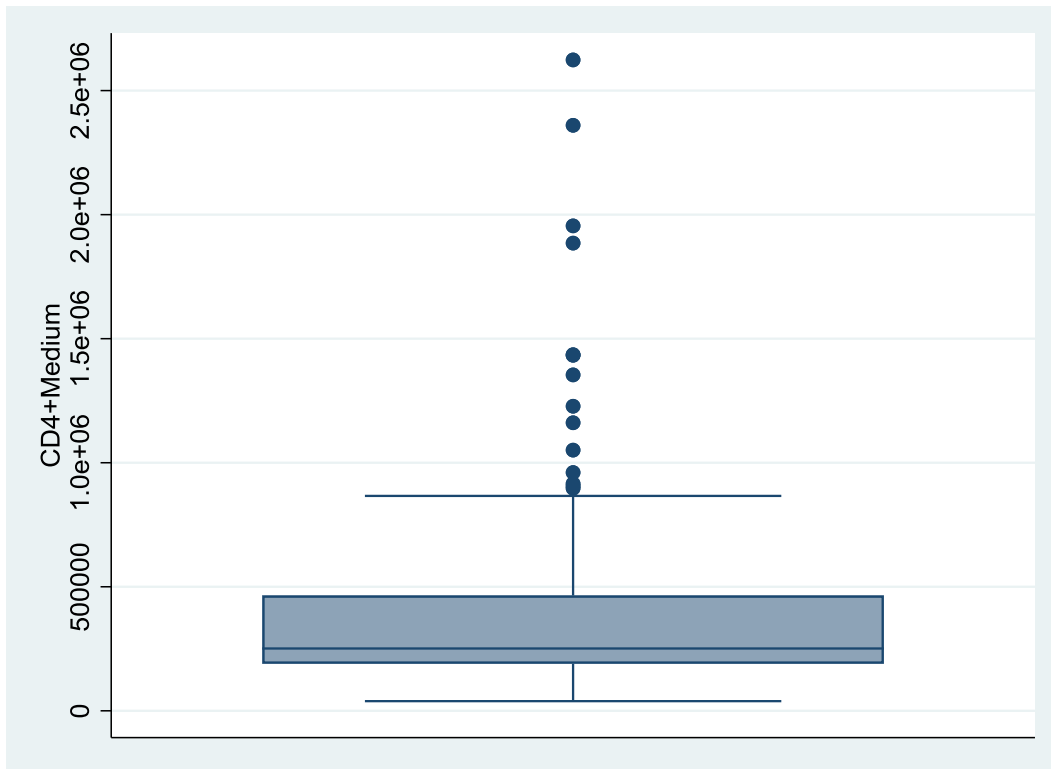


Figura 182: Diagrama de caja de la concentración de CD4+Medio.

La concentración media de CD4+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 265089,3 píxeles (DE=172606,9 píxeles). La concentración media de CD4+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 569217,6 píxeles (DE=545215,5 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD4+Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	69957	69957		
5%	94458	78691		
10%	104036	92408	Obs	67
25%	139780	94458	Sum of Wgt.	67
50%	225796		Mean	265089.3
75%	315379	Largest	Std. Dev.	172606.9
90%	501901	605620	Variance	2.98e+10
95%	605620	652038	Skewness	2.161999
99%	1050696	801020	Kurtosis	9.11167
		1050696		

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD4+Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	38867	38867		
5%	88123	72999		
10%	100650	75061	Obs	68
25%	223185.5	88123	Sum of Wgt.	68
50%	368976		Mean	569217.6
75%	799500	Largest	Std. Dev.	545215.5
90%	1353975	1885152	Variance	2.97e+11
95%	1885152	1954667	Skewness	1.849801
99%	2623600	2360023	Kurtosis	6.42782
		2623600		

Figura 183: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+Medio en función del diagnóstico final.

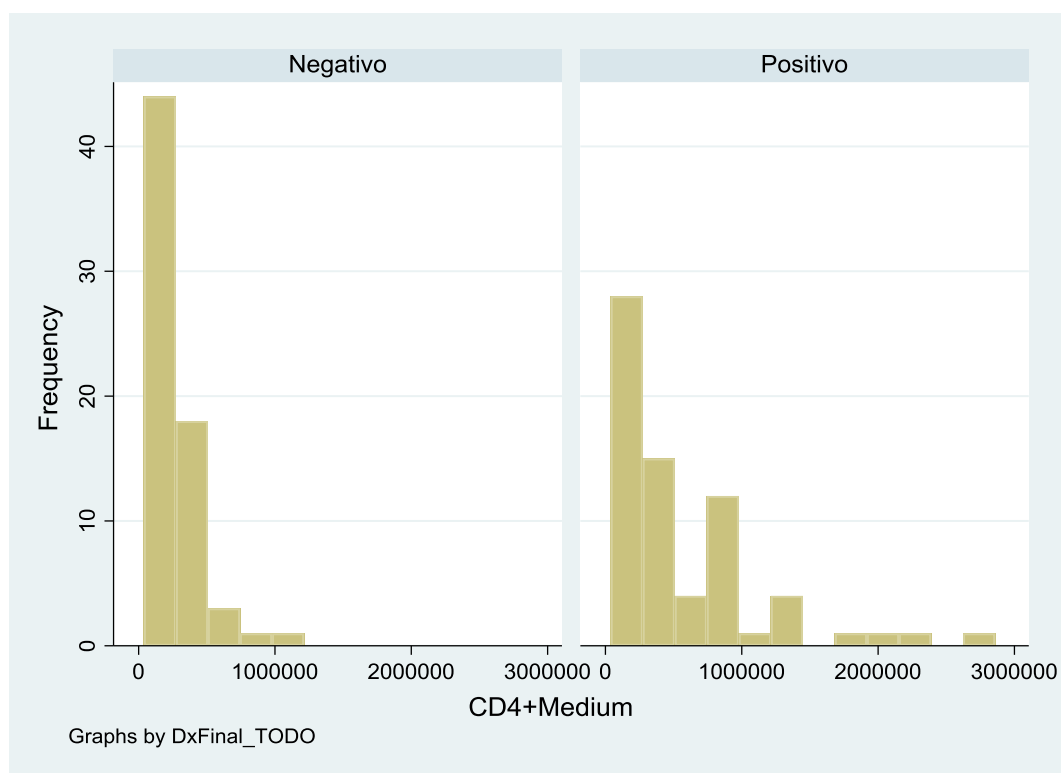


Figura 184: Histograma de la concentración de CD4+Medio en función del diagnóstico final.

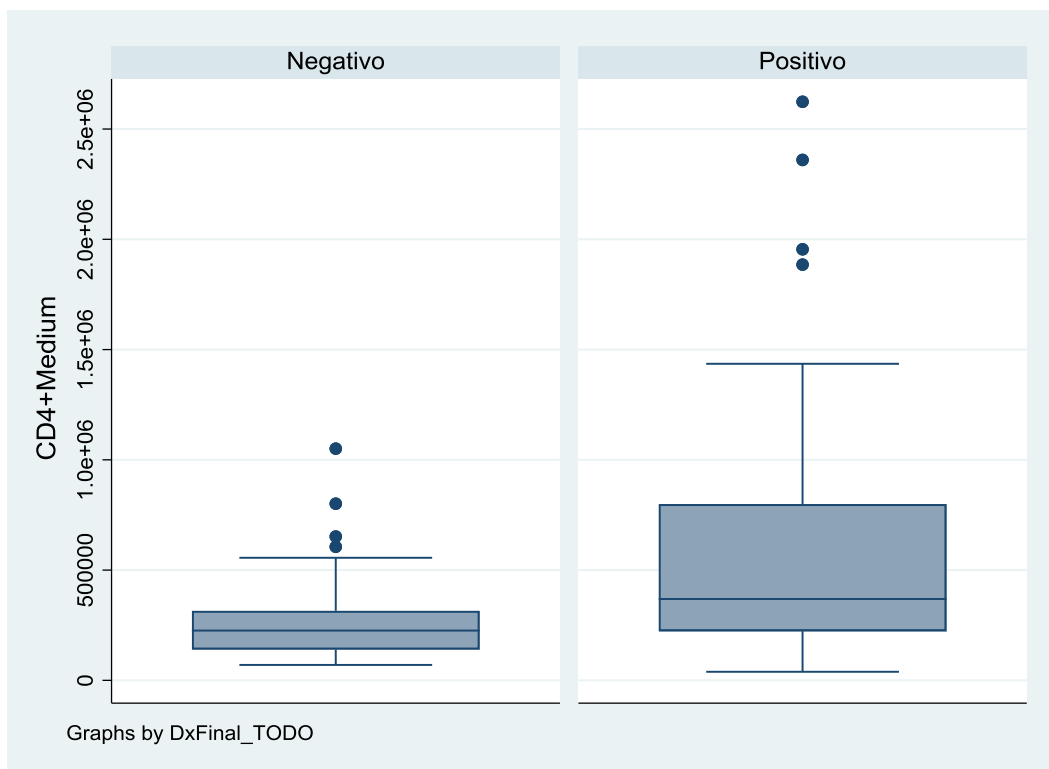


Figura 185: Diagrama de caja de la concentración de CD4+Medio en función del diagnóstico final.

11.5.41 CD4+ fuerte

La concentración media de CD4+Fuerte de la muestra fue de 45645,2 píxeles (DE=72192,3 píxeles).

CD4+Strong				
Percentiles		Smallest		
1%	600	521		
5%	1172	600		
10%	1597	850	Obs	135
25%	7330	907	Sum of Wgt.	135
50%	24100		Mean	45645.2
		Largest	Std. Dev.	72192.28
75%	43089	307323		
90%	121657	316187	Variance	5.21e+09
95%	218122	343366	Skewness	2.909801
99%	343366	412000	Kurtosis	11.75929

Figura 186: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+Fuerte.

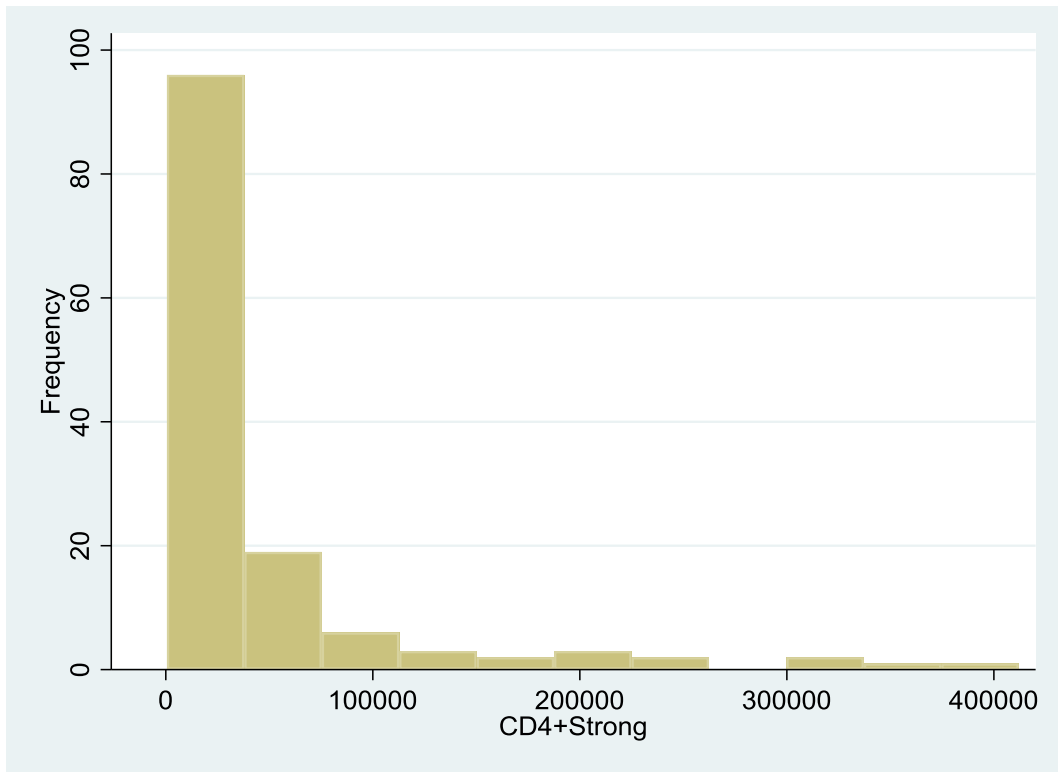


Figura 187: Histograma de la concentración de CD4+ Fuerte.

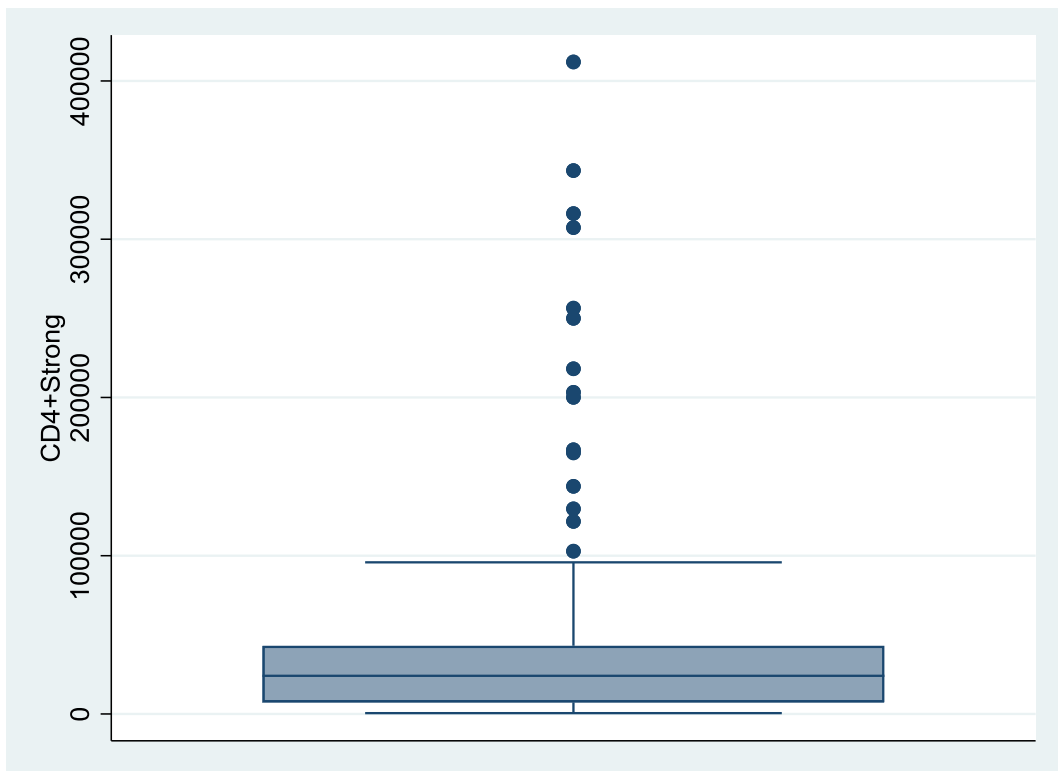


Figura 188: Diagrama de caja de la concentración de CD4+ Fuerte.

La concentración media de CD4+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 47639,3 píxeles (DE=73963,1 píxeles). La concentración media de CD4+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 43680,4 píxeles (DE=70898,1 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD4+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	1238	1238		
5%	5775	2118		
10%	8535	3623	Obs	67
25%	16427	5775	Sum of Wgt.	67
50%	28060		Mean	47639.28
		Largest	Std. Dev.	73963.09
75%	40339	166938		
90%	95385	307323	Variance	5.47e+09
95%	166938	343366	Skewness	3.547232
99%	412000	412000	Kurtosis	15.55769

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD4+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	521	521		
5%	907	600		
10%	1172	850	Obs	68
25%	2076.5	907	Sum of Wgt.	68
50%	13015		Mean	43680.44
		Largest	Std. Dev.	70898.99
75%	46313.5	218122		
90%	143844	249977	Variance	5.03e+09
95%	218122	256424	Skewness	2.192501
99%	316187	316187	Kurtosis	7.107298

Figura 189: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+ Fuerte en función del diagnóstico final.

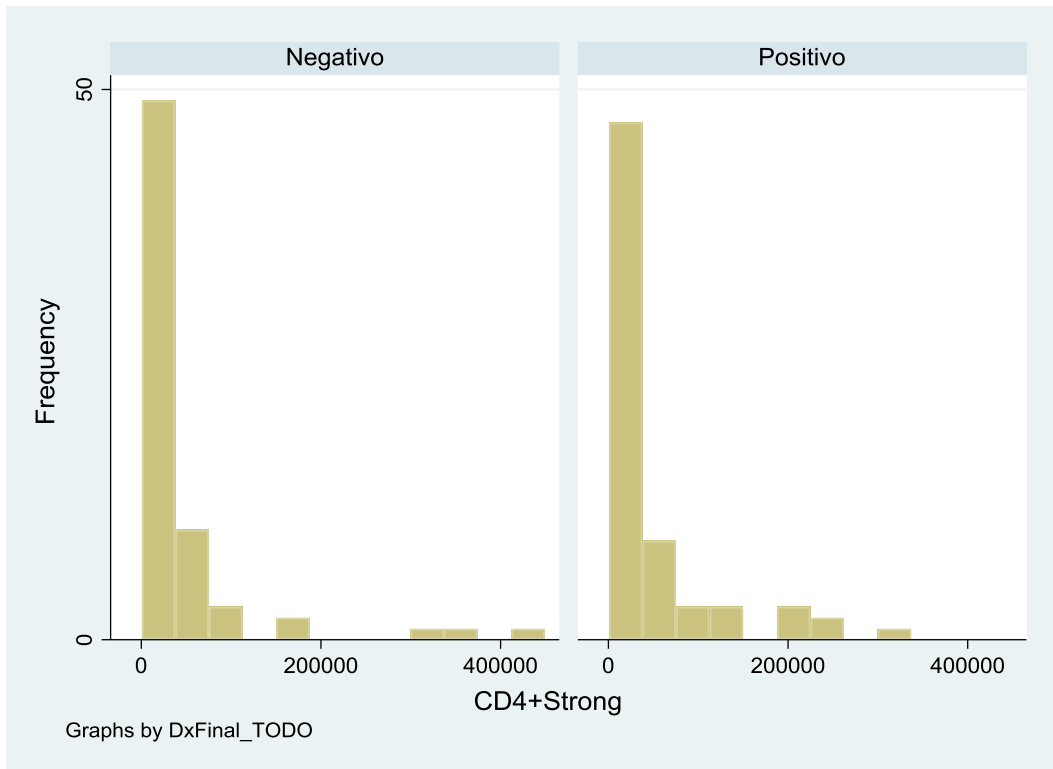


Figura 190: Histograma de la concentración de CD4+ Fuerte en función del diagnóstico final.

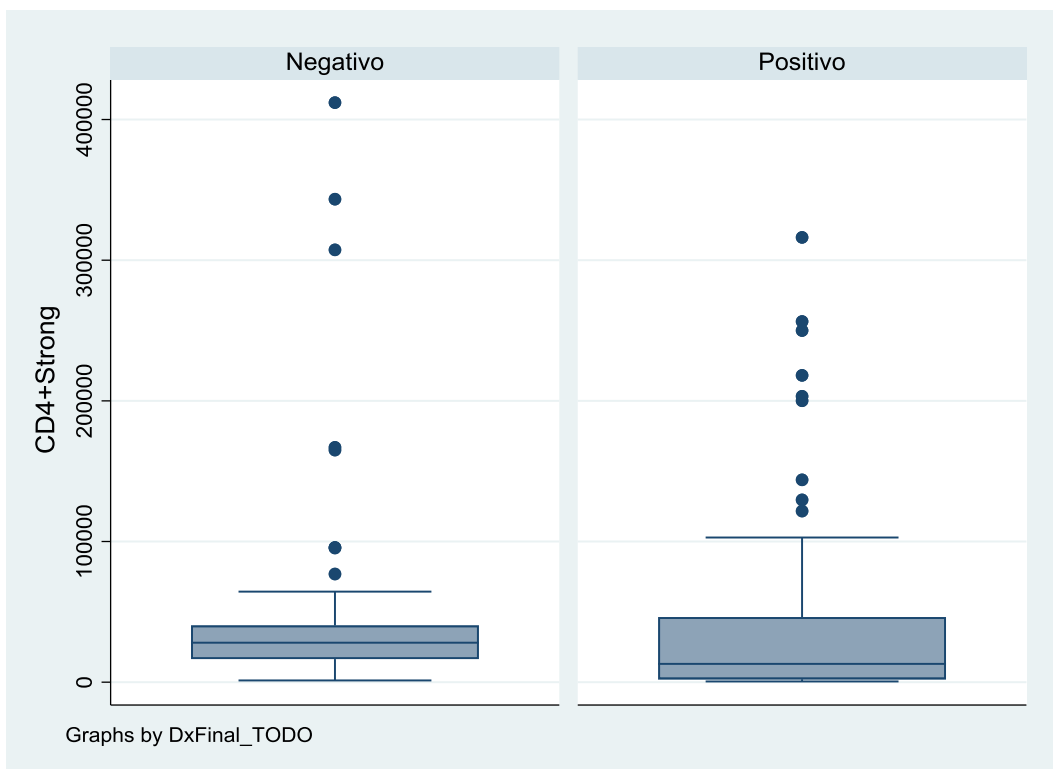


Figura 191: Diagrama de caja de la concentración de CD4+ Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.42 CD4+ (medio + fuerte)

La concentración media de CD4+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 463925,1 píxeles (DE=477959,8 píxeles).

CD4+MS				
Percentiles		Smallest		
1%	74123	39388		
5%	94451	74123		
10%	113426	75911	Obs	135
25%	191262	76285	Sum of Wgt.	135
			Mean	463925.1
50%	271050		Std. Dev.	477959.8
			Largest	2048654
75%	521390	2048654	Variance	2.28e+11
90%	944397	2085215	Skewness	2.578425
95%	1477262	2578145	Kurtosis	10.76662
99%	2578145	2880024		

Figura 192: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+(Medio+Fuerte).

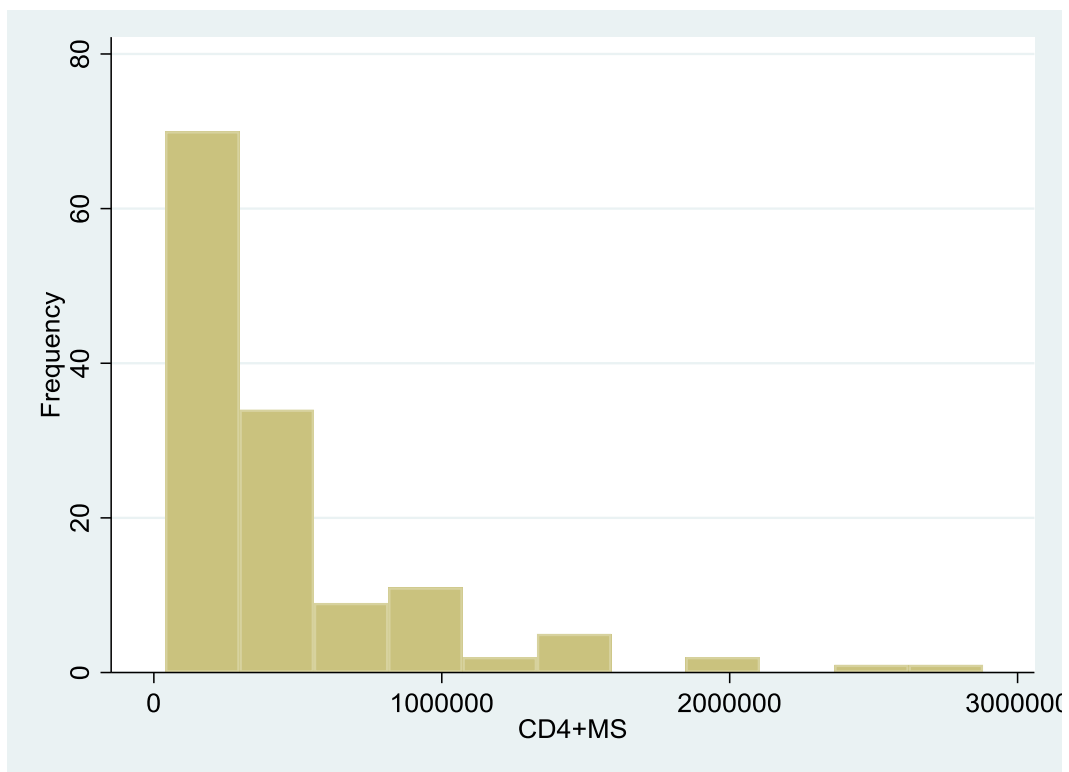


Figura 193: Histograma de la concentración de CD4+(Medio+Fuerte).

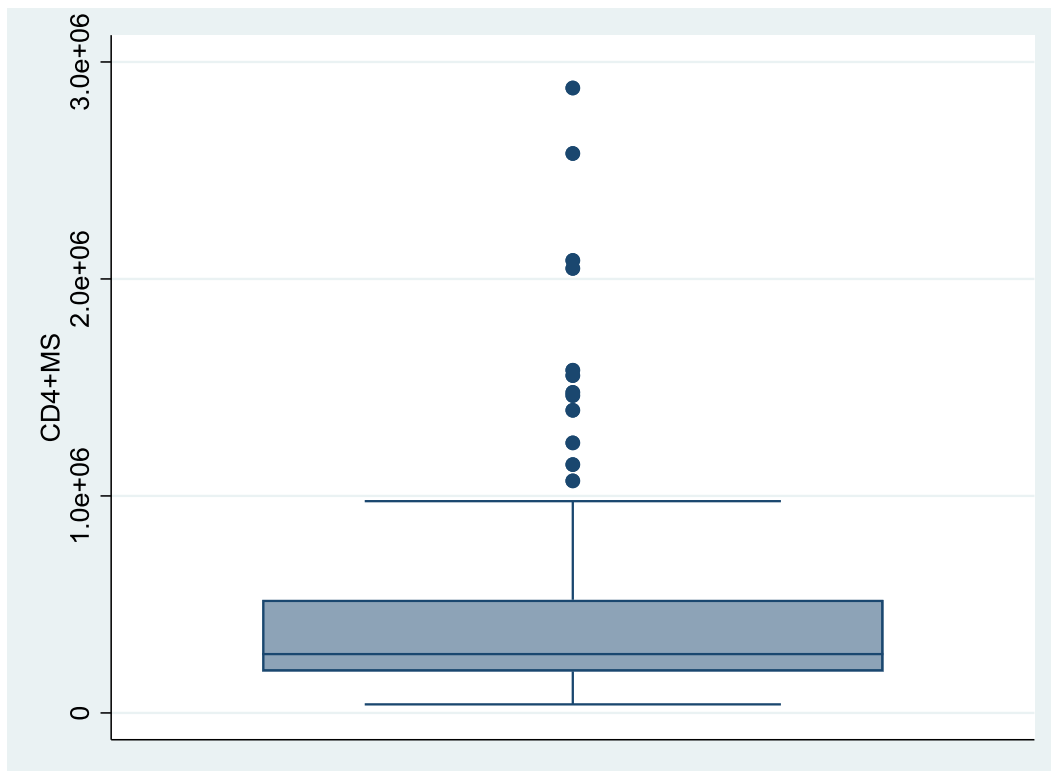


Figura 194: Diagrama de caja de la concentración de CD4+(Medio+Fuerte).

La concentración media de CD4+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 312728,6 píxeles (DE=240609,3 píxeles). La concentración media de CD4+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 612898 píxeles (DE=595380,4 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD4+MS				
Percentiles	Smallest			
1%	76285	76285		
5%	103989	79929		
10%	112138	94526	Obs	67
25%	157362	103989	Sum of Wgt.	67
50%	251189		Mean	312728.6
		Largest	Std. Dev.	240609.3
75%	362466	818976		
90%	545038	912943	Variance	5.79e+10
95%	818976	1144386	Skewness	2.654056
99%	1462696	1462696	Kurtosis	11.41191

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD4+MS				
Percentiles	Smallest			
1%	39388	39388		
5%	89295	74123		
10%	113426	75911	Obs	68
25%	232112	89295	Sum of Wgt.	68
50%	373568.5		Mean	612898
		Largest	Std. Dev.	595380.4
75%	827928.5	2048654		
90%	1477262	2085215	Variance	3.54e+11
95%	2048654	2578145	Skewness	1.872993
99%	2880024	2880024	Kurtosis	6.545081

Figura 195: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

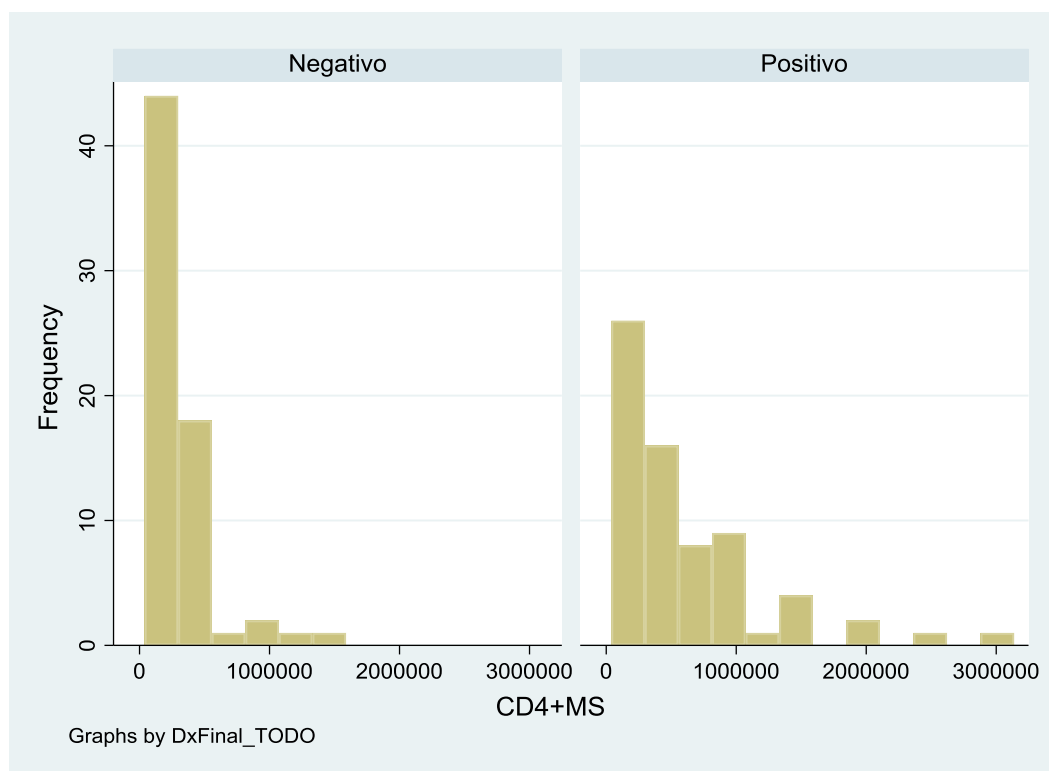


Figura 196: Histograma de la concentración de CD4+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

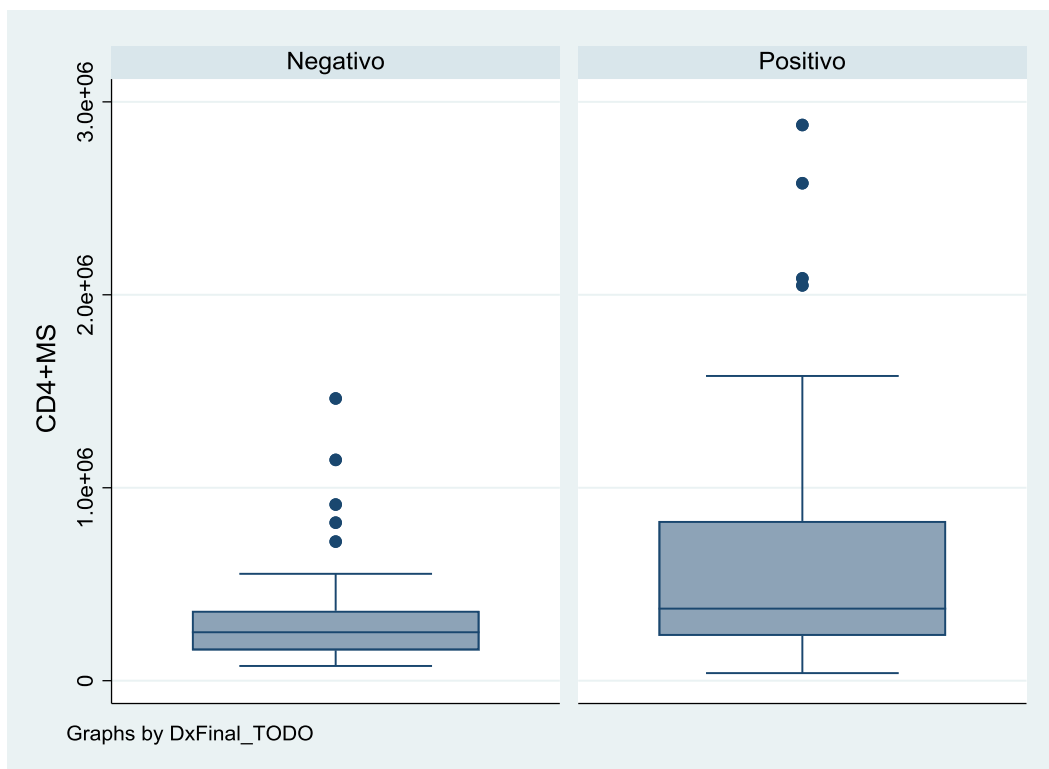


Figura 197: Diagrama de caja de la concentración de CD4+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.43 CD4+ débil

La concentración media de CD4+Débil de la muestra fue de 881676,7 píxeles (DE=707212,4 píxeles).

CD4+Weak				
Percentiles		Smallest		
1%	189723	160250		
5%	265108	189723		
10%	322228	206969	Obs	135
25%	441870	243425	Sum of Wgt.	135
50%	578909		Mean	881676.7
		Largest	Std. Dev.	707212.4
75%	1094171	2786089		
90%	2067588	3294842	Variance	5.00e+11
95%	2375909	3368776	Skewness	1.765908
99%	3368776	3676197	Kurtosis	5.801866

Figura 198: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+Débil.

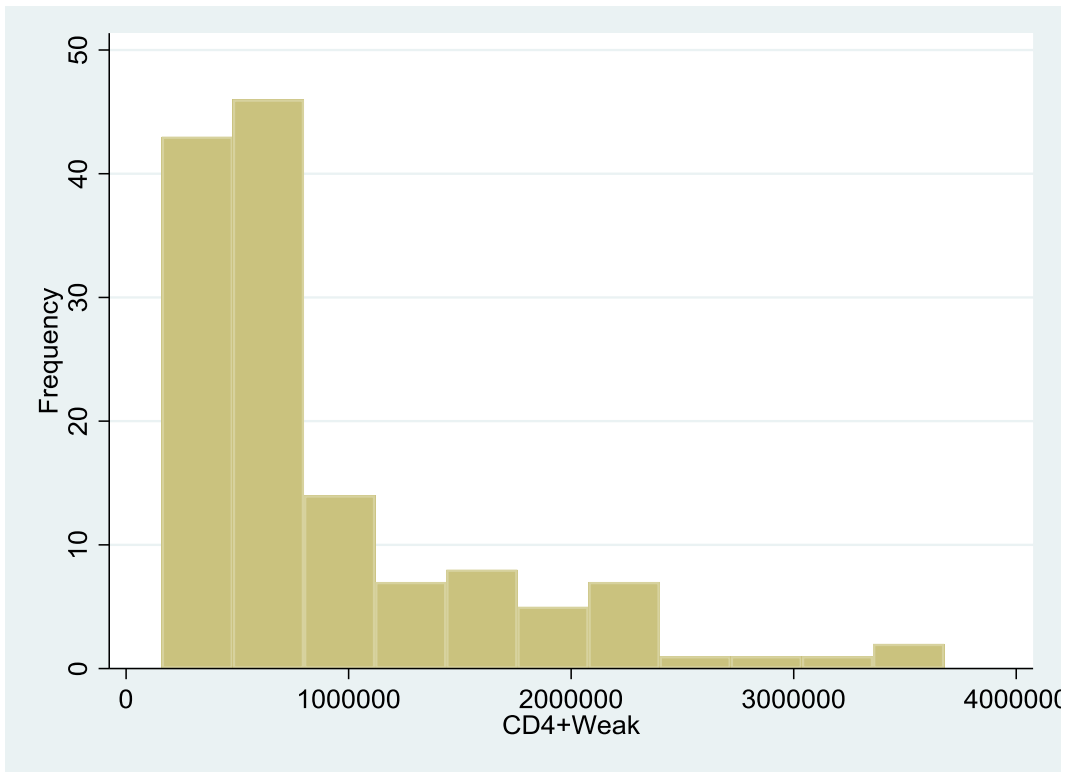


Figura 199: Histograma de la concentración de CD4+ Débil.

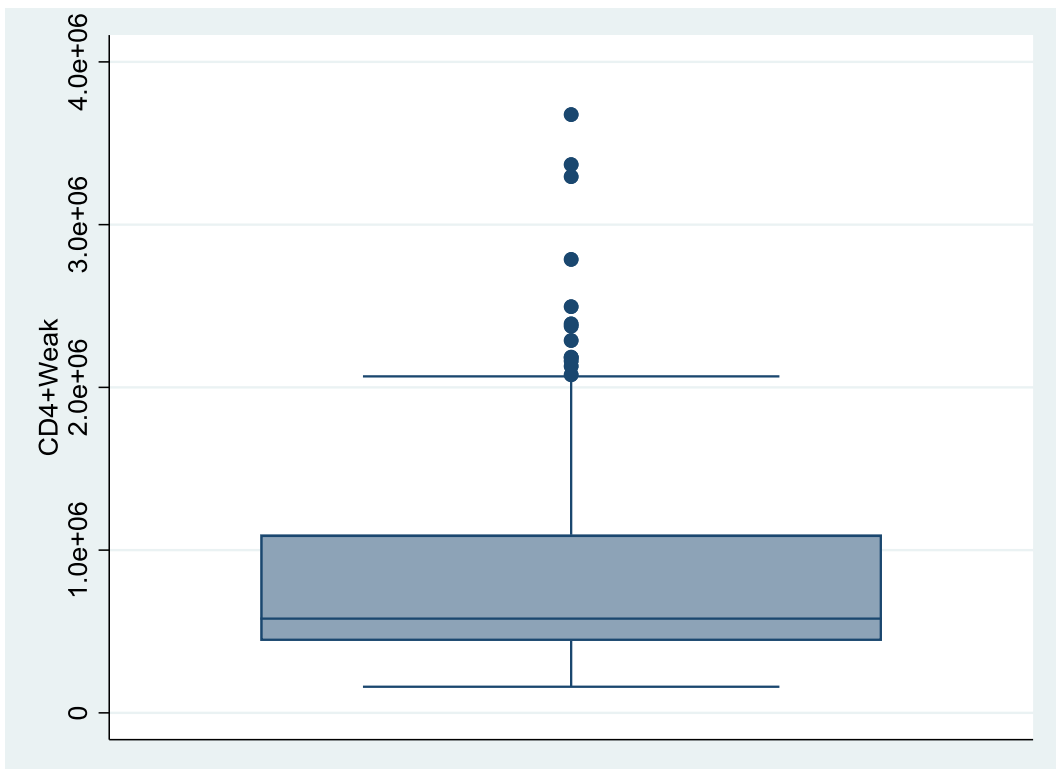


Figura 200: Diagrama de caja de la concentración de CD4+ Débil.

La concentración media de CD4+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 505573,1 píxeles (DE=185352,5 píxeles). La concentración media de CD4+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 1252249 píxeles (DE=828026,8 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD4+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	160250	160250		
5%	260357	189723		
10%	309371	243425	Obs	67
25%	398534	260357	Sum of Wgt.	67
50%	483837		Mean	505573.1
		Largest	Std. Dev.	185352.5
75%	579306	888021		
90%	765624	927546	Variance	3.44e+10
95%	888021	1020872	Skewness	.8434516
99%	1029223	1029223	Kurtosis	3.716914

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD4+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	206969	206969		
5%	375740	265108		
10%	390734	282301	Obs	68
25%	555210.5	375740	Sum of Wgt.	68
50%	1089889		Mean	1252249
		Largest	Std. Dev.	828026.8
75%	1850490	2786089		
90%	2375909	3294842	Variance	6.86e+11
95%	2786089	3368776	Skewness	.9172046
99%	3676197	3676197	Kurtosis	3.208008

Figura 201: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+ Débil en función del diagnóstico final.

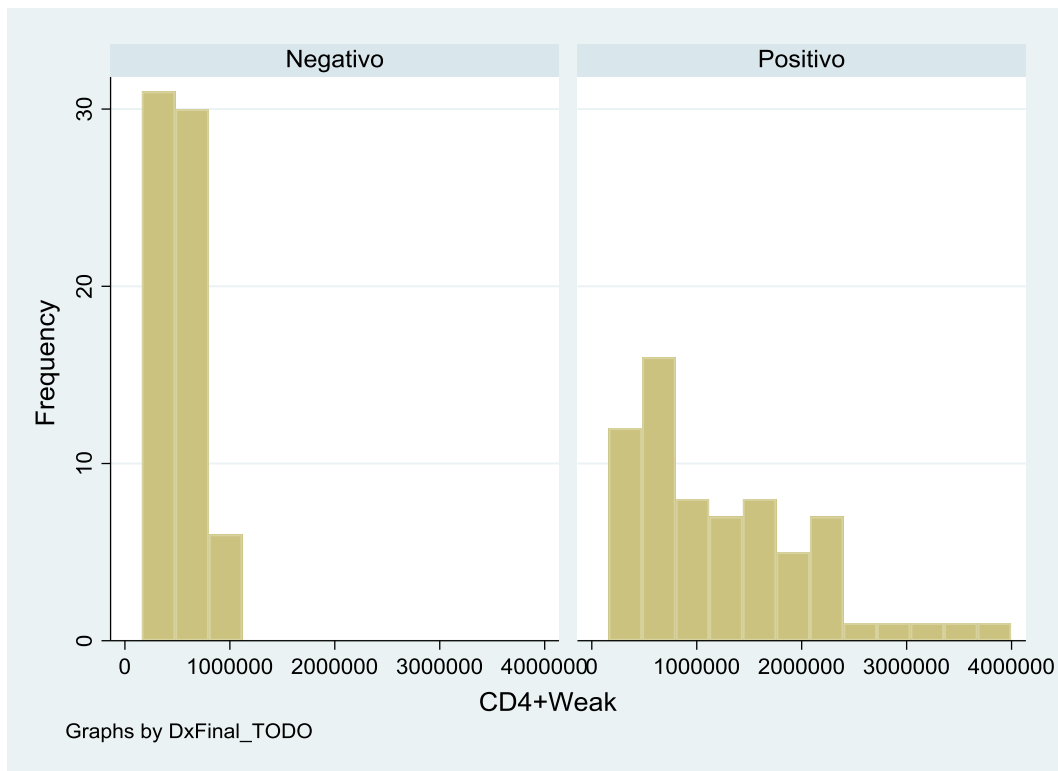


Figura 202: Histograma de la concentración de CD4+ Débil en función del diagnóstico final.

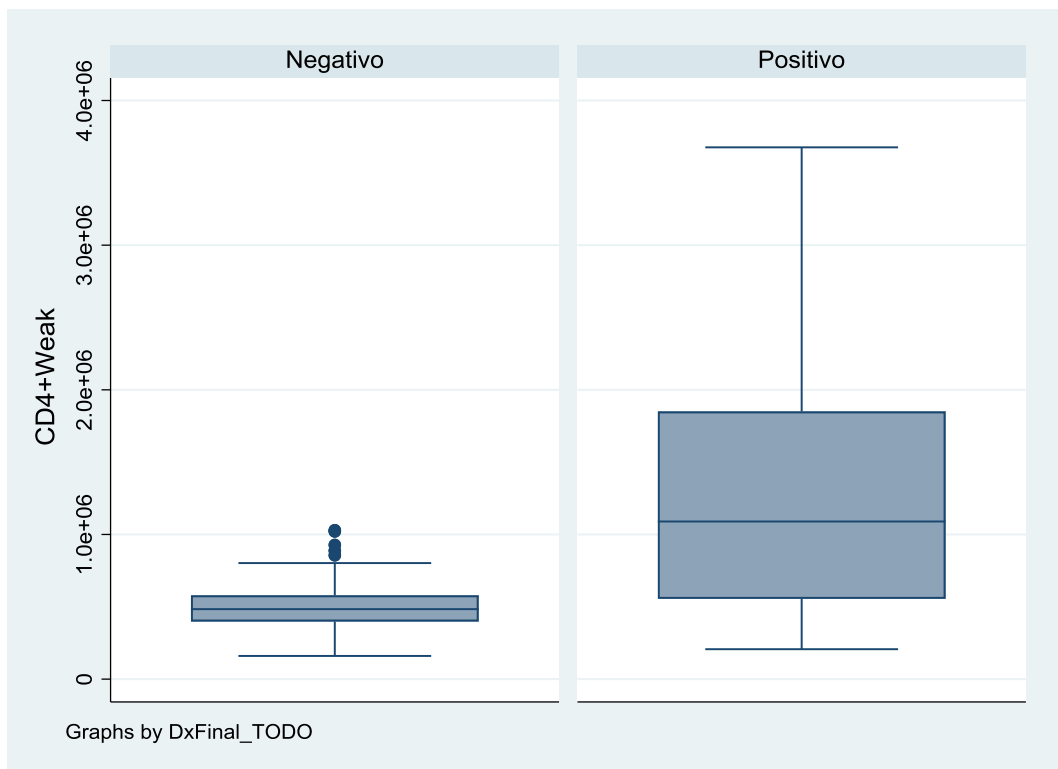


Figura 203: Diagrama de caja de la concentración de CD4+ Débil en función del diagnóstico final.

11.5.44 CD5+ medio

La concentración media de CD5+Medio de la muestra fue de 687709,3 píxeles (DE=798226 píxeles).

CD5+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	54479	45356		
5%	118587	54479		
10%	145029	91997	Obs	135
25%	224045	105832	Sum of Wgt.	135
50%	310137		Mean	687709.3
		Largest	Std. Dev.	798226
75%	861959	3062862		
90%	1868152	3289924	Variance	6.37e+11
95%	2463538	3715387	Skewness	2.206253
99%	3715387	4434549	Kurtosis	8.098091

Figura 204: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+Medio.

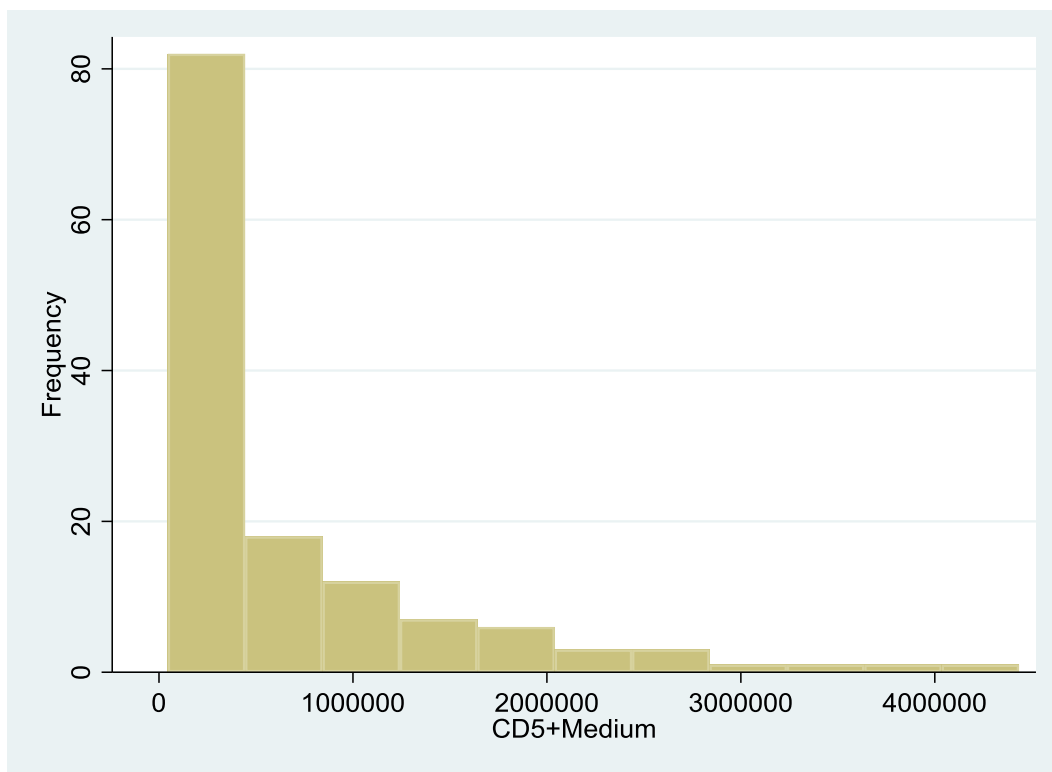


Figura 205: Histograma de la concentración de CD5+Medio.

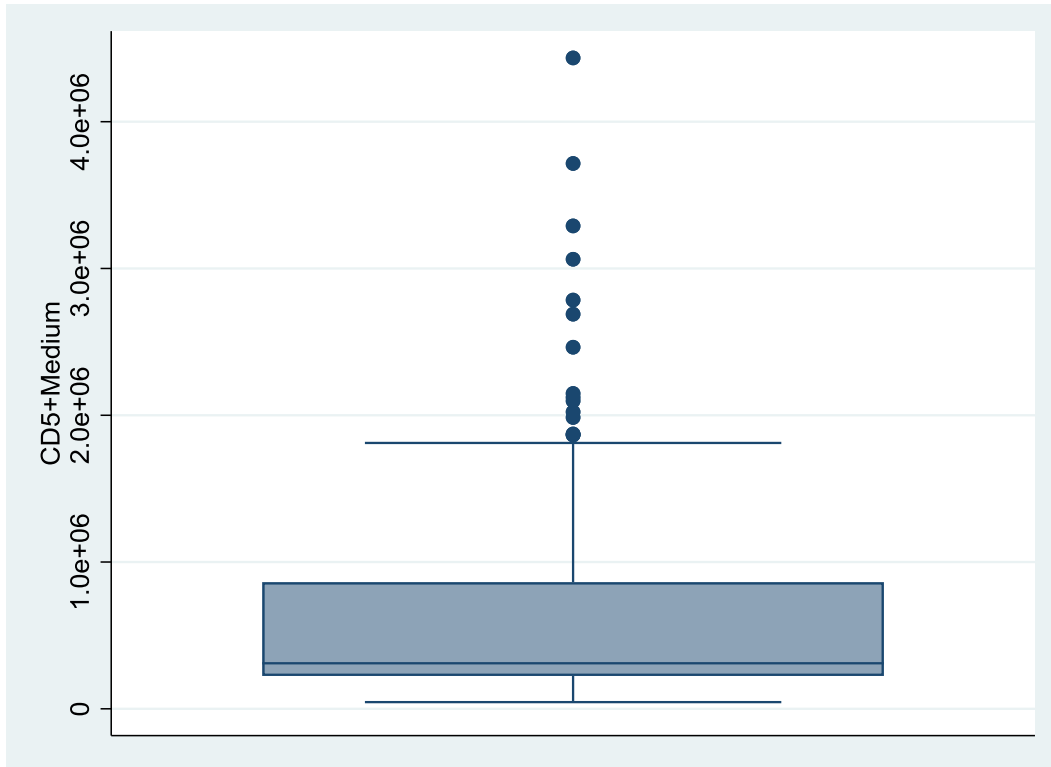


Figura 206: Diagrama de caja de la concentración de CD5+Medio.

La concentración media de CD5+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 239480,7 píxeles (DE=105559,5 píxeles). La concentración media de CD5+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 1129346 píxeles (DE=929779,5 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD5+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	45356	45356		
5%	105832	54479		
10%	118587	91997	Obs	67
25%	162224	105832	Sum of Wgt.	67
50%	226043		Mean	239480.7
		Largest	Std. Dev.	105559.5
75%	284736	476445		
90%	354448	488813	Variance	1.11e+10
95%	476445	535527	Skewness	1.052903
99%	602576	602576	Kurtosis	4.83026

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD5+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	176100	176100		
5%	238194	231742		
10%	259465	235695	Obs	68
25%	402751	238194	Sum of Wgt.	68
50%	854141.5		Mean	1129346
		Largest	Std. Dev.	929779.5
75%	1595022	3062862		
90%	2463538	3289924	Variance	8.64e+11
95%	3062862	3715387	Skewness	1.38708
99%	4434549	4434549	Kurtosis	4.711461

Figura 207: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+Medio en función del diagnóstico final.

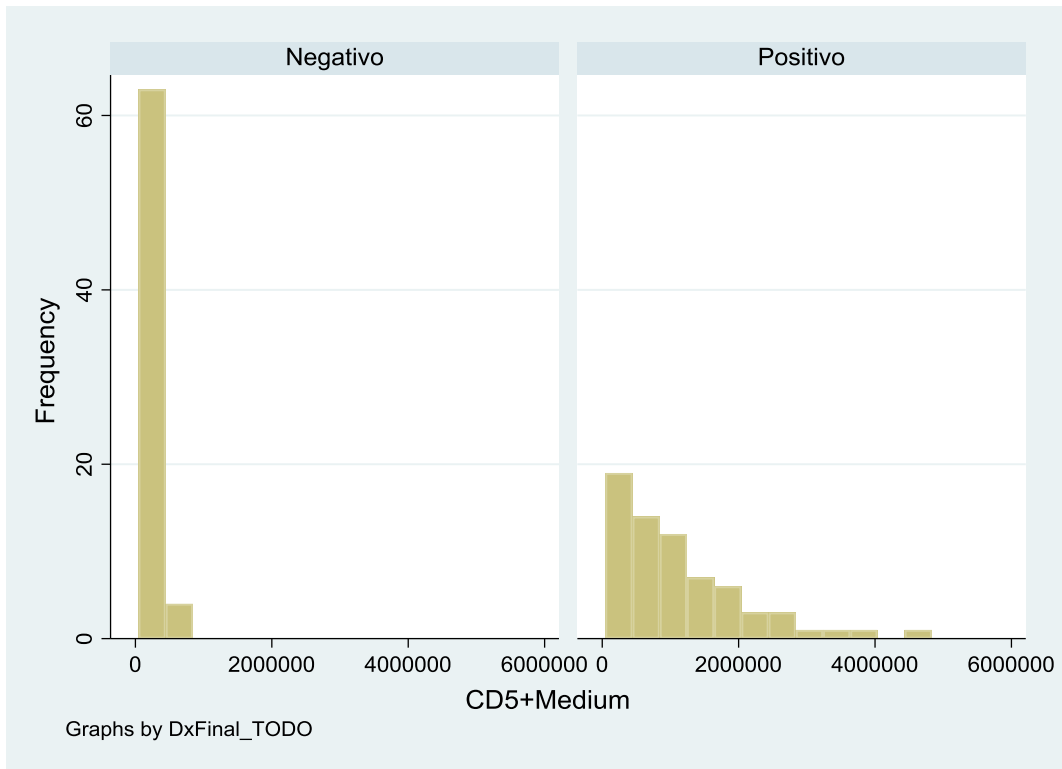


Figura 208: Histograma de la concentración de CD5+Medio en función del diagnóstico final.

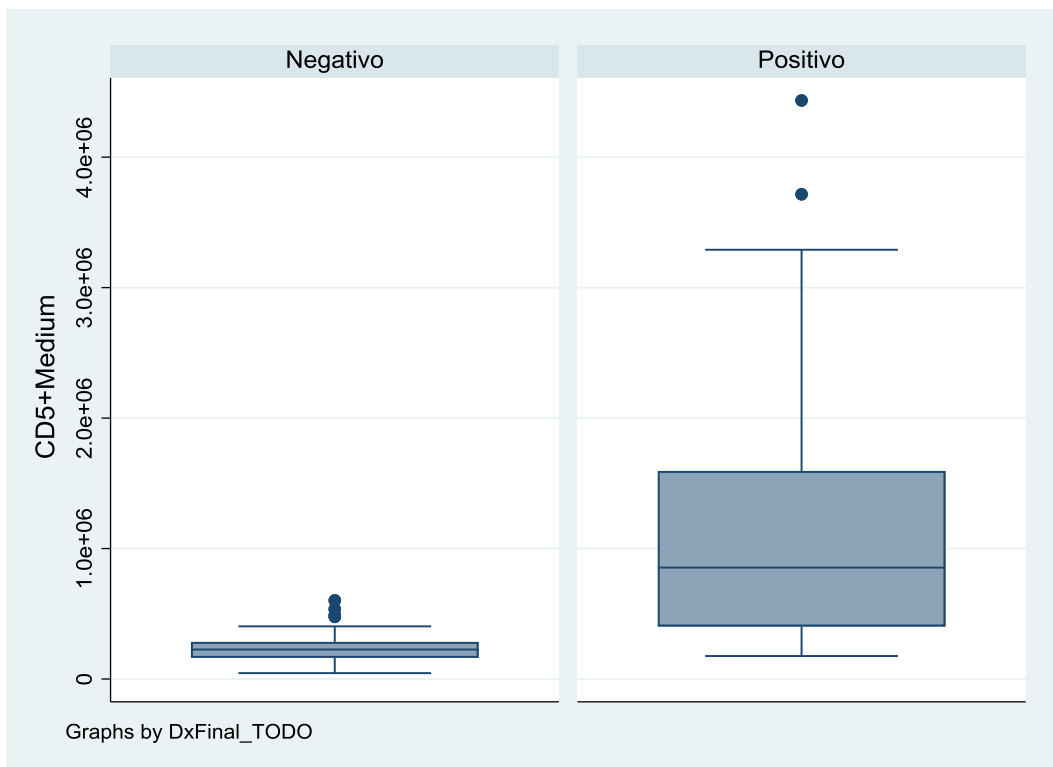


Figura 209: Diagrama de caja de la concentración de CD5+Medio en función del diagnóstico final.

11.5.45 *CD5+ fuerte*

La concentración media de CD5+Fuerte de la muestra fue de 319555,4 píxeles (DE=232438,8 píxeles).

CD5+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	13253	12660		
5%	38820	13253		
10%	94236	14402	Obs	135
25%	165219	31290	Sum of Wgt.	135
50%	254394		Mean	319555.4
		Largest	Std. Dev.	232438.8
75%	395634	903933		
90%	655069	964705	Variance	5.40e+10
95%	850247	1091295	Skewness	1.376979
99%	1091295	1153325	Kurtosis	4.715094

Figura 210: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+Fuerte.

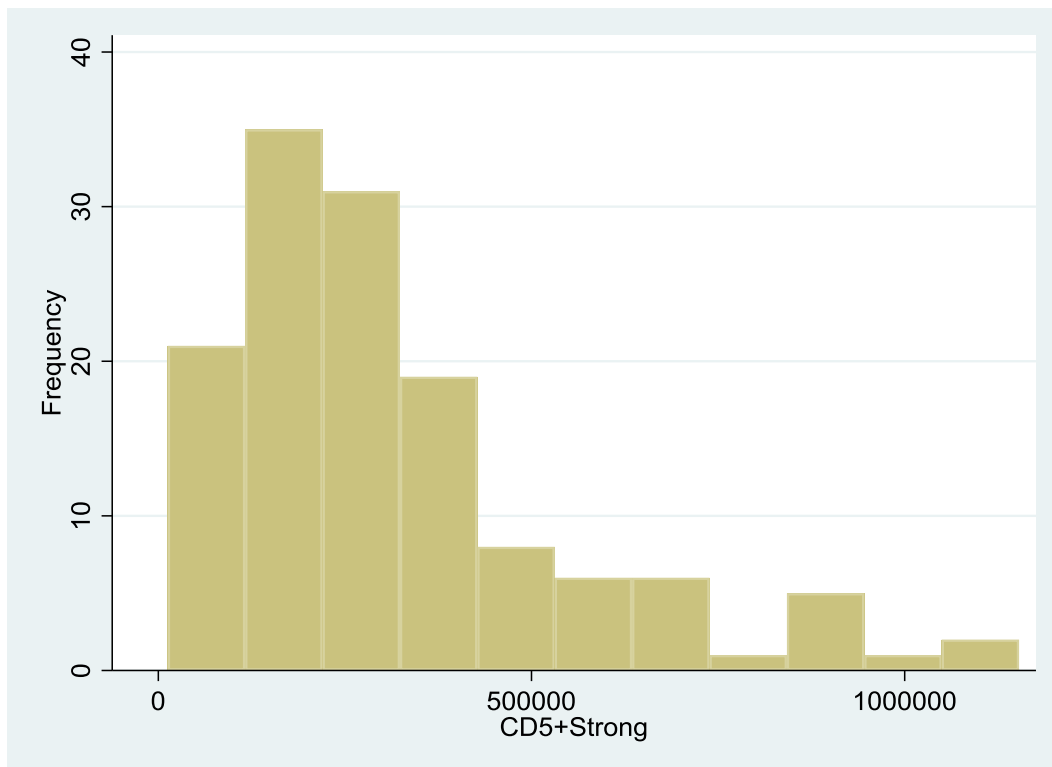


Figura 211: Histograma de la concentración de CD5+Fuerte.

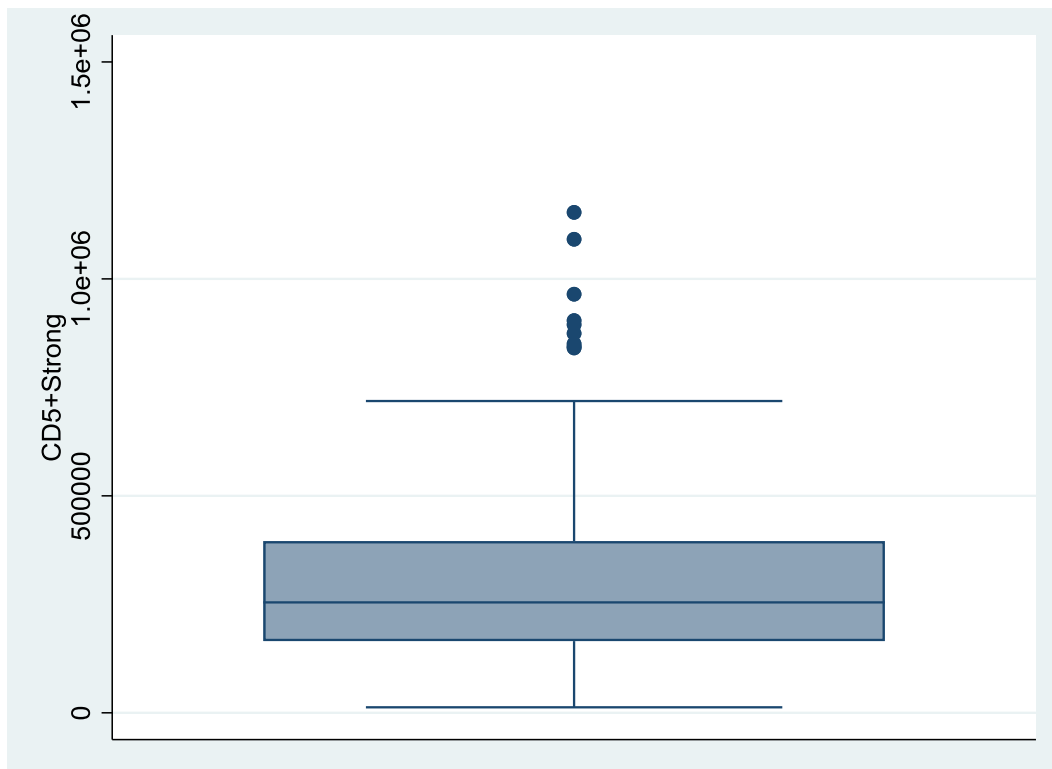


Figura 212: Diagrama de caja de la concentración de CD5+Fuerte.

La concentración media de CD5+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 250230,5 píxeles (DE=153844,8 píxeles). La concentración media de CD5+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 387860,8 píxeles (DE=274225,2 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD5+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	31290	31290		
5%	54028	33194		
10%	94236	38820	Obs	67
25%	160228	54028	Sum of Wgt.	67
50%	219186		Mean	250230.5
		Largest	Std. Dev.	153844.8
75%	314910	515569		
90%	429251	577049	Variance	2.37e+10
95%	515569	650176	Skewness	1.871286
99%	964705	964705	Kurtosis	8.860643

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD5+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	12660	12660		
5%	33441	13253		
10%	94145	14402	Obs	68
25%	172785	33441	Sum of Wgt.	68
50%	322608.5		Mean	387860.8
		Largest	Std. Dev.	274225.2
75%	566413	894483		
90%	844119	903933	Variance	7.52e+10
95%	894483	1091295	Skewness	.842407
99%	1153325	1153325	Kurtosis	3.018724

Figura 213: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+Fuerte en función del diagnóstico final.

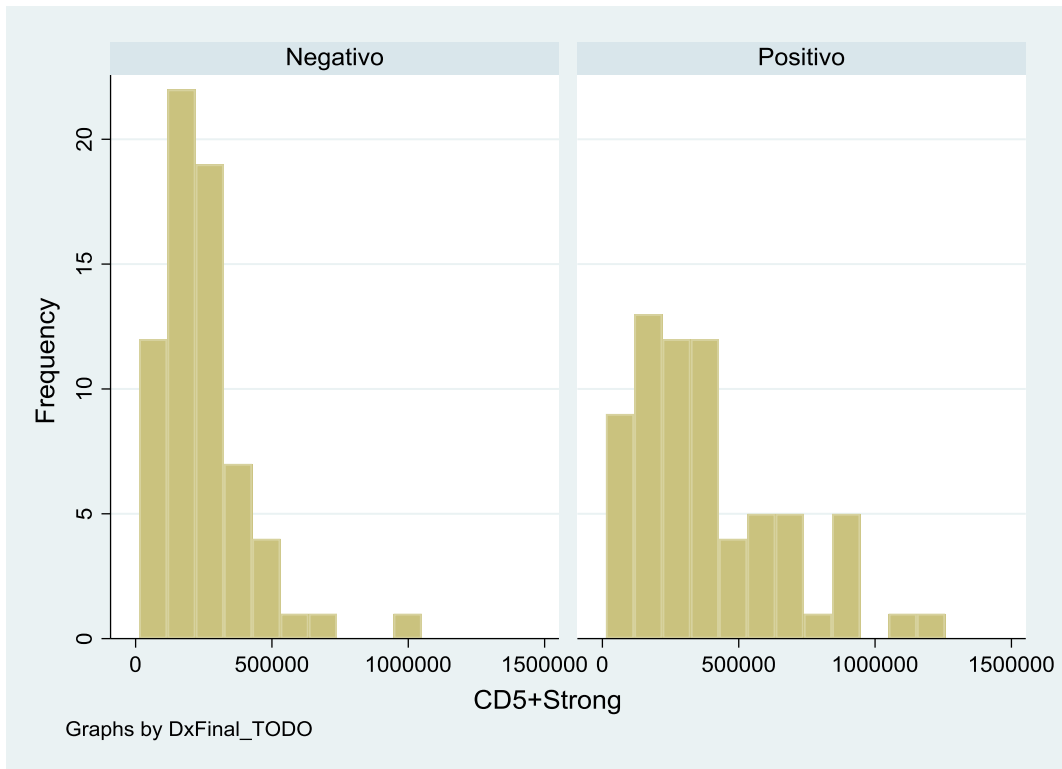


Figura 214: Histograma de la concentración de CD5+Fuerte en función del diagnóstico final.

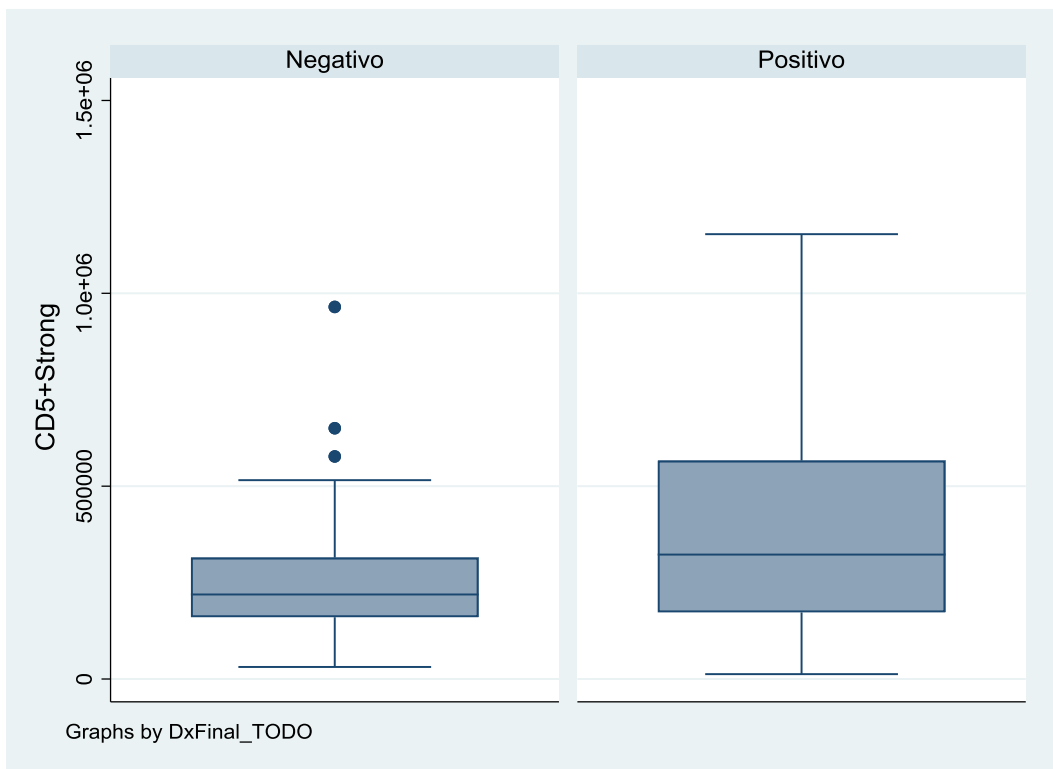


Figura 215: Diagrama de caja de la concentración de CD5+Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.46 CD5+ (medio + fuerte)

La concentración media de CD5+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 1007265 píxeles (DE=973132,7 píxeles).

CD5+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	108507	78550		
5%	219437	108507		
10%	264912	130817	Obs	135
25%	426290	137122	Sum of Wgt.	135
50%	603603		Mean	1007265
		Largest	Std. Dev.	973132.7
75%	1179423	3881363		
90%	2395101	3903654	Variance	9.47e+11
95%	3138234	4806682	Skewness	2.075691
99%	4806682	5308798	Kurtosis	7.423441

Figura 216: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+(Medio+Fuerte).

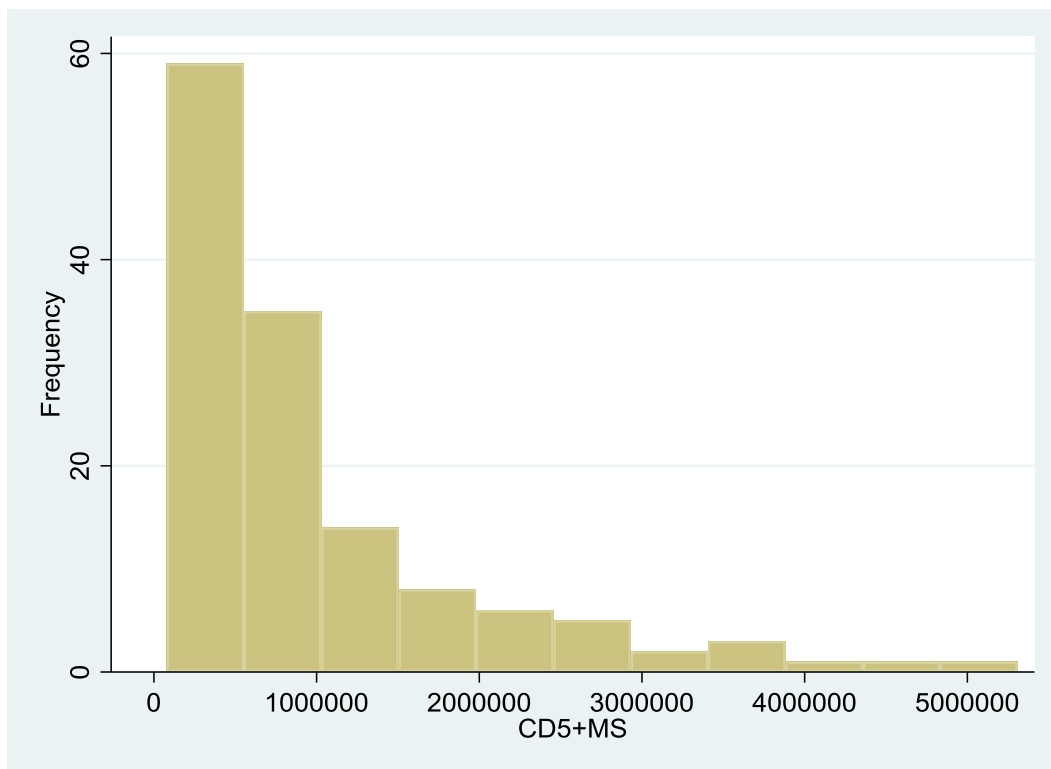


Figura 217: Histograma de la concentración de CD5+(Medio+Fuerte).

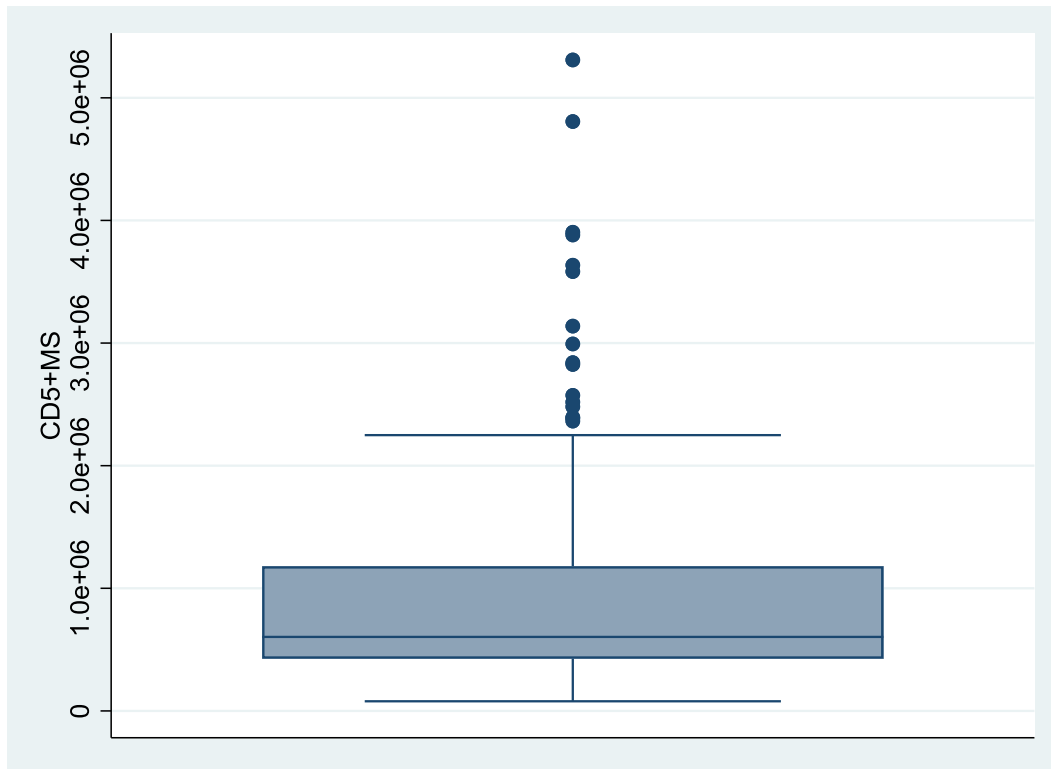


Figura 218: Diagrama de caja de la concentración de CD5+(Medio+Fuerte).

La concentración media de CD5+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 489711,2 píxeles (DE=247784,6 píxeles). La concentración media de CD5+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 1517207 píxeles (DE=1140925 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD5+MS				
Percentiles	Smallest			
1%	78550	78550		
5%	137122	108507		
10%	219437	130817	Obs	67
25%	339666	137122	Sum of Wgt.	67
50%	454973		Mean	489711.2
		Largest	Std. Dev.	247784.6
75%	599787	887186		
90%	749598	1004382	Variance	6.14e+10
95%	887186	1126621	Skewness	1.47367
99%	1567281	1567281	Kurtosis	7.250698

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD5+MS				
Percentiles	Smallest			
1%	251447	251447		
5%	344900	296915		
10%	404048	329317	Obs	68
25%	624369	344900	Sum of Wgt.	68
50%	1150366		Mean	1517207
		Largest	Std. Dev.	1140925
75%	2189960	3881363		
90%	3138234	3903654	Variance	1.30e+12
95%	3881363	4806682	Skewness	1.286217
99%	5308798	5308798	Kurtosis	4.251764

Figura 219: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

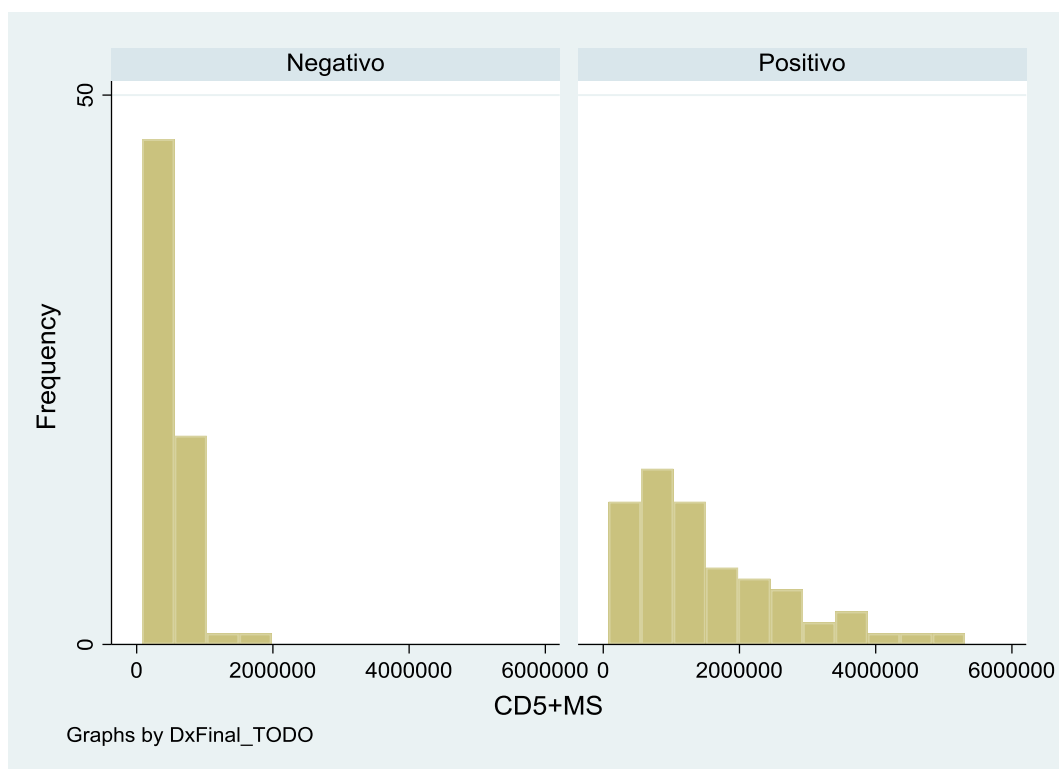


Figura 220: Histograma de la concentración de CD5+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

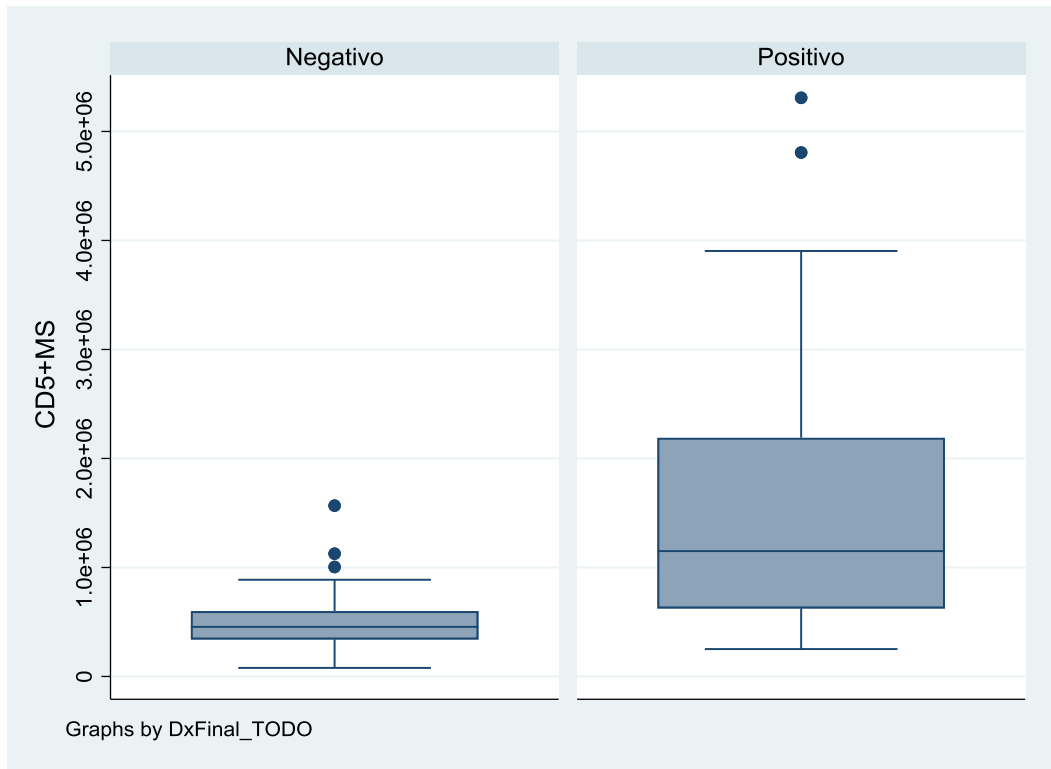


Figura 221: Diagrama de caja de la concentración de CD5+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.47 CD5+ débil

La concentración media de CD5+Débil de la muestra fue de 59979,5 píxeles (DE=482746,6 píxeles).

CD5+Weak				
Percentiles	Smallest			
1%	138150	63453		
5%	185910	138150		
10%	211538	146083	Obs	135
25%	294688	165736	Sum of Wgt.	135
50%	416699		Mean	599795.8
		Largest	Std. Dev.	482746.6
75%	760624	2033044		
90%	1194375	2065025	Variance	2.33e+11
95%	1775663	2284238	Skewness	1.858308
99%	2284238	2554144	Kurtosis	6.288043

Figura 222: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+Débil.

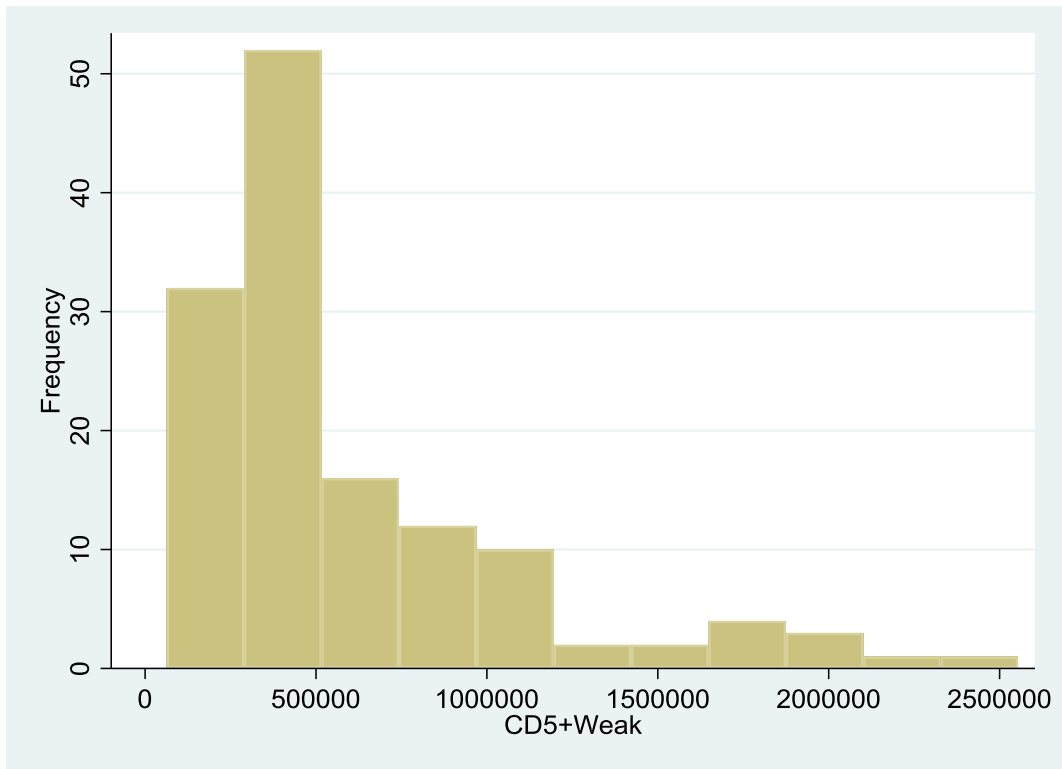


Figura 223: Histograma de la concentración de CD5+Débil.

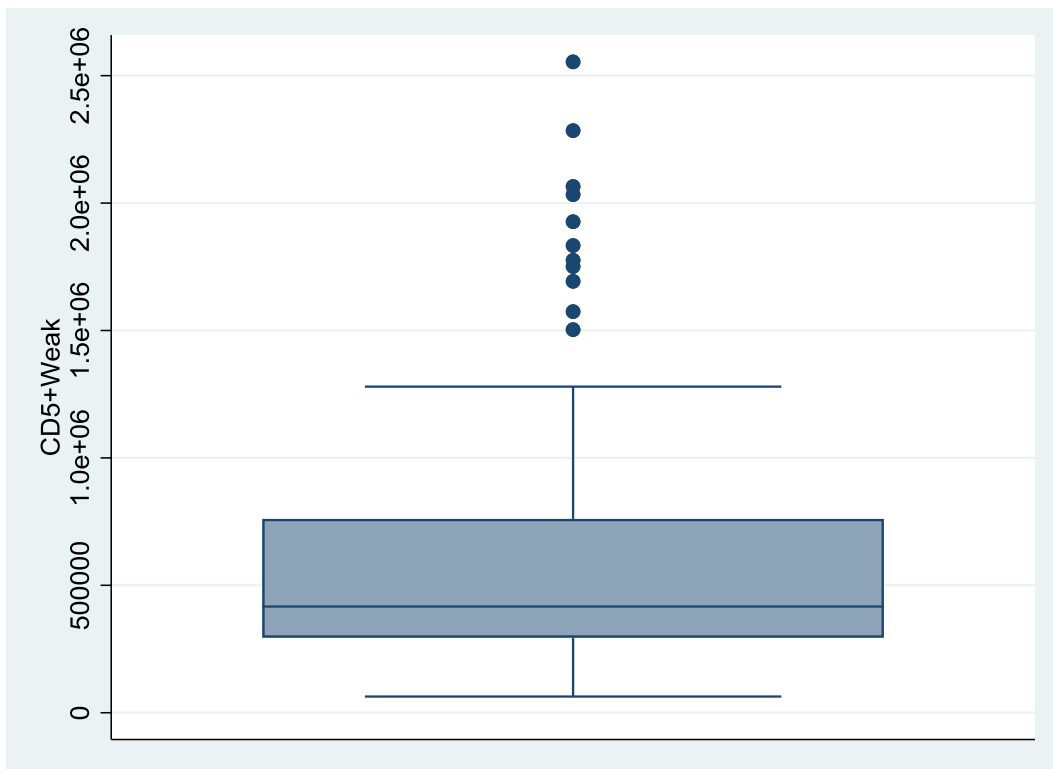


Figura 224: Diagrama de caja de la concentración de CD5+Débil.

La concentración media de CD5+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 332215,8 píxeles (DE=168073,4 píxeles). La concentración media de CD5+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 863440,9 píxeles (DE=544165,7 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD5+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	63453	63453		
5%	165736	138150		
10%	185910	146083	Obs	67
25%	223730	165736	Sum of Wgt.	67
50%	307902		Mean	332215.8
		Largest	Std. Dev.	168073.4
75%	369039	756627		
90%	449628	760624	Variance	2.82e+10
95%	756627	787875	Skewness	2.142796
99%	1093060	1093060	Kurtosis	9.096071

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD5+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	239302	239302		
5%	274104	262772		
10%	328149	263853	Obs	68
25%	433644	274104	Sum of Wgt.	68
50%	699857.5		Mean	863440.9
		Largest	Std. Dev.	544165.7
75%	1064958	2033044		
90%	1775663	2065025	Variance	2.96e+11
95%	2033044	2284238	Skewness	1.221119
99%	2554144	2554144	Kurtosis	3.820703

Figura 225: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+Débil en función del diagnóstico final.

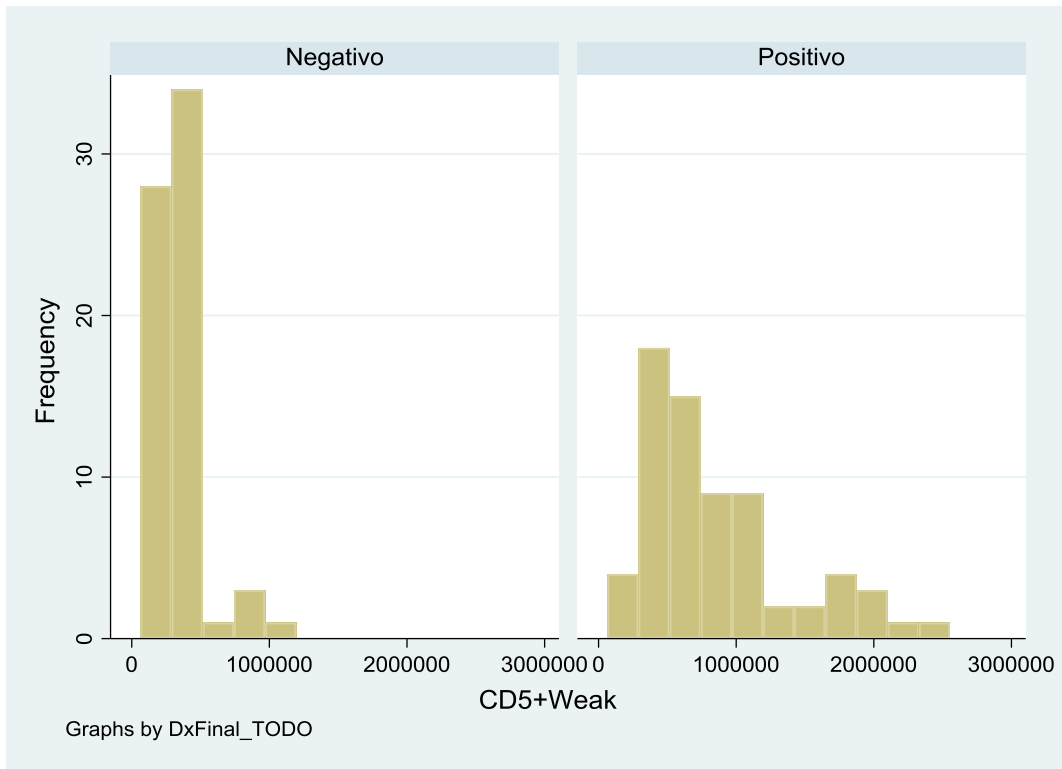


Figura 226: Histograma de la concentración de CD5+Débil en función del diagnóstico final.

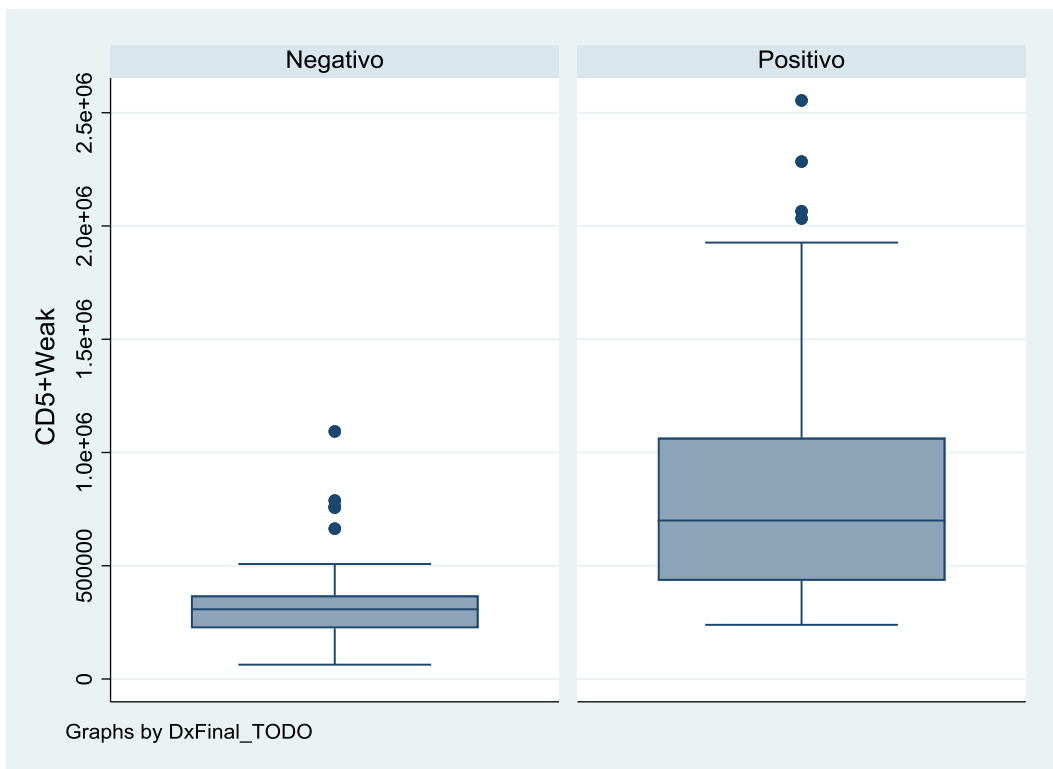


Figura 227: Diagrama de caja de la concentración de CD5+Débil en función del diagnóstico final.

11.5.48 CD7+ medio

La concentración media de CD7+Medio de la muestra fue de 225256,9 píxeles (DE=208091,6 píxeles).

CD7+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	7813	6134		
5%	28806	7813		
10%	56541	7850	Obs	135
25%	99511	11644	Sum of Wgt.	135
50%	161951		Mean	225256.9
		Largest	Std. Dev.	208091.6
75%	273698	869513		
90%	476889	939823	Variance	4.33e+10
95%	673772	1115042	Skewness	2.463755
99%	1115042	1300489	Kurtosis	10.6666

Figura 228: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+Medio.

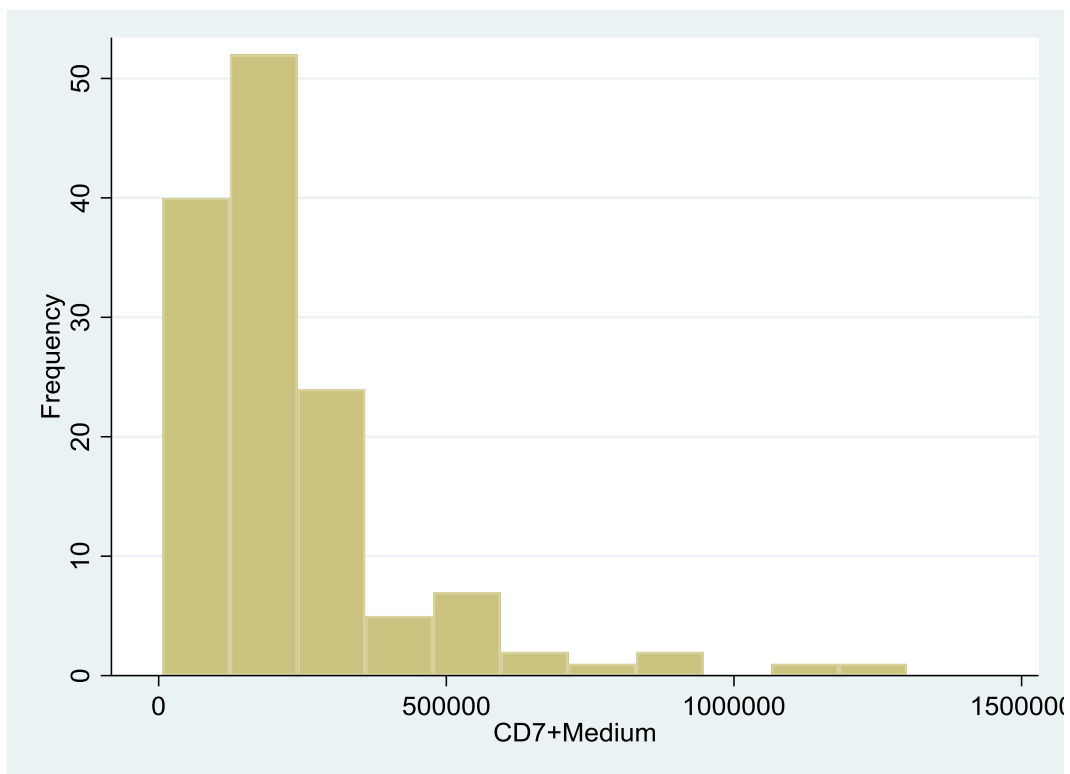


Figura 229: Histograma de la concentración de CD7+Medio.

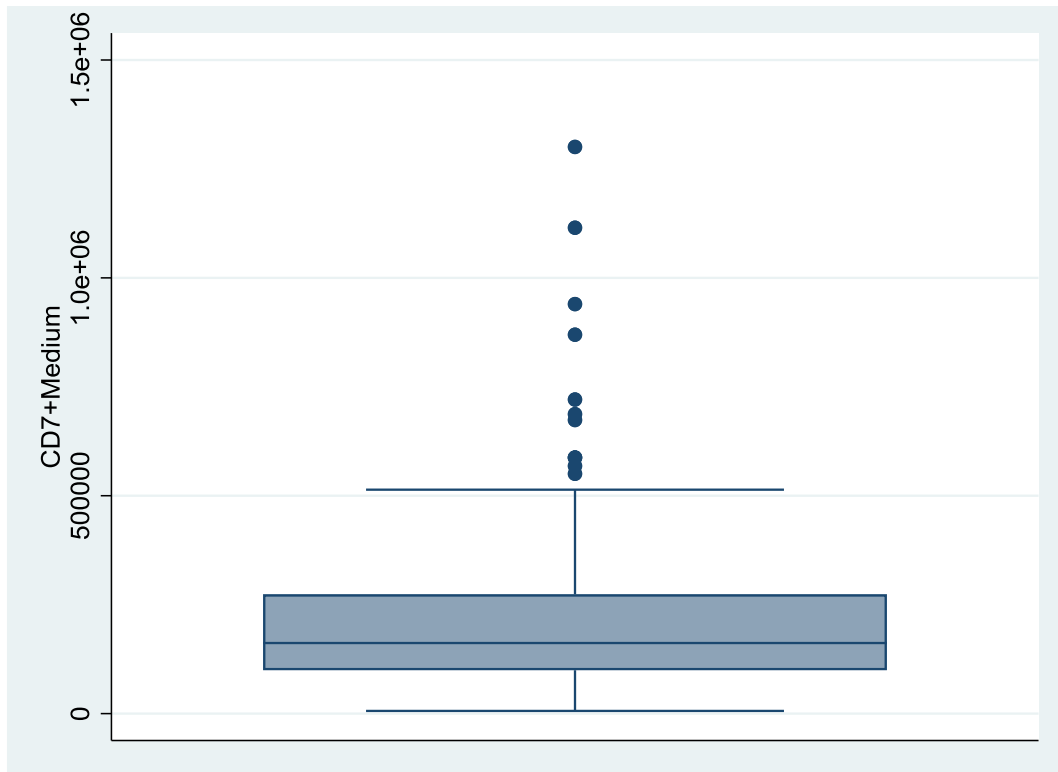


Figura 230: Diagrama de caja de la concentración de CD7+Medio.

La concentración media de CD7+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 173196,2 píxeles (DE=106156,4 píxeles). La concentración media de CD7+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 276552,1 píxeles (DE=264806,5 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD7+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	36158	36158		
5%	56541	49025		
10%	64435	49916	Obs	67
25%	104074	56541	Sum of Wgt.	67
50%	147829		Mean	173196.2
		Largest	Std. Dev.	106156.4
75%	224174	373512		
90%	303478	491355	Variance	1.13e+10
95%	373512	513884	Skewness	1.72213
99%	568273	568273	Kurtosis	6.486034

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD7+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	6134	6134		
5%	11644	7813		
10%	28806	7850	Obs	68
25%	85077.5	11644	Sum of Wgt.	68
50%	208921		Mean	276552.1
		Largest	Std. Dev.	264806.5
75%	330208.5	869513		
90%	673772	939823	Variance	7.01e+10
95%	869513	1115042	Skewness	1.799545
99%	1300489	1300489	Kurtosis	6.443462

Figura 231: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+Medio en función del diagnóstico final.

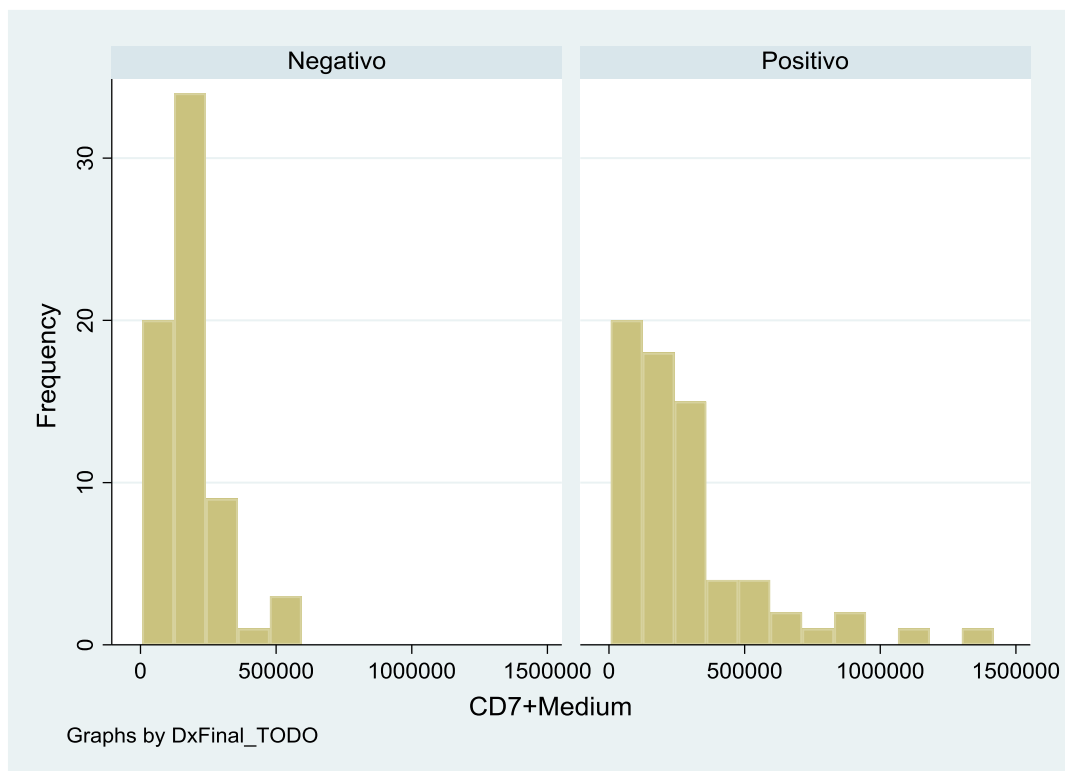


Figura 232: Histograma de la concentración de CD7+Medio en función del diagnóstico final.

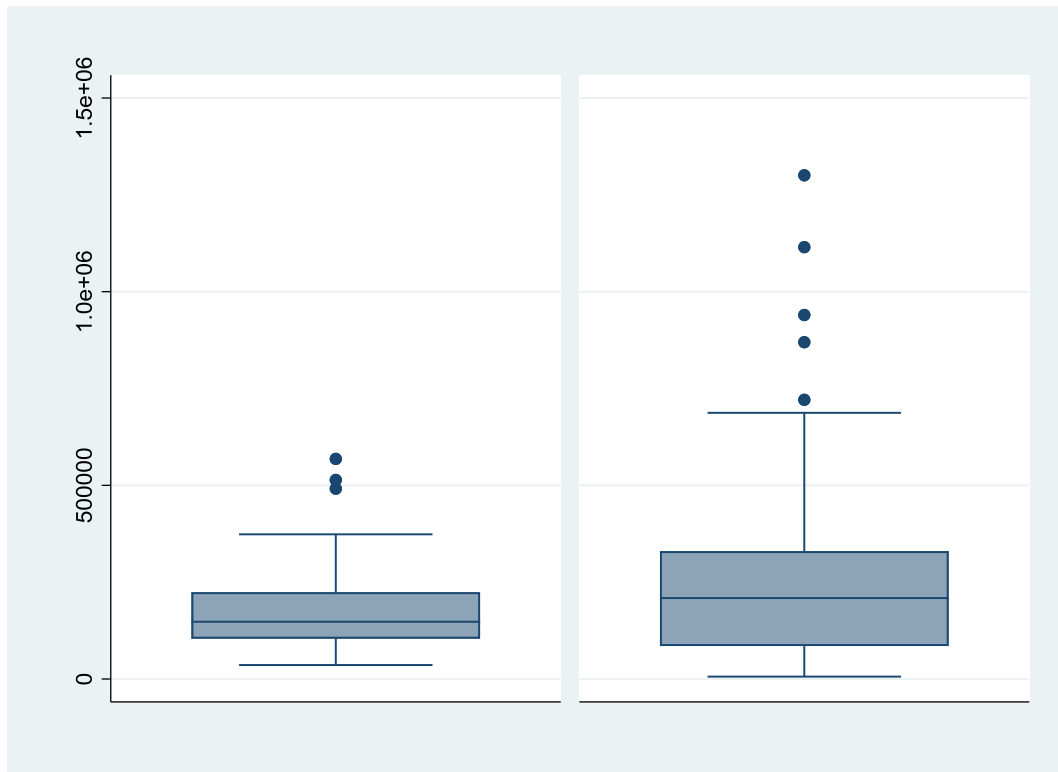


Figura 233: Diagrama de caja de la concentración de CD7+Medio en función del diagnóstico final.

11.5.49 CD7+ fuerte

La concentración media de CD7+Fuerte de la muestra fue de 55398,2 píxeles (DE=60307,8 píxeles).

CD7+Strong					
Percentiles		Smallest			
1%	572	280			
5%	1338	572			
10%	4039	617	Obs		135
25%	10187	972	Sum of Wgt.		135
50%	38003		Mean		55398.15
		Largest	Std. Dev.		60307.79
75%	74593	228565			
90%	139879	269750	Variance		3.64e+09
95%	168567	275664	Skewness		1.899517
99%	275664	323300	Kurtosis		7.099617

Figura 234: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+Fuerte.

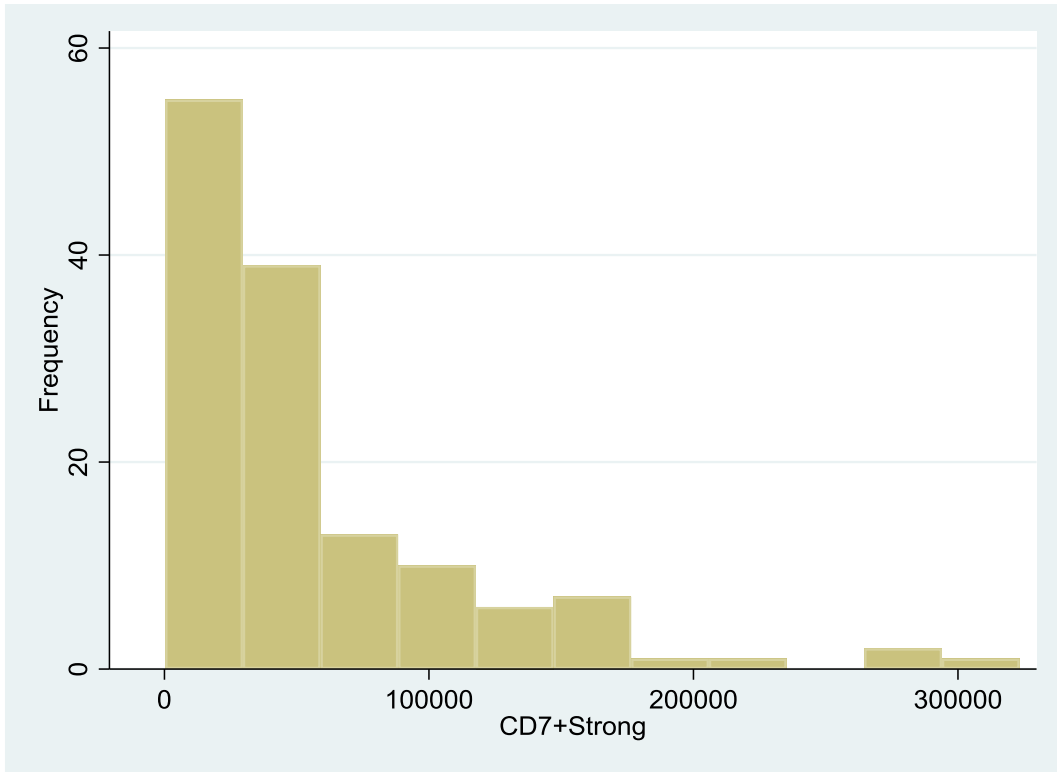


Figura 235: Histograma de la concentración de CD7+Fuerte.

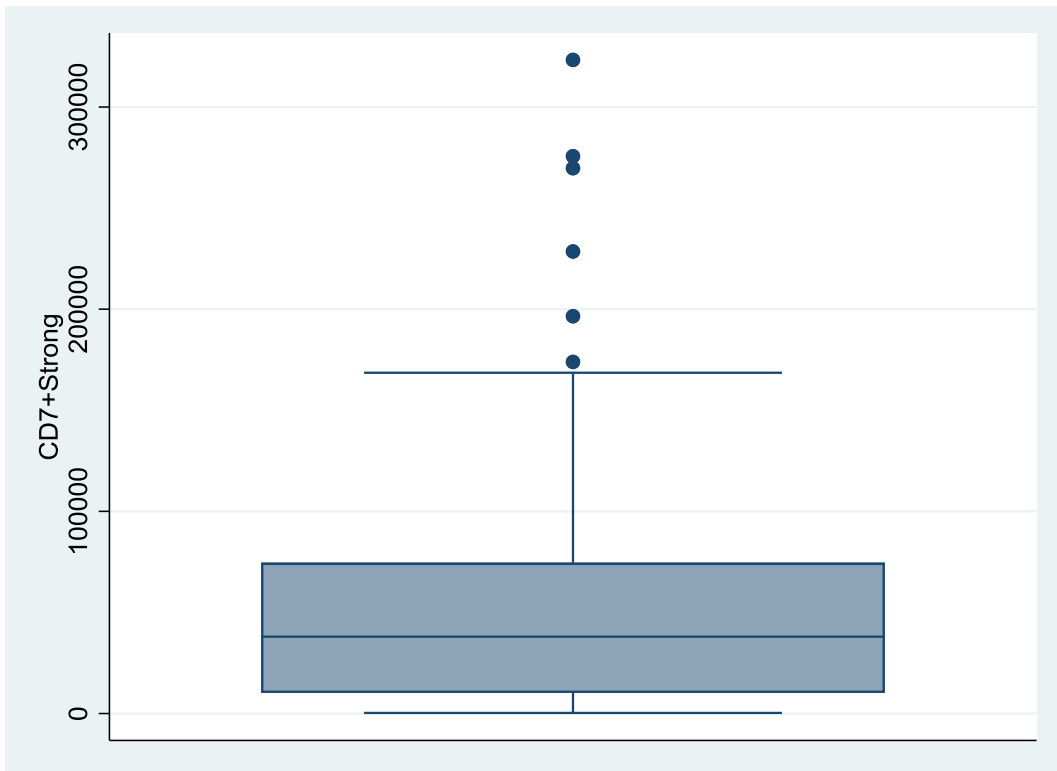


Figura 236: Diagrama de caja de la concentración de CD7+Fuerte.

La concentración media de CD7+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 65039,5 píxeles (DE=59115,9 píxeles). La concentración media de CD7+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 45898,6 píxeles (DE=6030,2 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD7+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	3057	3057		
5%	9337	4039		
10%	14862	5008	Obs	67
25%	28968	9337	Sum of Wgt.	67
50%	42749		Mean	65039.52
		Largest	Std. Dev.	59115.92
75%	84341	168567		
90%	160549	173918	Variance	3.49e+09
95%	168567	228565	Skewness	1.93204
99%	323300	323300	Kurtosis	7.497213

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD7+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	280	280		
5%	972	572		
10%	1338	617	Obs	68
25%	5352	972	Sum of Wgt.	68
50%	16218.5		Mean	45898.56
		Largest	Std. Dev.	60390.24
75%	59554.5	159601		
90%	115421	196526	Variance	3.65e+09
95%	159601	269750	Skewness	2.032267
99%	275664	275664	Kurtosis	7.287896

Figura 237: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+Fuerte en función del diagnóstico final.

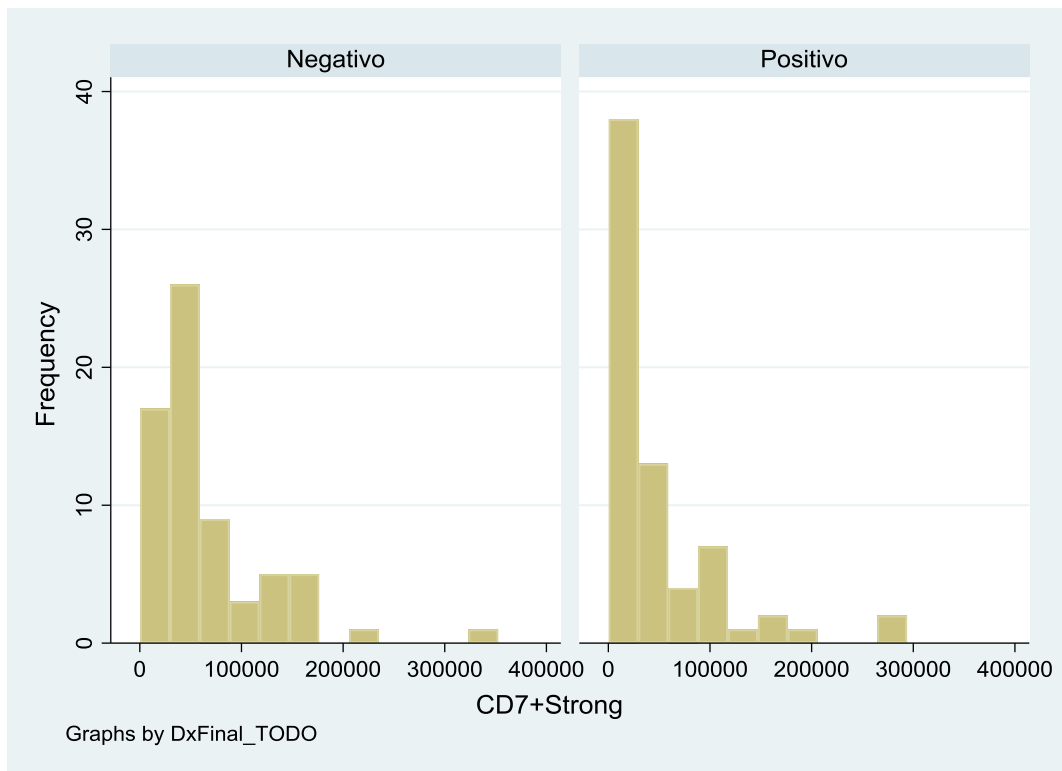


Figura 238: Histograma de la concentración de CD7+Fuerte en función del diagnóstico final.

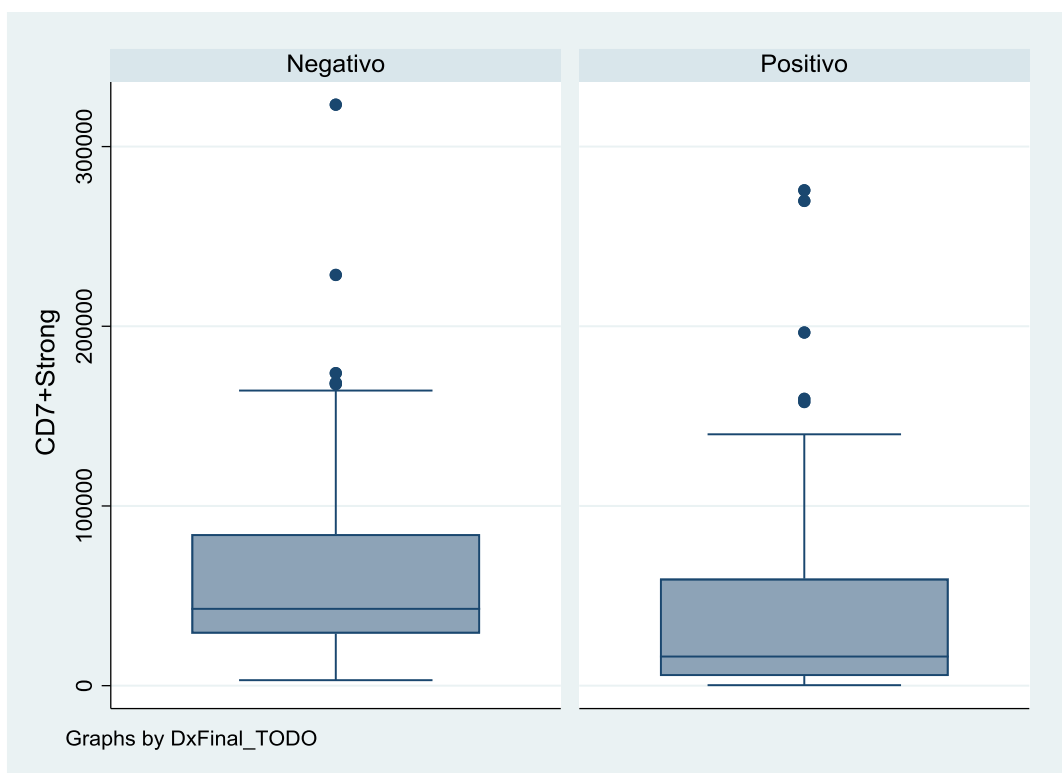


Figura 239: Diagrama de caja de la concentración de CD7+Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.50 CD7+ (medio + fuerte)

La concentración media de CD7+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 280655,1 píxeles (DE=241077,5 píxeles).

CD7+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	9066	8130		
5%	30410	9066		
10%	61887	9151	Obs	135
25%	128646	12216	Sum of Wgt.	135
50%	209272		Mean	280655.1
		Largest	Std. Dev.	241077.5
75%	350583	1040036		
90%	554377	1139263	Variance	5.81e+10
95%	725633	1230463	Skewness	2.025826
99%	1230463	1394877	Kurtosis	8.234072

Figura 240: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+(Medio+Fuerte).

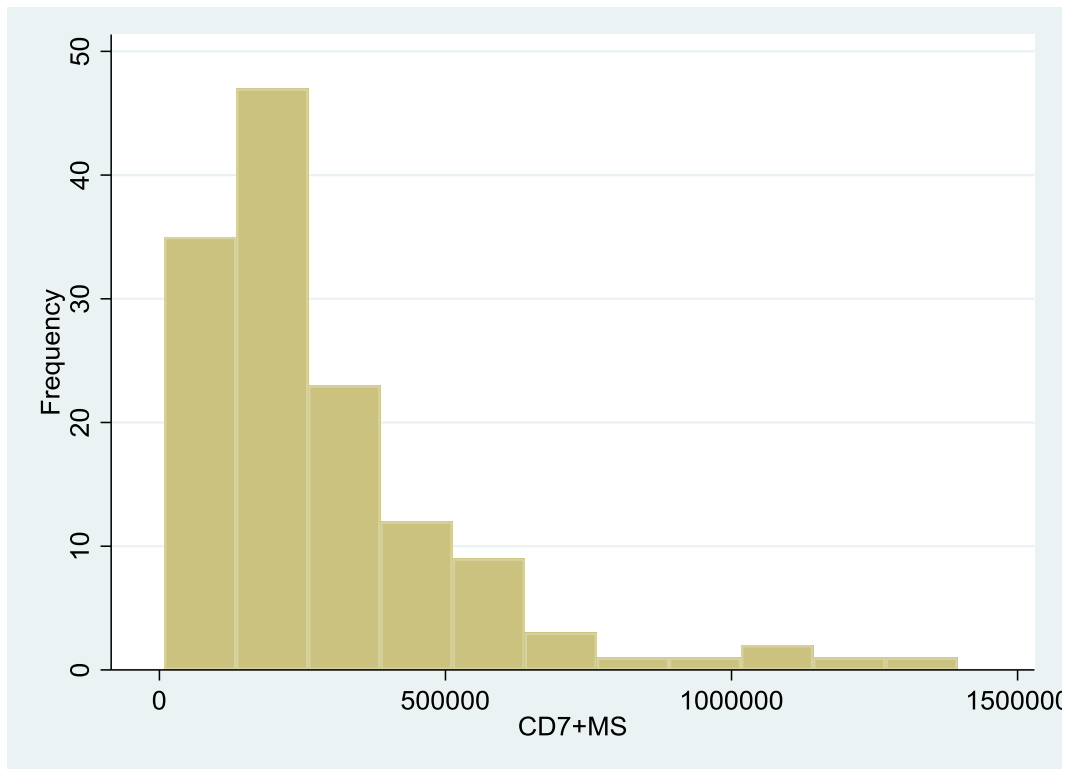


Figura 241: Histograma de la concentración de CD7+(Medio+Fuerte).

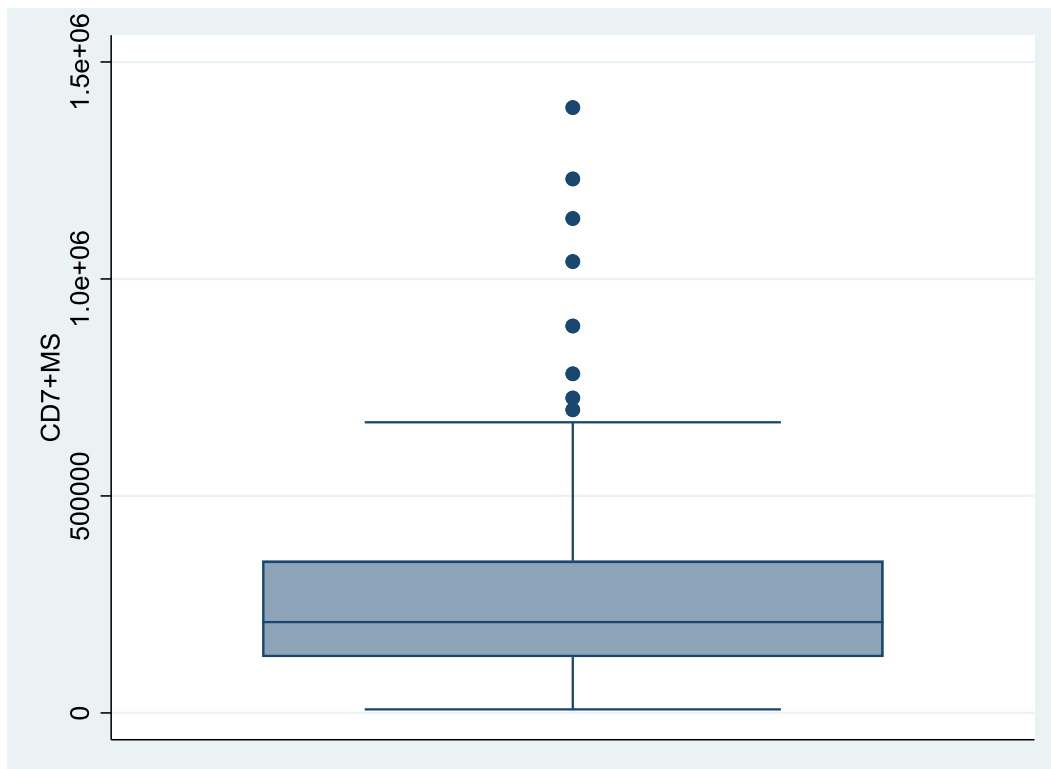


Figura 242: Diagrama de caja de la concentración de CD7+(Medio+Fuerte).

La concentración media de CD7+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 238235,7 píxeles (DE=151753,4 píxeles). La concentración media de CD7+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 322450,6 píxeles (DE=299965 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD7+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	51020	51020		
5%	67883	58963		
10%	74929	60580	Obs	67
25%	144347	67883	Sum of Wgt.	67
50%	191131		Mean	238235.7
		Largest	Std. Dev.	151753.4
75%	312759	514858		
90%	416086	554377	Variance	2.30e+10
95%	514858	620543	Skewness	1.697843
99%	891573	891573	Kurtosis	7.046759

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD7+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	8130	8130		
5%	12216	9066		
10%	30410	9151	Obs	68
25%	88069	12216	Sum of Wgt.	68
50%	244374.5		Mean	322450.6
		Largest	Std. Dev.	299965
75%	442861.5	1040036		
90%	698466	1139263	Variance	9.00e+10
95%	1040036	1230463	Skewness	1.581217
99%	1394877	1394877	Kurtosis	5.552647

Figura 243: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

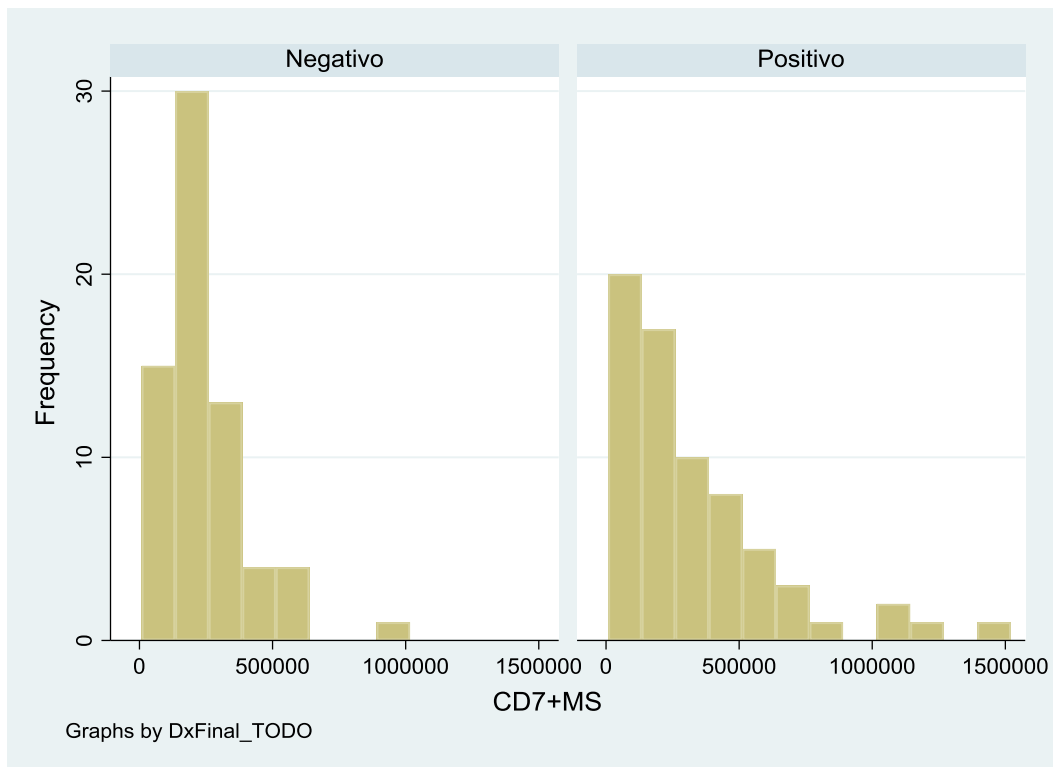


Figura 244: Histograma de la concentración de CD7+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

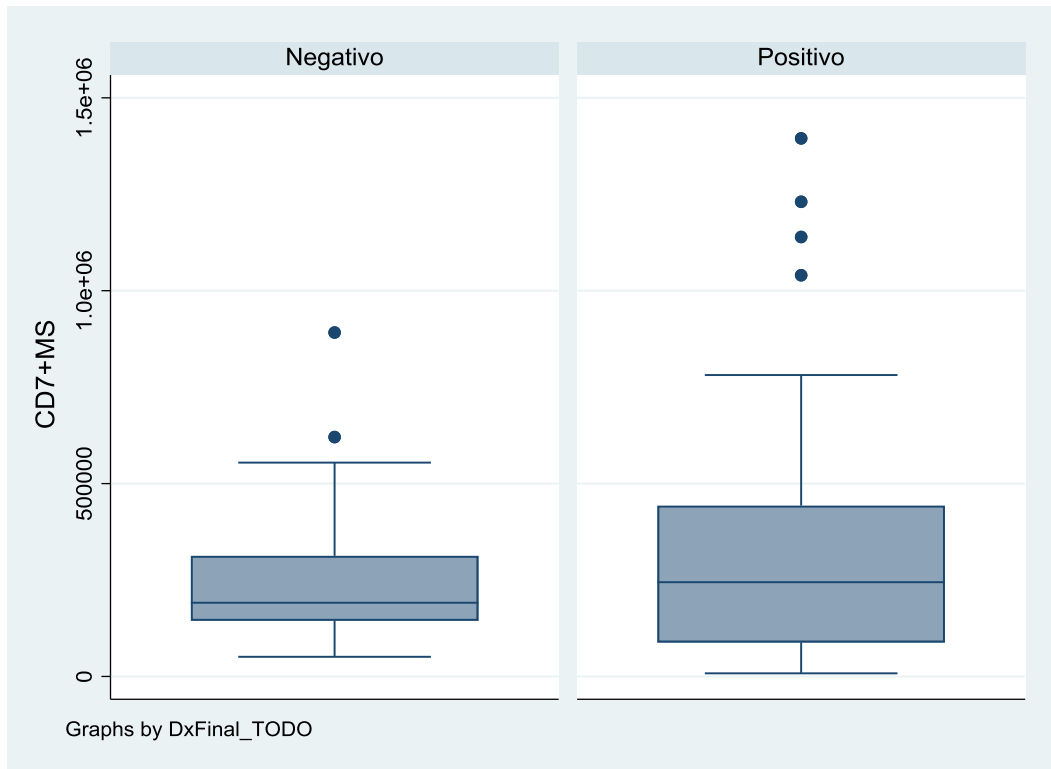


Figura 245: Diagrama de caja de la concentración de CD7+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.51 CD7+ débil

La concentración media de CD7+Débil de la muestra fue de 393212,1 píxeles (DE=380001,2 píxeles).

CD7+Weak				
Percentiles		Smallest		
1%	37073	22284		
5%	82222	37073		
10%	118445	48952	Obs	135
25%	195213	49876	Sum of Wgt.	135
50%	287978		Mean	393212.1
		Largest	Std. Dev.	380001.2
75%	449778	1251105		
90%	805524	1262786	Variance	1.44e+11
95%	941654	1567928	Skewness	4.615477
99%	1567928	3504191	Kurtosis	35.22021

Figura 246: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+Débil.

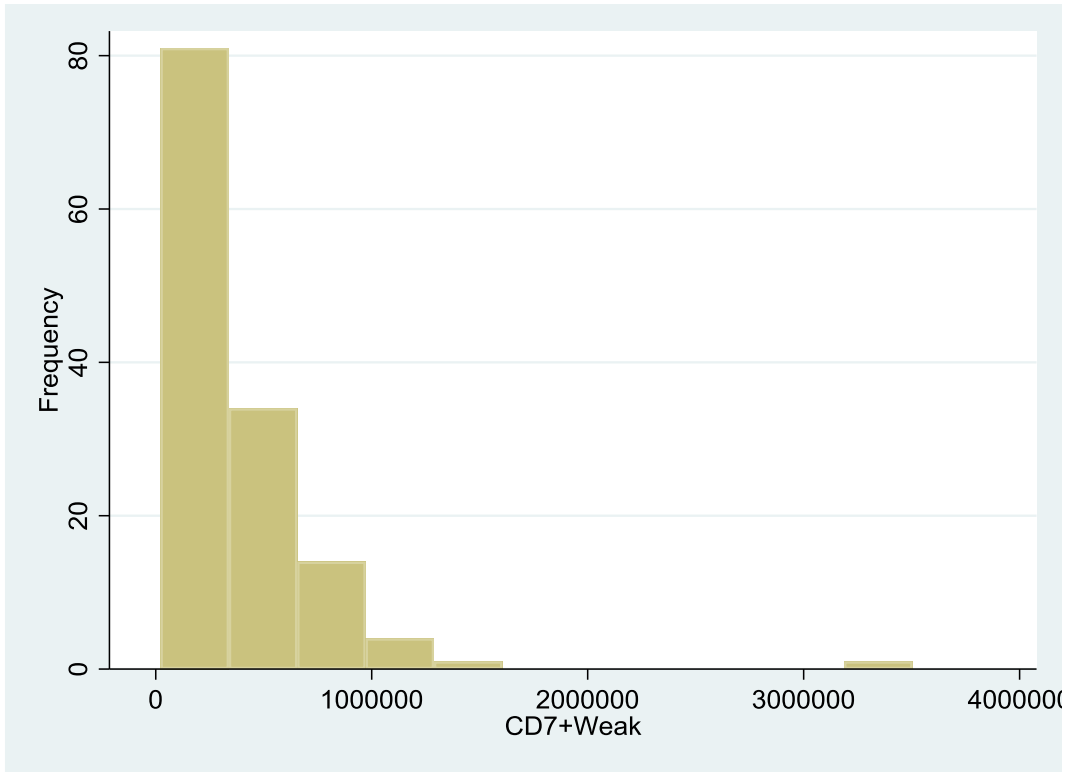


Figura 247: Histograma de la concentración de CD7+Débil.

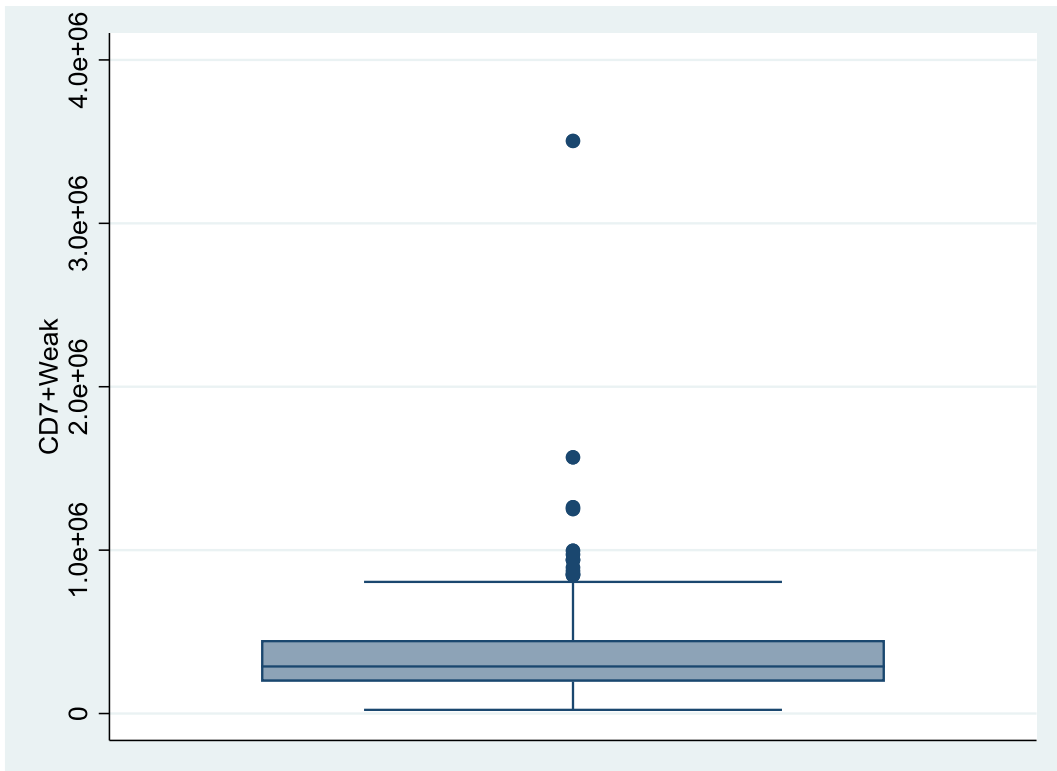


Figura 248: Diagrama de caja de la concentración de CD7+Débil.

La concentración media de CD7+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 359305,8 píxeles (DE=243741,6 píxeles). La concentración media de CD7+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 426619,8 píxeles (DE=477489,5 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD7+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	82222	82222		
5%	145694	100074		
10%	158330	112800	Obs	67
25%	197236	145694	Sum of Wgt.	67
50%	275846		Mean	359305.8
		Largest	Std. Dev.	243741.6
75%	411523	872585		
90%	805524	893629	Variance	5.94e+10
95%	872585	938466	Skewness	1.613105
99%	1262786	1262786	Kurtosis	5.111545

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD7+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	22284	22284		
5%	49876	37073		
10%	88976	48952	Obs	68
25%	170904	49876	Sum of Wgt.	68
50%	330607.5		Mean	426619.8
		Largest	Std. Dev.	477489.5
75%	461938	996571		
90%	850756	1251105	Variance	2.28e+11
95%	996571	1567928	Skewness	4.302256
99%	3504191	3504191	Kurtosis	26.93297

Figura 249: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+Débil en función del diagnóstico final.

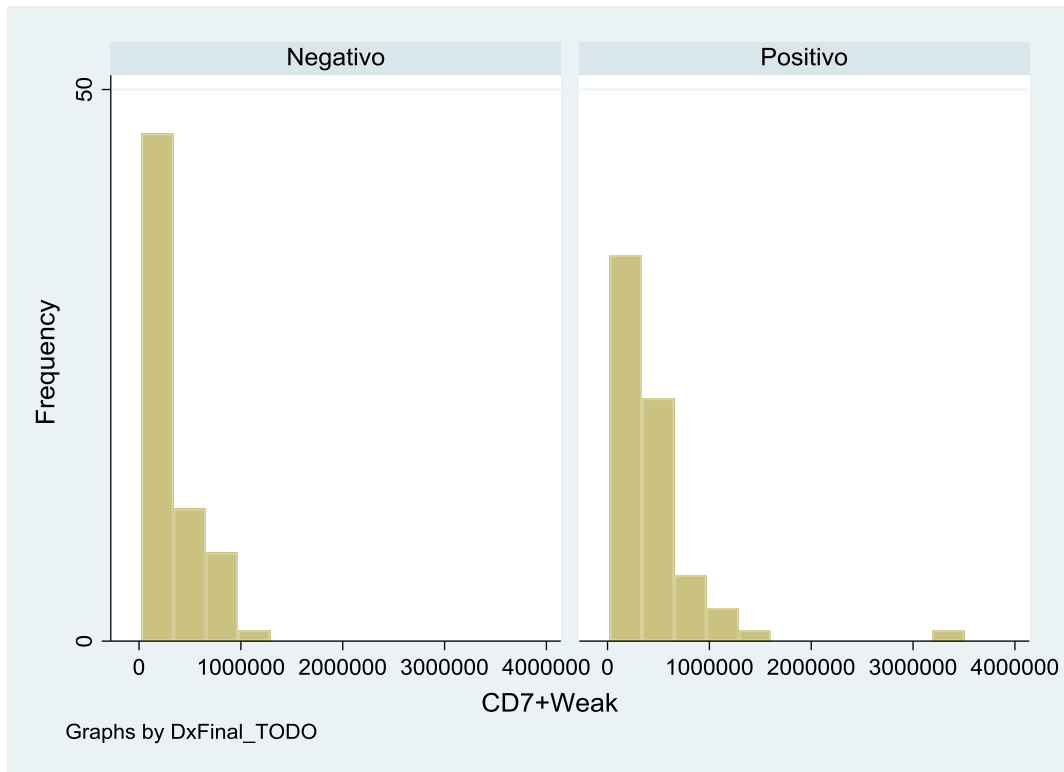


Figura 250: Histograma de la concentración de CD7+Débil en función del diagnóstico final.

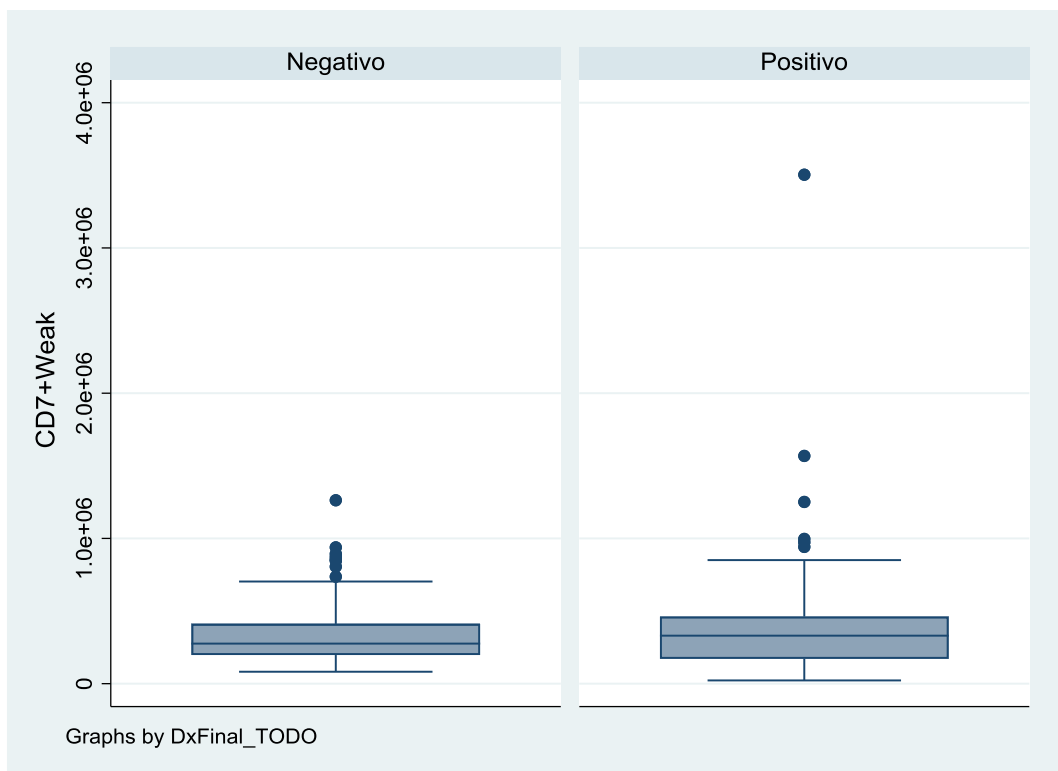


Figura 251: Diagrama de caja de la concentración de CD7+Débil en función del diagnóstico final.

11.5.52 *CD8+ medio*

La concentración media de CD8+Medio de la muestra fue de 249878,2 píxeles (DE=306675,3 píxeles).

CD8+Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	22452	13754		
5%	34796	22452		
10%	48194	24716	Obs	135
25%	83215	29968	Sum of Wgt.	135
50%	135381		Mean	249878.2
		Largest	Std. Dev.	306675.3
75%	285330	1004230		
90%	631366	1321652	Variance	9.40e+10
95%	874986	1716777	Skewness	3.000563
99%	1716777	1974106	Kurtosis	13.86587

Figura 252: Estadística descriptiva de la concentración de CD8+Medio.

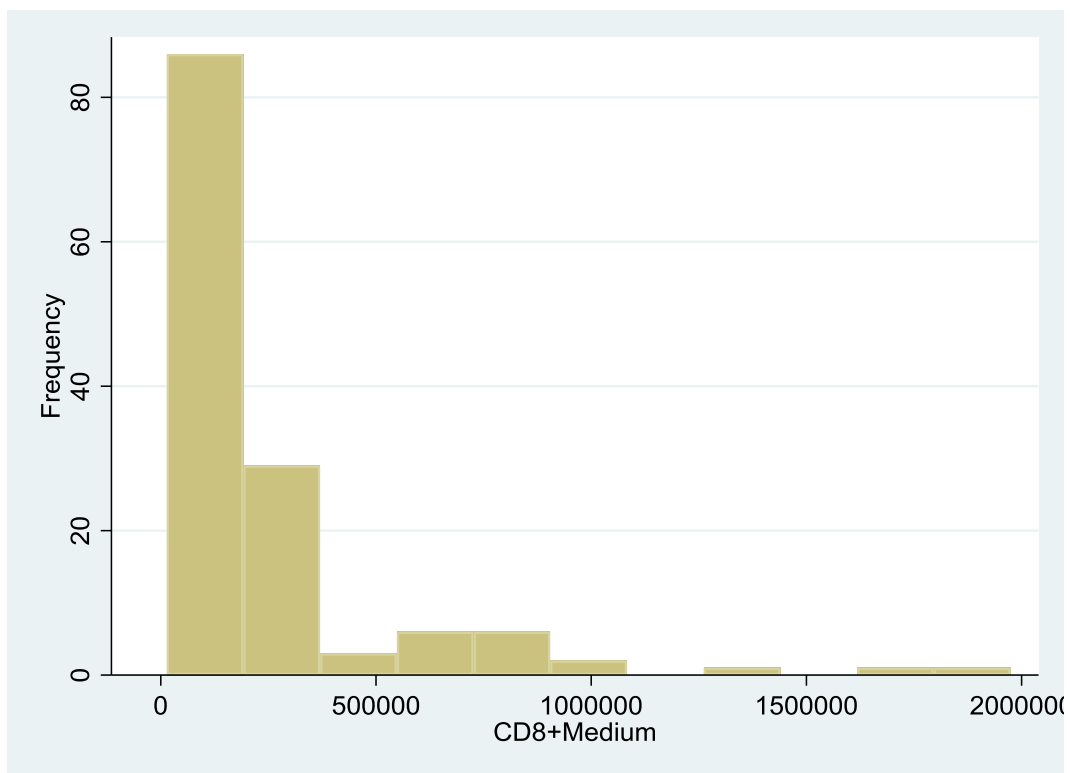


Figura 253: Histograma de la concentración de CD8+Medio.

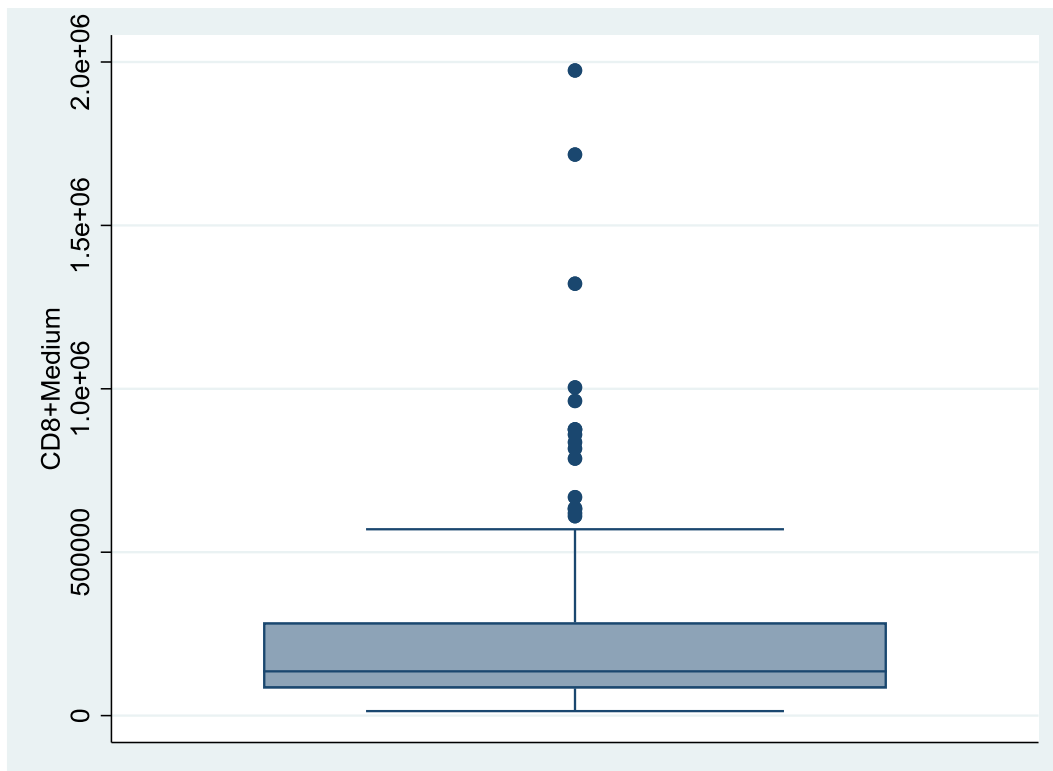


Figura 254: Diagrama de caja de la concentración de CD8+Medio.

La concentración media de CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 146452,9 píxeles (DE=96306,0 píxeles). La concentración media de CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 351782,6 píxeles (DE=397148,3 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD8+Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	22452	22452		
5%	38319	34655		
10%	47453	34796	Obs	67
25%	79426	38319	Sum of Wgt.	67
50%	115769		Mean	146452.9
		Largest	Std. Dev.	96305.98
75%	202681	344285		
90%	304966	350459	Variance	9.27e+09
95%	344285	358637	Skewness	.9963661
99%	398131	398131	Kurtosis	2.923951

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD8+Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	13754	13754		
5%	34493	24716		
10%	55642	29968	Obs	68
25%	101347.5	34493	Sum of Wgt.	68
50%	175220.5		Mean	351782.6
		Largest	Std. Dev.	397148.3
75%	553326	1004230		
90%	874986	1321652	Variance	1.58e+11
95%	1004230	1716777	Skewness	2.03003
99%	1974106	1974106	Kurtosis	7.404854

Figura 255: Estadística descriptiva de la concentración de CD8+Medio en función del diagnóstico final.

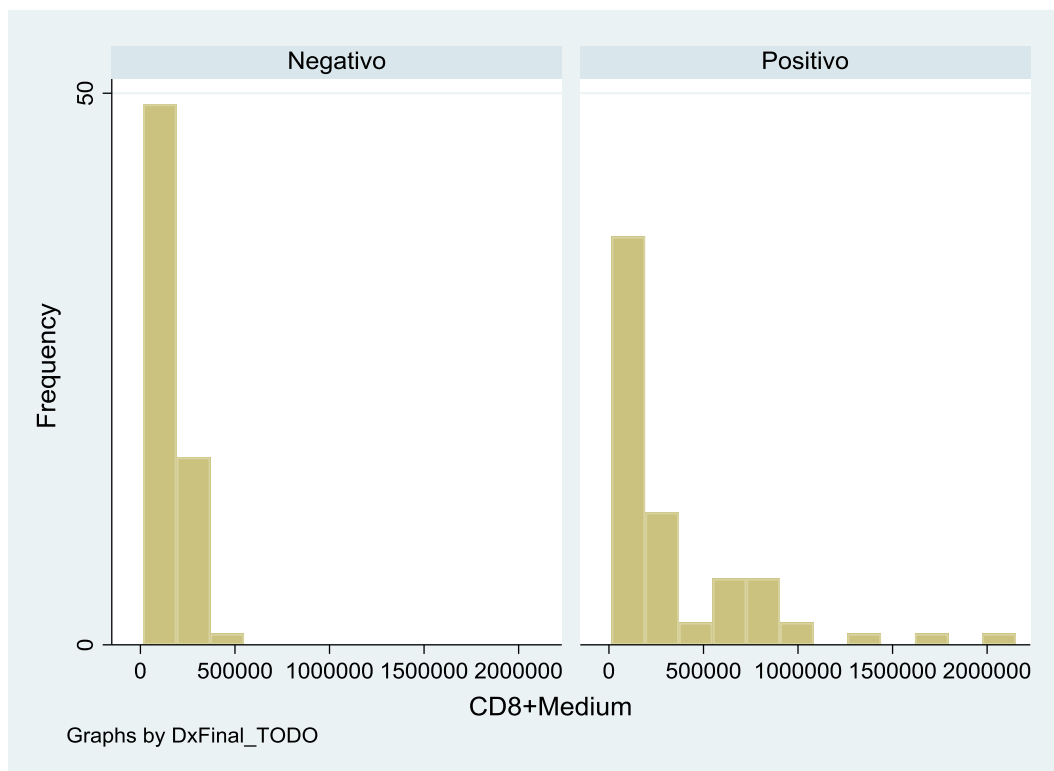


Figura 256: Histograma de la concentración de CD8+Medio en función del diagnóstico final.

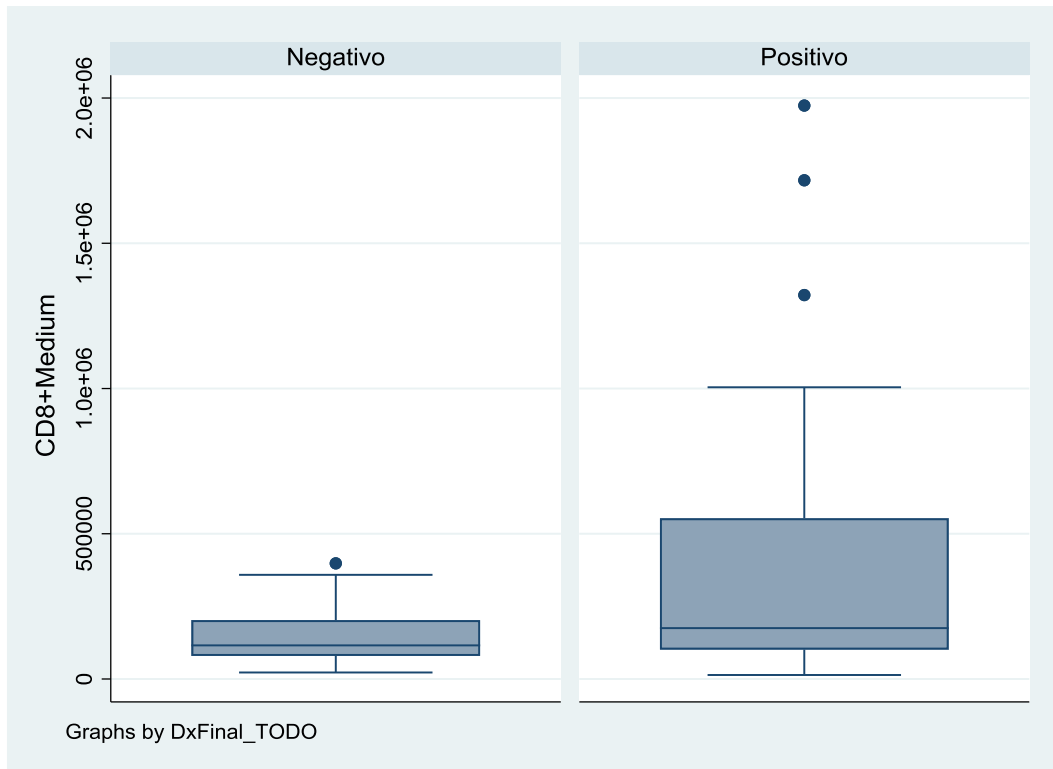


Figura 257: Diagrama de caja de la concentración de CD8+Medio en función del diagnóstico final.

11.5.53 CD8+ fuerte

La concentración media de CD8+Fuerte de la muestra fue de 104943,1 píxeles (DE=105489,6 píxeles).

CD8+Strong				
Percentiles		Smallest		
1%	1967	563		
5%	7713	1967		
10%	13951	2616	Obs	135
25%	34849	3192	Sum of Wgt.	135
50%	69075		Mean	104943.1
		Largest	Std. Dev.	105489.6
75%	141390	338773		
90%	241277	347109	Variance	1.11e+10
95%	320461	504763	Skewness	2.103302
99%	504763	669446	Kurtosis	9.231889

Figura 258: Estadística descriptiva de la concentración de CD8+Fuerte.

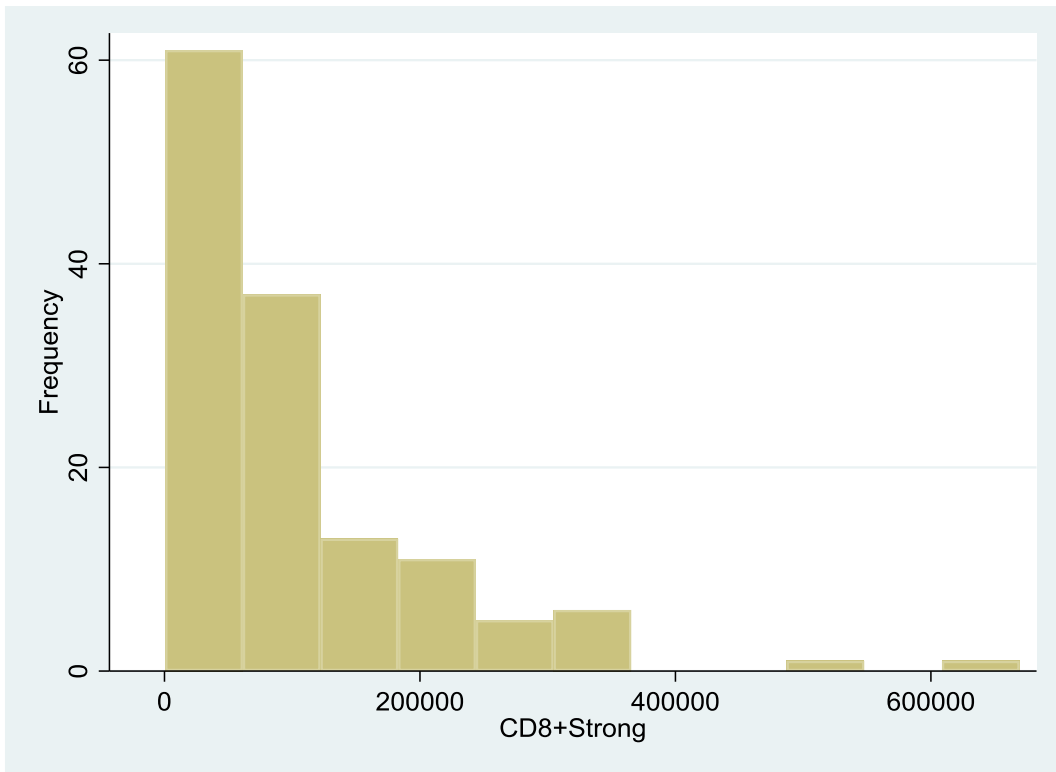


Figura 259: Histograma de la concentración de CD8+Fuerte.

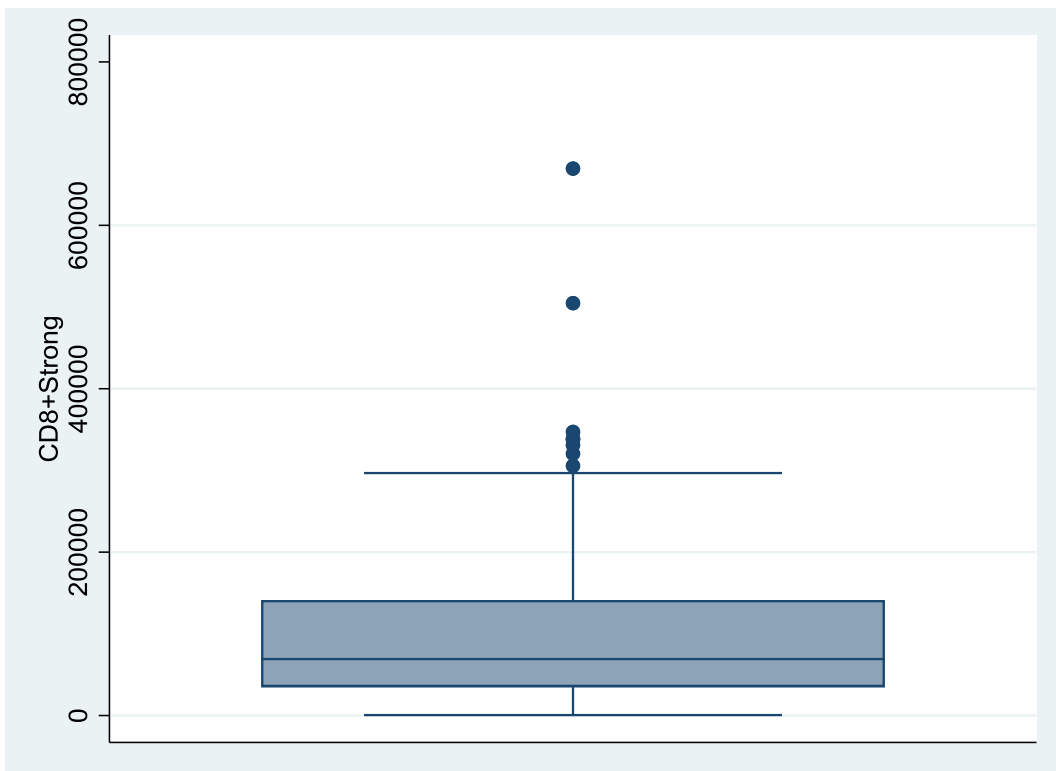


Figura 260: Diagrama de caja de la concentración de CD8+Fuerte.

La concentración media de CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 113485,4 píxeles (DE=90412,6 píxeles). La concentración media de CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 96526,3 píxeles (DE=118569,8 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD8+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	6632	6632		
5%	9328	6704		
10%	21967	7885	Obs	67
25%	45791	9328	Sum of Wgt.	67
50%	86218		Mean	113485.4
		Largest	Std. Dev.	90412.62
75%	179239	296770		
90%	251798	305594	Variance	8.17e+09
95%	296770	337982	Skewness	.9212252
99%	338773	338773	Kurtosis	2.739981

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD8+Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	563	563		
5%	3192	1967		
10%	13080	2616	Obs	68
25%	25666	3192	Sum of Wgt.	68
50%	52243.5		Mean	96526.34
		Largest	Std. Dev.	118569.8
75%	116416.5	331014		
90%	238669	347109	Variance	1.41e+10
95%	331014	504763	Skewness	2.660824
99%	669446	669446	Kurtosis	11.33699

Figura 261: Estadística descriptiva de la concentración de CD8+Fuerte en función del diagnóstico final.

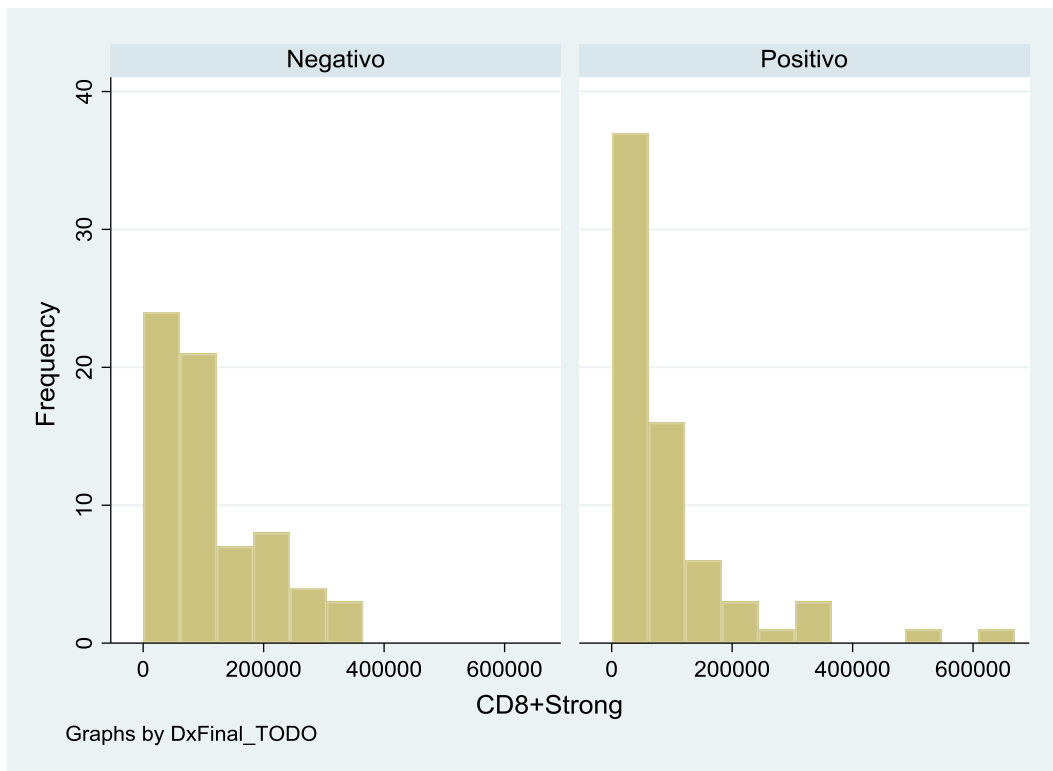


Figura 262: Histograma de la concentración de CD8+Fuerte en función del diagnóstico final.

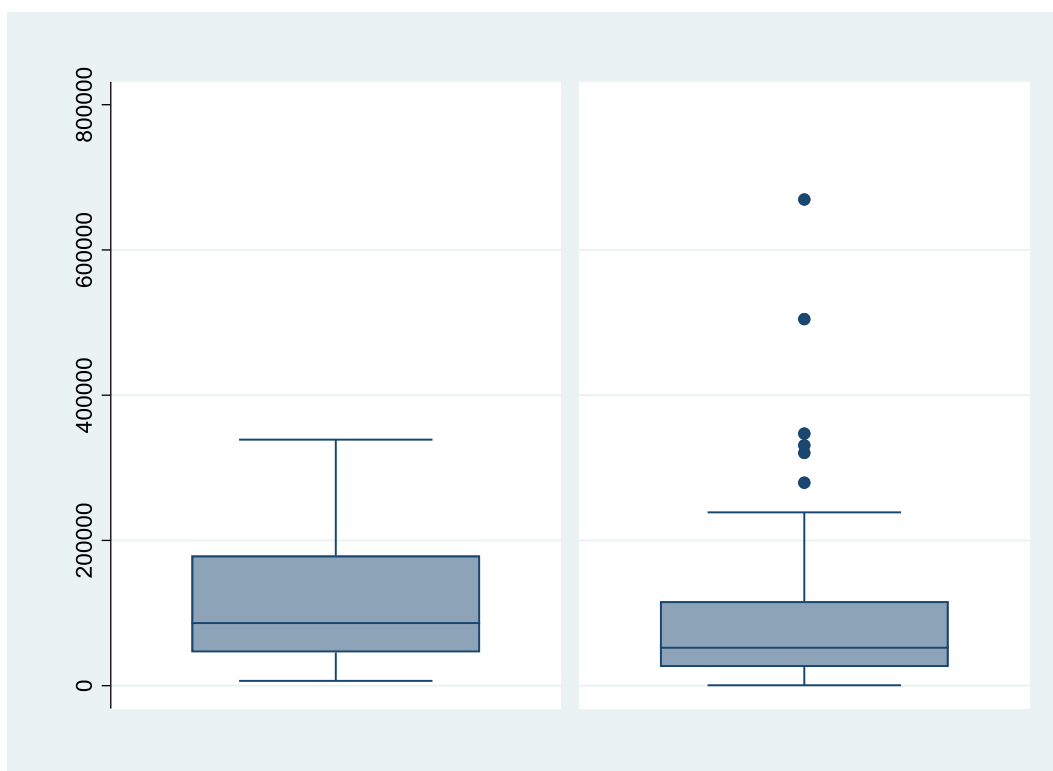


Figura 263: Diagrama de caja de la concentración de CD8+Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.54 CD8+ (medio + fuerte)

La concentración media de CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 354821,3 píxeles (DE=388894,8 píxeles).

CD8+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	27332	14317		
5%	48306	27332		
10%	71539	31935	Obs	135
25%	139008	36426	Sum of Wgt.	135
50%	213873		Mean	354821.3
		Largest	Std. Dev.	388894.8
75%	447881	1283714		
90%	742765	1652666	Variance	1.51e+11
95%	1114593	2221540	Skewness	3.002049
99%	2221540	2643552	Kurtosis	14.93295

Figura 264: Estadística descriptiva de la concentración de CD8+(Medio+Fuerte).

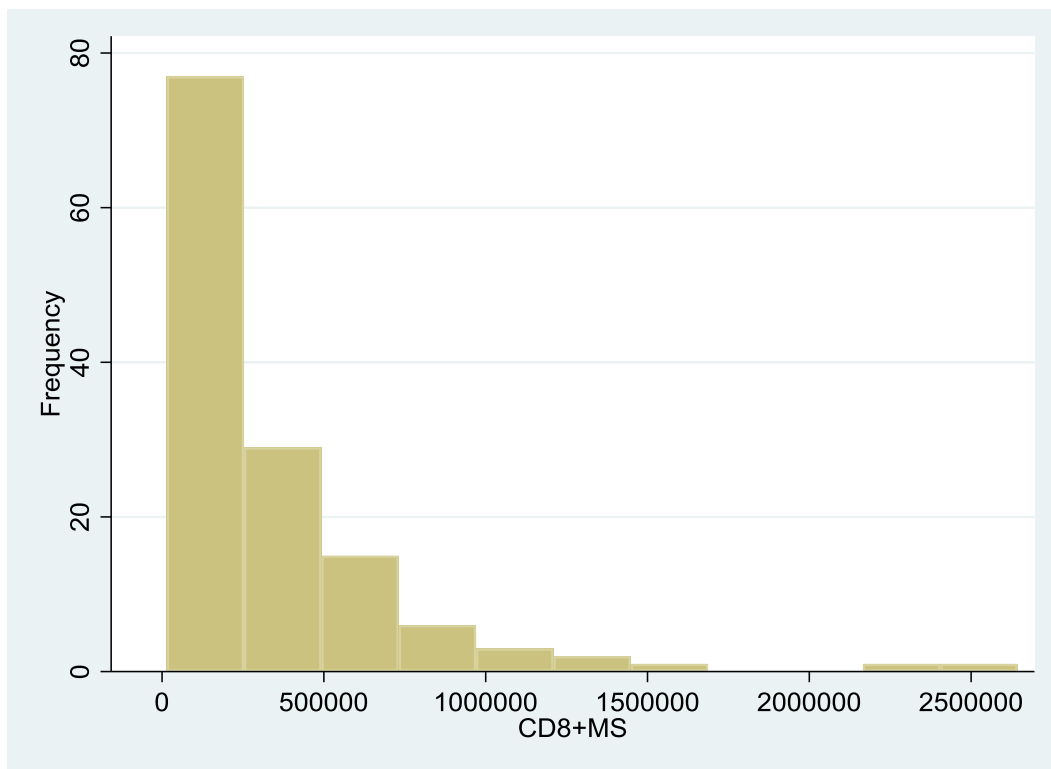


Figura 265: Histograma de la concentración de CD8+(Medio+Fuerte).

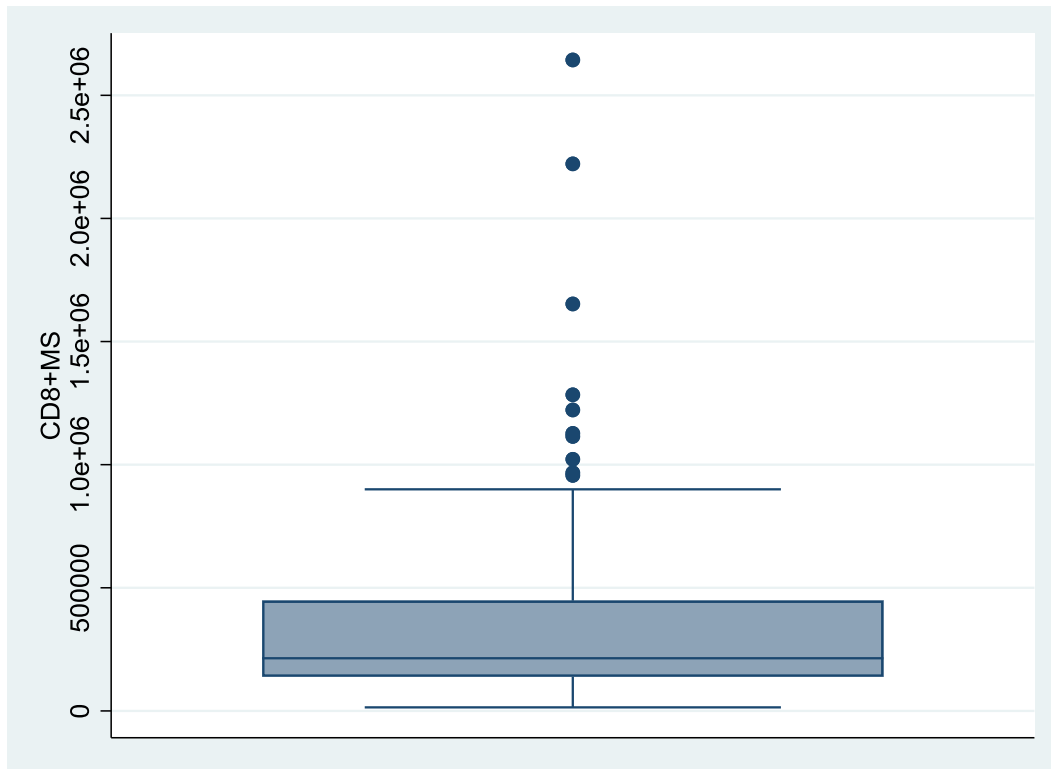


Figura 266: Diagrama de caja de la concentración de CD8+(Medio+Fuerte).

La concentración media de CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 259938,3 píxeles (DE=177583,5 píxeles). La concentración media de CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 448309 píxeles (DE=503527,4 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD8+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	36426	36426		
5%	60286	44124		
10%	71539	57412	Obs	67
25%	134594	60286	Sum of Wgt.	67
50%	202193		Mean	259938.3
		Largest	Std. Dev.	177583.5
75%	405683	598170		
90%	568143	641055	Variance	3.15e+10
95%	598170	643739	Skewness	.8621844
99%	703725	703725	Kurtosis	2.607611

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD8+MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	14317	14317		
5%	37685	27332		
10%	69593	31935	Obs	68
25%	139328	37685	Sum of Wgt.	68
50%	252534		Mean	448309
		Largest	Std. Dev.	503527.4
75%	659846.5	1283714		
90%	1114593	1652666	Variance	2.54e+11
95%	1283714	2221540	Skewness	2.247956
99%	2643552	2643552	Kurtosis	8.773496

Figura 267: Estadística descriptiva de la concentración de CD8+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

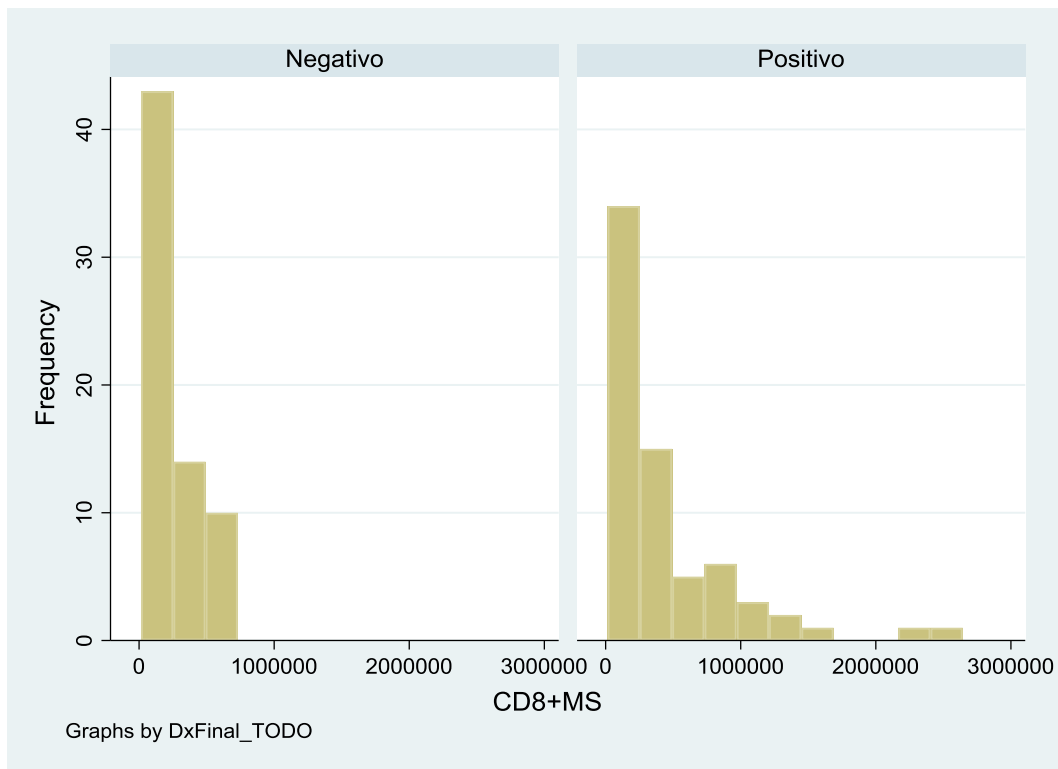


Figura 268: Histograma de la concentración de CD8+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

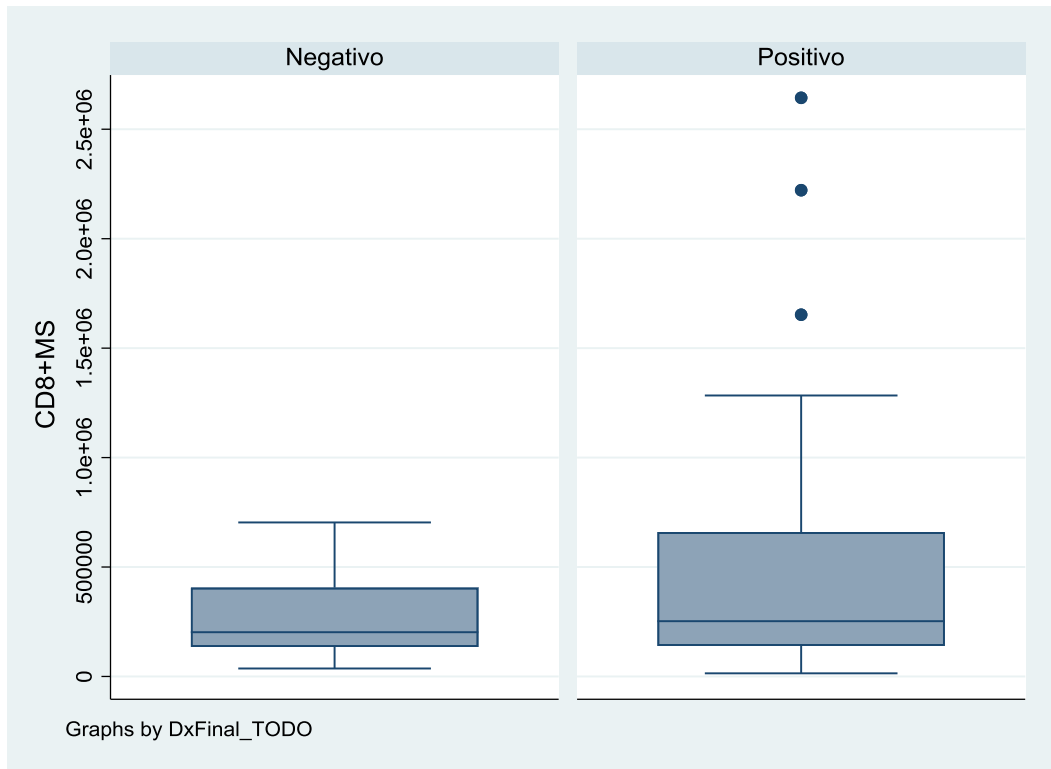


Figura 269: Diagrama de caja de la concentración de CD8+(Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.55 CD8+ débil

La concentración media de CD8+Débil de la muestra fue de 277815,8 píxeles (DE=198007,5 píxeles).

CD8+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	31111	28599		
5%	52427	31111		
10%	66150	32682	Obs	135
25%	142006	43165	Sum of Wgt.	135
50%	219876		Mean	277815.8
		Largest	Std. Dev.	198007.5
75%	397771	765559		
90%	526294	948154	Variance	3.92e+10
95%	665718	978468	Skewness	1.36266
99%	978468	983572	Kurtosis	4.952523

Figura 270: Estadística descriptiva de la concentración de CD8+Débil.

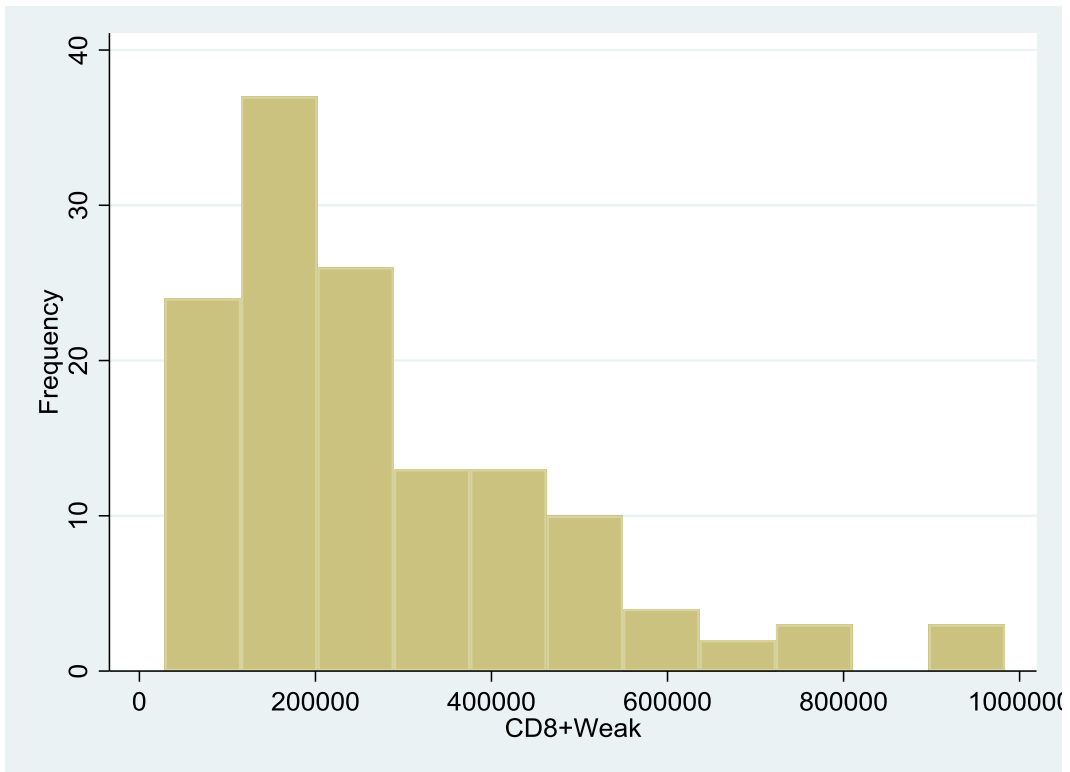


Figura 271: Histograma de la concentración de CD8+Débil.

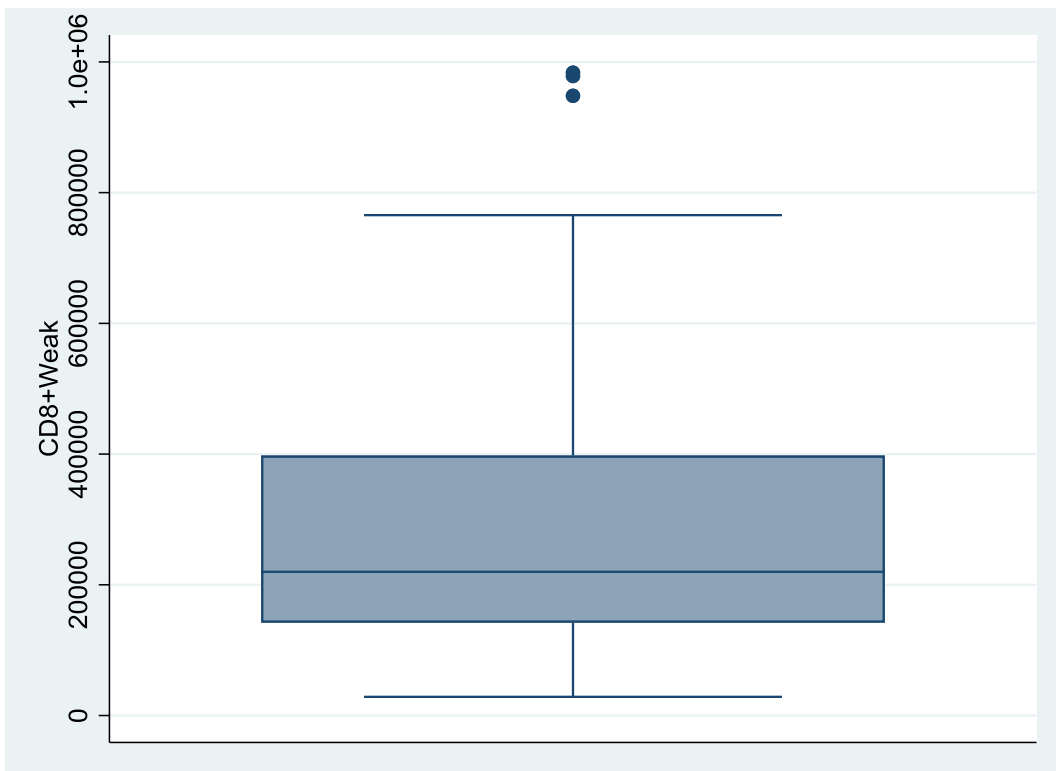


Figura 272: Diagrama de caja de la concentración de CD8+Débil.

La concentración media de CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 255920,8 píxeles (DE=138035,4 píxeles). La concentración media de CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 299388,7 píxeles (DE=242266,1 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD8+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	48012	48012		
5%	90213	60375		
10%	117611	76688	Obs	67
25%	152026	90213	Sum of Wgt.	67
50%	220470		Mean	255920.8
			Std. Dev.	138035.4
75%	350491	Largest		
		506387		
90%	447643	512068	Variance	1.91e+10
95%	506387	567361	Skewness	1.137321
99%	765559	765559	Kurtosis	4.451368

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD8+Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	28599	28599		
5%	43165	31111		
10%	54702	32682	Obs	68
25%	111321	43165	Sum of Wgt.	68
50%	210495		Mean	299388.7
			Std. Dev.	242266.1
75%	455262.5	Largest		
		749729		
90%	661517	948154	Variance	5.87e+10
95%	749729	978468	Skewness	1.104479
99%	983572	983572	Kurtosis	3.605441

Figura 273: Estadística descriptiva de la concentración de CD8+Débil en función del diagnóstico final.

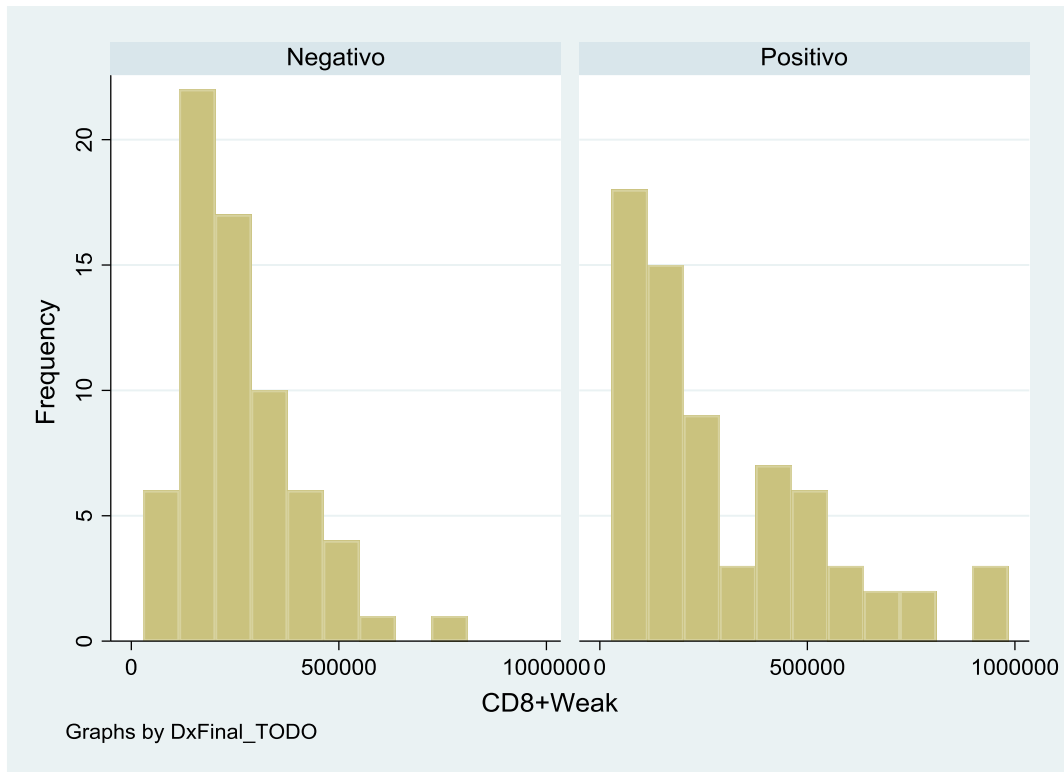


Figura 274: Histograma de la concentración de CD8+Débil en función del diagnóstico final.

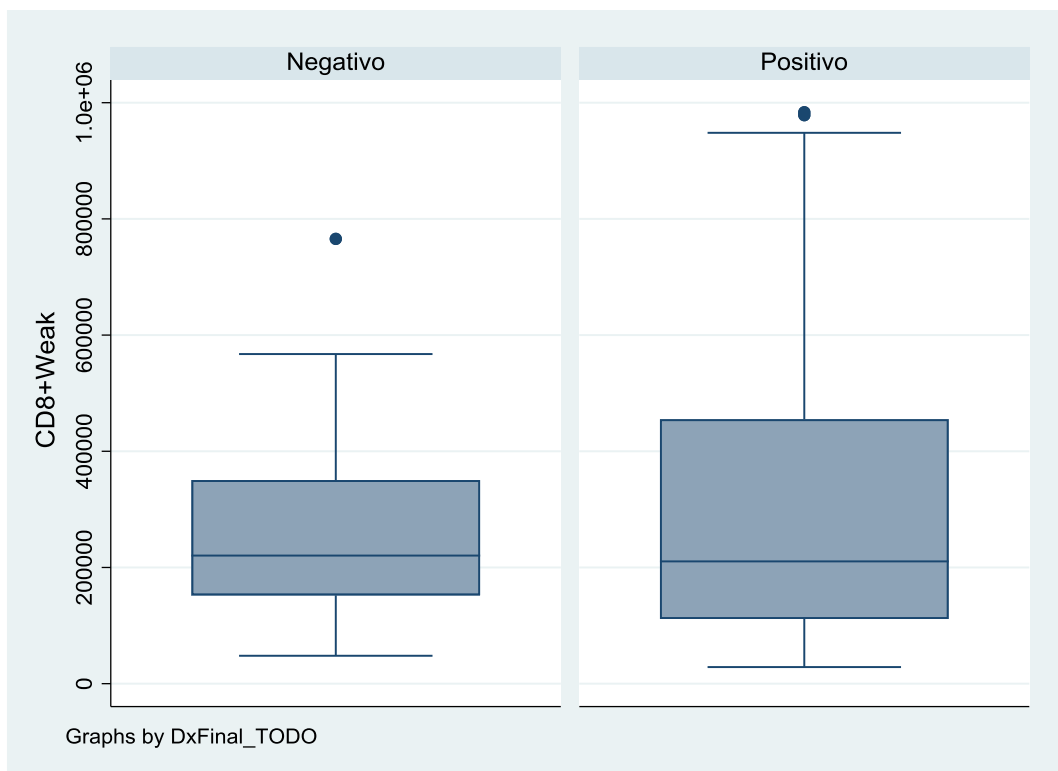


Figura 275: Diagrama de caja de la concentración de CD8+Débil en función del diagnóstico final.

11.5.56 *Anti-TOX 3 + (nuclei)*

La concentración media de (3+) Nuclei de la muestra fue de 90,2 unidades (DE=156,8 unidades).

(3+) Nuclei					
	Percentiles	Smallest			
1%	2	2			
5%	4	2			
10%	6	2	Obs	135	
25%	18	3	Sum of Wgt.	135	
50%	45		Mean	90.2	
		Largest	Std. Dev.	156.7956	
75%	97	505			
90%	187	604	Variance	24584.85	
95%	316	632	Skewness	5.610793	
99%	632	1443	Kurtosis	44.19397	

Figura 276: Estadística descriptiva de la concentración de (3+) Nuclei.

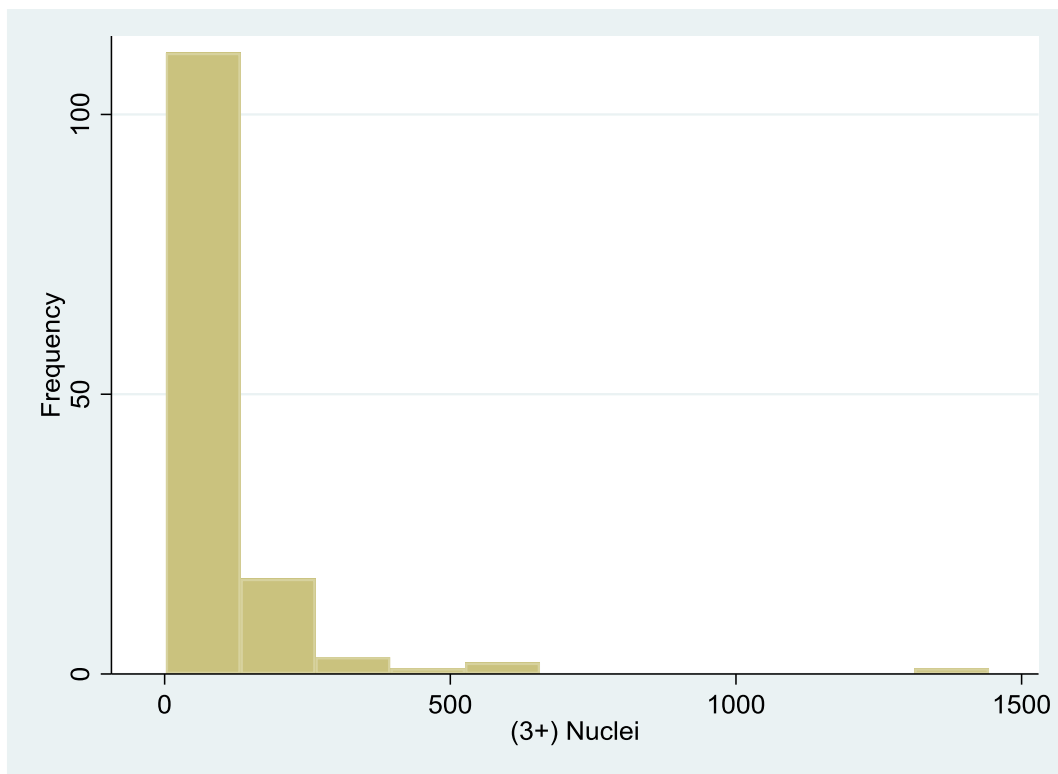


Figura 277: Histograma de la concentración de (3+) Nuclei.

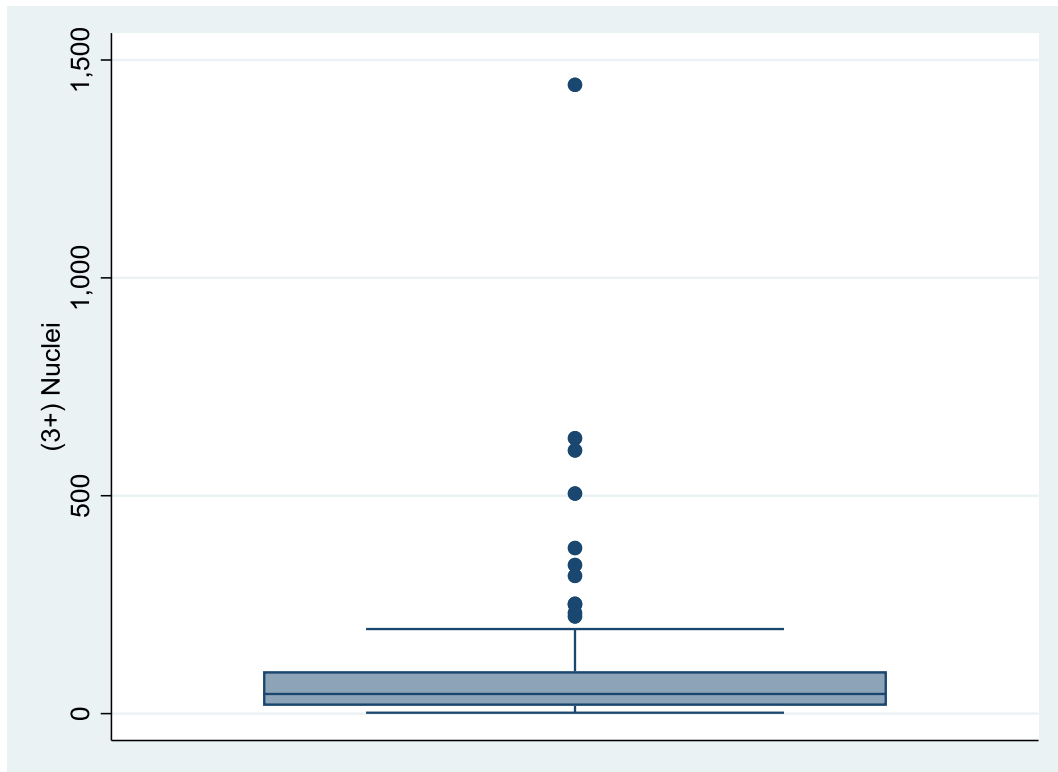


Figura 278: Diagrama de caja de la concentración de (3+) Nuclei.

La concentración media de (3+) Nuclei de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 62,1 unidades (DE=60,1 unidades). La concentración media de (3+) Nuclei de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 117,9 unidades (DE=209,9 unidades).

-> DxFinal_TODO = Negativo

(3+) Nuclei					
	Percentiles	Smallest			
1%	2	2			
5%	4	2			
10%	4	4	Obs		67
25%	15	4	Sum of Wgt.		67
50%	39		Mean		62.08955
		Largest	Std. Dev.		60.06934
75%	79	187			
90%	166	191	Variance		3608.325
95%	187	231	Skewness		1.321213
99%	252	252	Kurtosis		4.057985

-> DxFinal_TODO = Positivo

(3+) Nuclei					
	Percentiles	Smallest			
1%	2	2			
5%	4	3			
10%	7	4	Obs		68
25%	22.5	4	Sum of Wgt.		68
50%	52.5		Mean		117.8971
		Largest	Std. Dev.		209.8725
75%	110.5	505			
90%	316	604	Variance		44046.45
95%	505	632	Skewness		4.300057
99%	1443	1443	Kurtosis		25.32764

Figura 279: Estadística descriptiva de la concentración de (3+) Nuclei en función del diagnóstico final.

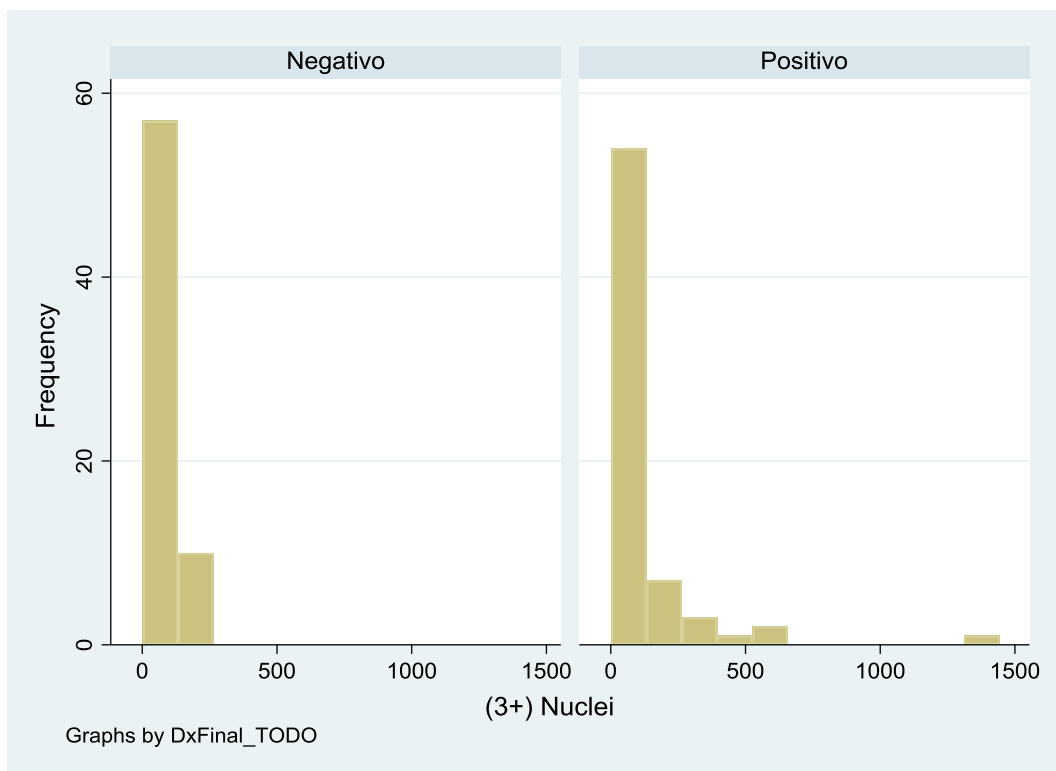


Figura 280: Histograma de la concentración de (3+) Nuclei en función del diagnóstico final.

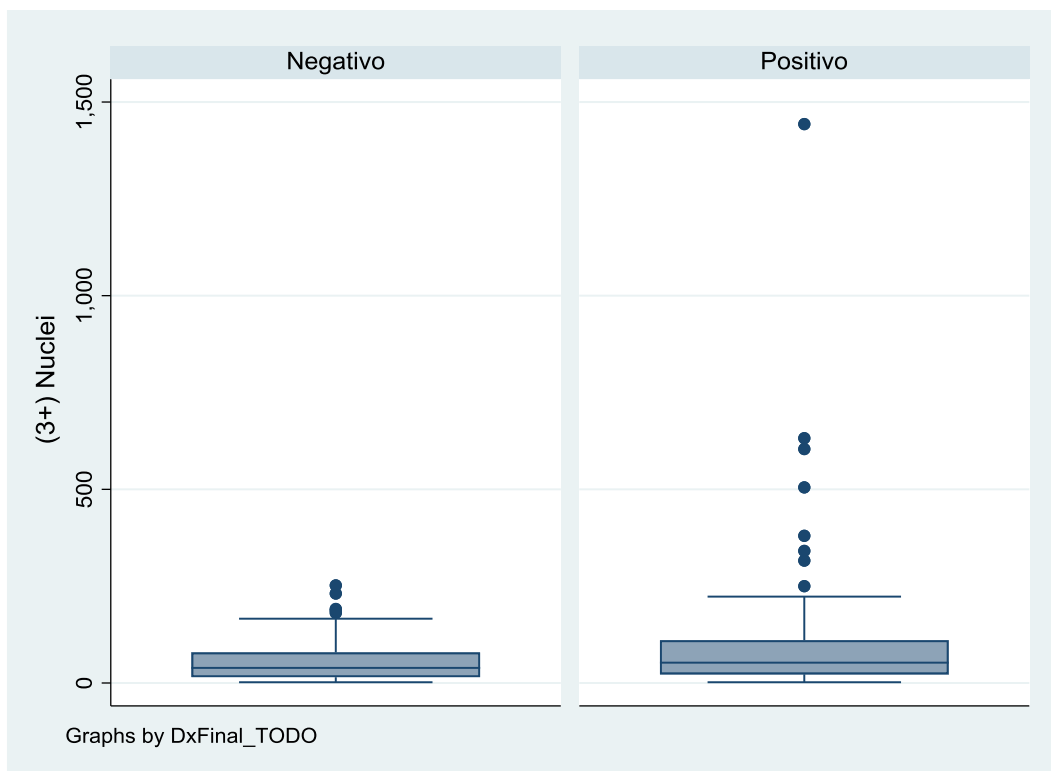


Figura 281: Diagrama de caja de la concentración de (3+) Nuclei en función del diagnóstico final.

11.5.57 Anti-TOX 2 + (nuclei)

La concentración media de (2+) Nuclei de la muestra fue de 245,3 unidades (DE=361,5 unidades).

(2+) Nuclei				
	Percentiles	Smallest		
1%	9	4		
5%	16	9		
10%	29	13	Obs	135
25%	59	15	Sum of Wgt.	135
50%	111		Mean	245.2667
		Largest	Std. Dev.	361.5221
75%	257	1562		
90%	561	1622	Variance	130698.3
95%	1163	1652	Skewness	2.750294
99%	1652	1910	Kurtosis	10.34479

Figura 282: Estadística descriptiva de la concentración de (2+) Nuclei.

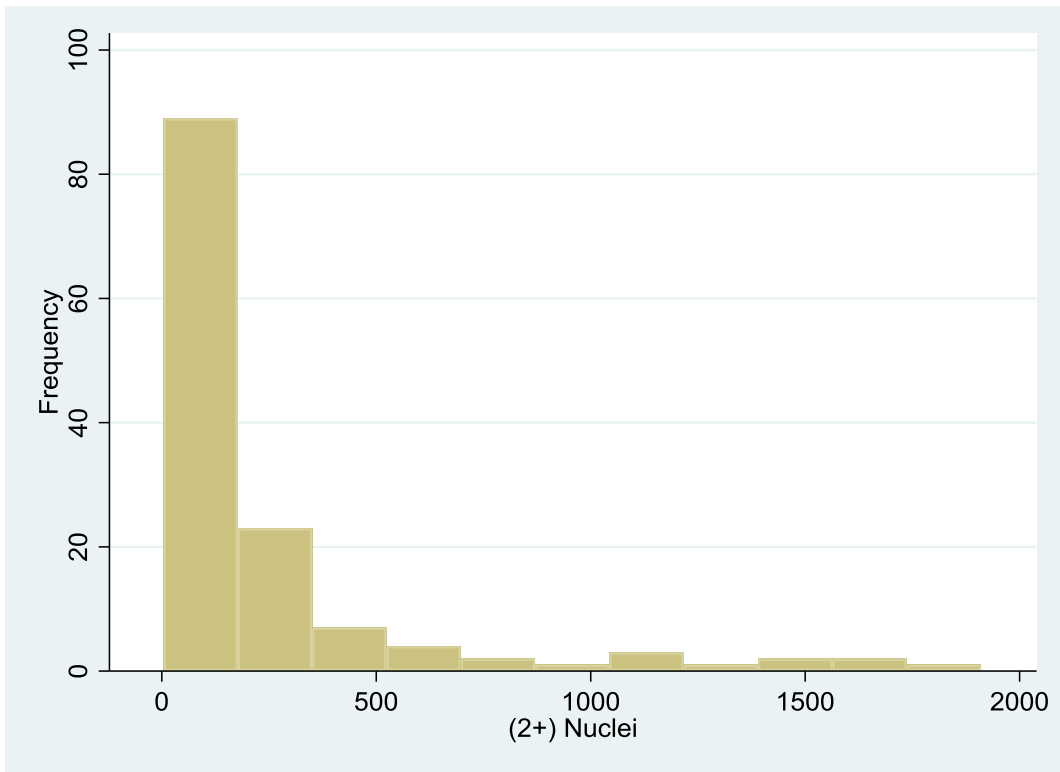


Figura 283: Histograma de la concentración de (2+) Nuclei.

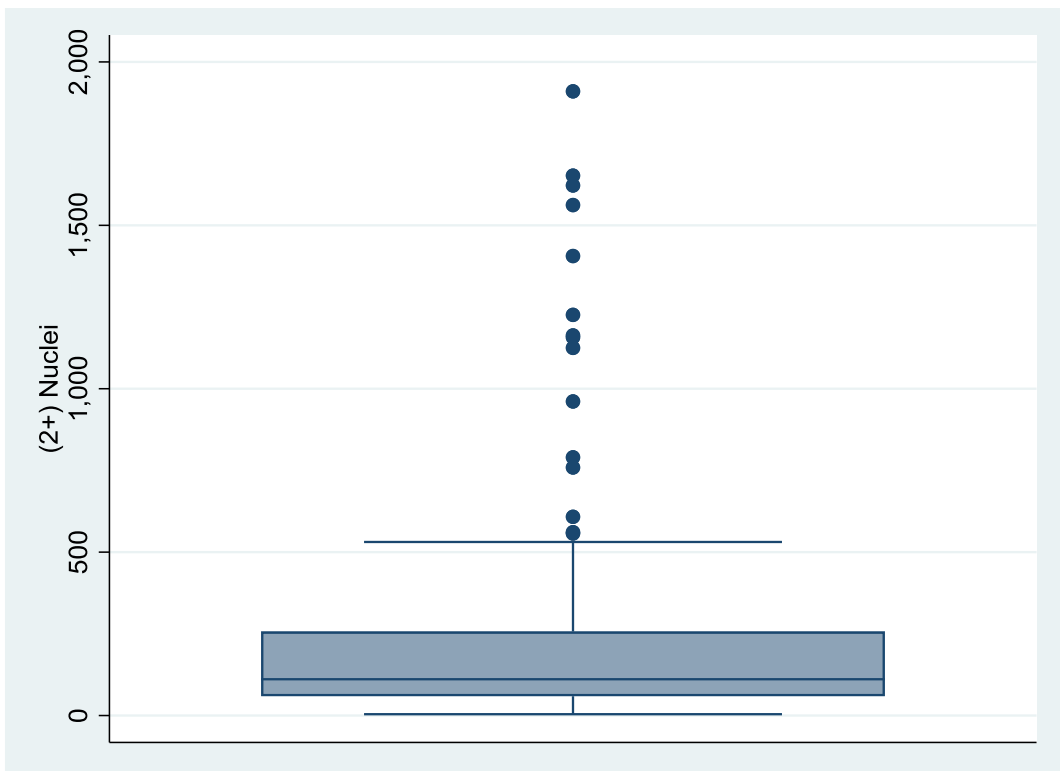


Figura 284: Diagrama de caja de la concentración de (2+) Nuclei.

La concentración media de (2+) Nuclei de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 132,1 unidades (DE=107,7 unidades). La concentración media de (2+) Nuclei de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 356,8 unidades (DE=473,9 unidades).

-> DxFinal_TODO = Negativo

(2+) Nuclei				
Percentiles	Smallest			
1%	4	4		
5%	15	15		
10%	29	15	Obs	67
25%	59	15	Sum of Wgt.	67
50%	95		Mean	132.0896
		Largest	Std. Dev.	107.6826
75%	170	364		
90%	280	365	Variance	11595.54
95%	364	450	Skewness	1.489941
99%	520	520	Kurtosis	5.124619

-> DxFinal_TODO = Positivo

(2+) Nuclei				
Percentiles	Smallest			
1%	9	9		
5%	22	13		
10%	26	16	Obs	68
25%	59	22	Sum of Wgt.	68
50%	147		Mean	356.7794
		Largest	Std. Dev.	473.861
75%	382	1562		
90%	1163	1622	Variance	224544.3
95%	1562	1652	Skewness	1.760344
99%	1910	1910	Kurtosis	5.033821

Figura 285: Estadística descriptiva de la concentración de (2+) Nuclei en función del diagnóstico final.

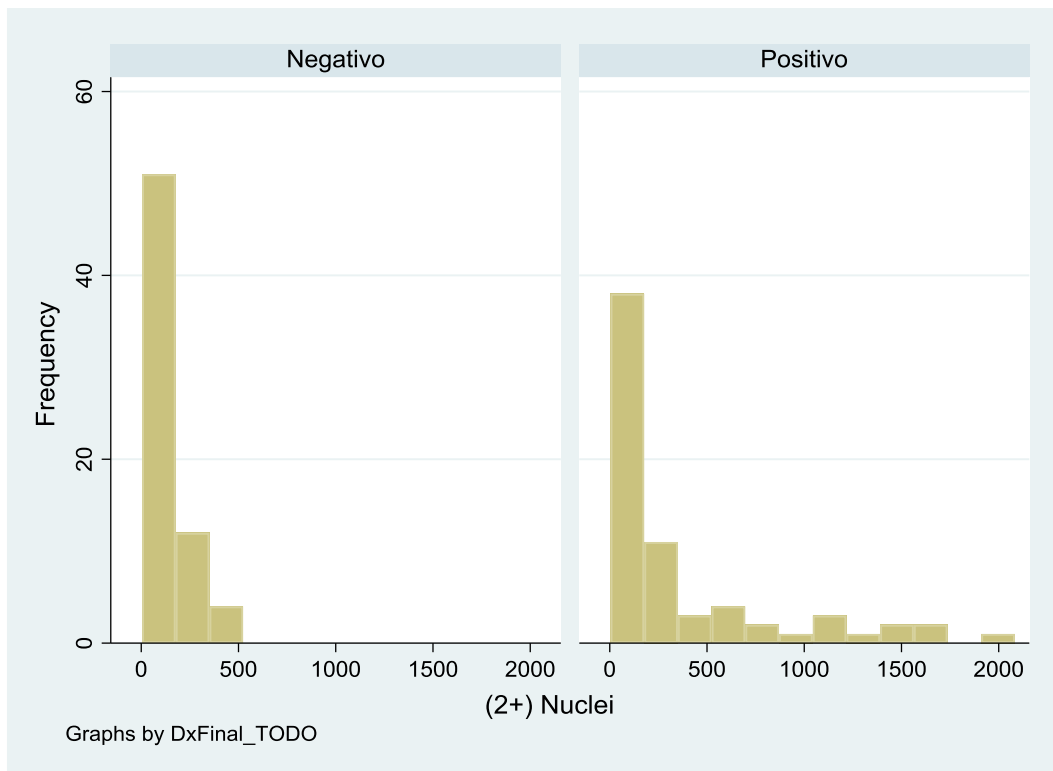


Figura 286: Histograma de la concentración de (2+) Nuclei en función del diagnóstico final.

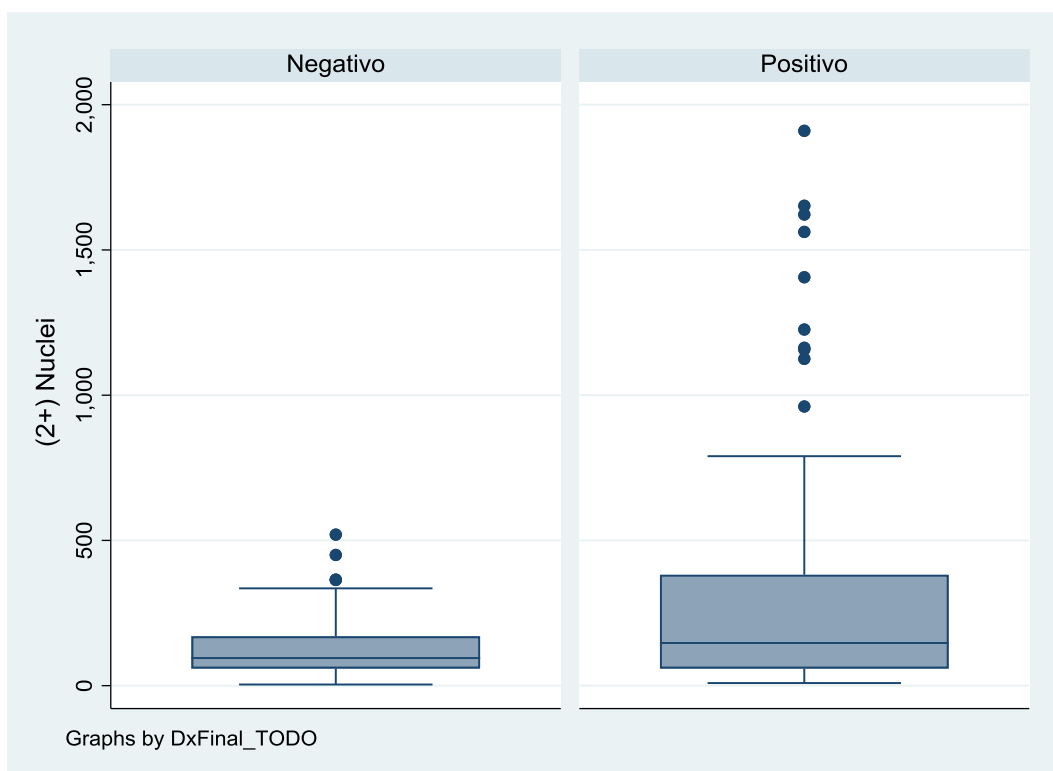


Figura 287: Diagrama de caja de la concentración de (2+) Nuclei en función del diagnóstico final.

11.5.58 *Anti-TOX 2+3 (nuclei)*

La concentración media de (2+ y 3+) Nuclei de la muestra fue de 335,5 unidades (DE=481,6 unidades).

Nuclei (3+ y 2+)					
Percentiles		Smallest			
1%	17	13			
5%	25	17			
10%	40	18	Obs	135	
25%	83	18	Sum of Wgt.	135	
50%	180		Mean	335.4667	
		Largest	Std. Dev.	481.6079	
75%	347	1786	Variance	231946.1	
90%	924	1875	Skewness	2.981218	
95%	1662	2251	Kurtosis	13.0232	
99%	2251	3065			

Figura 288: Estadística descriptiva de la concentración de (2+ y 3+) Nuclei.

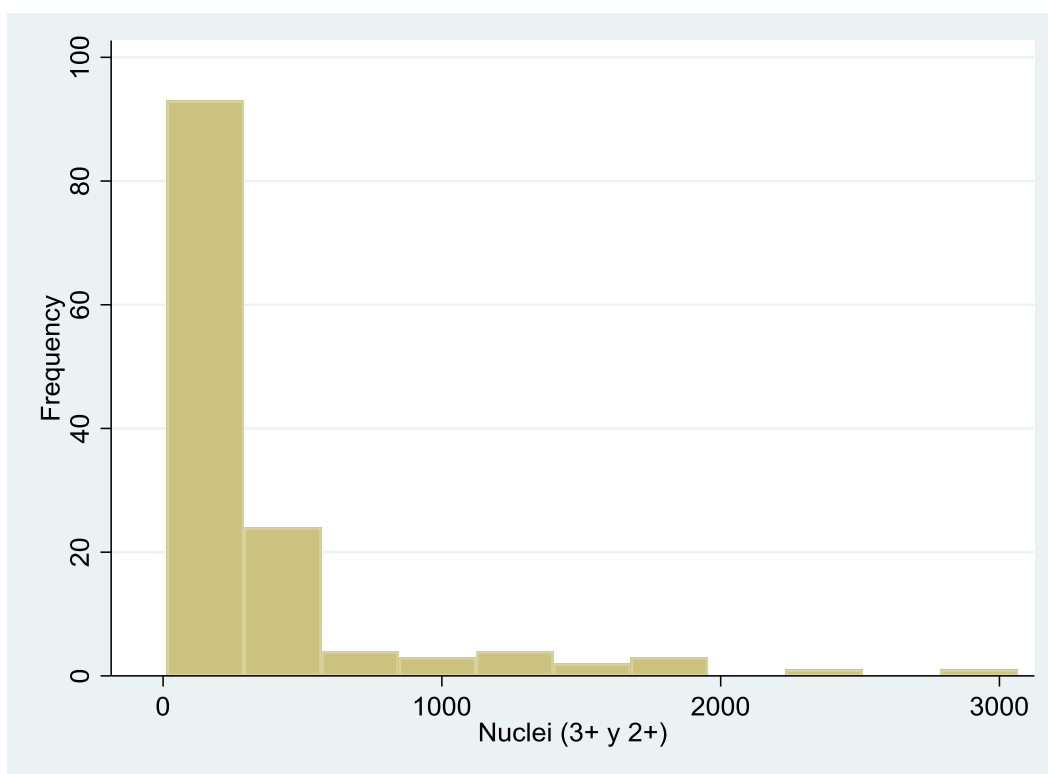


Figura 289: Histograma de la concentración de (2+ y 3+) Nuclei.

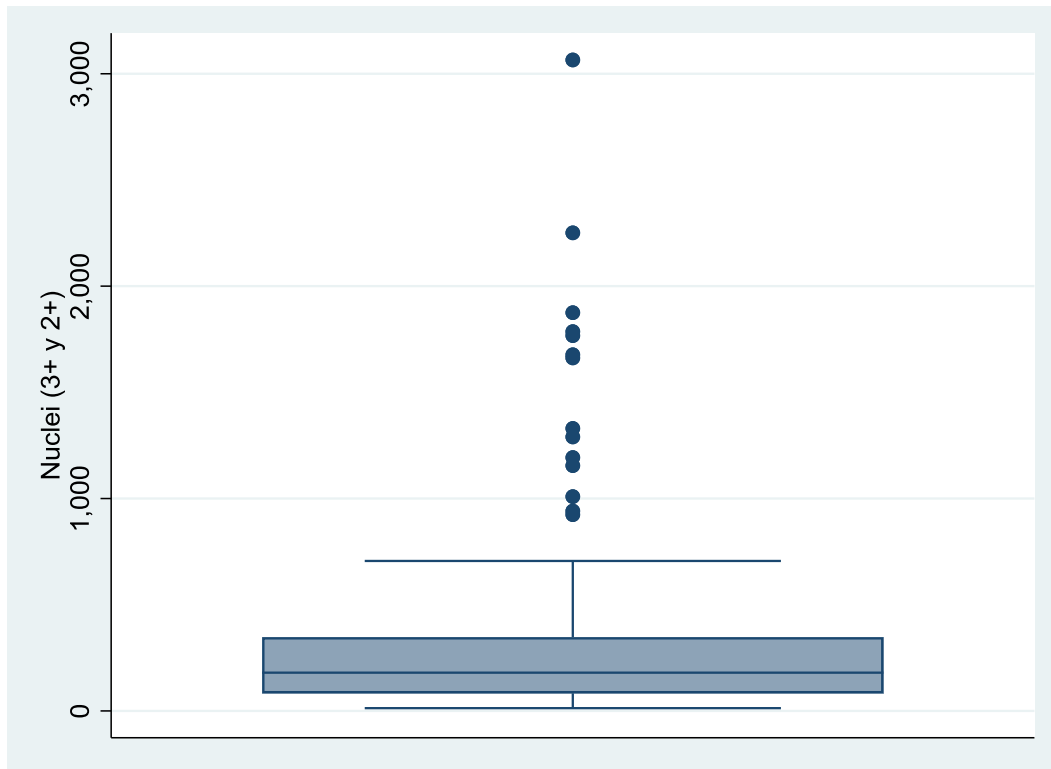


Figura 290: Diagrama de caja de la concentración de (2+ y 3+) Nuclei.

La concentración media de (2+ y 3+) Nuclei de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 194,2 unidades (DE=155,3 unidades). La concentración media de (2+ y 3+) Nuclei de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 474,7 unidades (DE=632,8 unidades).

-> DxFinal_TODO = Negativo

Nuclei (3+ y 2+)				
	Percentiles	Smallest		
1%	17	17		
5%	25	19		
10%	41	19	Obs	67
25%	79	25	Sum of Wgt.	67
50%	153		Mean	194.1791
		Largest	Std. Dev.	155.3248
75%	251	526		
90%	446	527	Variance	24125.79
95%	526	617	Skewness	1.174947
99%	673	673	Kurtosis	3.755219

-> DxFinal_TODO = Positivo

Nuclei (3+ y 2+)				
	Percentiles	Smallest		
1%	13	13		
5%	26	18		
10%	34	18	Obs	68
25%	87.5	26	Sum of Wgt.	68
50%	191.5		Mean	474.6765
		Largest	Std. Dev.	632.8474
75%	483	1786		
90%	1662	1875	Variance	400495.8
95%	1786	2251	Skewness	1.996036
99%	3065	3065	Kurtosis	6.715986

Figura 291: Estadística descriptiva de la concentración de (2+ y 3+) Nuclei en función del diagnóstico final.

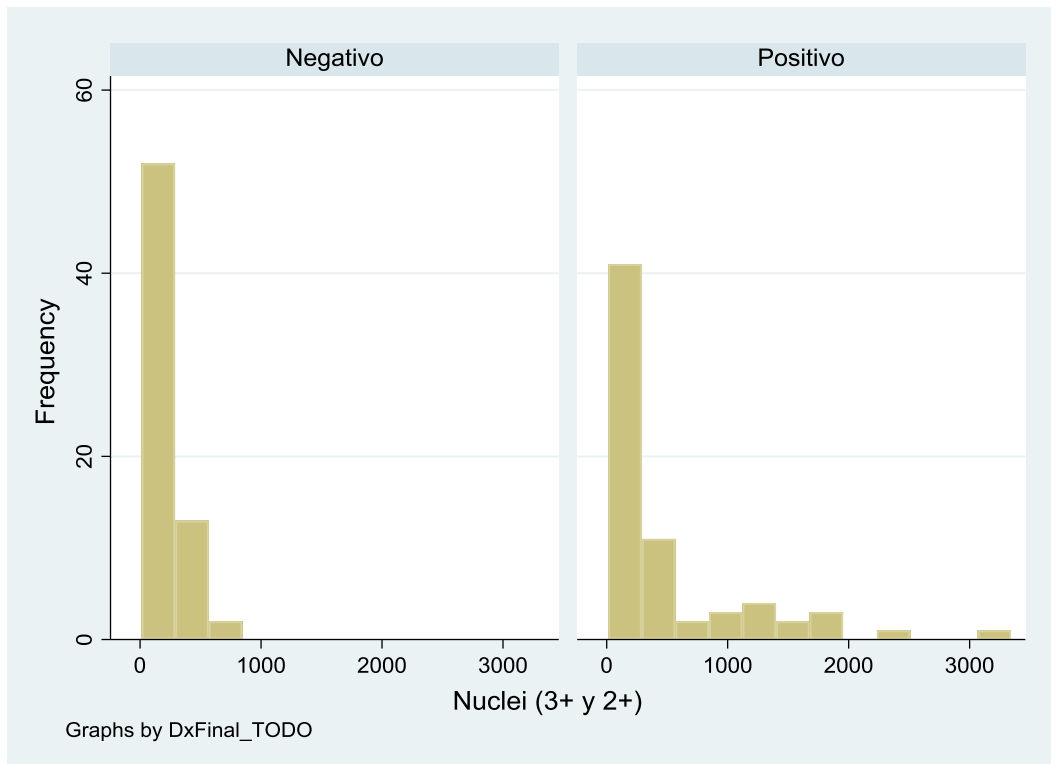


Figura 292: Histograma de la concentración de (2+ y 3+) Nuclei en función del diagnóstico final.

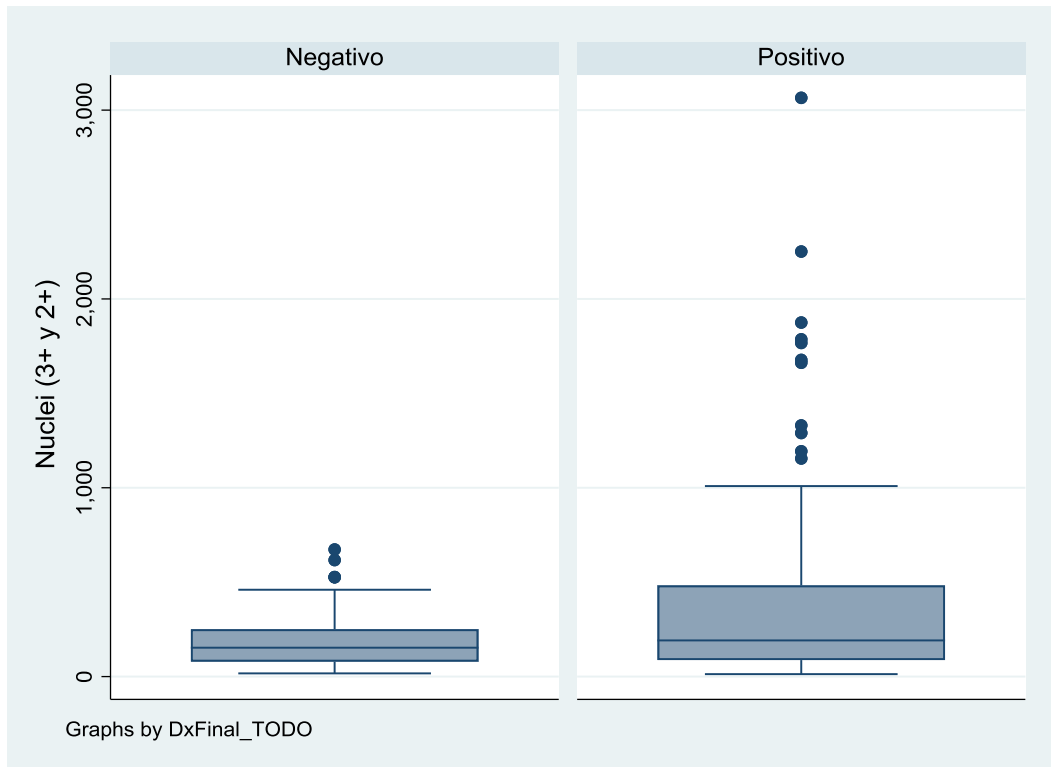


Figura 293: Diagrama de caja de la concentración de (2+ y 3+) Nuclei en función del diagnóstico final.

11.5.59 Anti-TOX 1 + (nuclei)

La concentración media de (1+) Nuclei de la muestra fue de 399,7 unidades (DE=426,8 unidades).

(1+) Nuclei					
Percentiles		Smallest			
1%	37	13			
5%	66	37			
10%	79	56	Obs	135	
25%	146	56	Sum of Wgt.	135	
50%	237		Mean	399.6741	
		Largest	Std. Dev.	426.7969	
75%	457	1789	Variance	182155.6	
90%	893	1899	Skewness	2.217978	
95%	1623	1999	Kurtosis	7.586344	
99%	1999	2011			

Figura 294: Estadística descriptiva de la concentración de (1+) Nuclei.

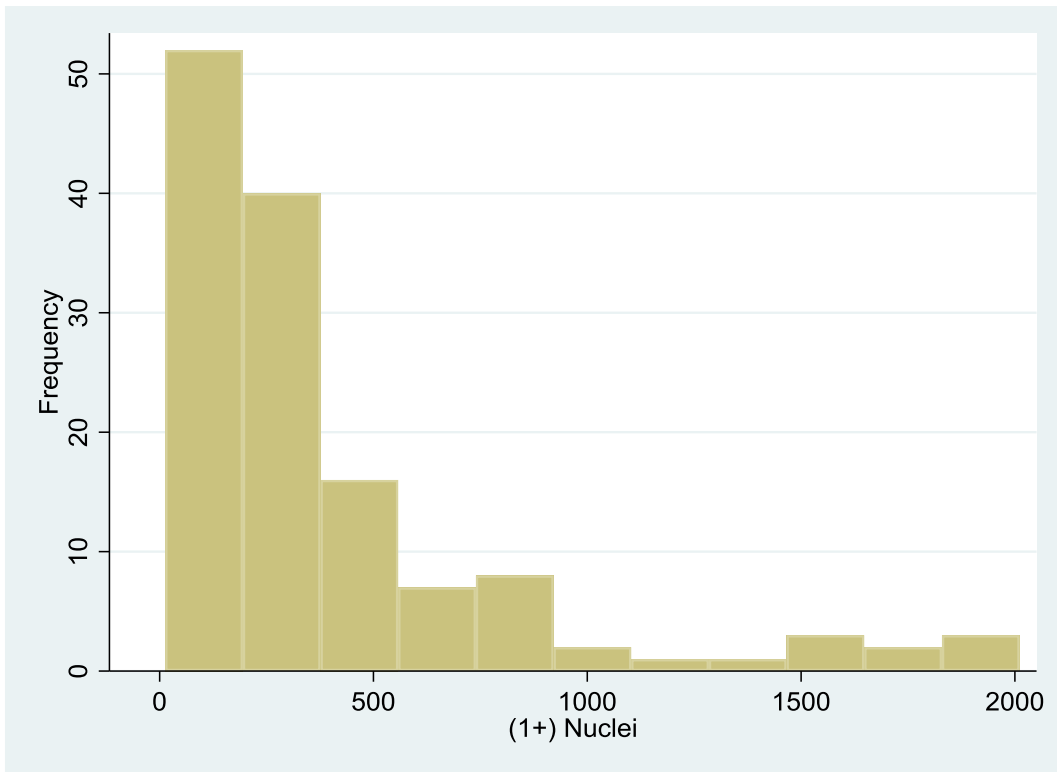


Figura 295: Histograma de la concentración de (1+) Nuclei.

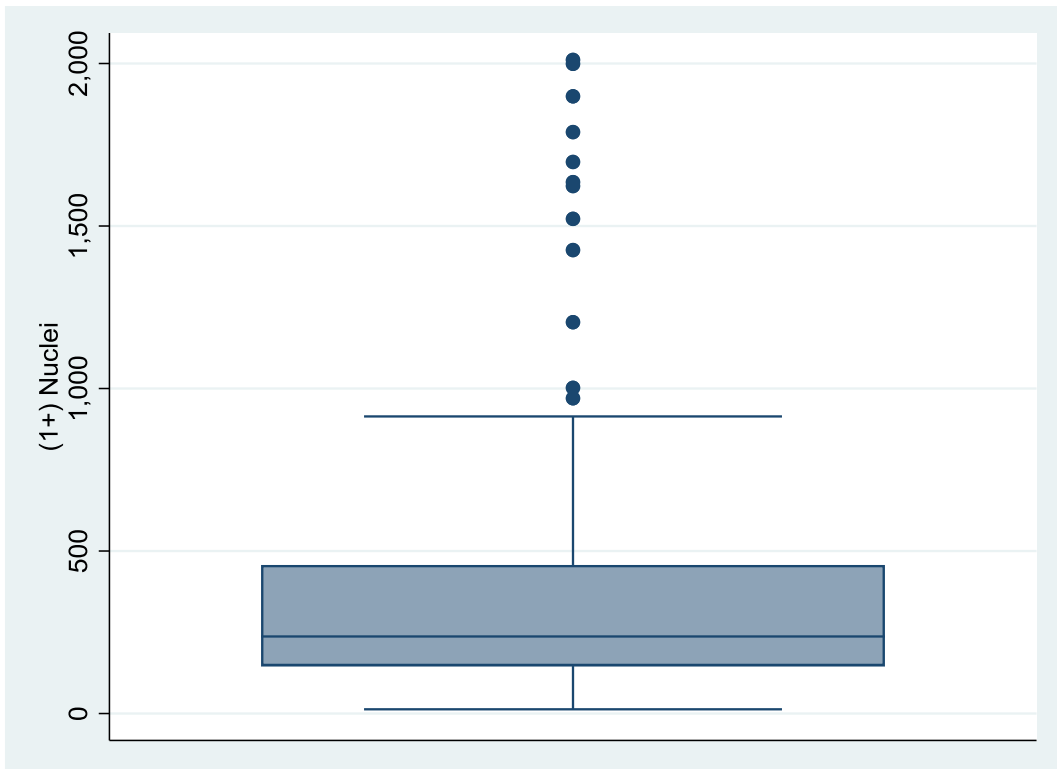


Figura 296: Diagrama de caja de la concentración de (1+) Nuclei.

La concentración media de (1+) Nuclei de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 271,2 unidades (DE=187,3 unidades). La concentración media de (1+) Nuclei de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 526,3 unidades (DE=545,0 unidades).

-> DxFinal_TODO = Negativo

(1+) Nuclei				
	Percentiles	Smallest		
1%	13	13		
5%	66	56		
10%	105	56	Obs	67
25%	167	66	Sum of Wgt.	67
50%	212		Mean	271.209
		Largest	Std. Dev.	187.3377
75%	329	639		
90%	507	828	Variance	35095.41
95%	639	893	Skewness	1.865141
99%	970	970	Kurtosis	6.85298

-> DxFinal_TODO = Positivo

(1+) Nuclei				
	Percentiles	Smallest		
1%	37	37		
5%	70	63		
10%	78	65	Obs	68
25%	126	70	Sum of Wgt.	68
50%	291.5		Mean	526.25
		Largest	Std. Dev.	544.9548
75%	693.5	1789		
90%	1623	1899	Variance	296975.8
95%	1789	1999	Skewness	1.445515
99%	2011	2011	Kurtosis	4.000183

Figura 297: Estadística descriptiva de la concentración de (1+) Nuclei en función del diagnóstico final.

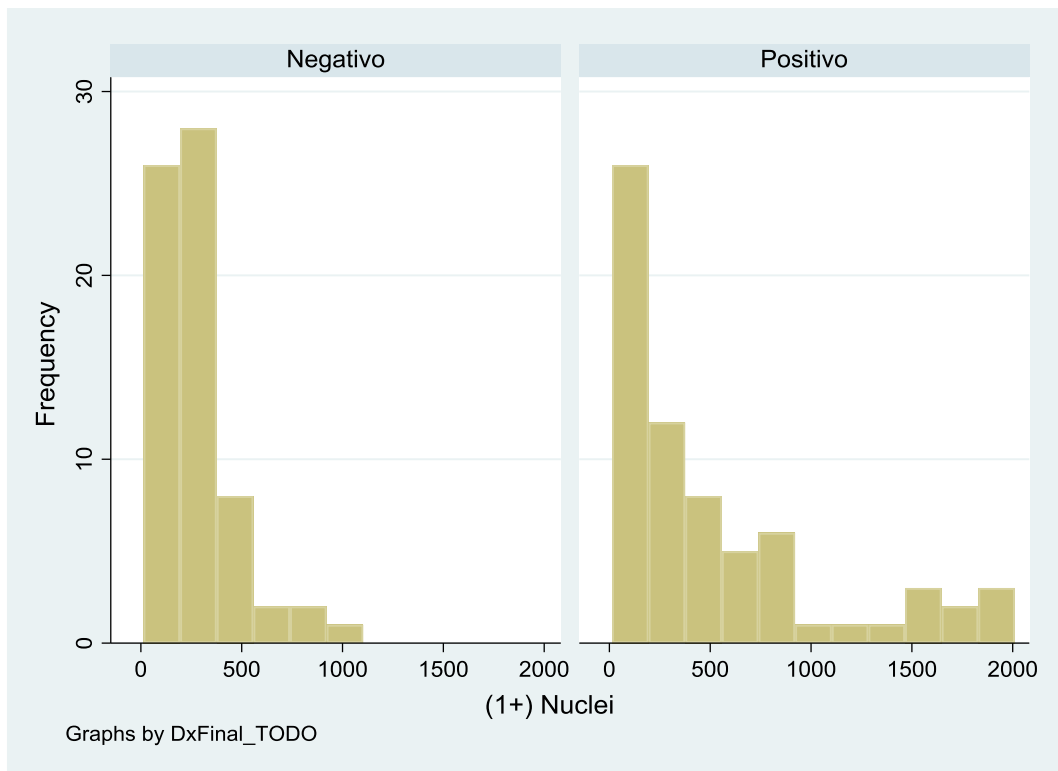


Figura 298: Histograma de la concentración de (1+) Nuclei en función del diagnóstico final.

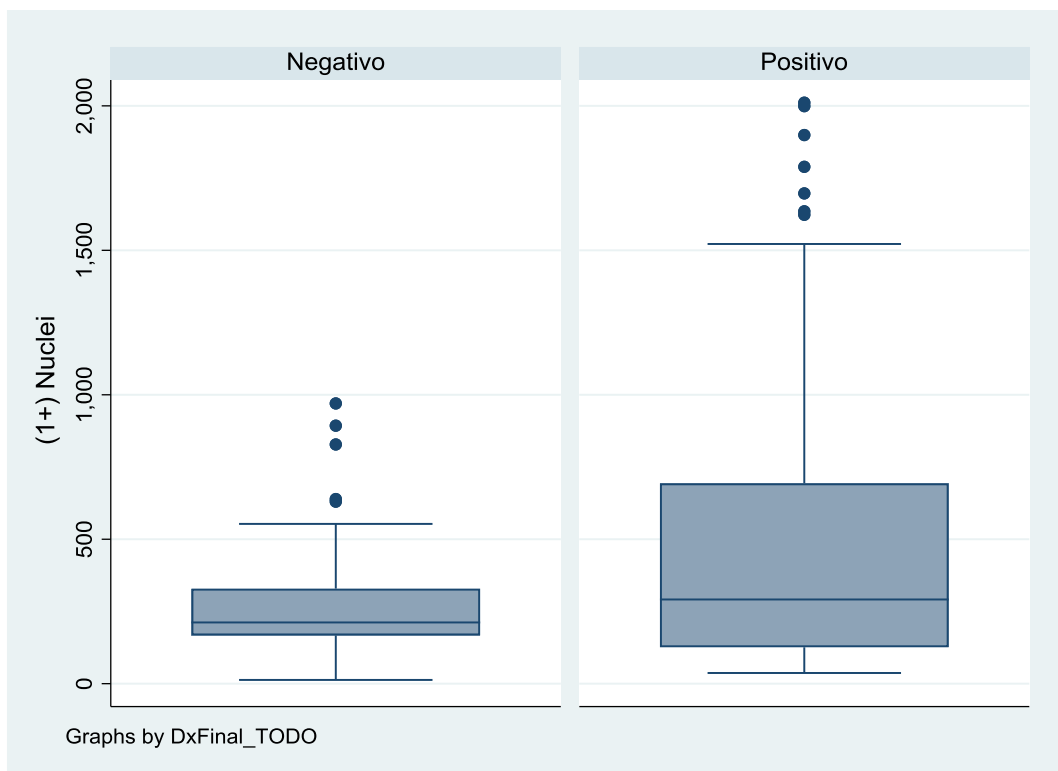


Figura 299: Diagrama de caja de la concentración de (1+) Nuclei en función del diagnóstico final.

11.5.60 *Área en píxeles*

La media de píxeles de la muestra recogida fue de 5319109 píxeles (DE=1227909 píxeles).

AreaPixels				
	Percentiles	Smallest		
1%	1635233	656467		
5%	4890577	1635233		
10%	4929792	3216496	Obs	135
25%	5004444	4085582	Sum of Wgt.	135
50%	5107372		Mean	5319109
		Largest	Std. Dev.	1227909
75%	5108911	9461313		
90%	5989461	9856412	Variance	1.51e+12
95%	8791631	9856841	Skewness	1.714271
99%	9856841	9895131	Kurtosis	10.20017

Figura 300: Estadística descriptiva de los píxeles de la muestra recogida.

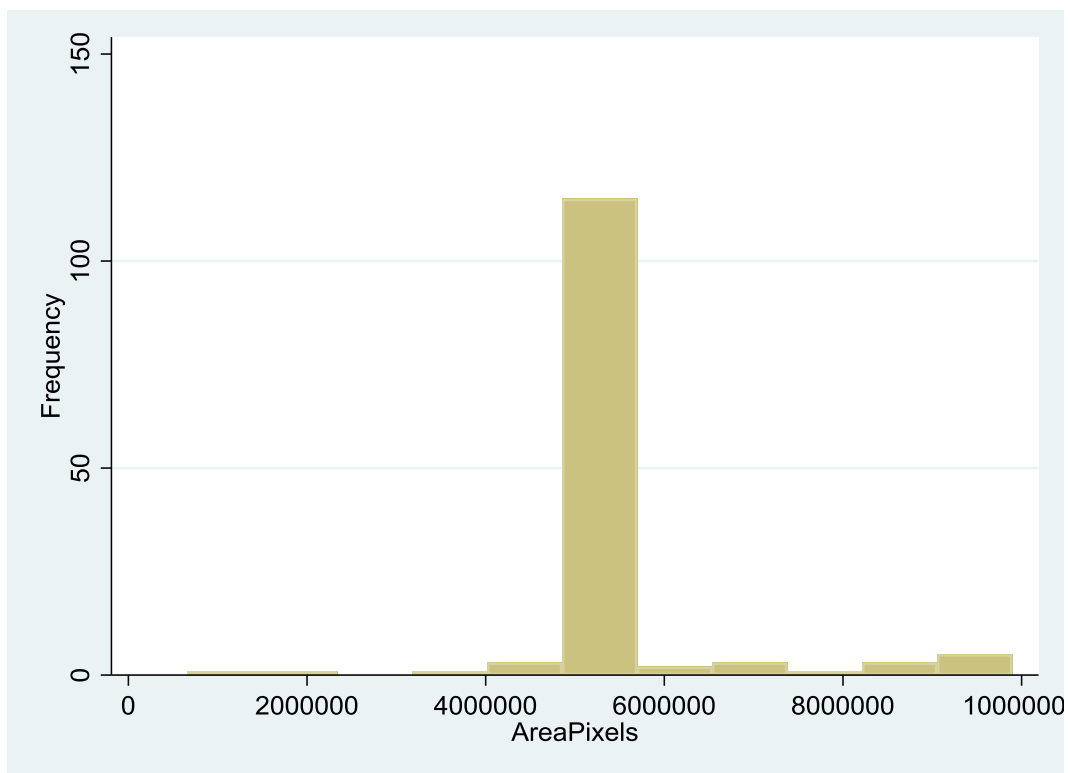


Figura 301: Histograma de los píxeles de la muestra recogida.



Figura 302: Diagrama de caja de los píxeles de la muestra recogida.

La media de píxeles de la muestra recogida con diagnóstico final negativo fue de 5586161 píxeles (DE=1706508 píxeles). La media de píxeles de la muestra recogida con diagnóstico final positivo fue de 5055985 píxeles (DE=72340,4 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

AreaPixels				
	Percentiles	Smallest		
1%	656467	656467		
5%	4085582	1635233		
10%	4926514	3216496	Obs	67
25%	5104257	4085582	Sum of Wgt.	67
50%	5107765		Mean	5586161
		Largest	Std. Dev.	1706508
75%	5110491	9461313		
90%	8791631	9856412	Variance	2.91e+12
95%	9461313	9856841	Skewness	.8293512
99%	9895131	9895131	Kurtosis	4.919993

-> DxFinal_TODO = Positivo

AreaPixels				
	Percentiles	Smallest		
1%	4890577	4890577		
5%	4919036	4909956		
10%	4936774	4911072	Obs	68
25%	4989244	4919036	Sum of Wgt.	68
50%	5106965		Mean	5055985
		Largest	Std. Dev.	72340.39
75%	5108488	5109359		
90%	5109129	5109718	Variance	5.23e+09
95%	5109359	5109840	Skewness	-.857605
99%	5109949	5109949	Kurtosis	2.120701

Figura 303: Estadística descriptiva de los píxeles de la muestra recogida en función del diagnóstico final.

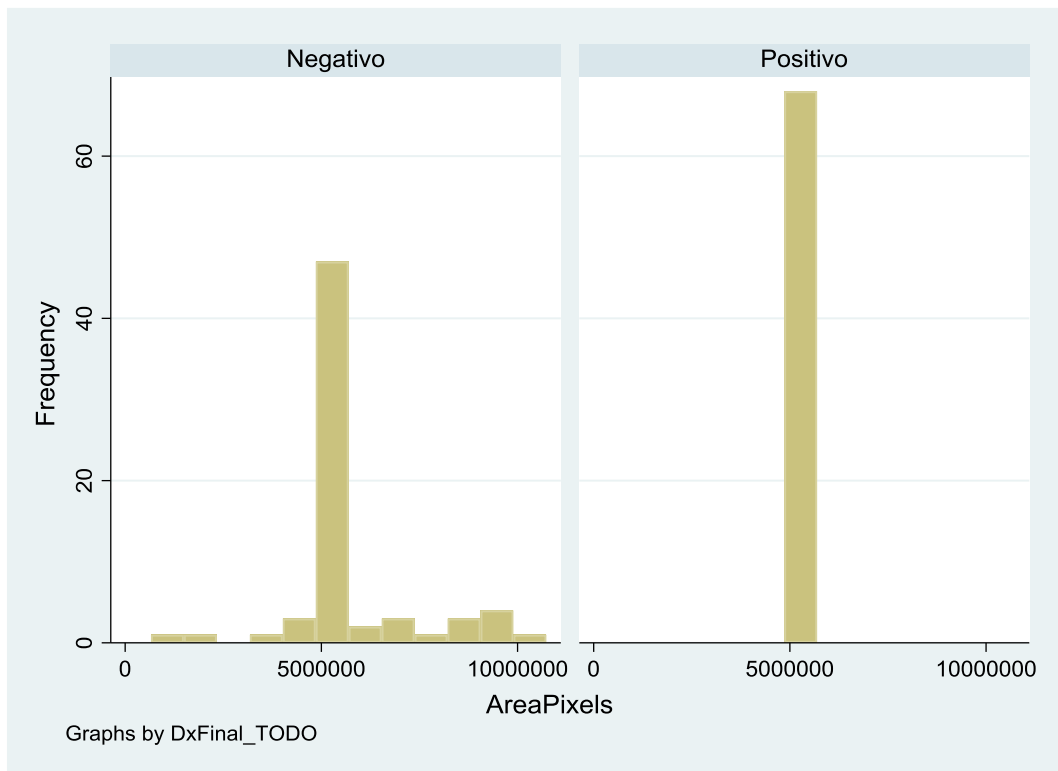


Figura 304: Histograma de los píxeles de la muestra recogida en función del diagnóstico final.

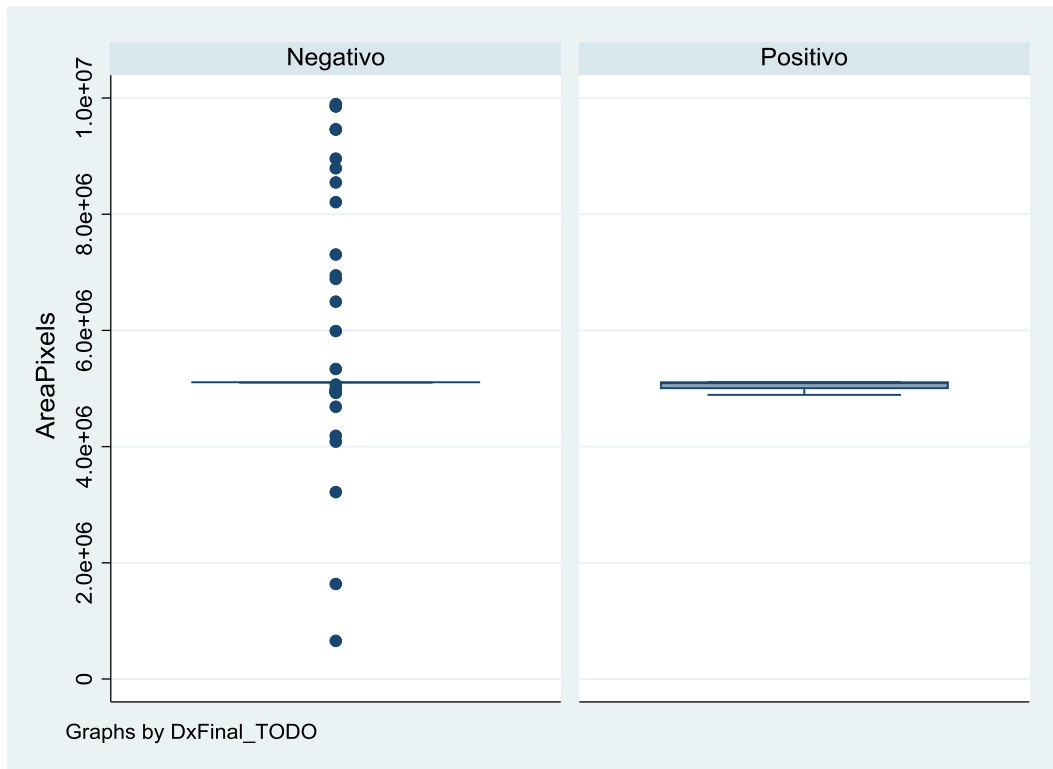


Figura 305: Diagrama de caja de los píxeles de la muestra recogida en función del diagnóstico final.

11.5.61 Área en mm²

La media del área detectada en la muestra fue de $1,17 \cdot 10^{11}$ mm² (DE= $2,72 \cdot 10^{10}$ mm²).

AreaMM^2				
	Percentiles	Smallest		
1%	1.25e+09	1.25e+09		
5%	1.25e+10	1.25e+09		
10%	1.21e+11	1.21e+10	Obs	135
25%	1.22e+11	1.22e+10	Sum of Wgt.	135
50%	1.25e+11		Mean	1.17e+11
		Largest	Std. Dev.	2.72e+10
75%	1.25e+11	1.26e+11		
90%	1.26e+11	1.26e+11	Variance	7.42e+20
95%	1.26e+11	1.26e+11	Skewness	-3.723027
99%	1.26e+11	1.26e+11	Kurtosis	14.95947

Figura 306: Estadística descriptiva del área detectada en mm².

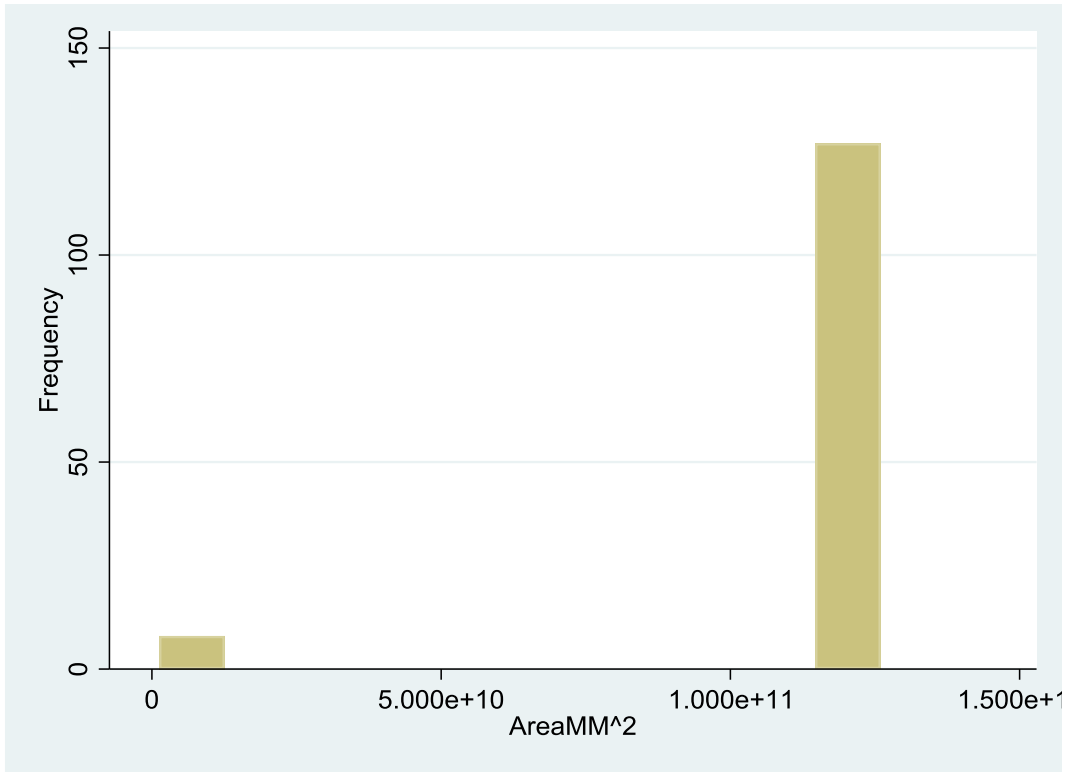


Figura 307: Histograma del área detectada en mm².



Figura 308: Diagrama de caja del área detectada en mm².

La media del área detectada en la muestra con diagnóstico final negativo fue de $1,24 \cdot 10^{11} \text{ mm}^2$ (DE= $1,56 \cdot 10^9 \text{ mm}^2$). La media del área detectada en la muestra con diagnóstico final positivo fue de $1,10 \cdot 10^{11} \text{ mm}^2$ (DE= $3,72 \cdot 10^{10} \text{ mm}^2$).

-> DxFinal_TODO = Negativo

AreaMM^2				
	Percentiles	Smallest		
1%	1.21e+11	1.21e+11		
5%	1.21e+11	1.21e+11		
10%	1.22e+11	1.21e+11	Obs	67
25%	1.23e+11	1.21e+11	Sum of Wgt.	67
50%	1.25e+11		Mean	1.24e+11
		Largest	Std. Dev.	1.56e+09
75%	1.25e+11	1.26e+11		
90%	1.26e+11	1.26e+11	Variance	2.43e+18
95%	1.26e+11	1.26e+11	Skewness	-1.071414
99%	1.26e+11	1.26e+11	Kurtosis	2.645369

-> DxFinal_TODO = Positivo

AreaMM^2				
	Percentiles	Smallest		
1%	1.25e+09	1.25e+09		
5%	1.22e+10	1.25e+09		
10%	1.25e+10	1.21e+10	Obs	68
25%	1.22e+11	1.22e+10	Sum of Wgt.	68
50%	1.25e+11		Mean	1.10e+11
		Largest	Std. Dev.	3.72e+10
75%	1.25e+11	1.25e+11		
90%	1.25e+11	1.25e+11	Variance	1.38e+21
95%	1.25e+11	1.25e+11	Skewness	-2.373683
99%	1.26e+11	1.26e+11	Kurtosis	6.674342

Figura 309: Estadística descriptiva del área detectada en mm^2 en función del diagnóstico final.

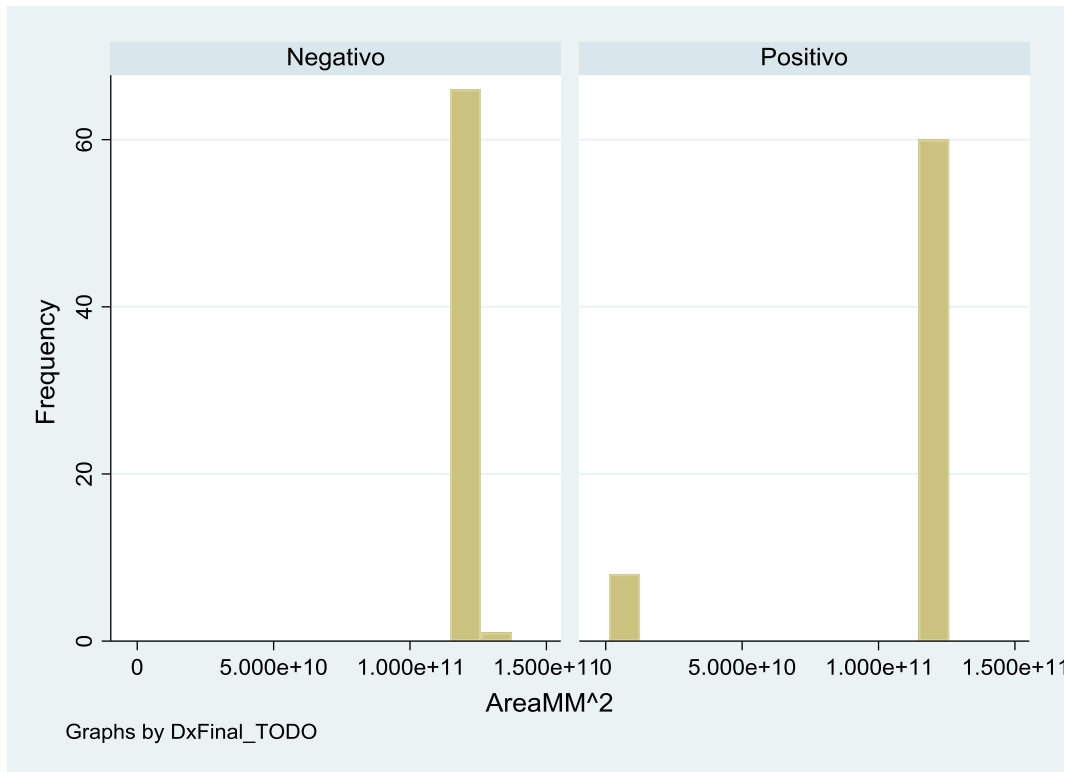


Figura 310: Histograma del área detectada en mm² en función del diagnóstico final.

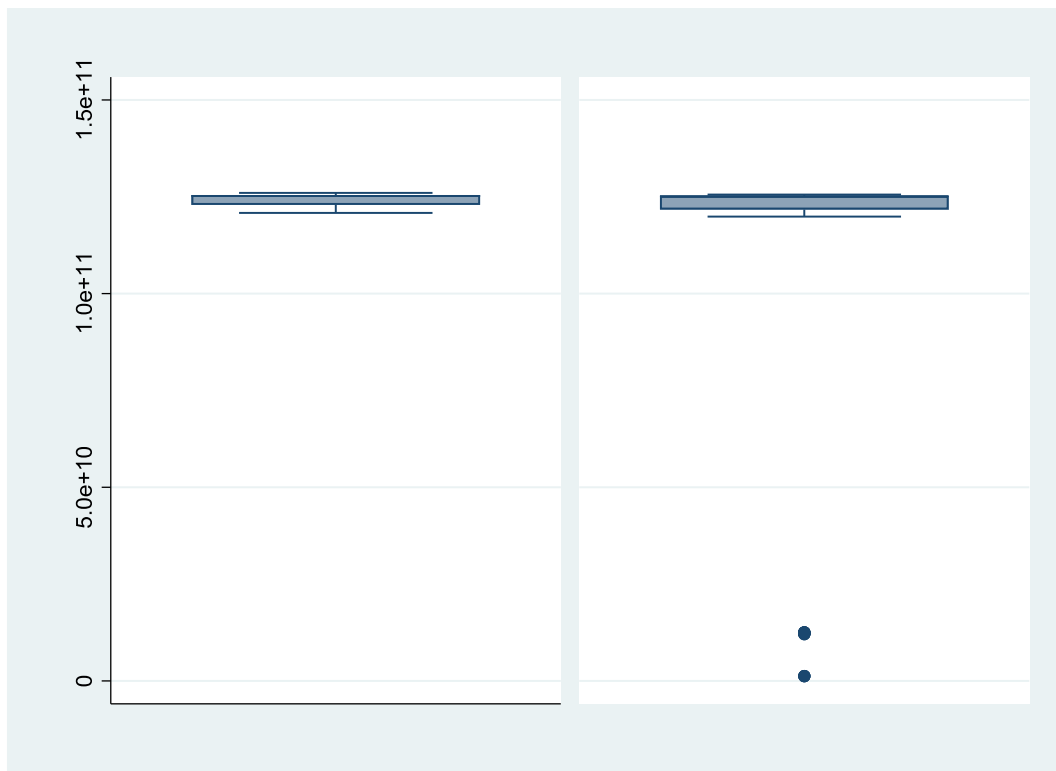


Figura 311: Diagrama de caja del área detectada en mm² en función del diagnóstico final.

11.5.62 *Área en píxeles (transformación logarítmica en base 10)*

La media de píxeles de la muestra recogida fue de 5319109 píxeles (DE=1227909 píxeles).

AreaPixelsLog10				
	Percentiles	Smallest		
1%	6.21358	5.817213		
5%	6.68936	6.21358		
10%	6.692829	6.507383	Obs	135
25%	6.699356	6.611254	Sum of Wgt.	135
50%	6.708197		Mean	6.713449
		Largest	Std. Dev.	.1149288
75%	6.708328	6.975951		
90%	6.777388	6.993719	Variance	.0132086
95%	6.944069	6.993738	Skewness	-3.454164
99%	6.993738	6.995422	Kurtosis	32.27109

Figura 312: Estadística descriptiva de los píxeles de la muestra recogida.

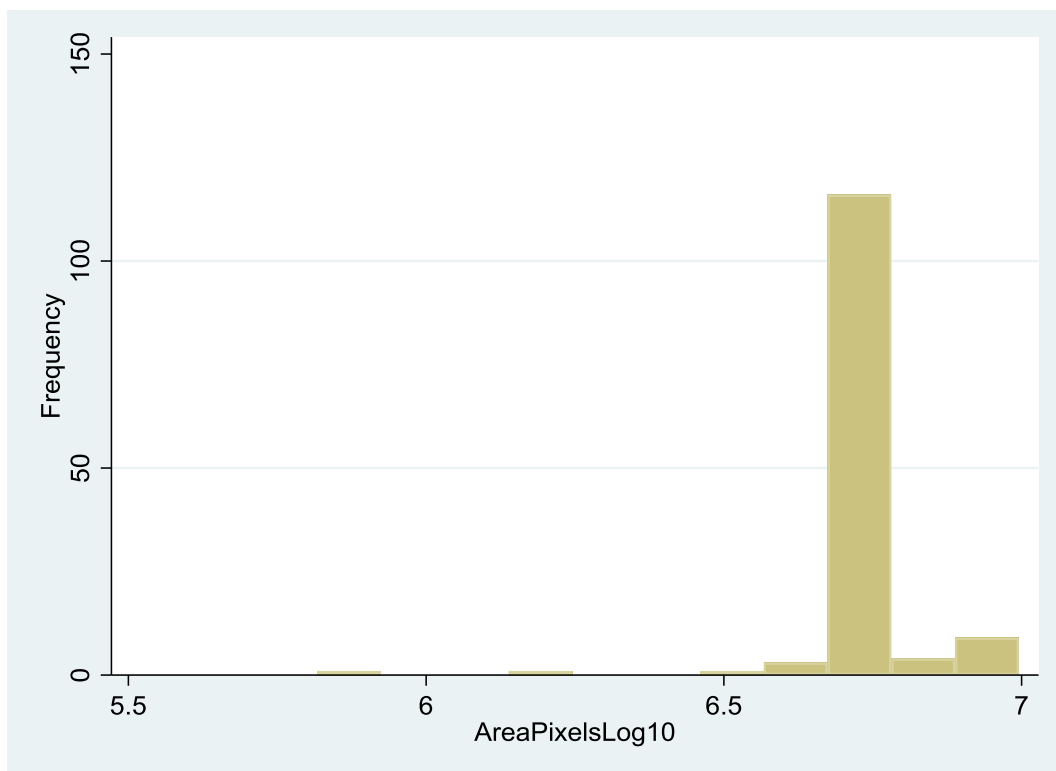


Figura 313: Histograma de los píxeles de la muestra recogida.

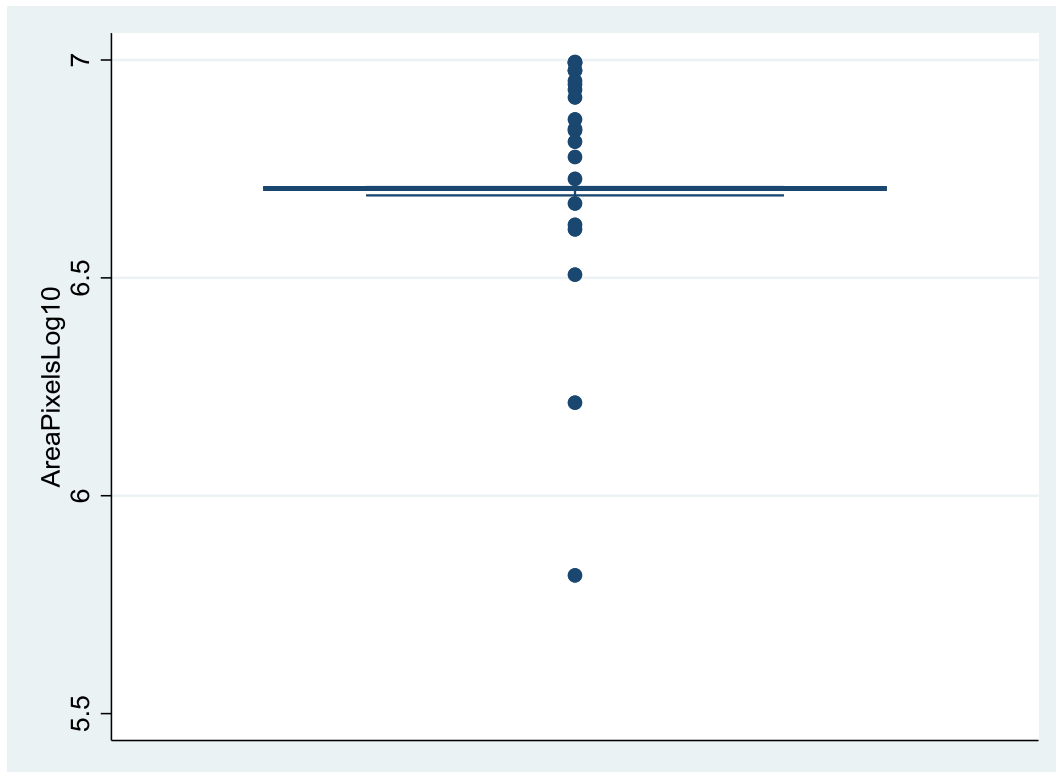


Figura 314: Diagrama de caja de los píxeles de la muestra recogida.

La media de píxeles de la muestra recogida con diagnóstico final negativo fue de 5586161 píxeles (DE=1706508 píxeles). La media de píxeles de la muestra recogida con diagnóstico final positivo fue de 5055985 píxeles (DE=72340,4 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

AreaPixelsLog10				
	Percentiles	Smallest		
1%	5.817213	5.817213		
5%	6.611254	6.21358		
10%	6.69254	6.507383	Obs	67
25%	6.707933	6.611254	Sum of Wgt.	67
50%	6.708231		Mean	6.72328
		Largest	Std. Dev.	.163043
75%	6.708463	6.975951		
90%	6.944069	6.993719	Variance	.026583
95%	6.975951	6.993738	Skewness	-2.647623
99%	6.995422	6.995422	Kurtosis	16.92103

-> DxFinal_TODO = Positivo

AreaPixelsLog10				
	Percentiles	Smallest		
1%	6.68936	6.68936		
5%	6.69188	6.691078		
10%	6.693443	6.691176	Obs	68
25%	6.698035	6.69188	Sum of Wgt.	68
50%	6.708163		Mean	6.703762
		Largest	Std. Dev.	.0062526
75%	6.708292	6.708366		
90%	6.708347	6.708397	Variance	.0000391
95%	6.708366	6.708407	Skewness	-.8659875
99%	6.708417	6.708417	Kurtosis	2.145177

Figura 315: Estadística descriptiva de los píxeles de la muestra recogida en función del diagnóstico final.

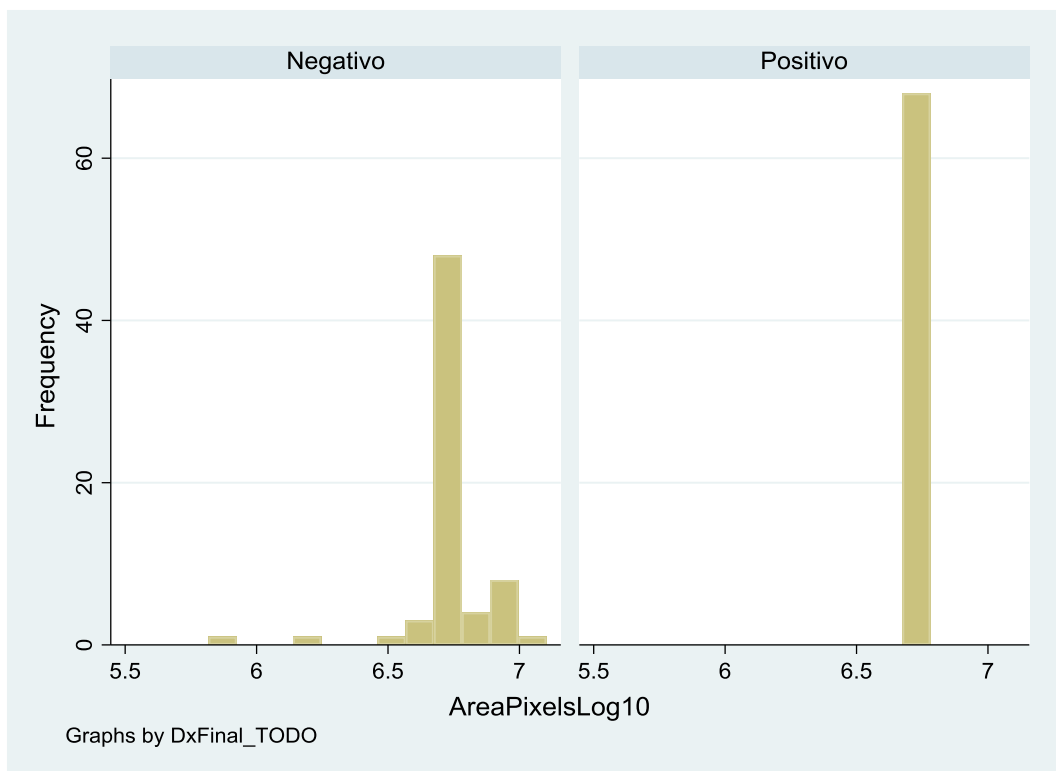


Figura 316: Histograma de los píxeles de la muestra recogida en función del diagnóstico final.

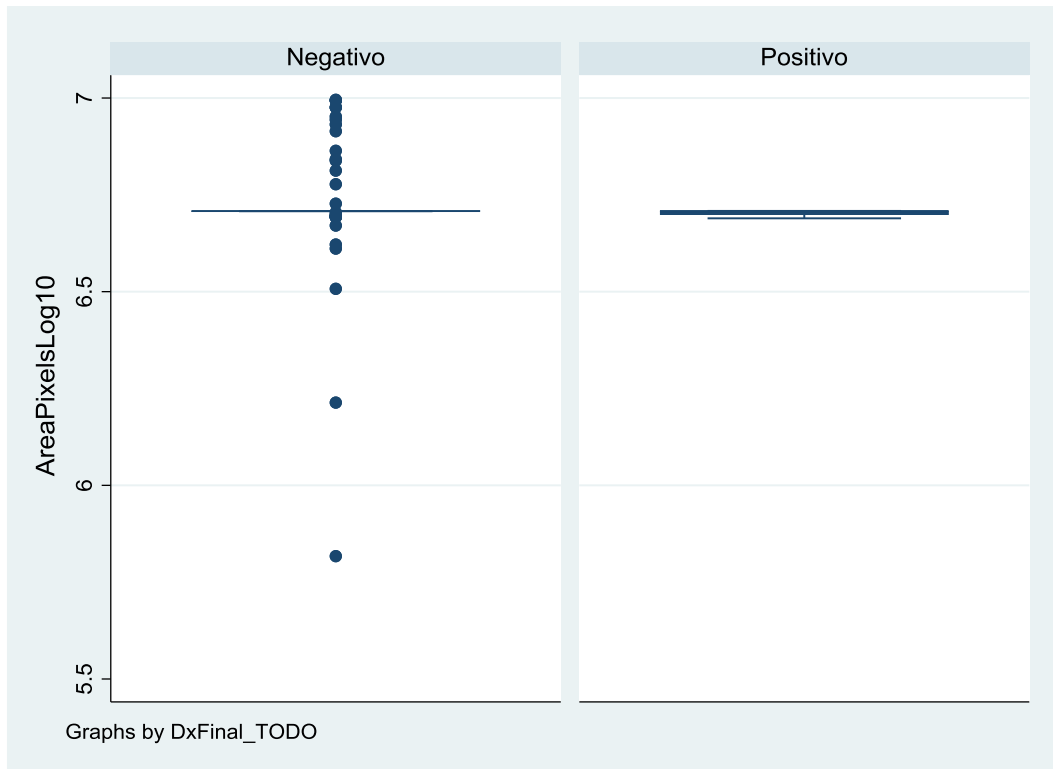


Figura 317: Diagrama de caja de los píxeles de la muestra recogida en función del diagnóstico final.

11.5.63 Área en mm² (transformación logarítmica en base 10)

La media del área detectada en la muestra fue de $1,17 \cdot 10^{11}$ mm² (DE= $2,72 \cdot 10^{10}$ mm²).

AreaMM^2Log10					
Percentiles		Smallest			
1%	9.097719	9.097633			
5%	10.09757	9.097719			
10%	11.08221	10.08161	Obs	135	
25%	11.08758	10.08655	Sum of Wgt.	135	
50%	11.09754		Mean	11.01993	
		Largest	Std. Dev.	.3146125	
75%	11.09771	11.10001	Variance	.098981	
90%	11.09888	11.10002	Skewness	-4.559119	
95%	11.09964	11.10033	Kurtosis	24.37909	
99%	11.10033	11.10037			

Figura 318: Estadística descriptiva del área detectada en mm².

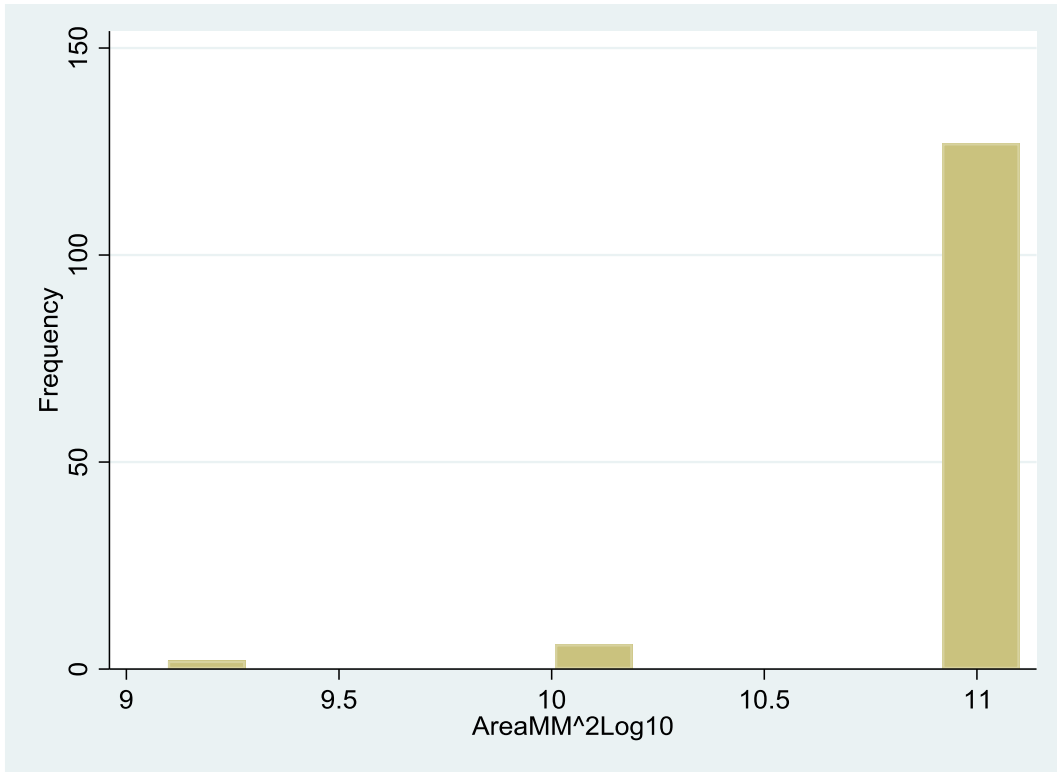


Figura 319: Histograma del área detectada en mm².

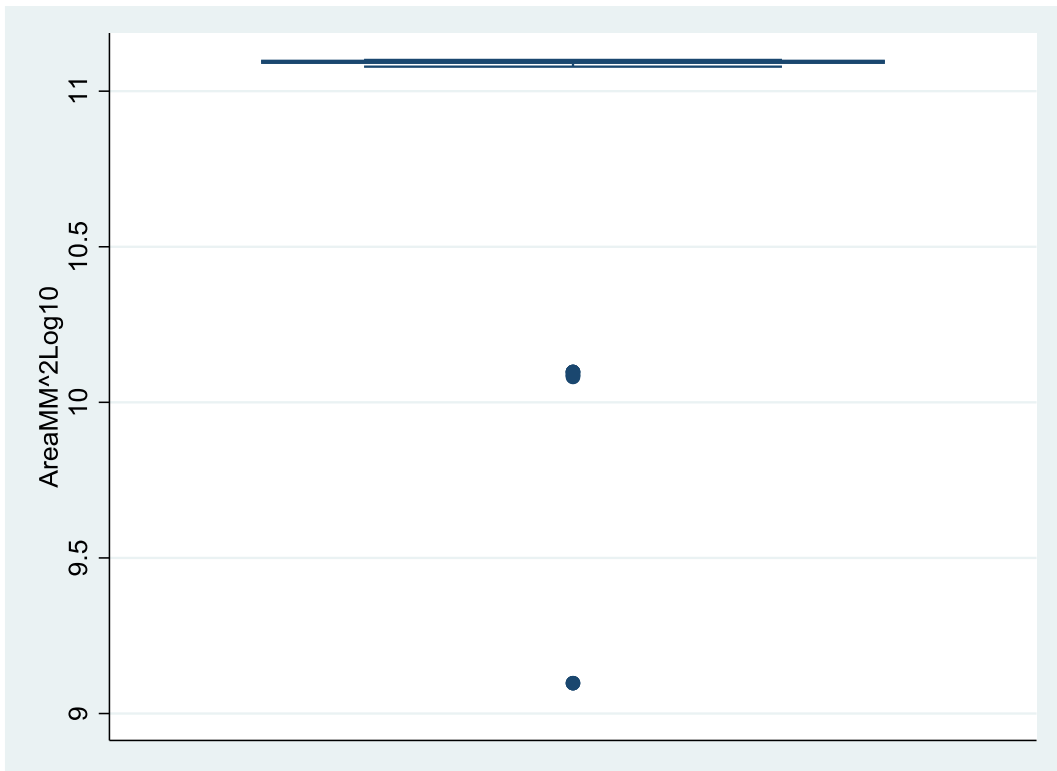


Figura 320: Diagrama de caja del área detectada en mm².

La media del área detectada en la muestra con diagnóstico final negativo fue de $1,24 \cdot 10^{11} \text{ mm}^2$ ($DE = 1,56 \cdot 10^9 \text{ mm}^2$). La media del área detectada en la muestra con diagnóstico final positivo fue de $1,10 \cdot 10^{11} \text{ mm}^2$ ($DE = 3,72 \cdot 10^{10} \text{ mm}^2$).

-> DxFinal_TODO = Negativo

AreaMM^2Log10				
Percentiles	Smallest			
1%	11.08221	11.08221		
5%	11.08375	11.08221		
10%	11.08556	11.08275	Obs	67
25%	11.08955	11.08375	Sum of Wgt.	67
50%	11.09761		Mean	11.09486
		Largest	Std. Dev.	.0054819
75%	11.09853	11.10001		
90%	11.09964	11.10002	Variance	.0000301
95%	11.10001	11.10033	Skewness	-1.080791
99%	11.10037	11.10037	Kurtosis	2.668297

-> DxFinal_TODO = Positivo

AreaMM^2Log10				
Percentiles	Smallest			
1%	9.097633	9.097633		
5%	10.08655	9.097719		
10%	10.09757	10.08161	Obs	68
25%	11.08533	10.08655	Sum of Wgt.	68
50%	11.09749		Mean	10.94611
		Largest	Std. Dev.	.4321878
75%	11.09766	11.09778		
90%	11.09773	11.09779	Variance	.1867863
95%	11.09778	11.0978	Skewness	-3.014358
99%	11.09888	11.09888	Kurtosis	11.53874

Figura 321: Estadística descriptiva del área detectada en mm^2 en función del diagnóstico final.

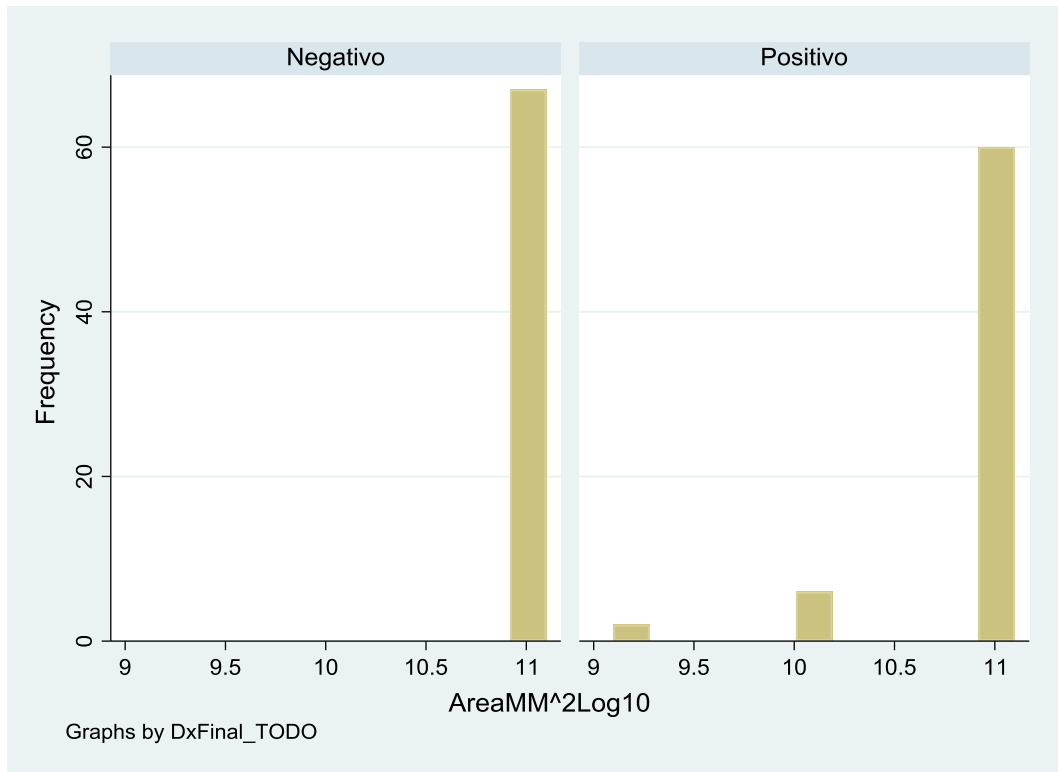


Figura 322: Histograma del área detectada en mm² en función del diagnóstico final.



Figura 323: Diagrama de caja del área detectada en mm² en función del diagnóstico final.

11.5.64 *Ratio CD2/CD8 medio*

La concentración media de CD2+/CD8+Medio de la muestra fue de 4,1 píxeles (DE=9,0 píxeles).

CD2/CD8Medium					
	Percentiles	Smallest			
1%	.3307117	.3274578			
5%	.5148638	.3307117			
10%	.6676493	.3646226	Obs	135	
25%	1.103184	.390321	Sum of Wgt.	135	
50%	1.914224		Mean	4.063777	
		Largest	Std. Dev.	9.018222	
75%	2.88845	42.23876			
90%	5.456372	45.92425	Variance	81.32834	
95%	12.13433	52.73074	Skewness	4.991495	
99%	52.73074	65.61422	Kurtosis	28.88638	

Figura 324: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+/CD8+ Medio.

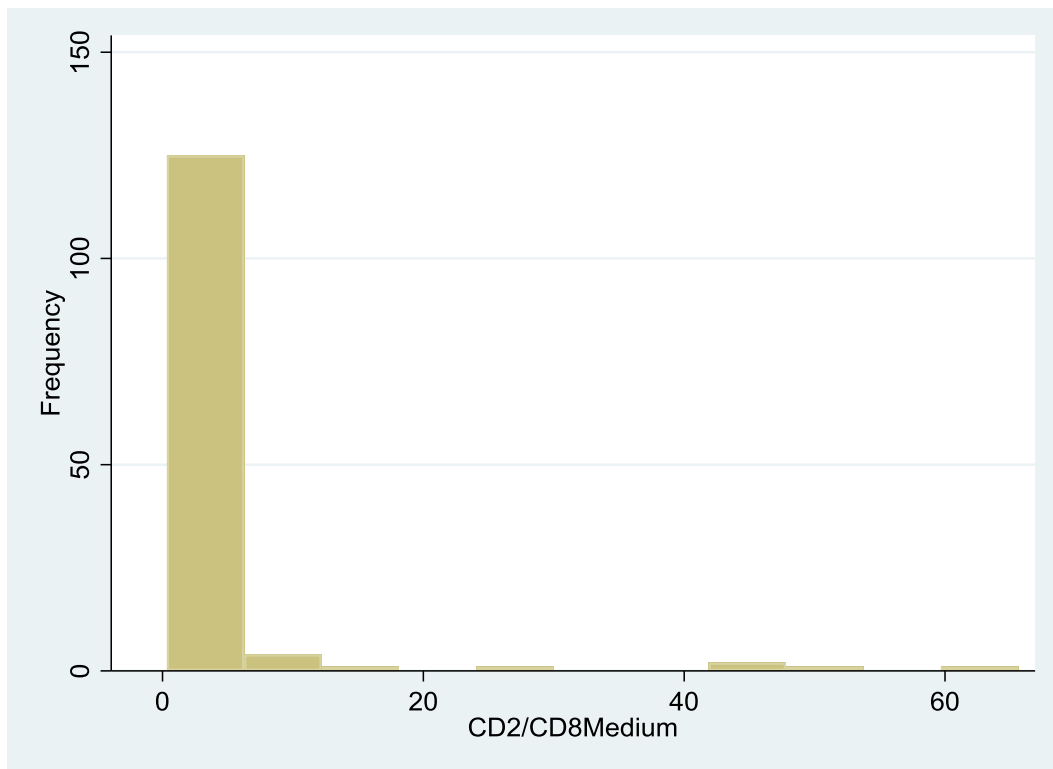


Figura 325: Histograma de la concentración de CD2+/CD8+ Medio.

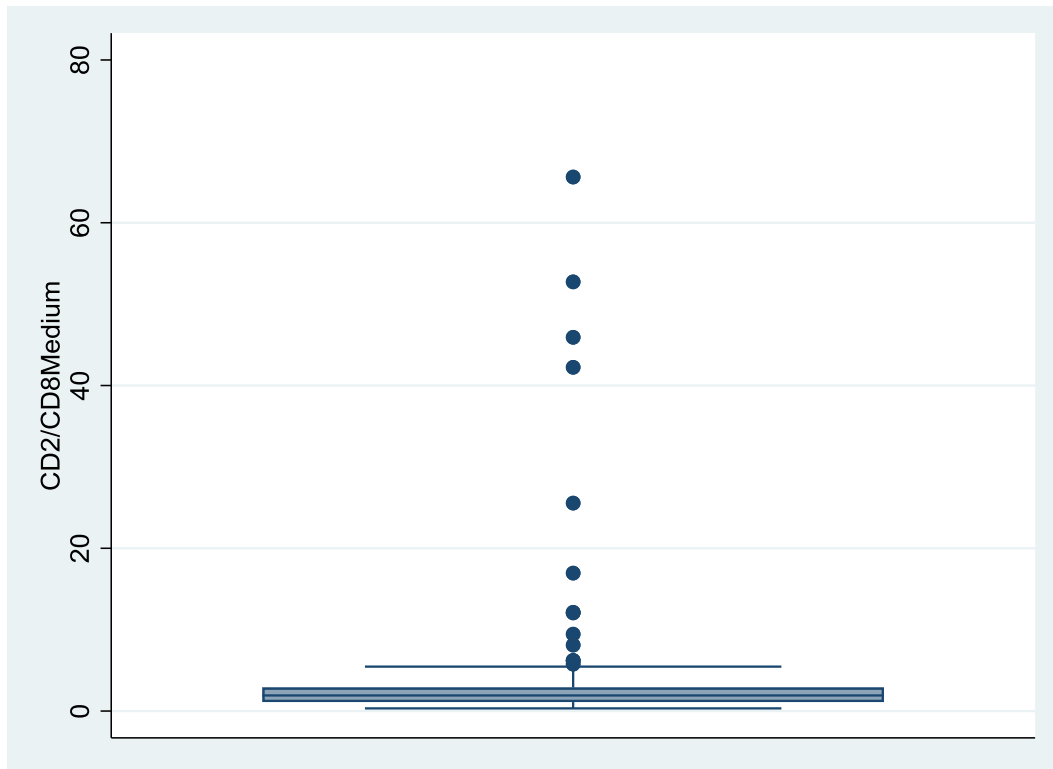


Figura 326: Diagrama de caja de la concentración de CD2+/CD8+ Medio.

La concentración media de CD2+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 2,5 píxeles (DE=3,3 píxeles). La concentración media de CD2+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 5,6 píxeles (DE=12,1 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD2/CD8Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	.624559	.624559		
5%	.7806473	.6618577		
10%	.8541399	.7704769	Obs	67
25%	1.263982	.7806473	Sum of Wgt.	67
50%	1.899256		Mean	2.500953
		Largest	Std. Dev.	3.321736
75%	2.377531	4.997113		
90%	3.653852	8.104127	Variance	11.03393
95%	4.997113	12.13433	Skewness	5.527579
99%	25.55172	25.55172	Kurtosis	36.90329

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD2/CD8Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	.3274578	.3274578		
5%	.390321	.3307117		
10%	.5148638	.3646226	Obs	68
25%	.9343345	.390321	Sum of Wgt.	68
50%	2.094034		Mean	5.603618
		Largest	Std. Dev.	12.12182
75%	4.457252	42.23876		
90%	9.444566	45.92425	Variance	146.9385
95%	42.23876	52.73074	Skewness	3.658865
99%	65.61422	65.61422	Kurtosis	15.70355

Figura 327: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

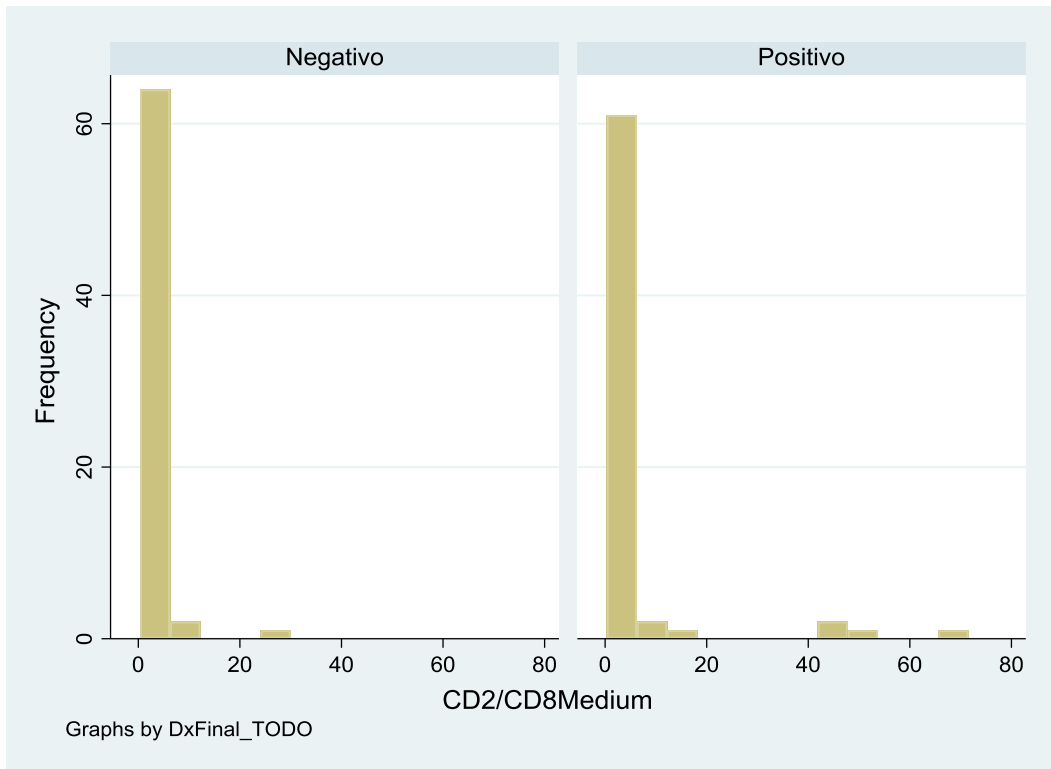


Figura 328: Histograma de la concentración de CD2+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

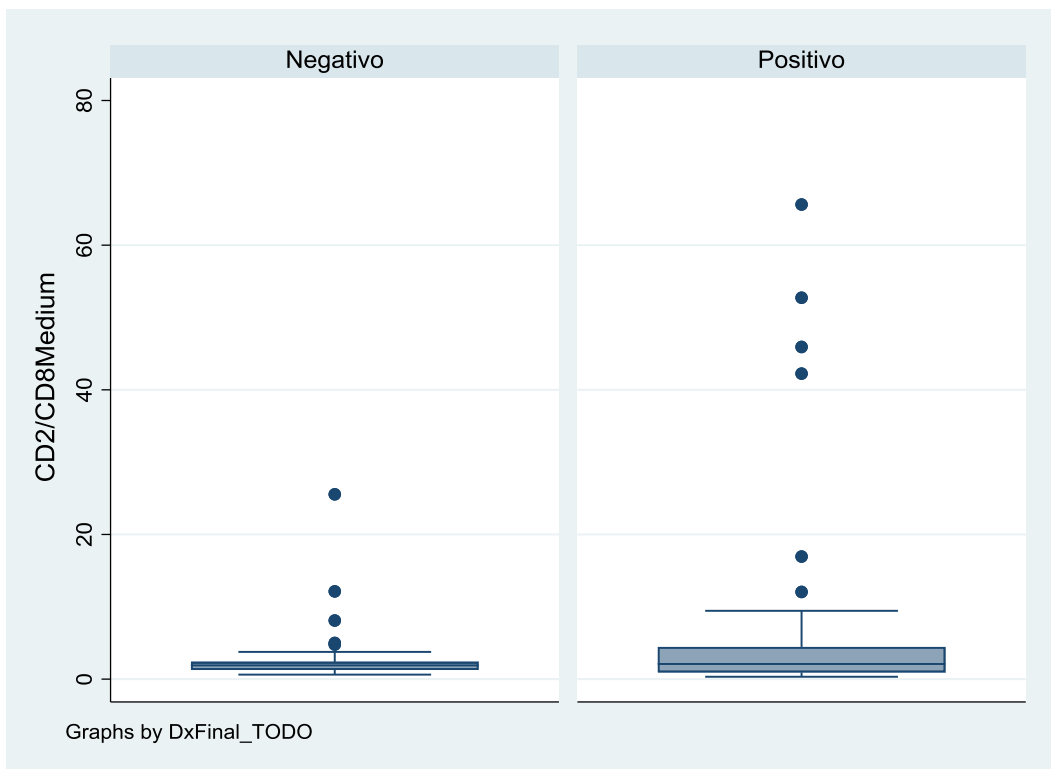


Figura 329: Diagrama de caja de la concentración de CD2+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

11.5.65 *Ratio CD2/CD8 fuerte*

La concentración media de CD2+/CD8+Fuerte de la muestra fue de 1,7 píxeles (DE=4,5 píxeles).

CD2/CD8Strong					
	Percentiles	Smallest			
1%	.0313504	.0015822			
5%	.0862665	.0313504			
10%	.1234709	.0334934	Obs	135	
25%	.3506557	.034781	Sum of Wgt.	135	
50%	.6777566		Mean	1.703099	
		Largest	Std. Dev.	4.498548	
75%	1.346163	11.21942			
90%	3.373105	20.28249	Variance	20.23693	
95%	5.023188	26.91291	Skewness	6.325413	
99%	26.91291	39.39964	Kurtosis	46.84116	

Figura 330: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+/CD8+ Fuerte.

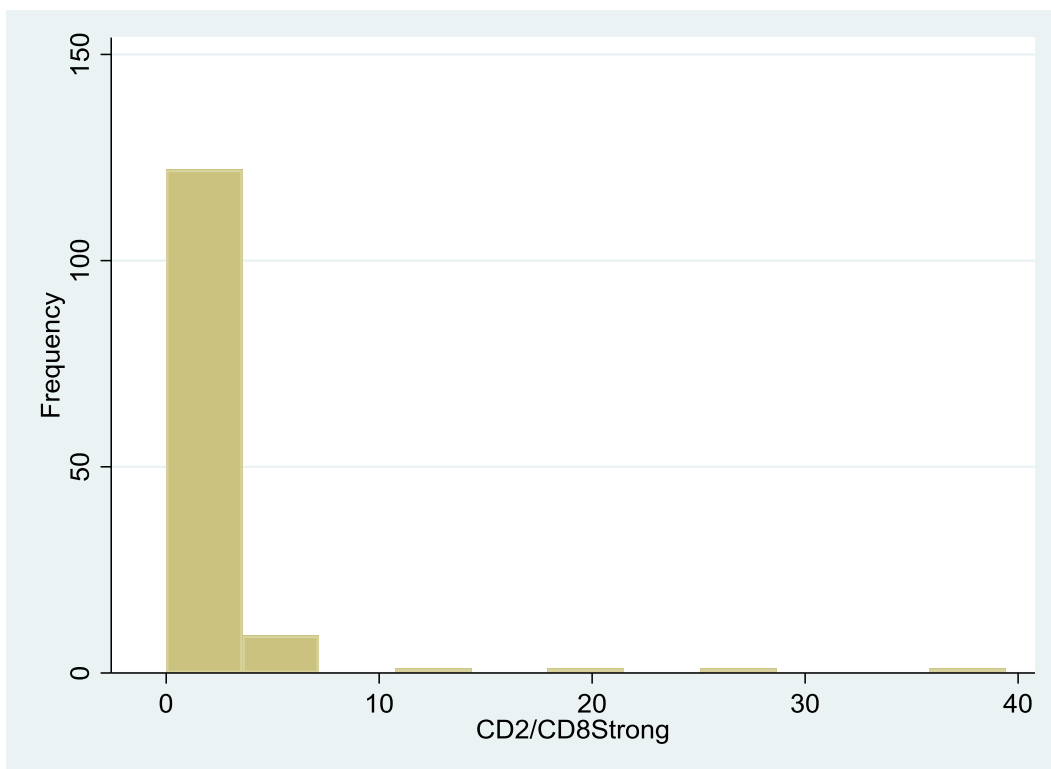


Figura 331: Histograma de la concentración de CD2+/CD8+ Fuerte.

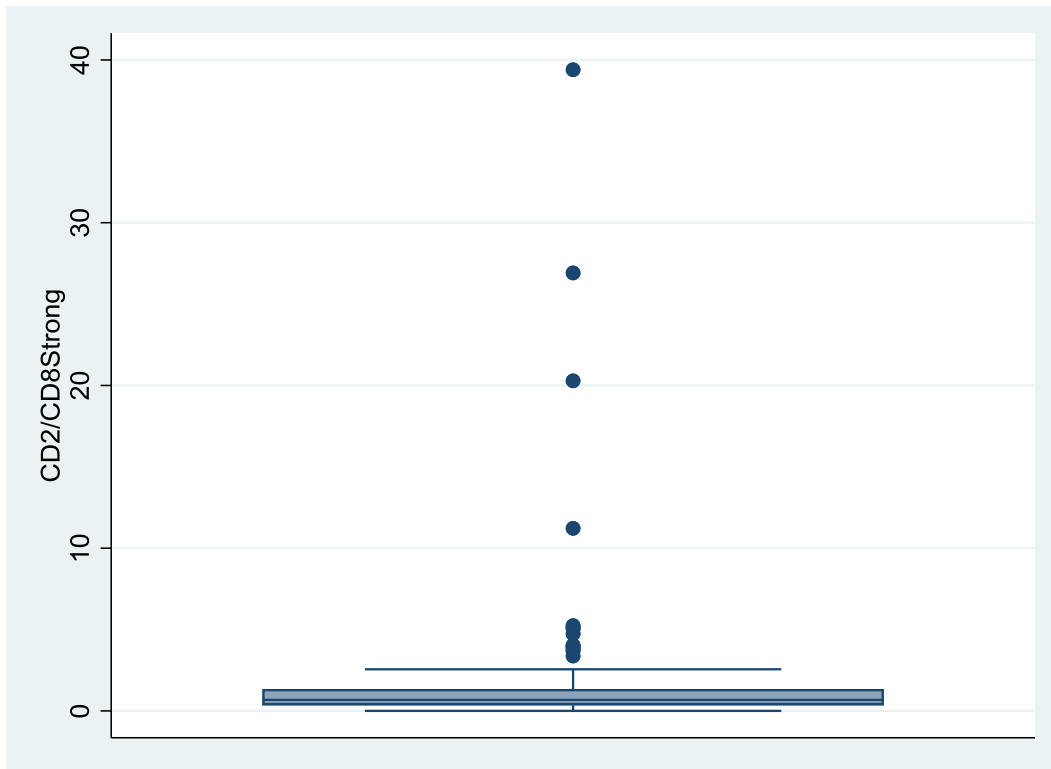


Figura 332: Diagrama de caja de la concentración de CD2+/CD8+ Fuerte.

La concentración media de CD2+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 1,4 píxeles (DE=1,7 píxeles). La concentración media de CD2+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 2,0 píxeles (DE=6,1 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD2/CD8Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	.2582567	.2582567		
5%	.3448917	.2930293		
10%	.3969674	.2945897	Obs	67
25%	.5725747	.3448917	Sum of Wgt.	67
50%	.8606334		Mean	1.39596
		Largest	Std. Dev.	1.677758
75%	1.372278	4.733812	Variance	2.814873
90%	3.798725	5.023188	Skewness	3.618303
95%	4.733812	5.13805	Kurtosis	19.34284
99%	11.21942	11.21942		

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD2/CD8Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	.0015822	.0015822		
5%	.034781	.0313504		
10%	.0862665	.0334934	Obs	68
25%	.1601654	.034781	Sum of Wgt.	68
50%	.47701		Mean	2.005721
		Largest	Std. Dev.	6.124845
75%	1.111699	5.241545	Variance	37.51373
90%	2.558254	20.28249	Skewness	4.819611
95%	5.241545	26.91291	Kurtosis	26.39643
99%	39.39964	39.39964		

Figura 333: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

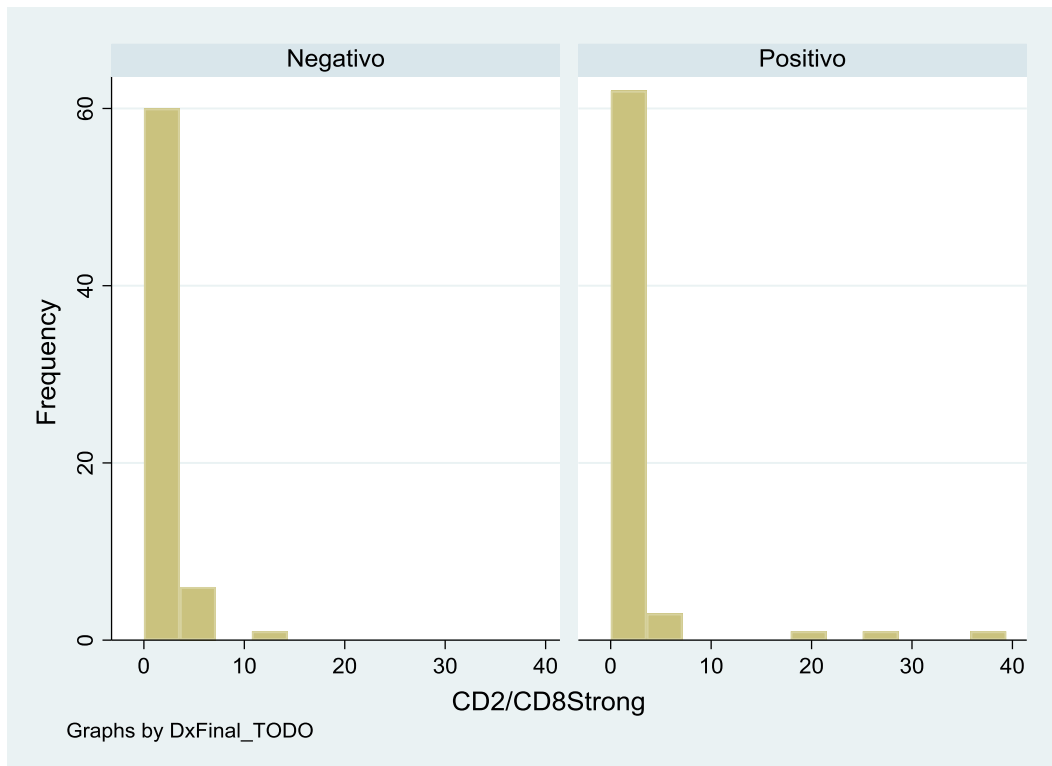


Figura 334: Histograma de la concentración de CD2+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

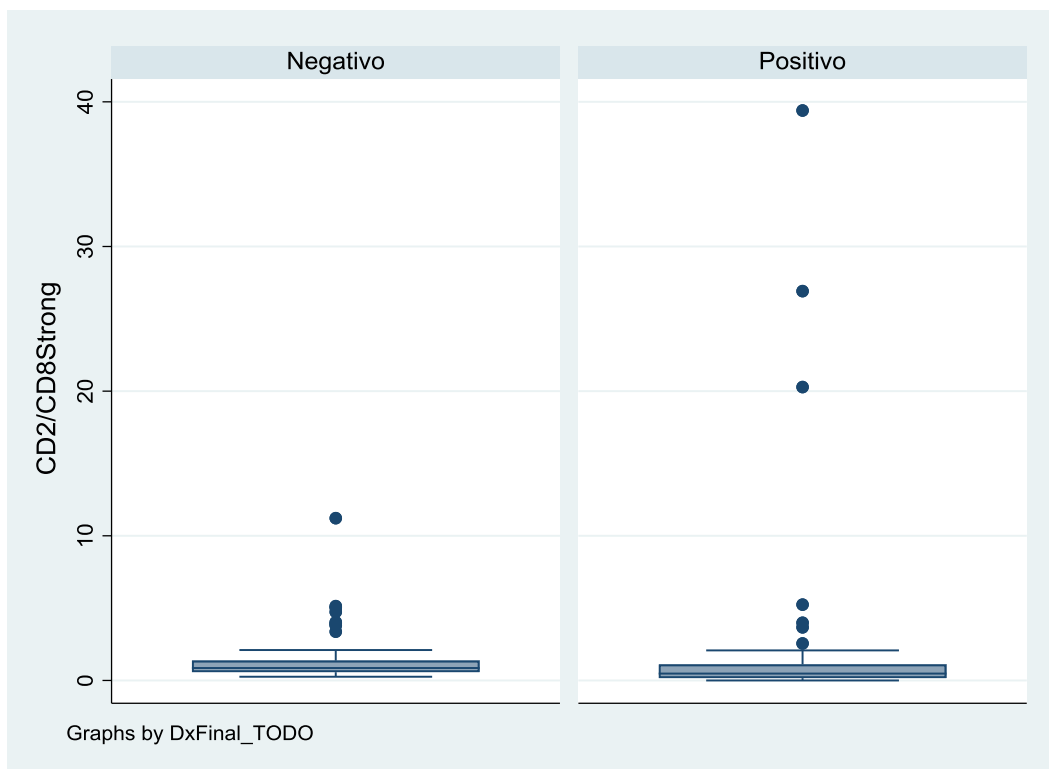


Figura 335: Diagrama de caja de la concentración de CD2+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.66 Ratio CD2/CD8 (medio + fuerte)

La concentración media de CD2+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 5,8 píxeles (DE=13,0 píxeles).

CD2/CD8MS				
Percentiles	Smallest			
1%	.3654927	.3588082		
5%	.6338983	.3654927		
10%	1.021526	.3662048	Obs	135
25%	1.554795	.4940776	Sum of Wgt.	135
50%	2.768621		Mean	5.766876
		Largest	Std. Dev.	13.01365
75%	4.566601	43.87392	Variance	169.3551
90%	9.440303	72.83715	Skewness	5.59947
95%	16.04903	73.01323	Kurtosis	36.72658
99%	73.01323	105.0139		

Figura 336: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+/CD8+ (Medio+Fuerte).

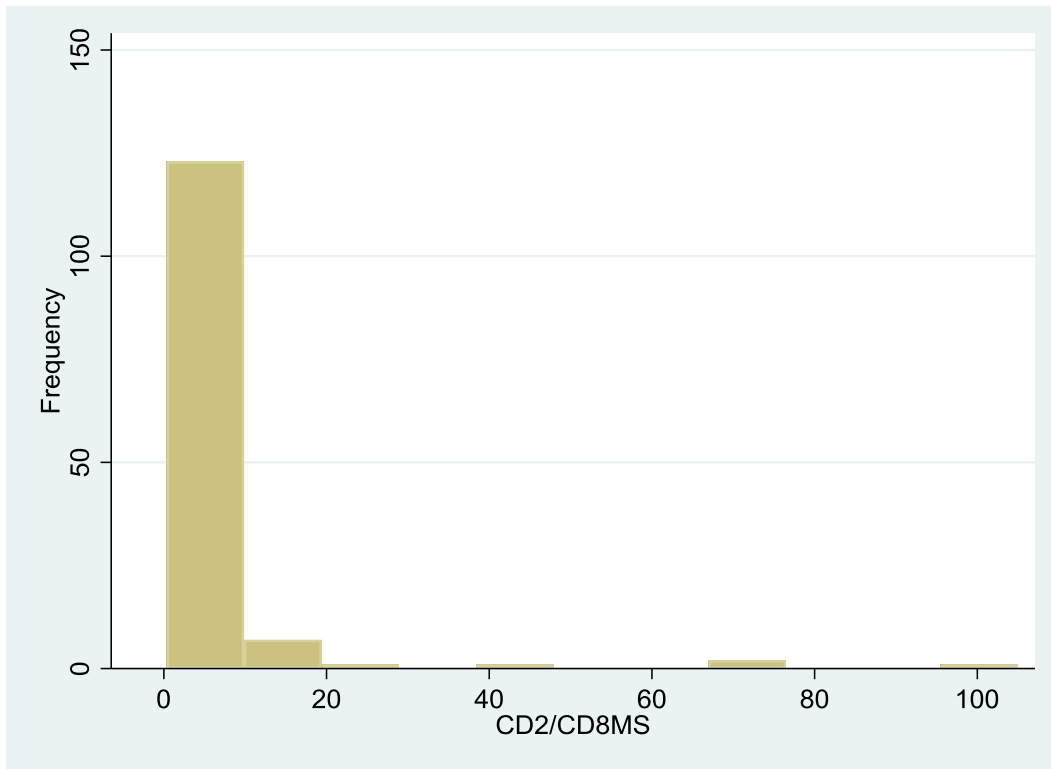


Figura 337: Histograma de la concentración de CD2+/CD8+ (Medio+Fuerte).

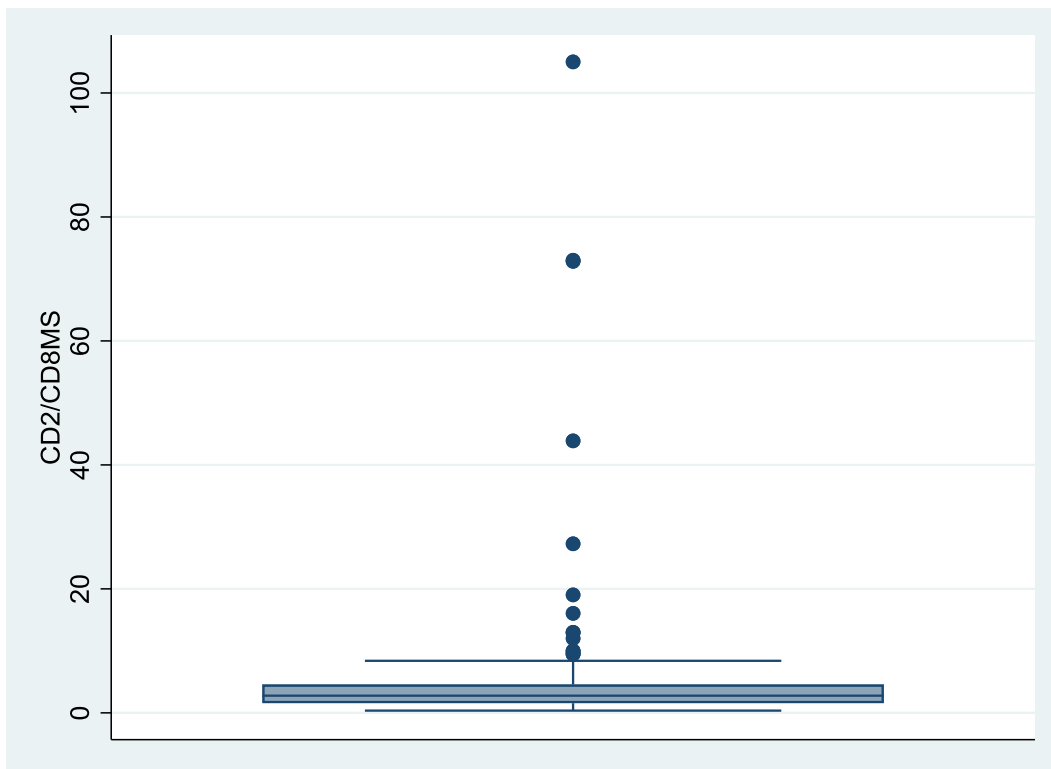


Figura 338: Diagrama de caja de la concentración de CD2+/CD8+ (Medio+Fuerte).

La concentración media de CD2+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 3,9 píxeles (DE=4,0 píxeles). La concentración media de CD2+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 7,6 píxeles (DE=17,8 píxeles).

```
-> DxFinal_TODO = Negativo
```

CD2/CD8MS					
	Percentiles	Smallest			
1%	1.021526	1.021526			
5%	1.340975	1.064393			
10%	1.505209	1.074006	Obs		67
25%	1.824707	1.340975	Sum of Wgt.		67
50%	2.80319		Mean		3.896913
		Largest	Std. Dev.		3.95584
75%	4.119393	10.00853			
90%	6.977153	12.93244	Variance		15.64867
95%	10.00853	16.04903	Skewness		3.82686
99%	27.27191	27.27191	Kurtosis		20.75753

```
-> DxFinal_TODO = Positivo
```

CD2/CD8MS					
	Percentiles	Smallest			
1%	.3588082	.3588082			
5%	.4940776	.3654927			
10%	.6338983	.3662048	Obs		68
25%	1.107028	.4940776	Sum of Wgt.		68
50%	2.591578		Mean		7.609339
		Largest	Std. Dev.		17.78631
75%	5.685125	43.87392			
90%	12.00282	72.83715	Variance		316.3529
95%	43.87392	73.01323	Skewness		4.063671
99%	105.0139	105.0139	Kurtosis		19.40882

Figura 339: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

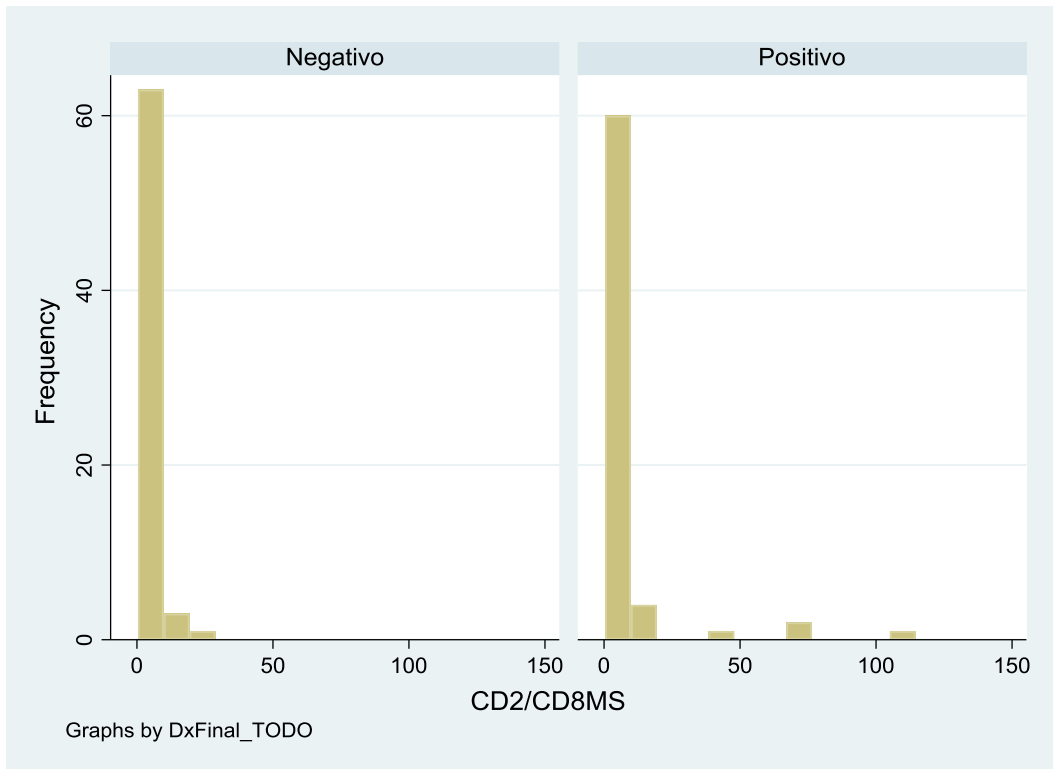


Figura 340: Histograma de la concentración de CD2+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

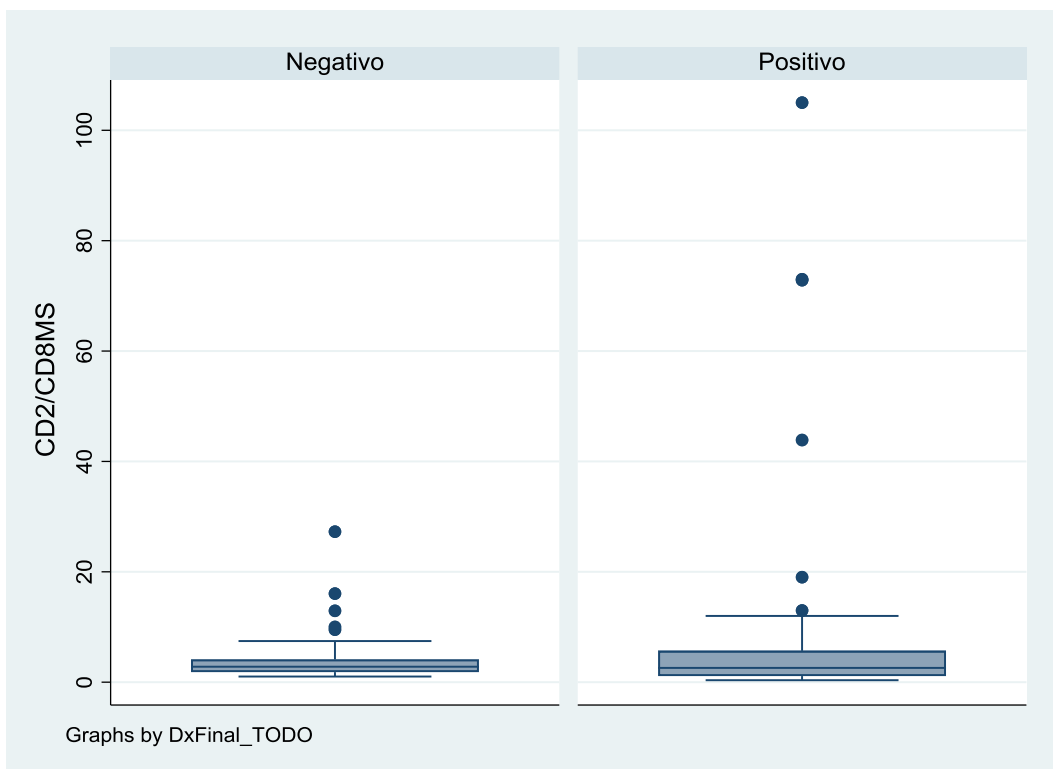


Figura 341: Diagrama de caja de la concentración de CD2+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.67 *Ratio CD2/CD8 débil*

La concentración media de CD2+/CD8+Débil de la muestra fue de 6,4 píxeles (DE=12,8 píxeles).

CD2/CD8Weak					
	Percentiles	Smallest			
1%	.5617924	.5486675			
5%	.7979271	.5617924			
10%	.9656446	.6085144	Obs		135
25%	1.42596	.6743079	Sum of Wgt.		135
50%	2.125353		Mean		5.61557
		Largest	Std. Dev.		13.22203
75%	3.474948	40.65537	Variance		174.8221
90%	10.10398	45.1697	Skewness		6.07498
95%	20.9729	62.06584	Kurtosis		47.47934
99%	62.06584	121.0132			

Figura 342: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+/CD8+ Débil.

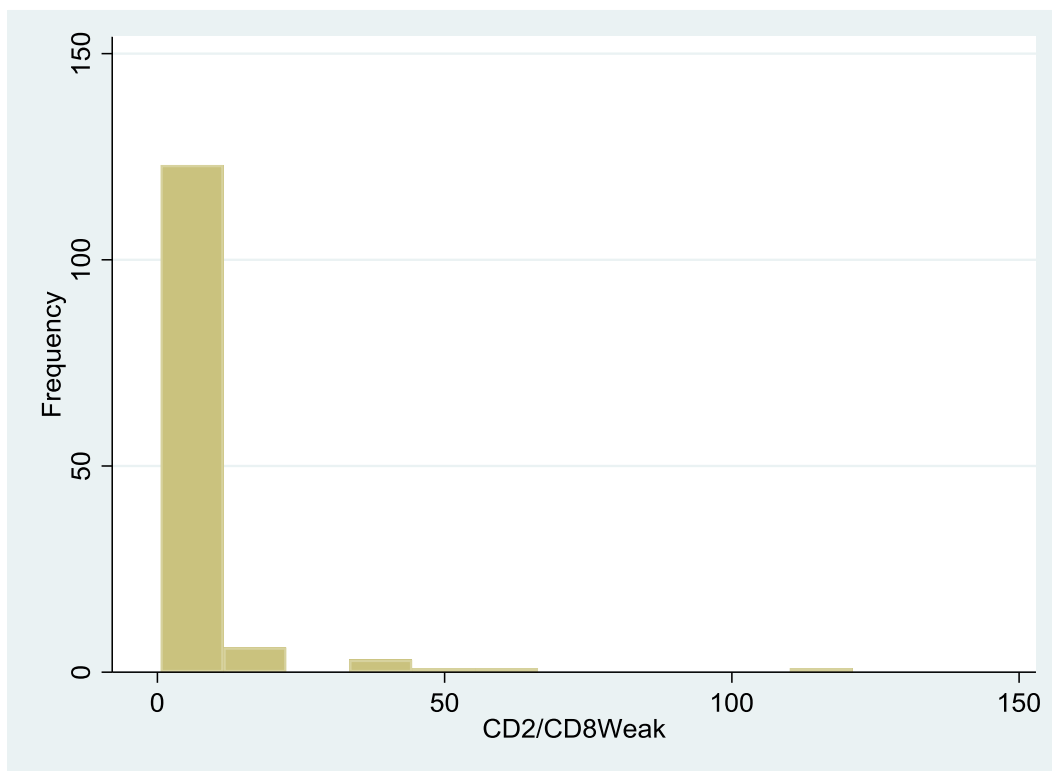


Figura 343: Histograma de la concentración de CD2+/CD8+ Débil.

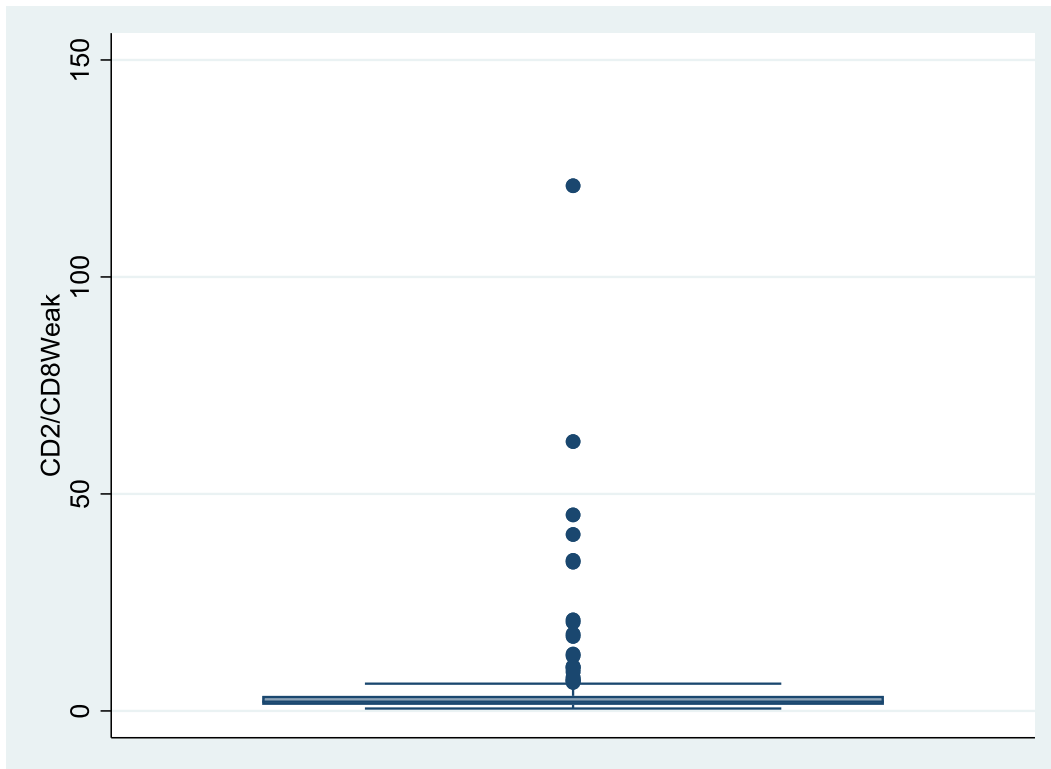


Figura 344: Diagrama de caja de la concentración de CD2+/CD8+ Débil.

La concentración media de CD2+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 2,2 píxeles (DE=1,7 píxeles). La concentración media de CD2+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 9,0 píxeles (DE=18,0 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD2/CD8Weak				
Percentiles	Smallest			
1%	.5486675	.5486675		
5%	.7176527	.5617924		
10%	.9155441	.6857264	Obs	67
25%	1.216722	.7176527	Sum of Wgt.	67
50%	1.870332		Mean	2.18818
		Largest	Std. Dev.	1.73594
75%	2.47957	4.252882		
90%	3.320404	5.995162	Variance	3.013489
95%	4.252882	6.279992	Skewness	4.09794
99%	13.09541	13.09541	Kurtosis	24.95466

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD2/CD8Weak				
Percentiles	Smallest			
1%	.6085144	.6085144		
5%	.8154768	.6743079		
10%	1.026232	.7979271	Obs	68
25%	1.583469	.8154768	Sum of Wgt.	68
50%	2.521804		Mean	8.992558
		Largest	Std. Dev.	17.98206
75%	7.155554	40.65537		
90%	20.9729	45.1697	Variance	323.3544
95%	40.65537	62.06584	Skewness	4.28218
99%	121.0132	121.0132	Kurtosis	24.50301

Figura 345: Estadística descriptiva de la concentración de CD2+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

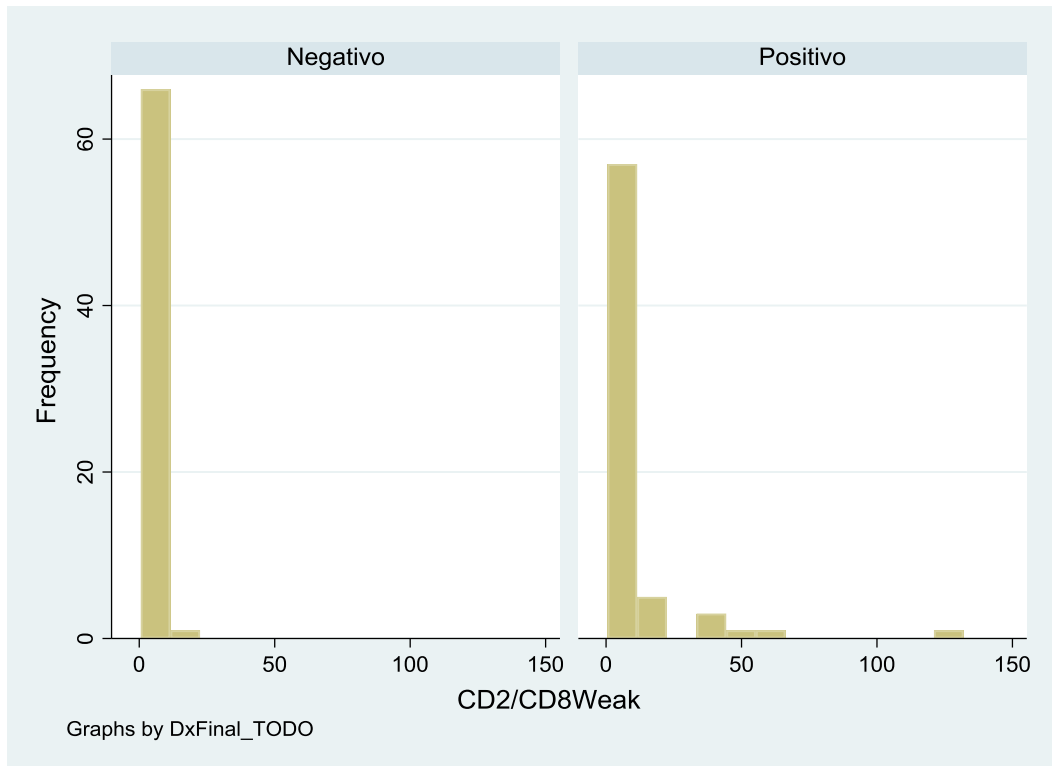


Figura 346: Histograma de la concentración de CD2+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

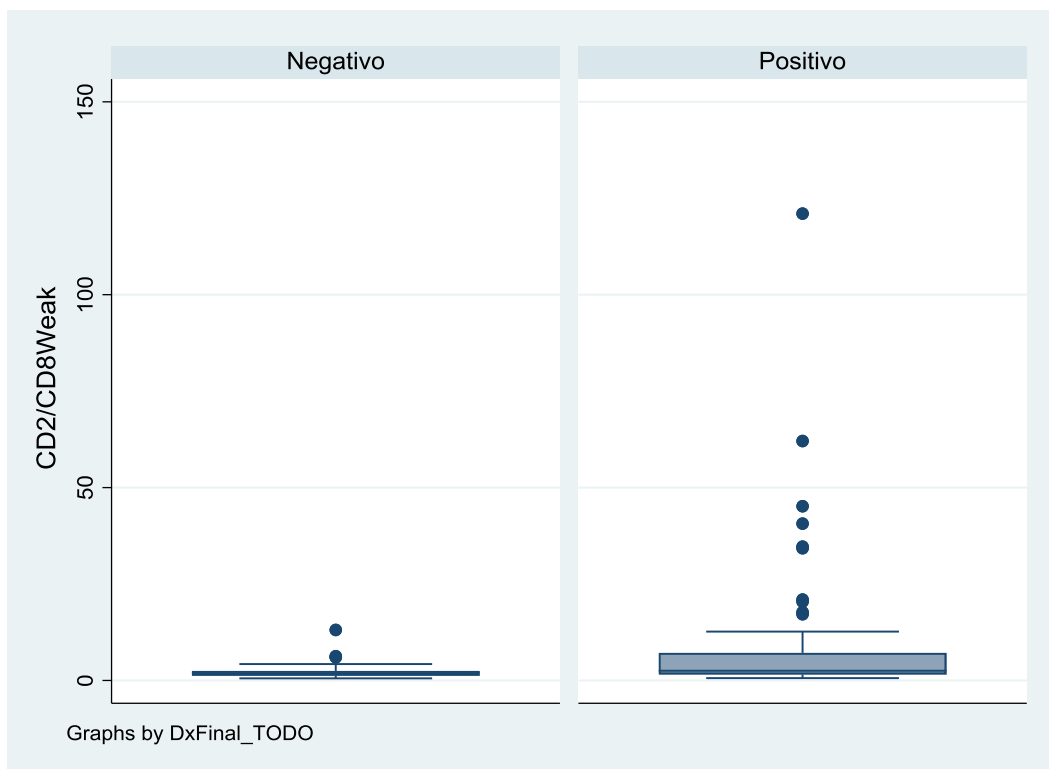


Figura 347: Diagrama de caja de la concentración de CD2+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

11.5.68 Ratio CD4/CD8 medio

La concentración media de CD4+/CD8+Medio de la muestra fue de 3,0 píxeles (DE=4,2 píxeles).

CD4/CD8Medium				
Percentiles				
1%	.1178401	Smallest		
		.0444201		
5%	.3901103	.1178401		
10%	.5560408	.1399011	Obs	135
25%	1.187833	.2136099	Sum of Wgt.	135
50%	1.988968		Mean	2.974736
		Largest	Std. Dev.	4.197496
75%	3.27372	10.78212		
90%	5.352626	17.67173	Variance	17.61897
95%	8.958648	19.48794	Skewness	5.728724
99%	19.48794	39.25362	Kurtosis	45.17339

Figura 348: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+/CD8+ Medio.

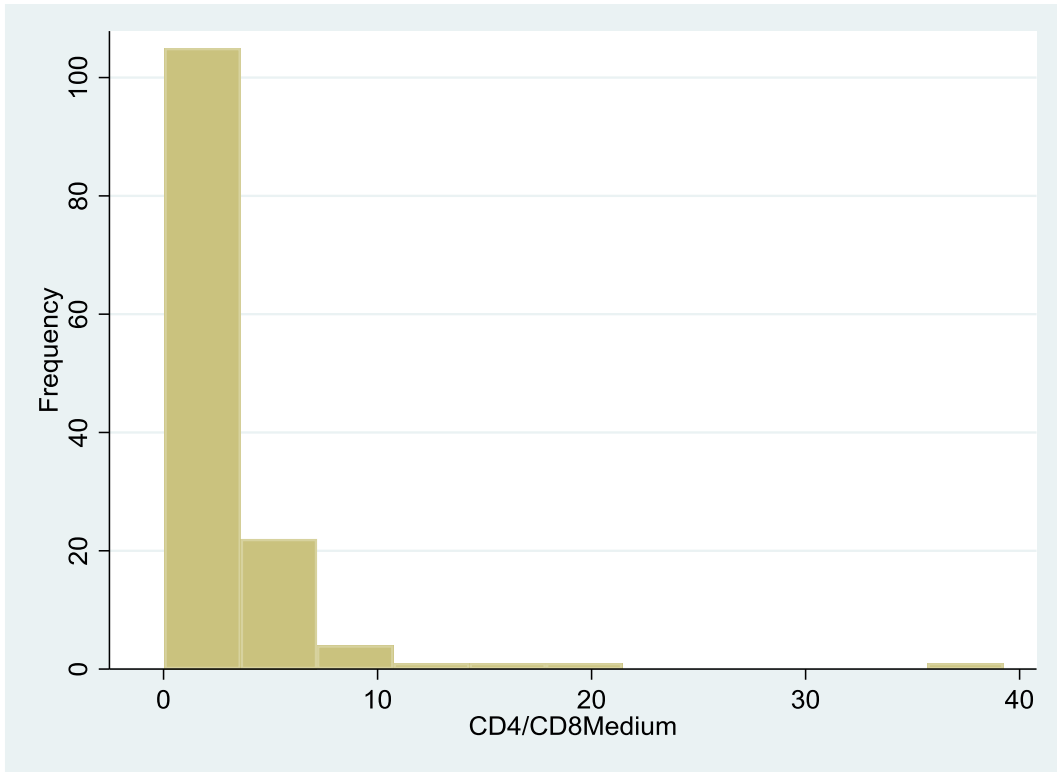


Figura 349: Histograma de la concentración de CD4+/CD8+ Medio.

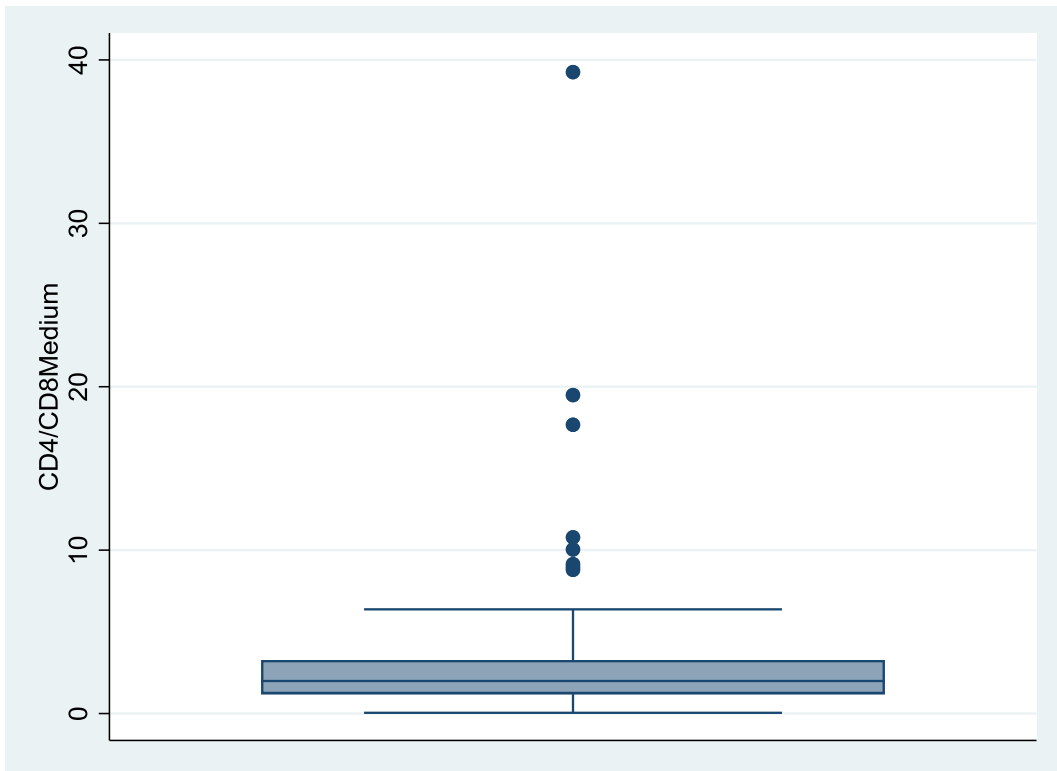


Figura 350: Diagrama de caja de la concentración de CD4+/CD8+ Medio.

La concentración media de CD4+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 2,2 píxeles (DE=1,3 píxeles). La concentración media de CD4+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 3,7 píxeles (DE=4,2 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD4/CD8Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	.3186355	.3186355		
5%	.6426115	.5879918		
10%	.7719967	.6266601	Obs	67
25%	1.354178	.6426115	Sum of Wgt.	67
50%	1.963019		Mean	2.239332
		Largest	Std. Dev.	1.28078
75%	2.744542	4.344465		
90%	4.104477	5.352626	Variance	1.640398
95%	4.344465	5.906449	Skewness	1.028265
99%	6.016344	6.016344	Kurtosis	3.725411

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD4/CD8Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	.0444201	.0444201		
5%	.2136099	.1178401		
10%	.3921416	.1399011	Obs	68
25%	.9688148	.2136099	Sum of Wgt.	68
50%	2.293388		Mean	3.699326
		Largest	Std. Dev.	5.705115
75%	3.758121	10.78212		
90%	8.958648	17.67173	Variance	32.54834
95%	10.78212	19.48794	Skewness	4.204118
99%	39.25362	39.25362	Kurtosis	24.41103

Figura 351: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

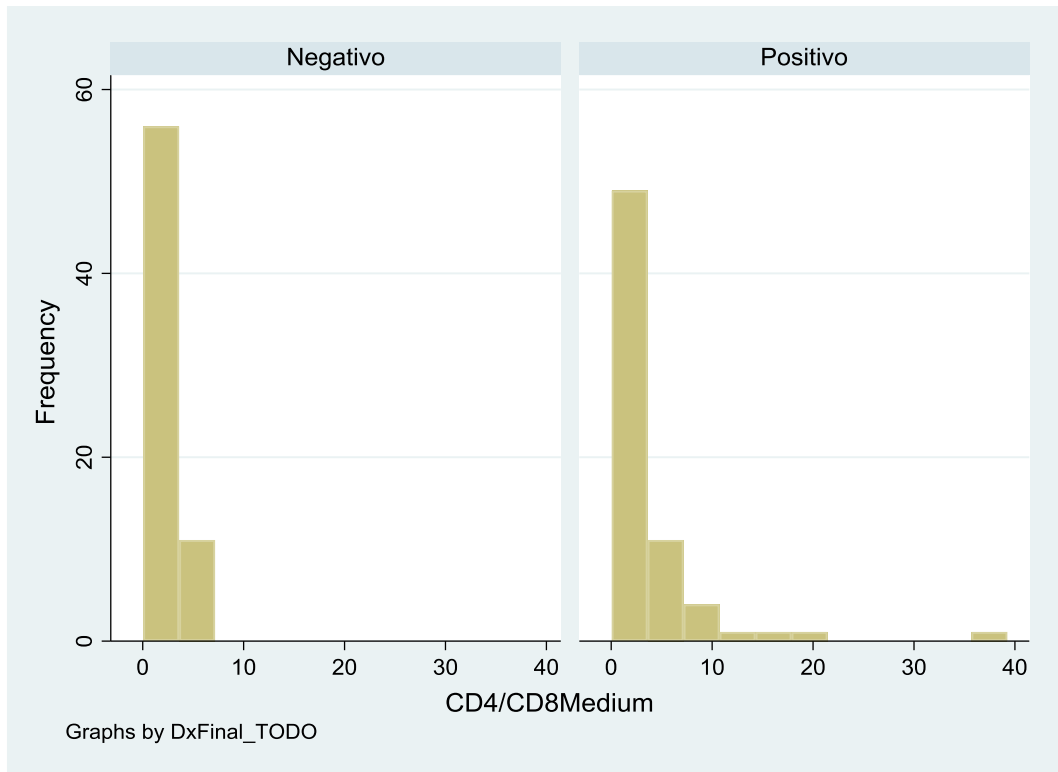


Figura 352: Histograma de la concentración de CD4+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

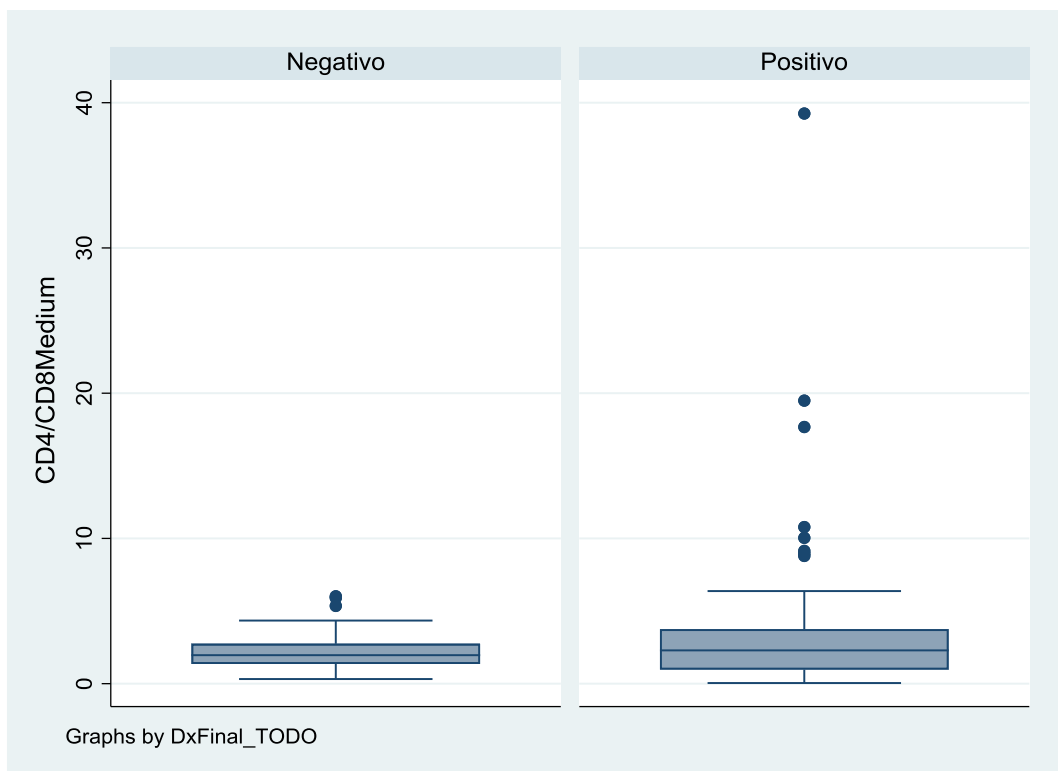


Figura 353: Diagrama de caja de la concentración de CD4+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

11.5.69 *Ratio CD4/CD8 fuerte*

La concentración media de CD4+/CD8+Fuerte de la muestra fue de 0,7 píxeles (DE=1,3 píxeles).

CD4/CD8Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	.0075097	.001501		
5%	.0160335	.0075097		
10%	.0331536	.0128394	Obs	135
25%	.1276584	.013856	Sum of Wgt.	135
50%	.35903		Mean	.7038913
		Largest	Std. Dev.	1.326461
75%	.7580071	3.457762		
90%	1.348194	4.711825	Variance	1.759499
95%	2.27598	4.862146	Skewness	6.206609
99%	4.862146	12.75313	Kurtosis	52.88939

Figura 354: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+/CD8+ Fuerte.

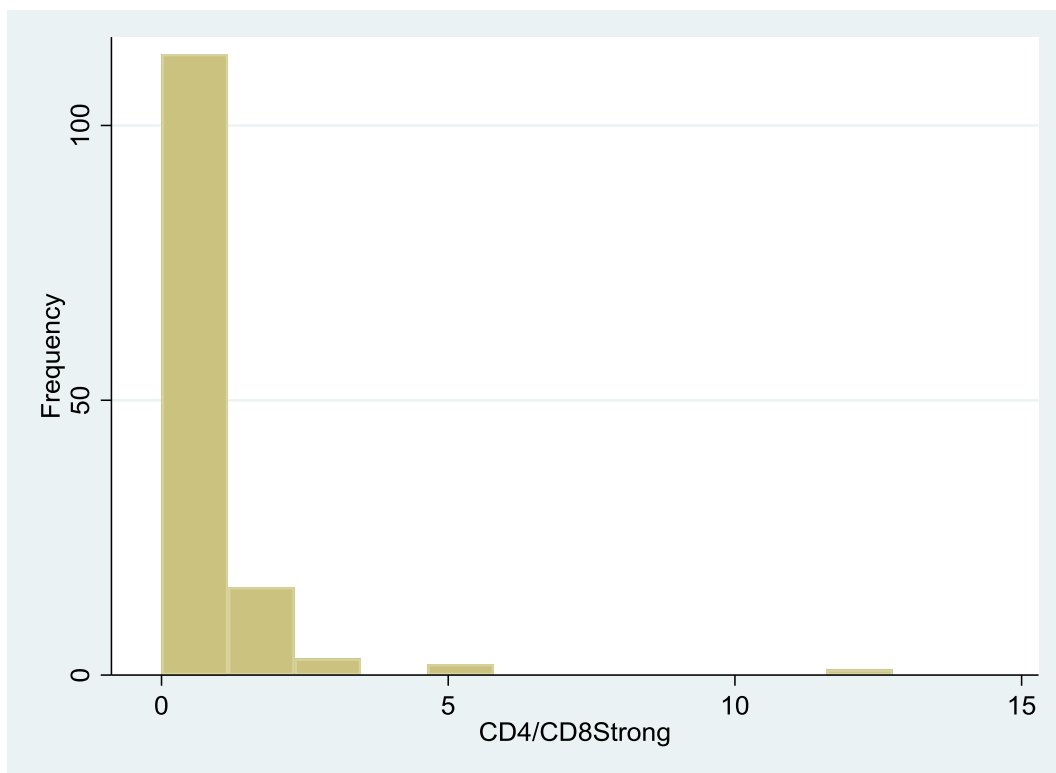


Figura 355: Histograma de la concentración de CD4+/CD8+ Fuerte.

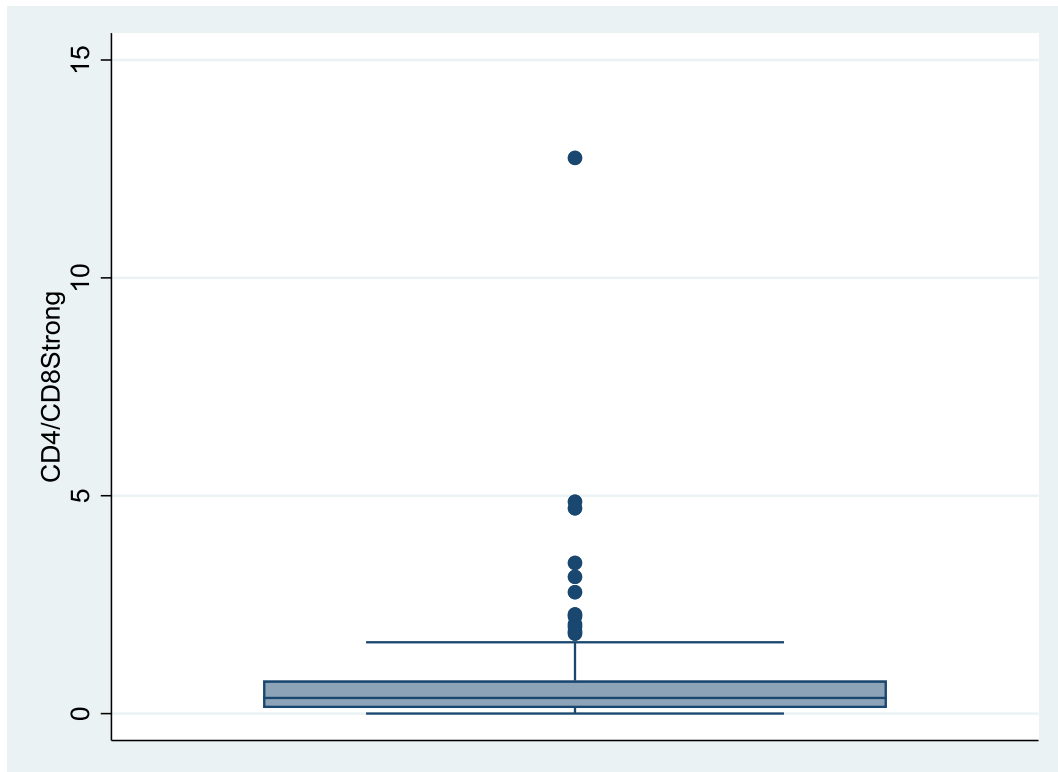


Figura 356: Diagrama de caja de la concentración de CD4+/CD8+ Fuerte.

La concentración media de CD4+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 0,6 píxeles (DE=0,8 píxeles). La concentración media de CD4+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 0,8 píxeles (DE=1,7 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD4/CD8Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	.0163919	.0163919		
5%	.0345098	.0235655		
10%	.1125054	.0331536	Obs	67
25%	.1606626	.0345098	Sum of Wgt.	67
50%	.35903		Mean	.6351665
		Largest	Std. Dev.	.8439728
75%	.6785607	2.27598		
90%	1.342042	3.137666	Variance	.7122901
95%	2.27598	3.457762	Skewness	2.998952
99%	4.862146	4.862146	Kurtosis	13.17574

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD4/CD8Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	.001501	.001501		
5%	.013856	.0075097		
10%	.0160335	.0128394	Obs	68
25%	.0598798	.013856	Sum of Wgt.	68
50%	.3458663		Mean	.7716054
		Largest	Std. Dev.	1.675697
75%	.8170988	2.22913		
90%	1.835428	2.786284	Variance	2.807962
95%	2.22913	4.711825	Skewness	5.711388
99%	12.75313	12.75313	Kurtosis	40.12556

Figura 357: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

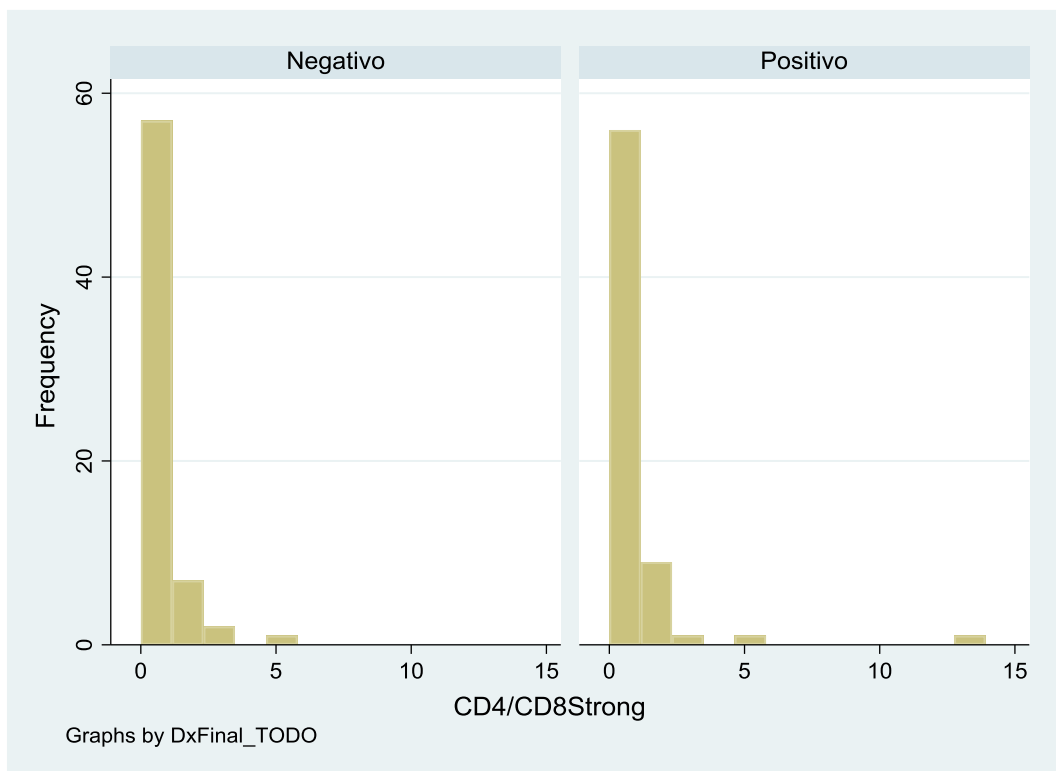


Figura 358: Histograma de la concentración de CD4+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

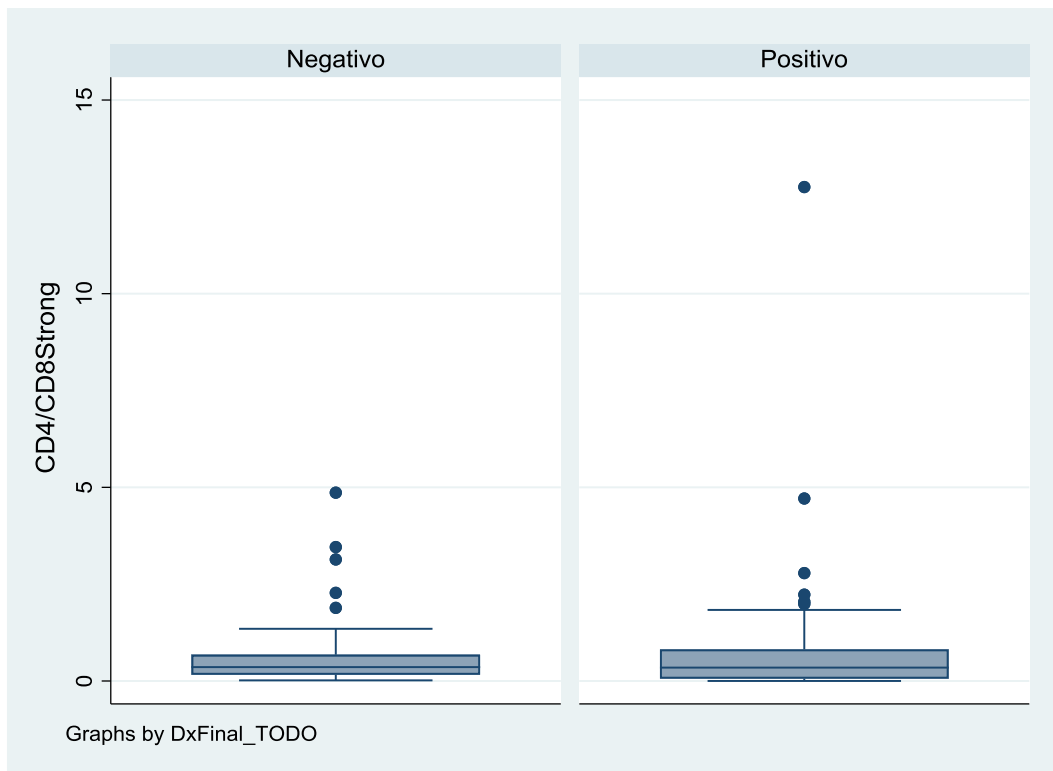


Figura 359: Diagrama de caja de la concentración de CD4+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.70 *Ratio CD4/CD8 (medio + fuerte)*

La concentración media de CD4+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 3,7 píxeles (DE=5,3 píxeles).

CD4/CD8MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	.1335021	.0459211		
5%	.4059977	.1335021		
10%	.5927599	.1474108	Obs	135
25%	1.423647	.2392065	Sum of Wgt.	135
50%	2.367598		Mean	3.678628
		Largest	Std. Dev.	5.263788
75%	4.318302	11.9442		
90%	7.000208	19.90086	Variance	27.70747
95%	9.89908	20.60528	Skewness	6.323108
99%	20.60528	52.00675	Kurtosis	55.07315

Figura 360: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+/CD8+ (Medio+Fuerte).

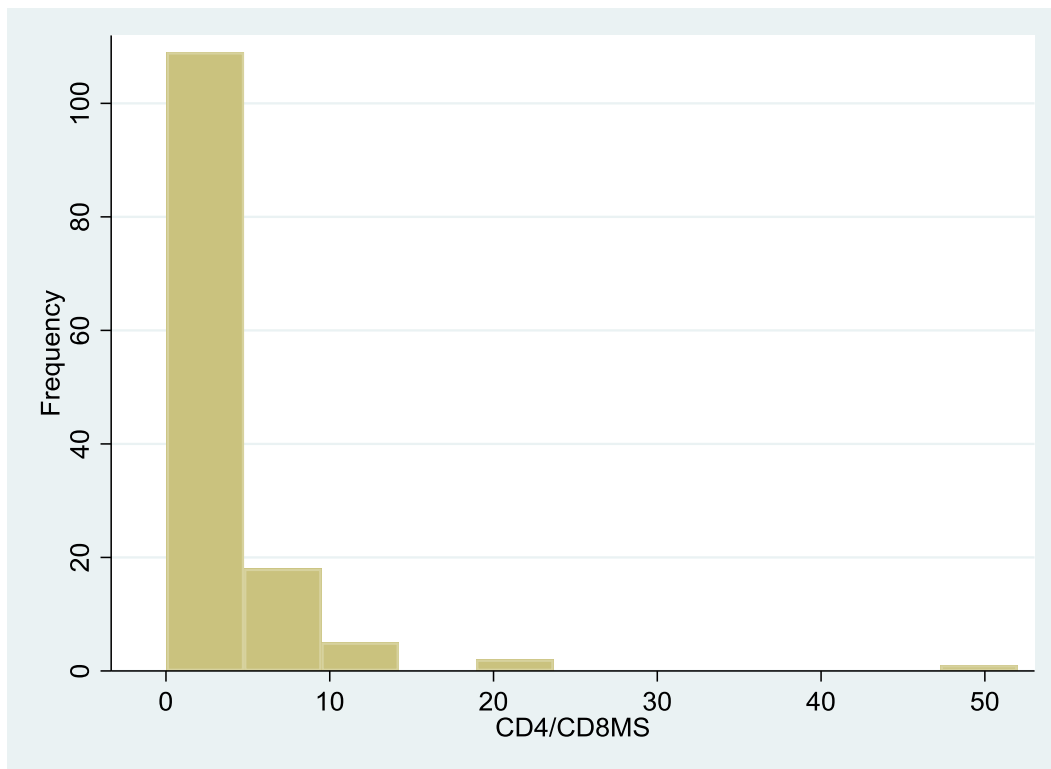


Figura 361: Histograma de la concentración de CD4+/CD8+ (Medio+Fuerte).

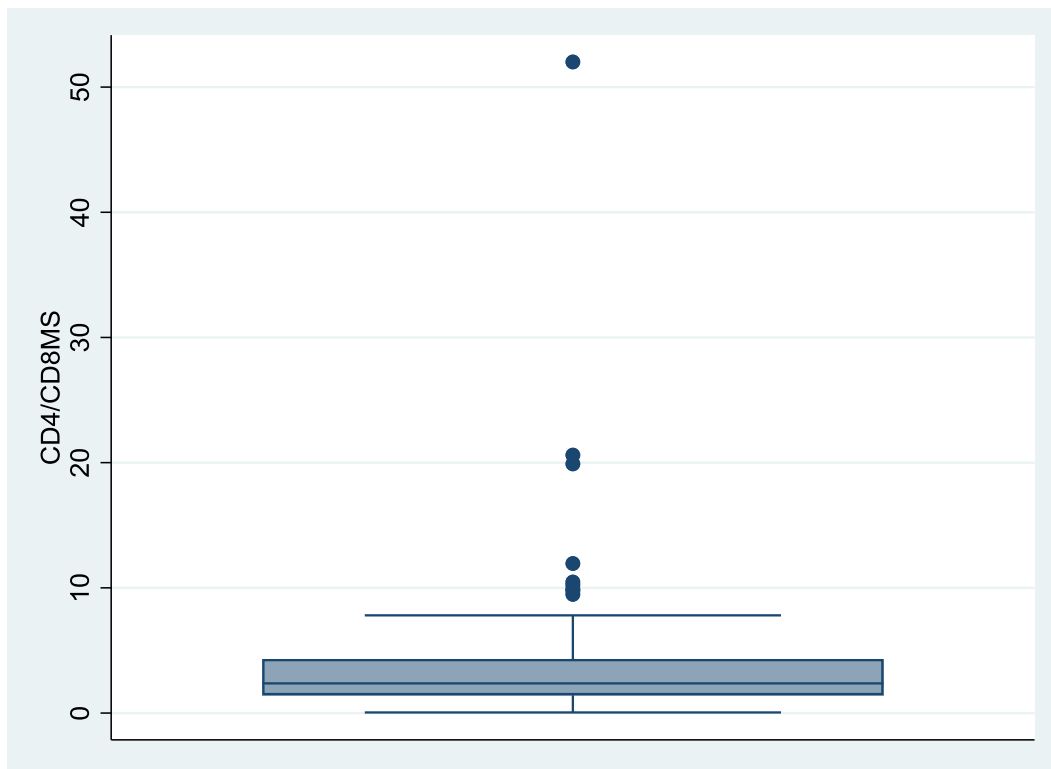


Figura 362: Diagrama de caja de la concentración de CD4+/CD8+ (Medio+Fuerte).

La concentración media de CD4+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 2,9 píxeles (DE=1,9 píxeles). La concentración media de CD4+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 4,5 píxeles (DE=7,1 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD4/CD8MS					
Percentiles	Smallest				
1%	.3531454	.3531454			
5%	.7811962	.7156502			
10%	.9291409	.7409349	Obs		67
25%	1.477564	.7811962	Sum of Wgt.		67
50%	2.324204		Mean		2.874499
		Largest	Std. Dev.		1.926967
75%	3.987265	7.000208			
90%	5.799934	7.088556	Variance		3.713201
95%	7.000208	7.802226	Skewness		1.425253
99%	10.21477	10.21477	Kurtosis		5.247379

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD4/CD8MS					
Percentiles	Smallest				
1%	.0459211	.0459211			
5%	.2392065	.1335021			
10%	.4061438	.1474108	Obs		68
25%	1.087312	.2392065	Sum of Wgt.		68
50%	2.430702		Mean		4.470931
		Largest	Std. Dev.		7.104464
75%	5.147573	11.9442			
90%	9.770675	19.90086	Variance		50.47342
95%	11.9442	20.60528	Skewness		4.822319
99%	52.00675	52.00675	Kurtosis		31.17415

Figura 363: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

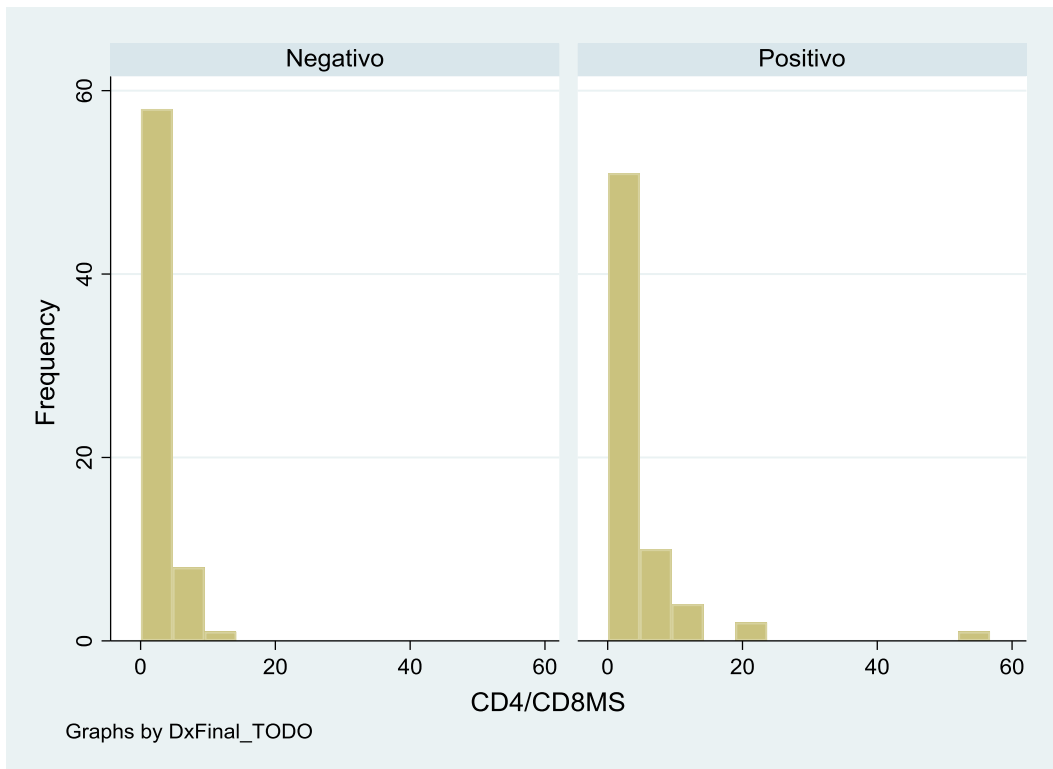


Figura 364: Histograma de la concentración de CD4+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

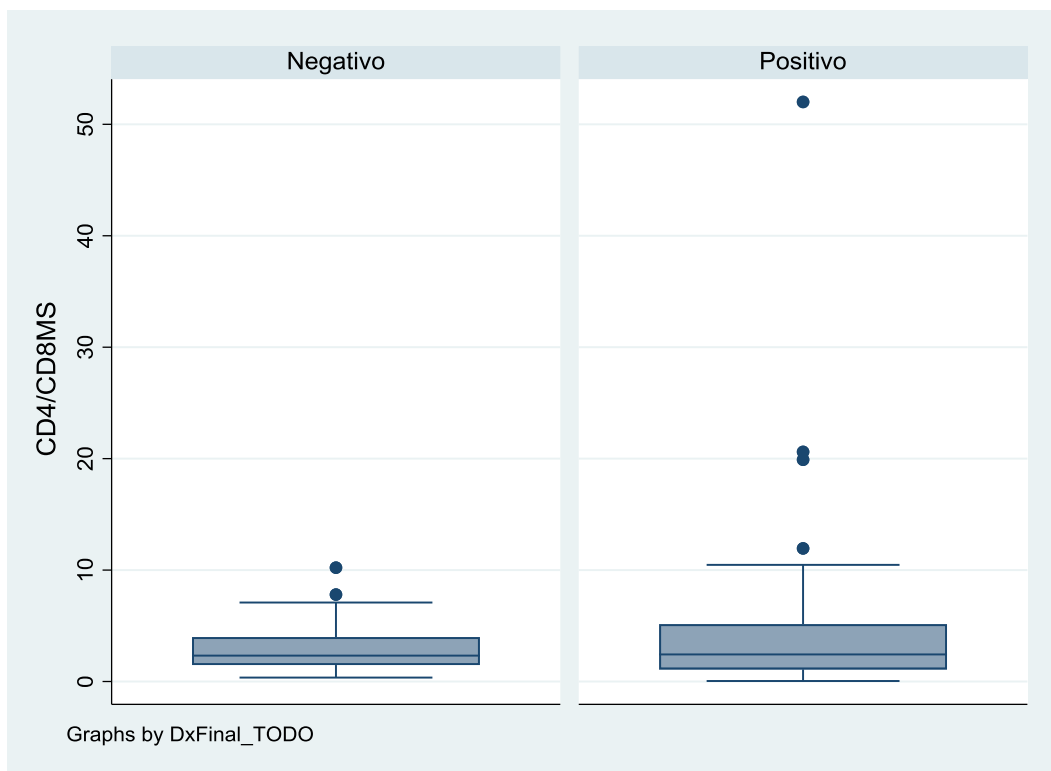


Figura 365: Diagrama de caja de la concentración de CD4+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.71 Ratio CD4/CD8 débil

La concentración media de CD4+/CD8+Débil de la muestra fue de 6,4 píxeles (DE=12,8 píxeles).

CD4/CD8Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	.6429018	.6210915		
5%	.9076228	.6429018		
10%	1.178275	.7952202	Obs	135
25%	2.024767	.8625972	Sum of Wgt.	135
50%	2.473822		Mean	6.357306
		Largest	Std. Dev.	12.80172
75%	4.069301	47.26813		
90%	14.2932	53.82157	Variance	163.8841
95%	32.20014	56.26765	Skewness	4.888024
99%	56.26765	105.906	Kurtosis	32.12086

Figura 366: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+/CD8+ Débil.

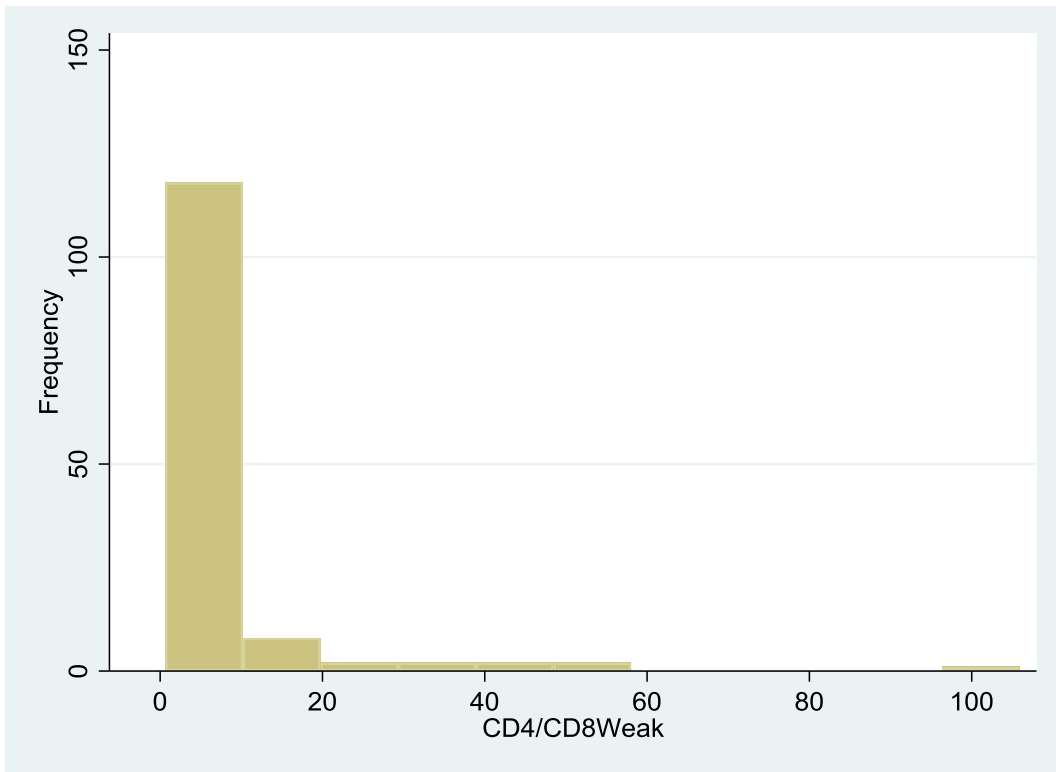


Figura 367: Histograma de la concentración de CD4+/CD8+ Débil.

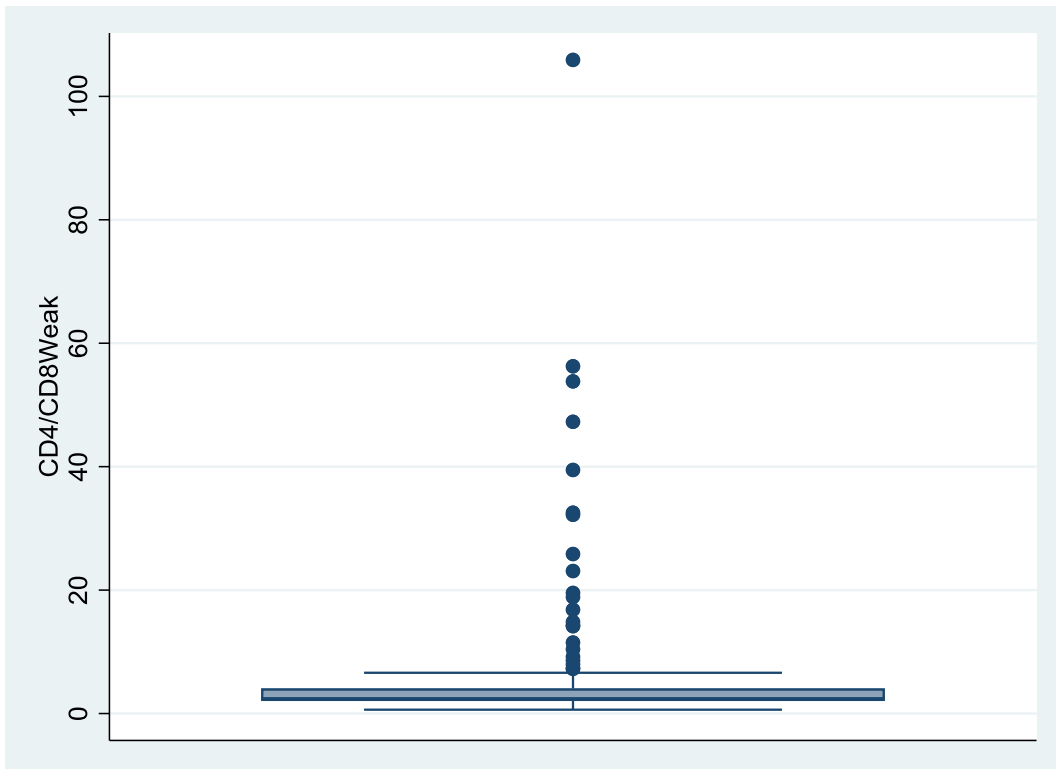


Figura 368: Diagrama de caja de la concentración de CD4+/CD8+ Débil.

La concentración media de CD4+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 2,4 píxeles (DE=1,2 píxeles). La concentración media de CD4+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 10,3 píxeles (DE=17,2 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD4/CD8Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	.6429018	.6429018		
5%	.8773215	.7952202		
10%	1.05748	.8625972	Obs	67
25%	1.600373	.8773215	Sum of Wgt.	67
50%	2.237628		Mean	2.396106
		Largest	Std. Dev.	1.212259
75%	2.886025	5.070087		
90%	4.085461	5.211943	Variance	1.469571
95%	5.070087	5.436982	Skewness	1.268475
99%	6.600977	6.600977	Kurtosis	4.718631

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD4/CD8Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	.6210915	.6210915		
5%	1.178275	.9076228		
10%	1.888754	1.093928	Obs	68
25%	2.335349	1.178275	Sum of Wgt.	68
50%	3.027257		Mean	10.26025
		Largest	Std. Dev.	17.18049
75%	9.79967	47.26813		
90%	32.20014	53.82157	Variance	295.1692
95%	47.26813	56.26765	Skewness	3.376179
99%	105.906	105.906	Kurtosis	16.53862

Figura 369: Estadística descriptiva de la concentración de CD4+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

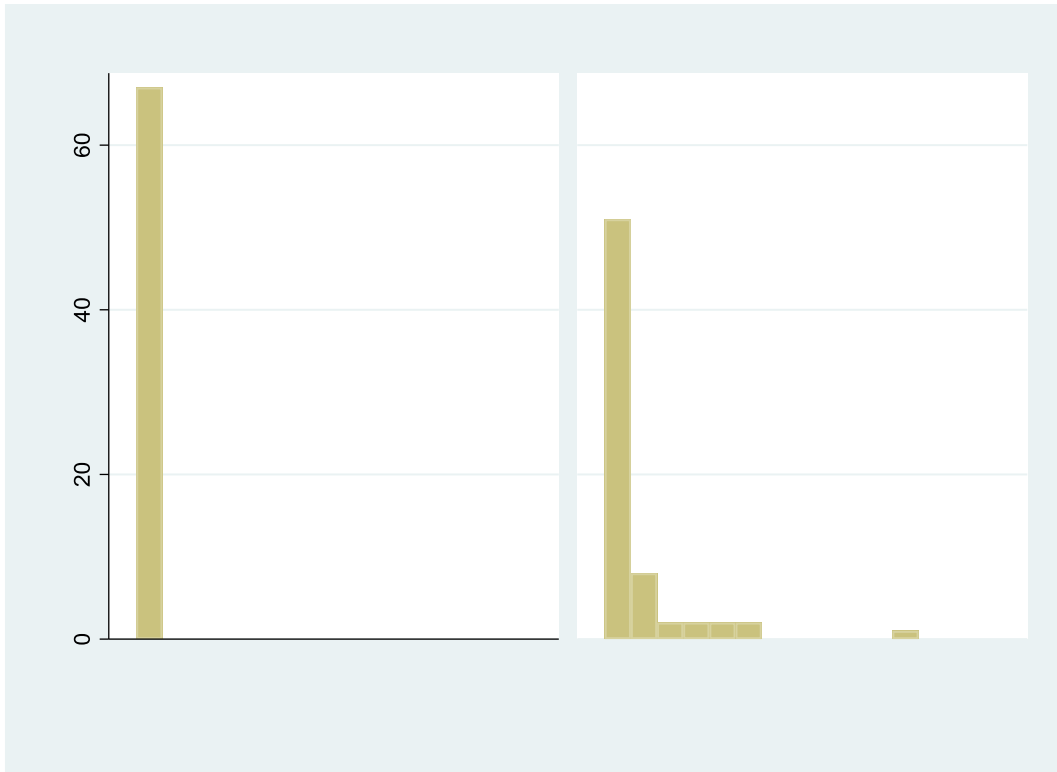


Figura 370: Histograma de la concentración de CD4+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

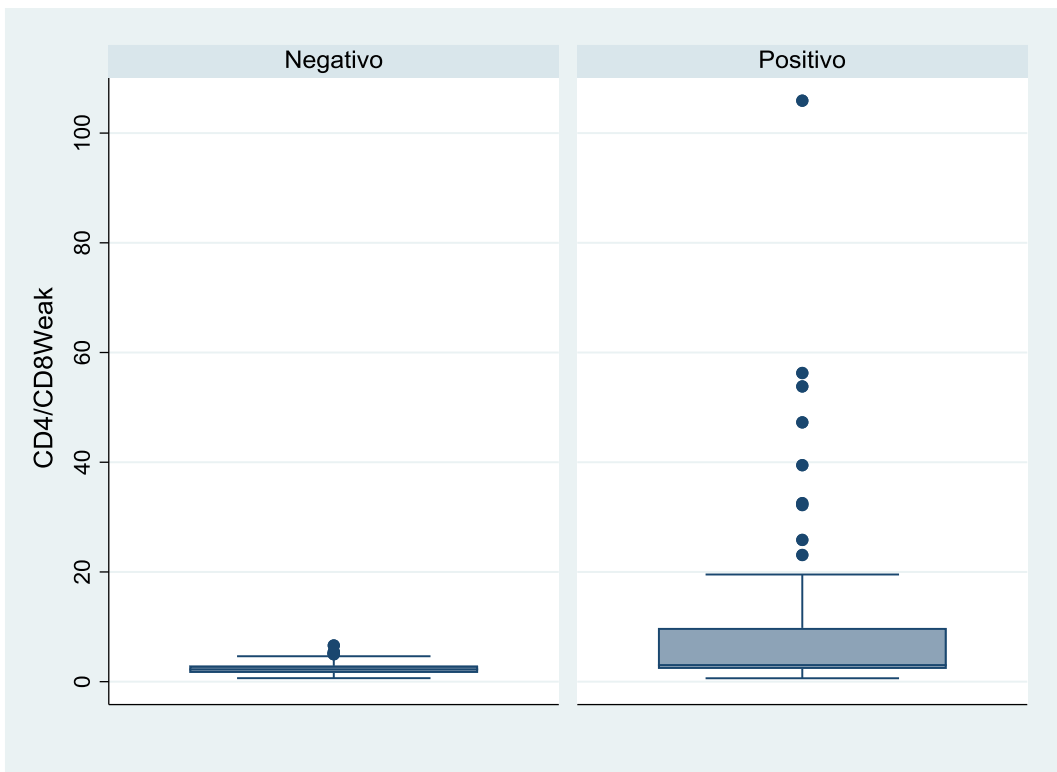


Figura 371: Diagrama de caja de la concentración de CD4+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

11.5.72 *Ratio CD3/CD8 medio*

La concentración media de CD3+/CD8+Medio de la muestra fue de 5,6 píxeles (DE=13,8 píxeles).

CD3/CD8Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	.6926926	.572121		
5%	.8720079	.6926926		
10%	1.010085	.7005496	Obs	135
25%	1.39376	.7099245	Sum of Wgt.	135
50%	1.937672		Mean	5.590611
		Largest	Std. Dev.	13.77989
75%	3.239884	65.17316		
90%	8.47571	79.39687	Variance	189.8854
95%	19.8048	82.54937	Skewness	4.903819
99%	82.54937	90.8317	Kurtosis	27.27707

Figura 372: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+/CD8+ Medio.

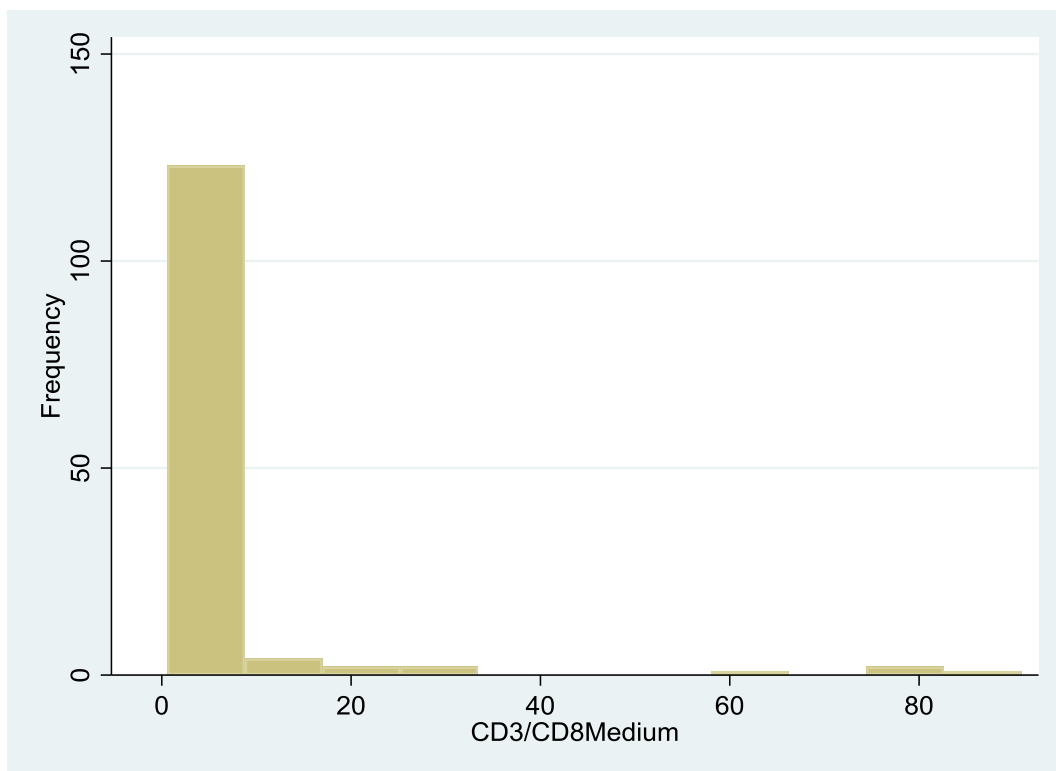


Figura 373: Histograma de la concentración de CD3+/CD8+ Medio.

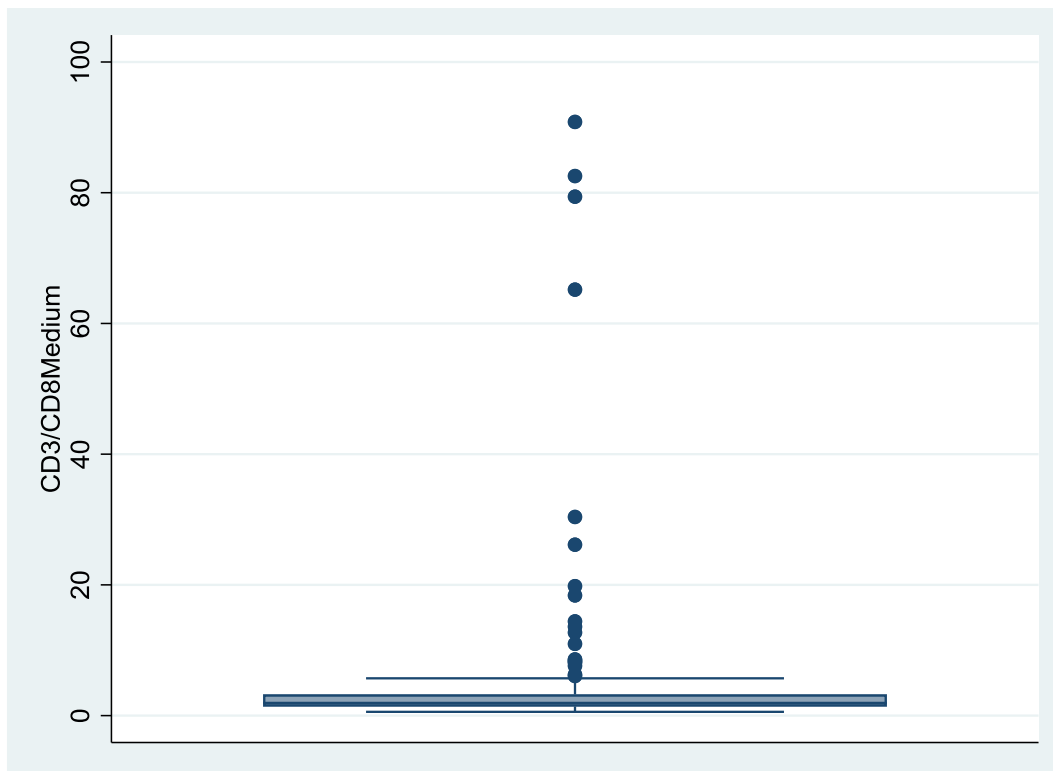


Figura 374: Diagrama de caja de la concentración de CD3+/CD8+ Medio.

La concentración media de CD3+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 1,7 píxeles (DE=0,8 píxeles). La concentración media de CD3+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 9,4 píxeles (DE=18,7 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD3/CD8Medium					
	Percentiles	Smallest			
1%	.572121	.572121			
5%	.7672023	.6926926			
10%	.9091189	.7005496	Obs		67
25%	1.113716	.7672023	Sum of Wgt.		67
50%	1.535345		Mean		1.676743
		Largest	Std. Dev.		.809178
75%	1.903752	3.491982			
90%	2.618439	3.556067	Variance		.654769
95%	3.491982	4.363616	Skewness		1.724781
99%	4.777901	4.777901	Kurtosis		6.616367

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD3/CD8Medium					
	Percentiles	Smallest			
1%	.7099245	.7099245			
5%	1.129247	.9604175			
10%	1.374646	1.010085	Obs		68
25%	1.942666	1.129247	Sum of Wgt.		68
50%	2.877399		Mean		9.446922
		Largest	Std. Dev.		18.6739
75%	6.940109	65.17316			
90%	19.8048	79.39687	Variance		348.7144
95%	65.17316	82.54937	Skewness		3.332658
99%	90.8317	90.8317	Kurtosis		13.25855

Figura 375: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

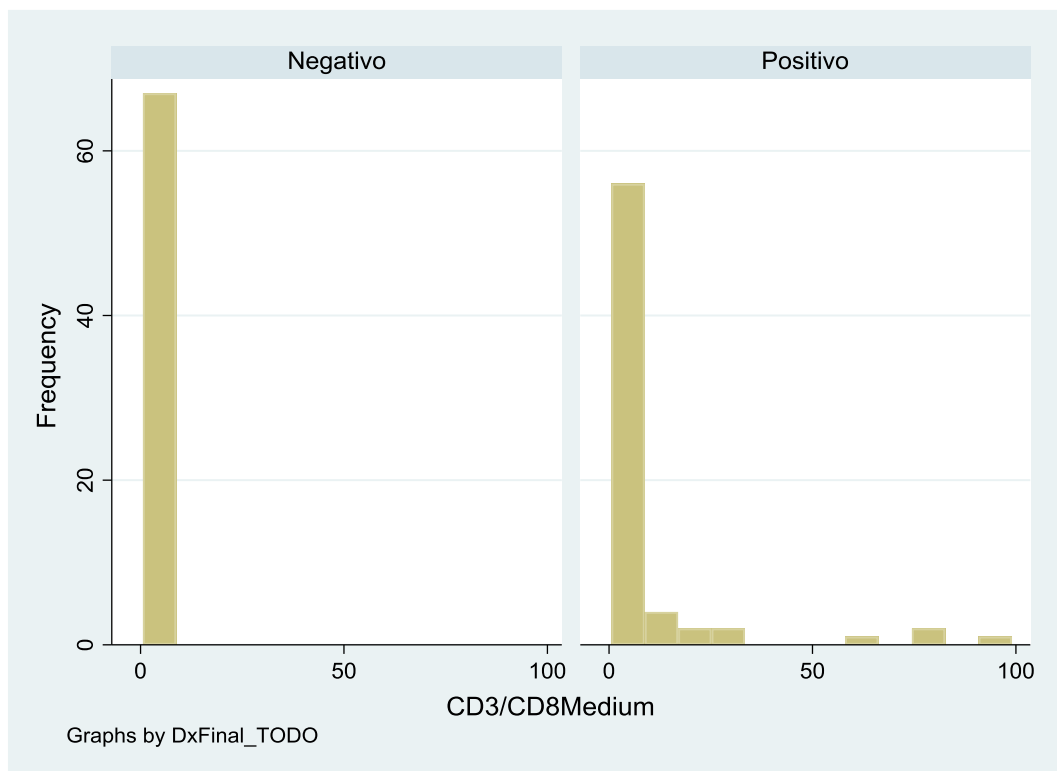


Figura 376: Histograma de la concentración de CD3+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

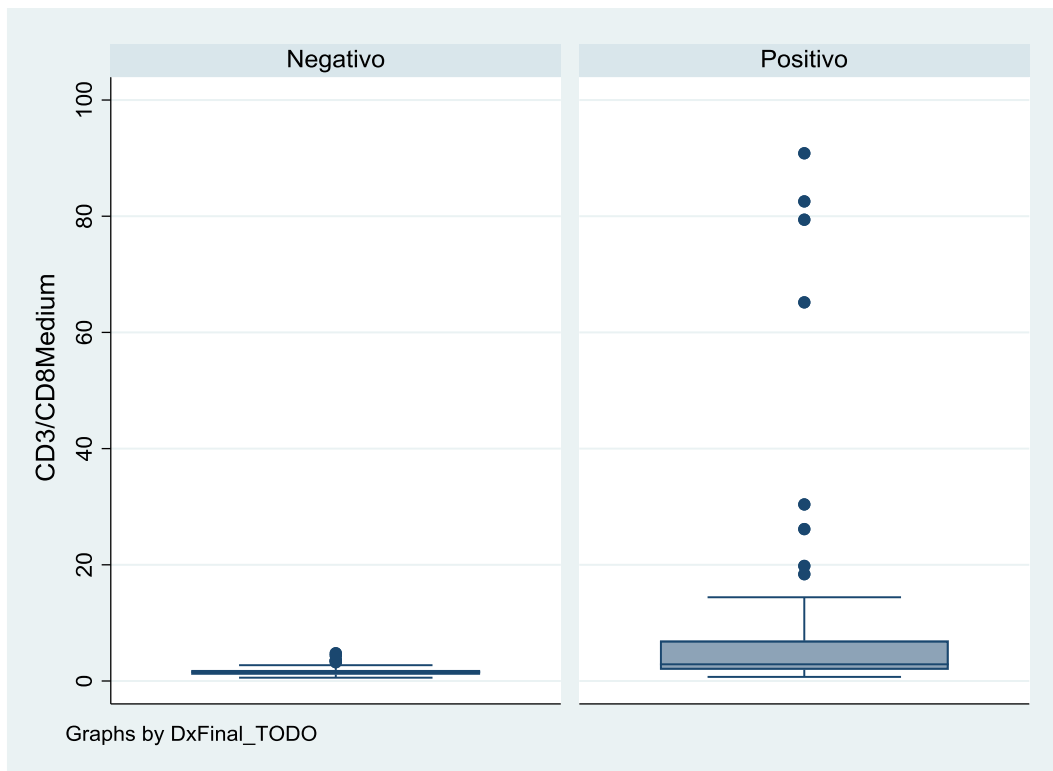


Figura 377: Diagrama de caja de la concentración de CD3+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

11.5.73 *Ratio CD3/CD8 fuerte*

La concentración media de CD3+/CD8+Fuerte de la muestra fue de 10,0 píxeles (DE=35,7 píxeles).

CD3/CD8Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	.612512	.5064951		
5%	.945577	.612512		
10%	1.369736	.6192517	Obs	135
25%	2.187408	.8406219	Sum of Wgt.	135
50%	3.292745		Mean	9.969743
		Largest	Std. Dev.	35.74003
75%	6.760048	30.94334		
90%	13.35929	113.3612	Variance	1277.35
95%	19.03687	172.8271	Skewness	8.363865
99%	172.8271	367.1652	Kurtosis	78.7822

Figura 378: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+/CD8+ Fuerte.

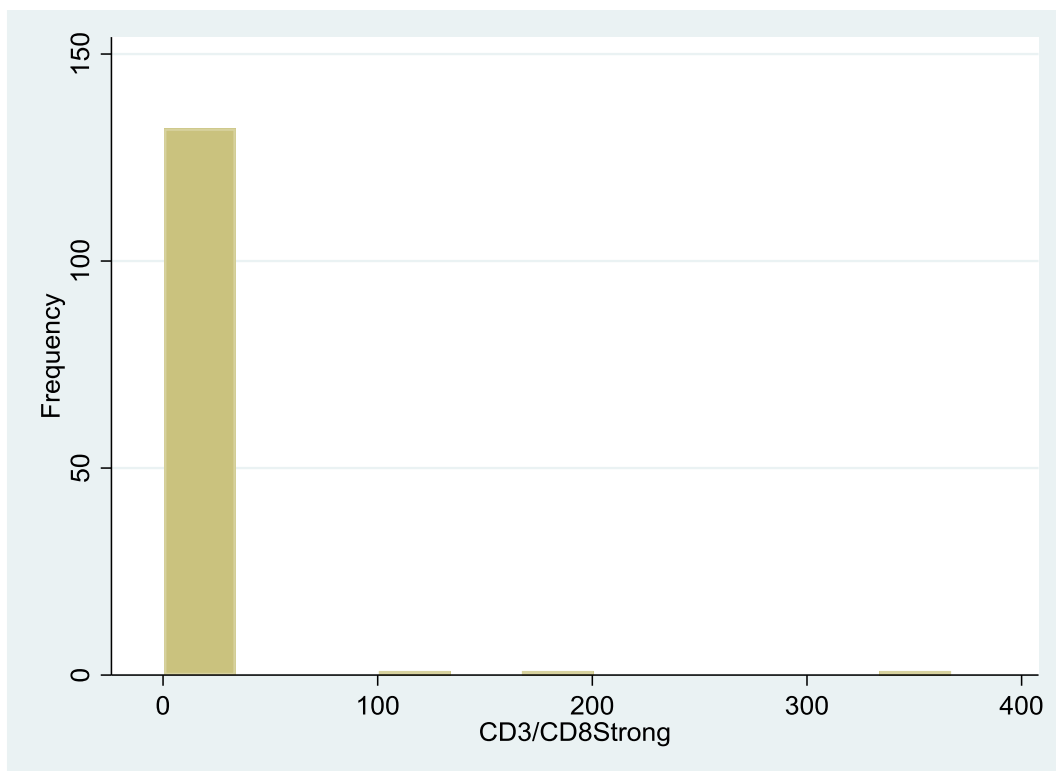


Figura 379: Histograma de la concentración de CD3+/CD8+ Fuerte.

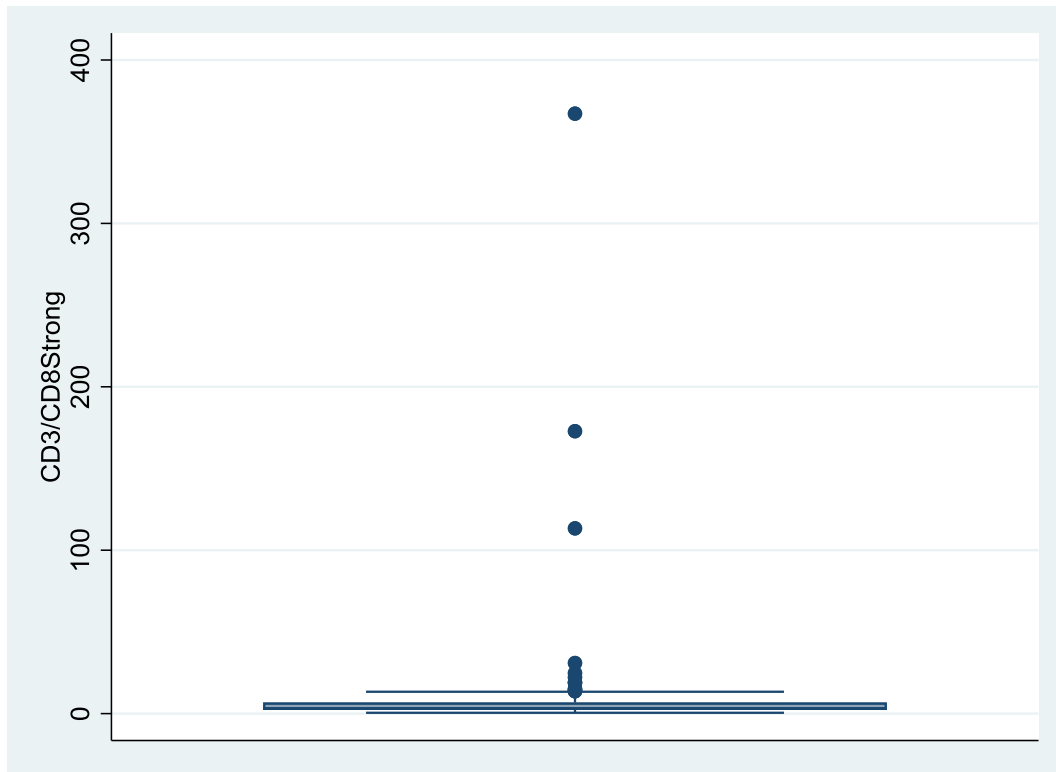


Figura 380: Diagrama de caja de la concentración de CD3+/CD8+ Fuerte.

La concentración media de CD3+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 3,2 píxeles (DE=2,7 píxeles). La concentración media de CD3+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 16,7 píxeles (DE=49,6 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD3/CD8Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	.612512	.612512		
5%	.9375856	.6192517		
10%	1.06608	.8406219	Obs	67
25%	1.700208	.9375856	Sum of Wgt.	67
50%	2.347764		Mean	3.163712
		Largest	Std. Dev.	2.714835
75%	3.508017	7.860439		
90%	5.89571	11.68538	Variance	7.37033
95%	7.860439	13.67485	Skewness	2.637321
99%	14.85555	14.85555	Kurtosis	10.59367

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD3/CD8Strong				
	Percentiles	Smallest		
1%	.5064951	.5064951		
5%	1.546689	.8492792		
10%	2.208414	1.045455	Obs	68
25%	3.273049	1.546689	Sum of Wgt.	68
50%	5.270543		Mean	16.67569
		Largest	Std. Dev.	49.55277
75%	12.47519	30.94334		
90%	19.03687	113.3612	Variance	2455.477
95%	30.94334	172.8271	Skewness	5.891292
99%	367.1652	367.1652	Kurtosis	39.62957

Figura 381: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

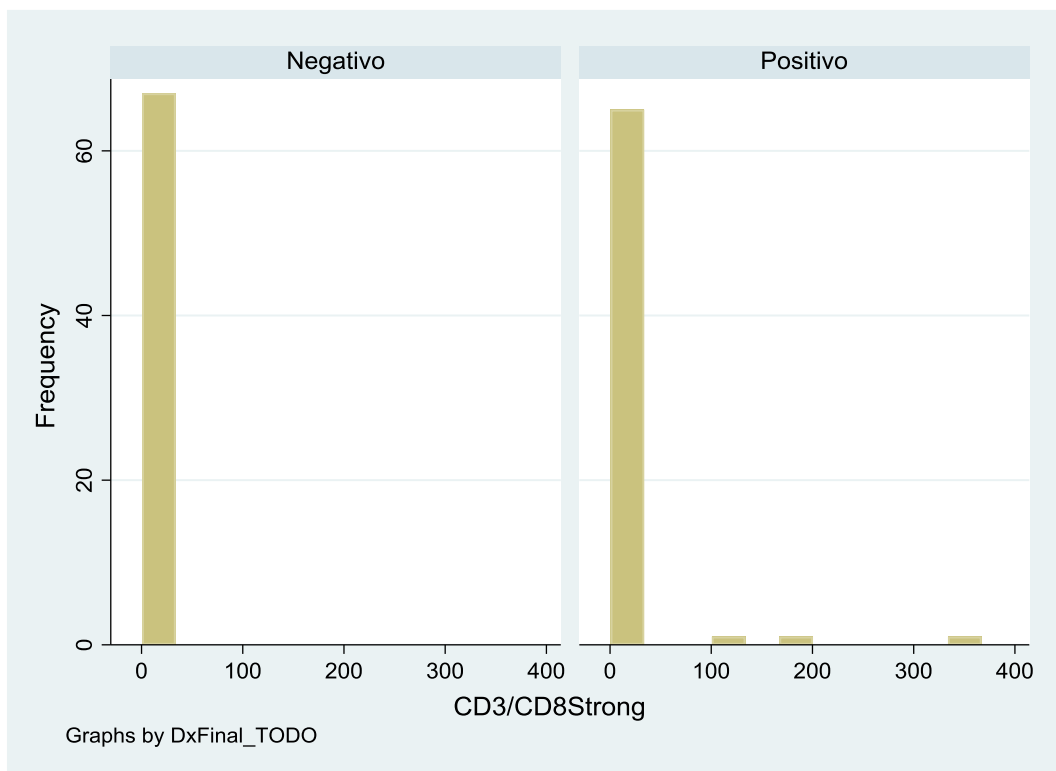


Figura 382: Histograma de la concentración de CD3+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

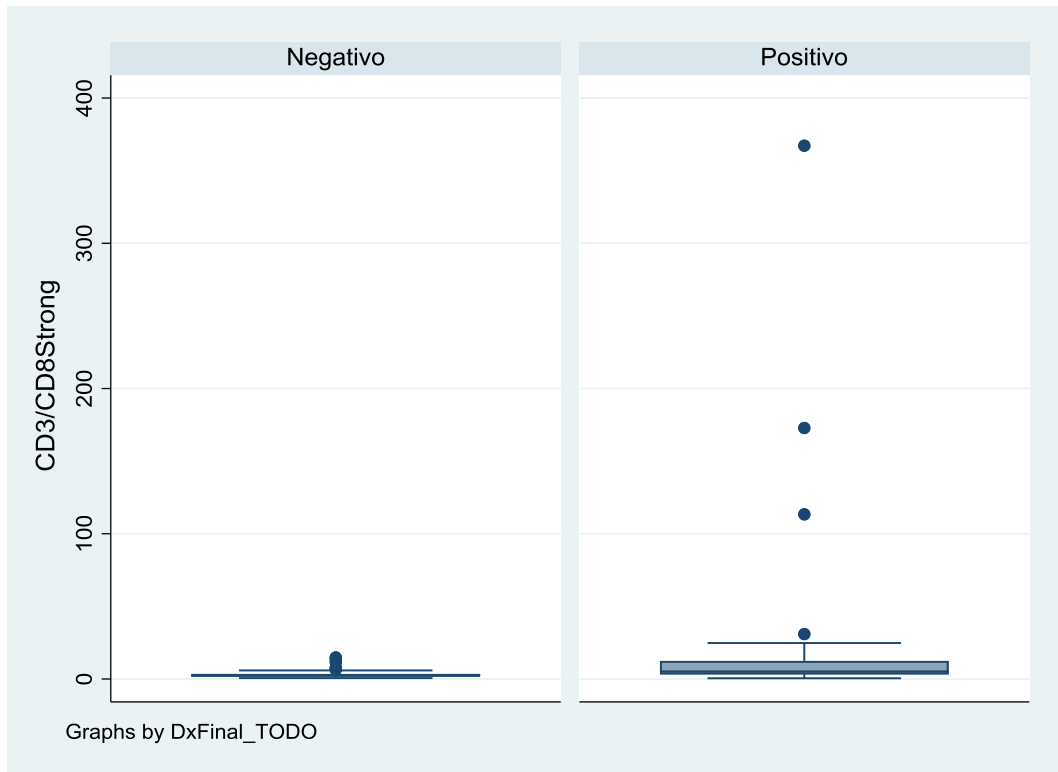


Figura 383: Diagrama de caja de la concentración de CD3+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.74 *Ratio CD3/CD8 (medio + fuerte)*

La concentración media de CD3+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 15,6 píxeles (DE=47,6 píxeles).

CD3/CD8MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	1.581984	1.21642		
5%	1.905231	1.581984		
10%	2.357944	1.63332	Obs	135
25%	3.746554	1.780828	Sum of Wgt.	135
50%	5.299442		Mean	15.56035
		Largest	Std. Dev.	47.58359
75%	10.67361	96.1165		
90%	20.39185	192.7581	Variance	2264.198
95%	37.42334	263.6588	Skewness	7.169921
99%	263.6588	449.7146	Kurtosis	59.17352

Figura 384: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+/CD8+ (Medio+Fuerte).

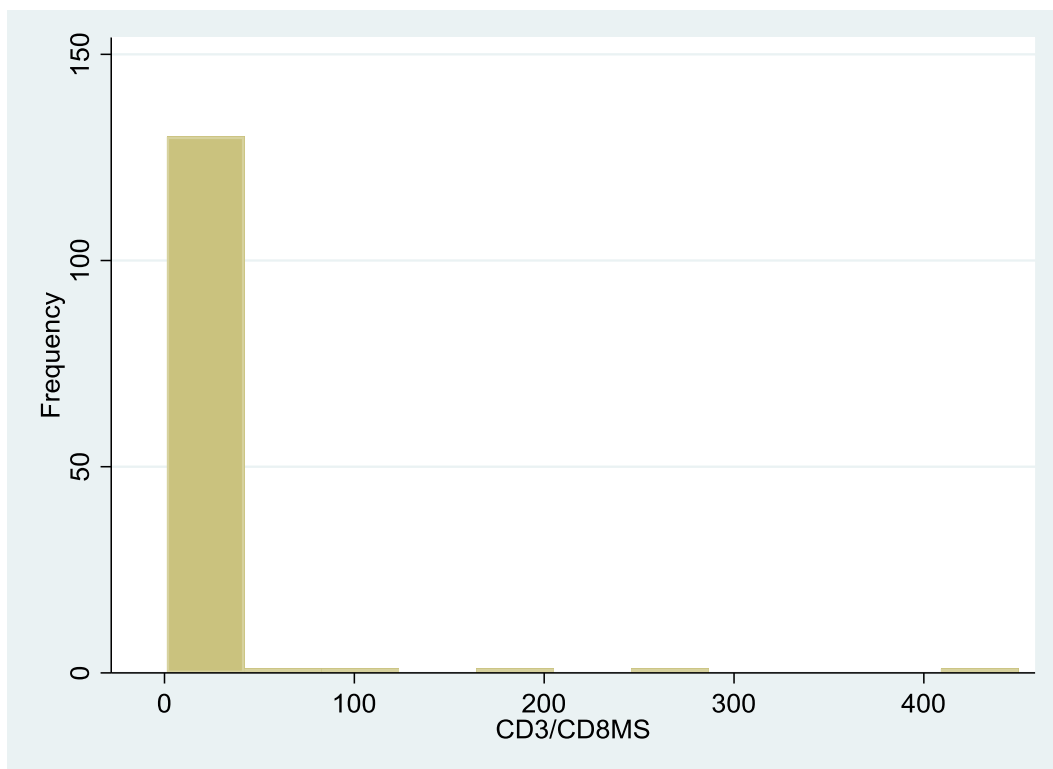


Figura 385: Histograma de la concentración de CD3+/CD8+ (Medio+Fuerte).

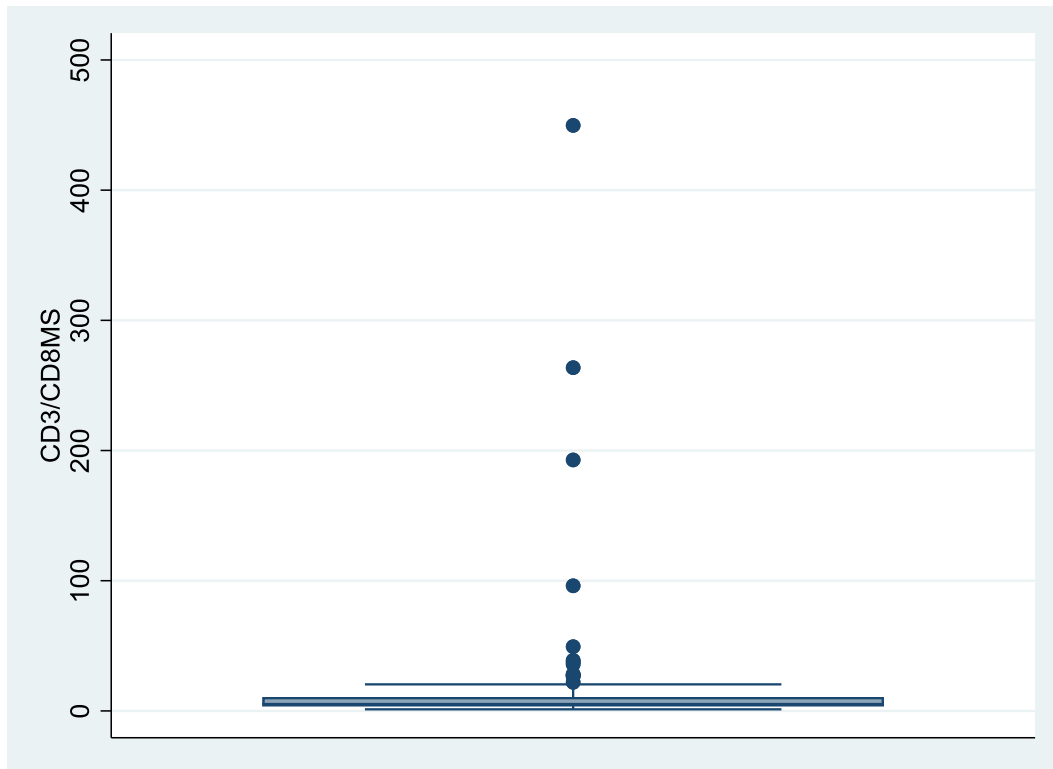


Figura 386: Diagrama de caja de la concentración de CD3+/CD8+ (Medio+Fuerte).

La concentración media de CD3+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 4,8 píxeles (DE=3,2 píxeles). La concentración media de CD3+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 26,1 píxeles (DE=65,5 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD3/CD8MS					
	Percentiles	Smallest			
1%	1.581984	1.581984			
5%	1.860473	1.63332			
10%	2.062654	1.780828	Obs	67	
25%	2.946383	1.860473	Sum of Wgt.	67	
50%	3.94517		Mean	4.840455	
		Largest	Std. Dev.	3.210302	
75%	5.423148	10.67361			
90%	9.23907	14.40669	Variance	10.30604	
95%	10.67361	16.68562	Skewness	2.168614	
99%	17.16683	17.16683	Kurtosis	8.039483	

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD3/CD8MS					
	Percentiles	Smallest			
1%	1.21642	1.21642			
5%	3.359616	1.809697			
10%	3.597493	2.05554	Obs	68	
25%	5.258932	3.359616	Sum of Wgt.	68	
50%	9.767348		Mean	26.12261	
		Largest	Std. Dev.	65.49886	
75%	18.21502	96.1165			
90%	37.42334	192.7581	Variance	4290.101	
95%	96.1165	263.6588	Skewness	5.032127	
99%	449.7146	449.7146	Kurtosis	29.77896	

Figura 387: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

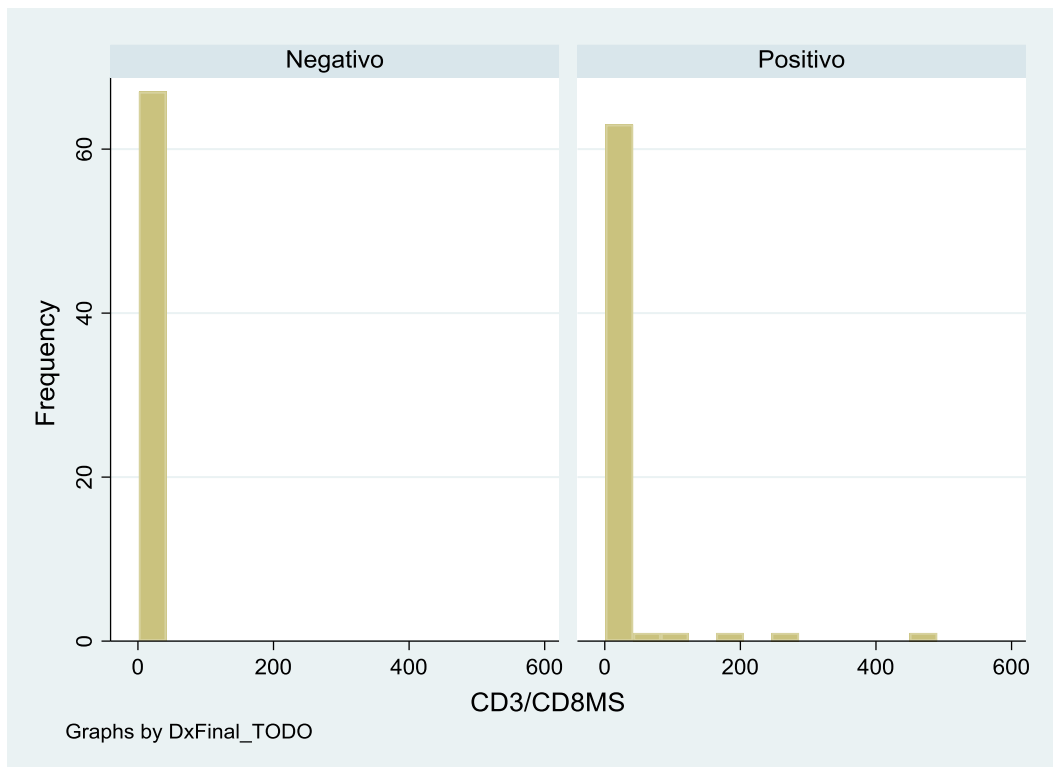


Figura 388: Histograma de la concentración de CD3+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

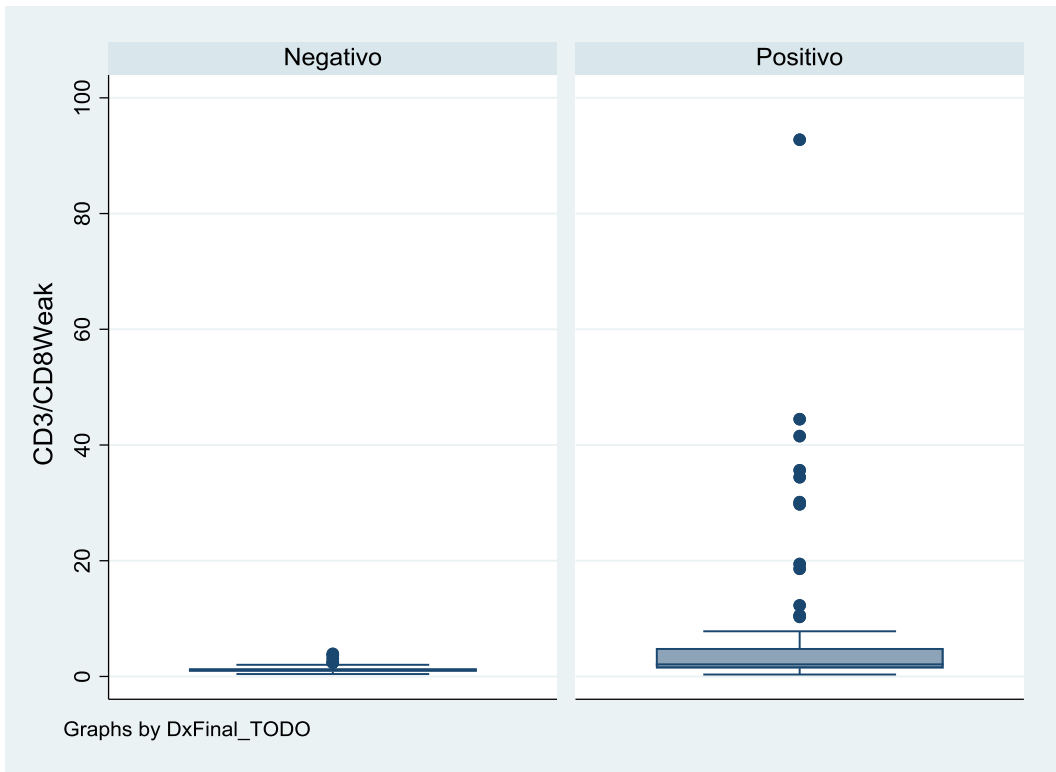


Figura 389: Diagrama de caja de la concentración de CD3+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.75 *Radio CD3/CD8 débil*

La concentración media de CD3+/CD8+Débil de la muestra fue de 4,4 píxeles (DE=10,8 píxeles).

CD3/CD8Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	.4179536	.3388853		
5%	.5364253	.4179536		
10%	.7197278	.4196581	Obs	135
25%	1.025299	.4630987	Sum of Wgt.	135
50%	1.414242		Mean	4.408884
		Largest	Std. Dev.	10.79714
75%	2.380082	35.63701	Variance	116.5781
90%	7.451429	41.53726	Skewness	5.353415
95%	29.74623	44.46146	Kurtosis	37.68292
99%	44.46146	92.75568		

Figura 390: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+/CD8+ Débil.

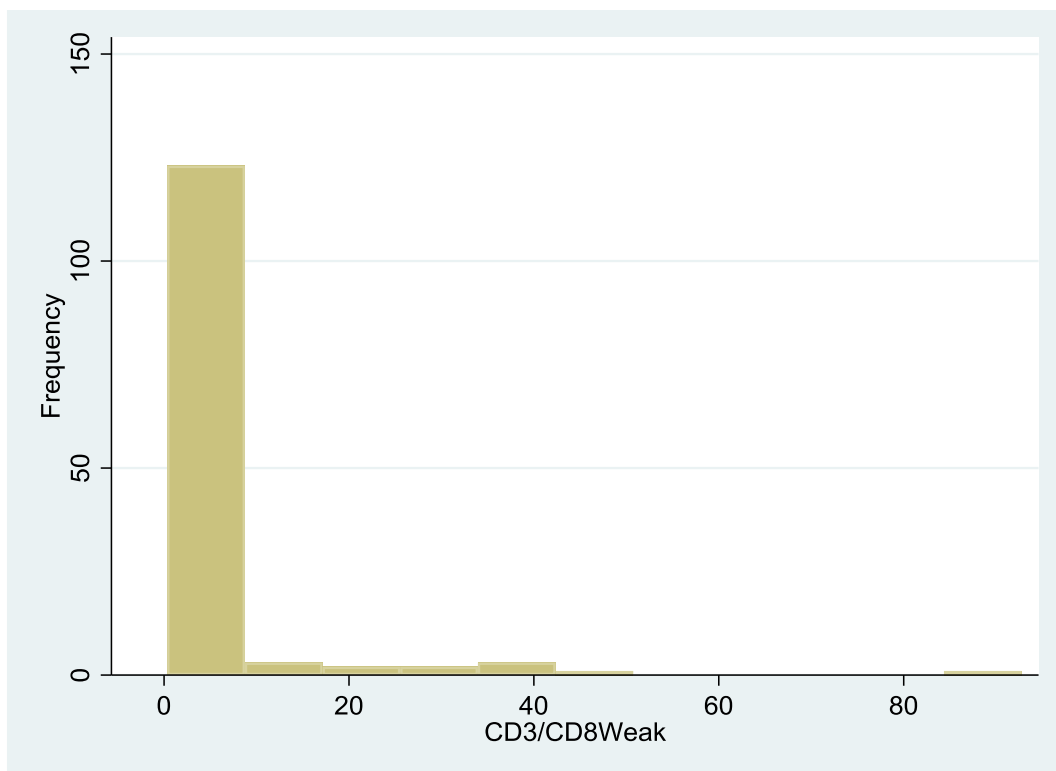


Figura 391: Histograma de la concentración de CD3+/CD8+ Débil.

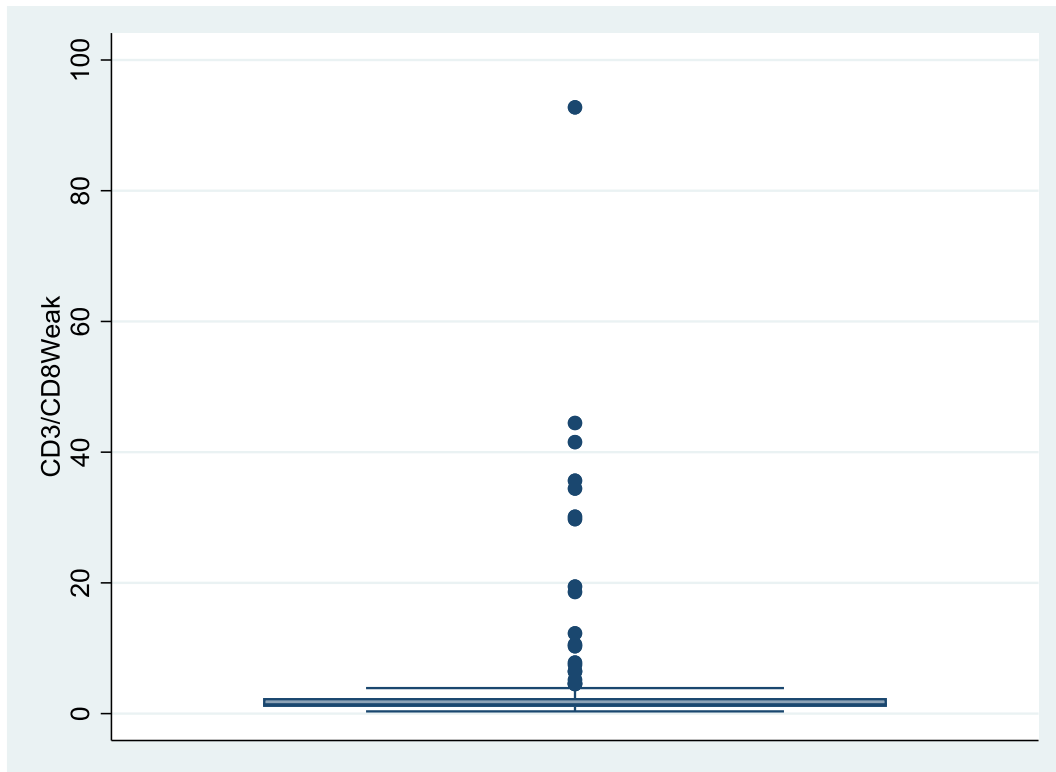


Figura 392: Diagrama de caja de la concentración de CD3+/CD8+ Débil.

La concentración media de CD3+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 1,2 píxeles (DE=0,7 píxeles). La concentración media de CD3+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 7,5 píxeles (DE=14,6 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD3/CD8Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	.4179536	.4179536		
5%	.509664	.4196581		
10%	.6197952	.4630987	Obs	67
25%	.8350956	.509664	Sum of Wgt.	67
50%	1.110507		Mean	1.239264
		Largest	Std. Dev.	.6598179
75%	1.388272	2.468442		
90%	2.011373	3.073297	Variance	.4353596
95%	2.468442	3.652484	Skewness	2.099644
99%	3.901956	3.901956	Kurtosis	8.383944

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD3/CD8Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	.3388853	.3388853		
5%	.833518	.5364253		
10%	1.009859	.7197278	Obs	68
25%	1.429178	.833518	Sum of Wgt.	68
50%	2.095051		Mean	7.531891
		Largest	Std. Dev.	14.58705
75%	4.92617	35.63701		
90%	29.74623	41.53726	Variance	212.7822
95%	35.63701	44.46146	Skewness	3.712365
99%	92.75568	92.75568	Kurtosis	19.30313

Figura 393: Estadística descriptiva de la concentración de CD3+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

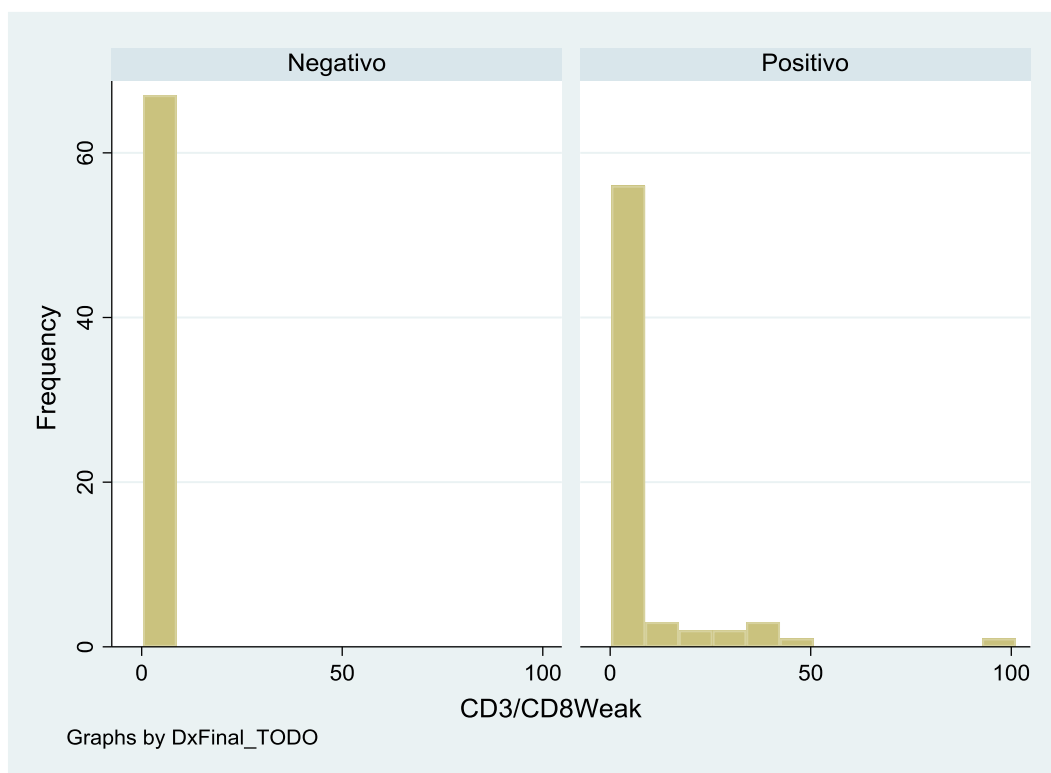


Figura 394: Histograma de la concentración de CD3+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

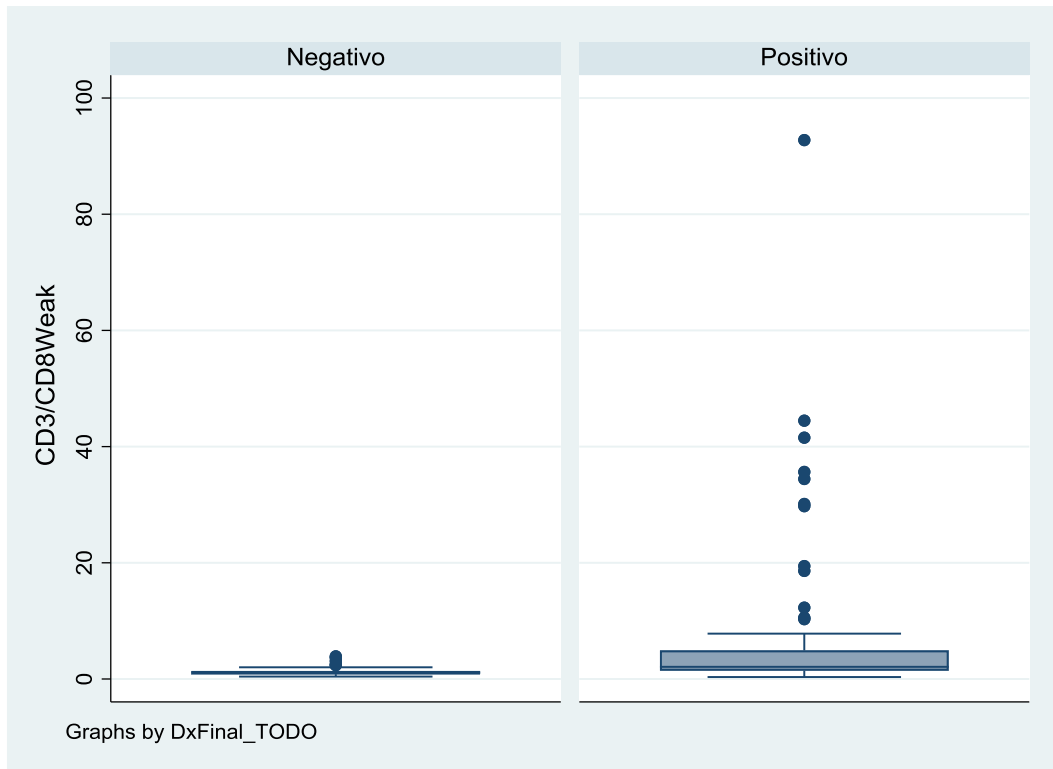


Figura 395: Diagrama de caja de la concentración de CD3+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

11.5.76 Ratio CD5/CD8 medio

La concentración media de CD5+/CD8+Medio de la muestra fue de 5,0 píxeles (DE=10,8 píxeles).

CD5/CD8Medium					
	Percentiles	Smallest			
1%	.5958614	.440185			
5%	.8709182	.5958614			
10%	1.068705	.6589601	Obs		135
25%	1.553479	.7189066	Sum of Wgt.		135
50%	2.227971		Mean		5.011807
		Largest	Std. Dev.		10.83737
75%	3.58209	26.35642	Variance		117.4486
90%	9.942408	33.6459	Skewness		7.171549
95%	23.91924	36.13356	Kurtosis		65.59402
99%	36.13356	109.2442			

Figura 396: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+/CD8+ Medio.

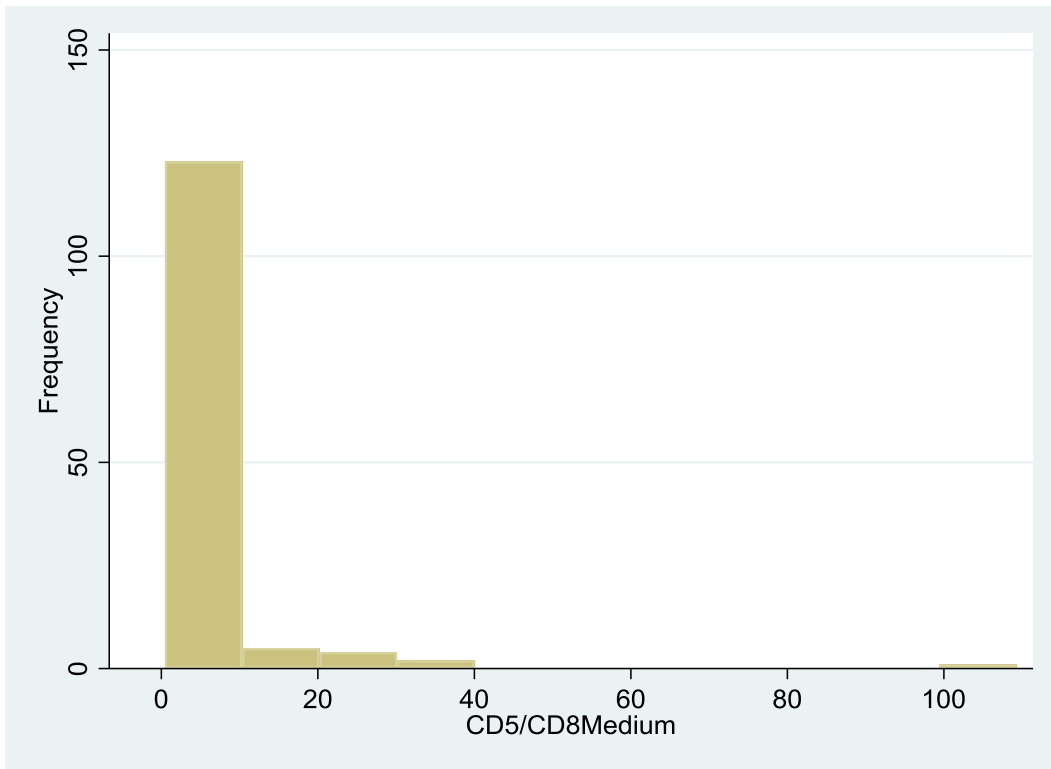


Figura 397: Histograma de la concentración de CD5+/CD8+ Medio.

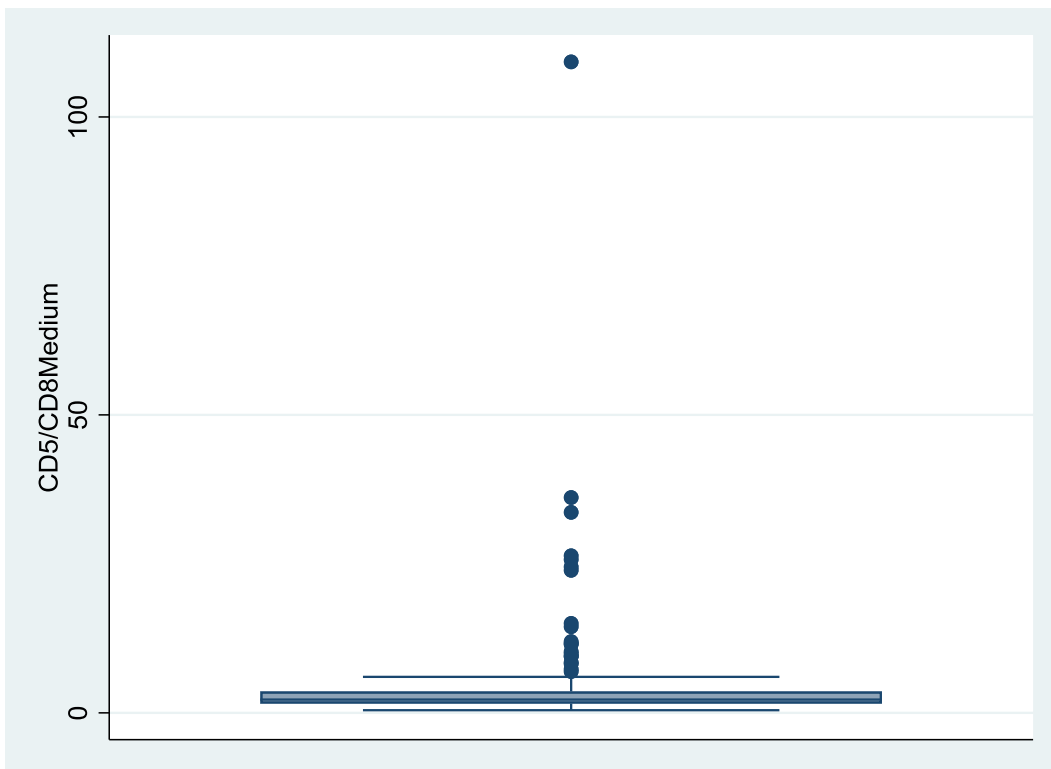


Figura 398: Diagrama de caja de la concentración de CD5+/CD8+ Medio.

La concentración media de CD5+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 2,1 píxeles (DE=1,2 píxeles). La concentración media de CD5+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 7,9 píxeles (DE=14,7 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo					
CD5/CD8Medium					
Percentiles		Smallest			
1%	.5958614	.5958614			
5%	.8364846	.6589601			
10%	.8932347	.7189066	Obs		67
25%	1.36359	.8364846	Sum of Wgt.		67
50%	1.883738		Mean		2.087868
		Largest	Std. Dev.		1.202953
75%	2.427286	4.545017			
90%	3.522931	5.26391	Variance		1.447096
95%	4.545017	6.035996	Skewness		1.899743
99%	6.920007	6.920007	Kurtosis		7.308928

-> DxFinal_TODO = Positivo					
CD5/CD8Medium					
Percentiles		Smallest			
1%	.440185	.440185			
5%	1.055013	.7642063			
10%	1.240014	.8975584	Obs		68
25%	2.122537	1.055013	Sum of Wgt.		68
50%	2.944369		Mean		7.892747
		Largest	Std. Dev.		14.71389
75%	8.341649	26.35642			
90%	23.91924	33.6459	Variance		216.4986
95%	26.35642	36.13356	Skewness		5.163613
99%	109.2442	109.2442	Kurtosis		34.58242

Figura 399: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

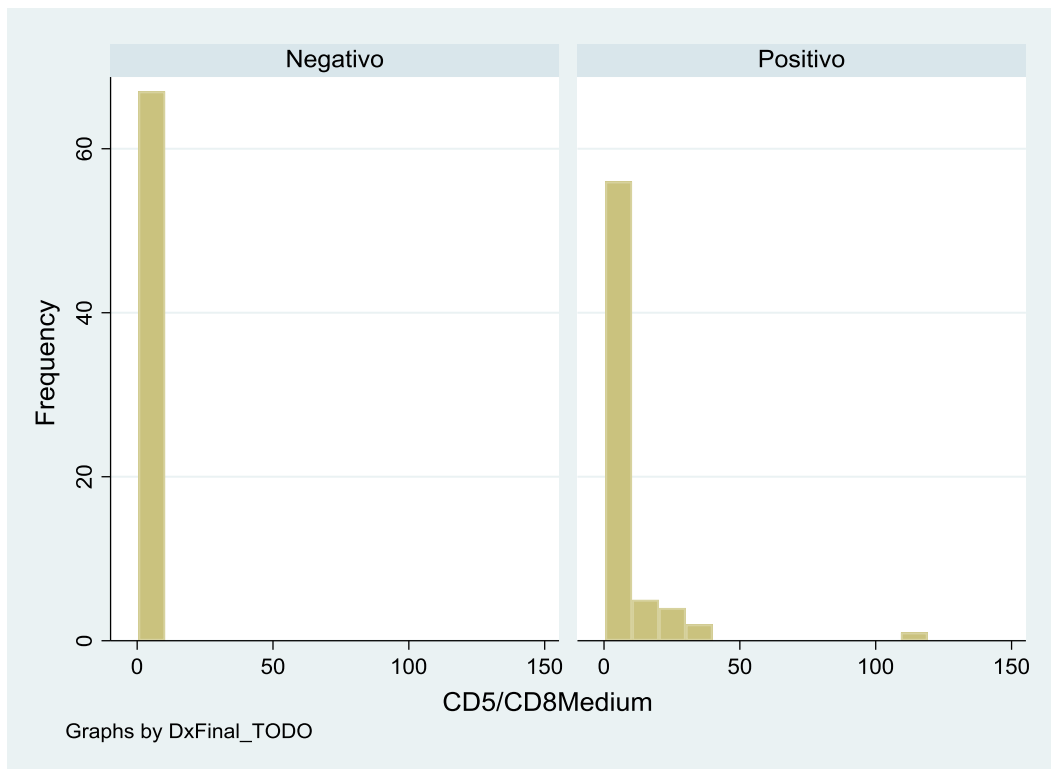


Figura 400: Histograma de la concentración de CD5+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

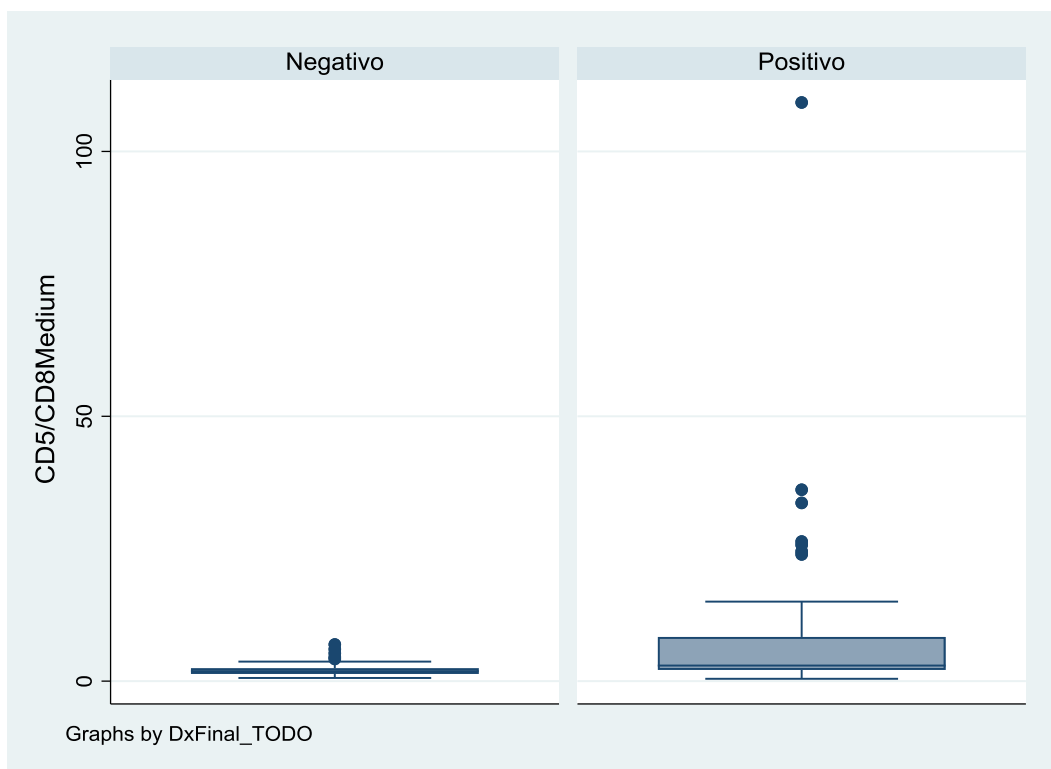


Figura 401: Diagrama de caja de la concentración de CD5+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

11.5.77 *Ratio CD5/CD8 fuerte*

La concentración media de CD5+/CD8+Fuerte de la muestra fue de 6,7 píxeles (DE=11,3 píxeles).

CD5/CD8Strong					
	Percentiles	Smallest			
1%	.4469028	.3896845			
5%	.9542964	.4469028			
10%	1.173392	.8265087	Obs		135
25%	1.869726	.8604882	Sum of Wgt.		135
50%	3.460488		Mean		6.66644
		Largest	Std. Dev.		11.31821
75%	7.199903	24.10732			
90%	17.74582	29.27687	Variance		128.102
95%	22.48668	39.10493	Skewness		6.648555
99%	39.10493	113.3475	Kurtosis		60.2232

Figura 402: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+/CD8+ Fuerte.

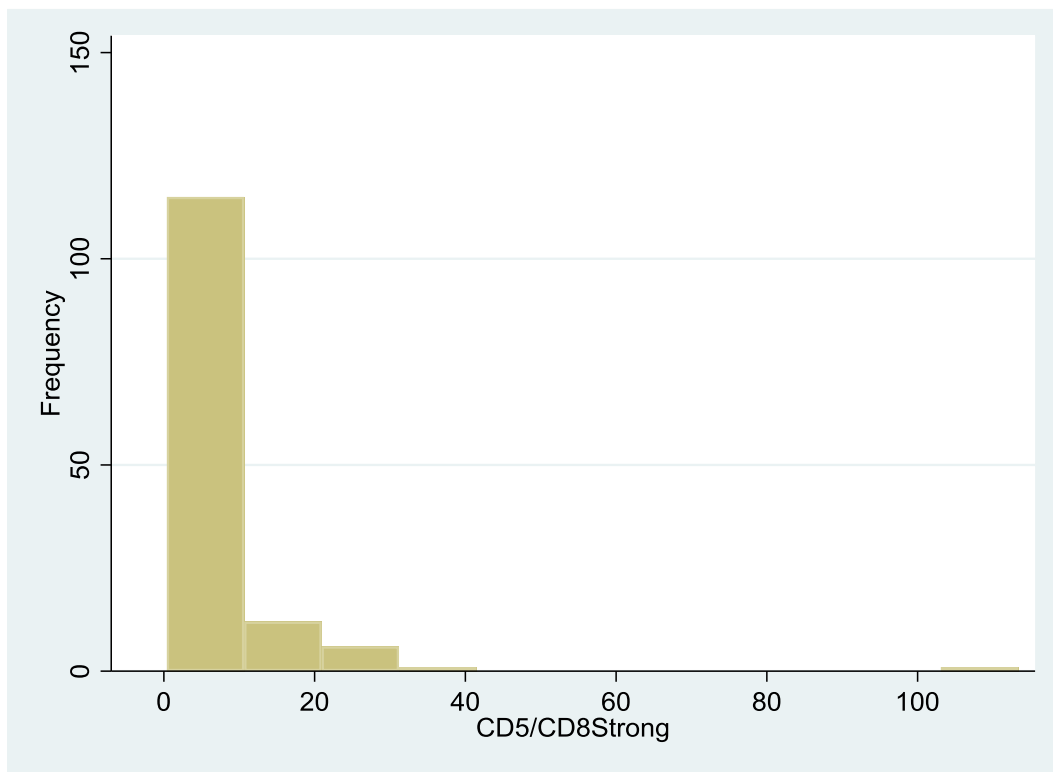


Figura 403: Histograma de la concentración de CD5+/CD8+ Fuerte.

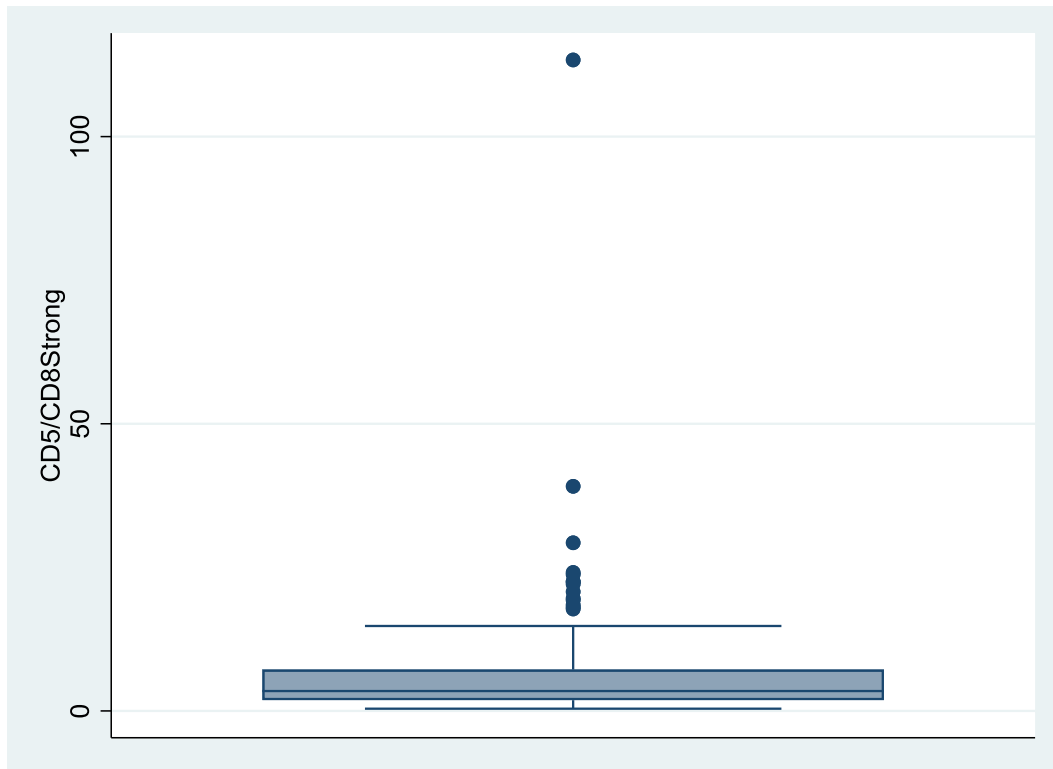


Figura 404: Diagrama de caja de la concentración de CD5+/CD8+ Fuerte.

La concentración media de CD5+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 3,5 píxeles (DE=3,5 píxeles). La concentración media de CD5+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 9,7 píxeles (DE=15,0 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD5/CD8Strong					
	Percentiles	Smallest			
1%	.8265087	.8265087			
5%	.9542964	.8604882			
10%	1.076998	.9295605	Obs		67
25%	1.530864	.9542964	Sum of Wgt.		67
50%	2.603425		Mean		3.548179
		Largest	Std. Dev.		3.470874
75%	3.85149	8.008878			
90%	7.465312	14.20929	Variance		12.04697
95%	8.008878	17.74582	Skewness		3.016185
99%	19.62168	19.62168	Kurtosis		12.95436

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD5/CD8Strong					
	Percentiles	Smallest			
1%	.3896845	.3896845			
5%	1.012156	.4469028			
10%	1.195137	.9300534	Obs		68
25%	2.75622	1.012156	Sum of Wgt.		68
50%	5.432364		Mean		9.738845
		Largest	Std. Dev.		15.00109
75%	10.82575	24.10732			
90%	22.48668	29.27687	Variance		225.0326
95%	24.10732	39.10493	Skewness		5.109843
99%	113.3475	113.3475	Kurtosis		34.82442

Figura 405: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

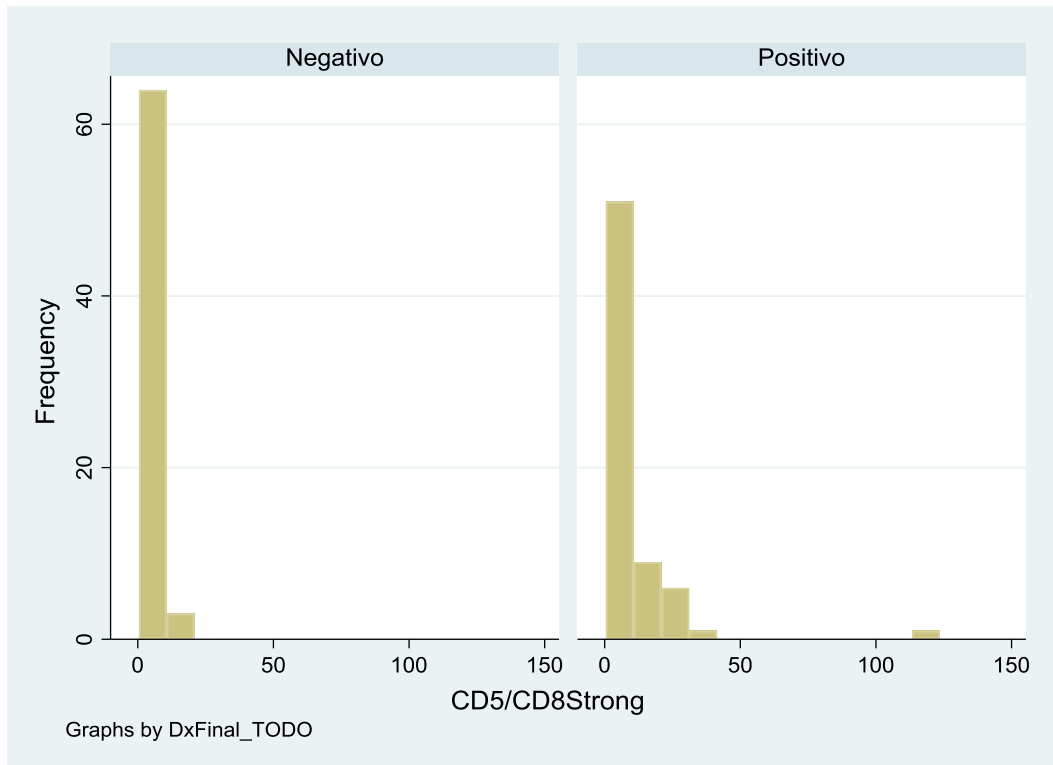


Figura 406: Histograma de la concentración de CD5+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

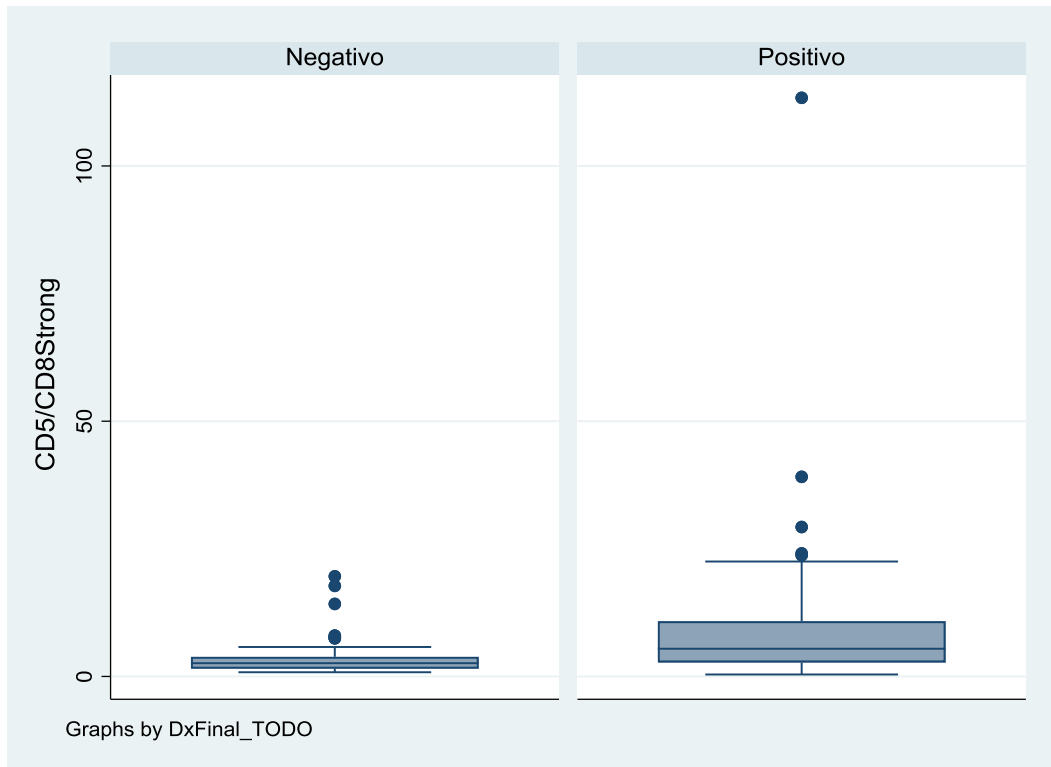


Figura 407: Diagrama de caja de la concentración de CD5+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.78 Ratio CD5/CD8 (medio + fuerte)

La concentración media de CD5+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 11,7 píxeles (DE=21,6 píxeles).

CD5/CD8MS			
	Percentiles	Smallest	
1%	1.287243	1.211109	
5%	1.999119	1.287243	
10%	2.278018	1.713857	Obs 135
25%	3.512207	1.796621	Sum of Wgt. 135
50%	5.917486		Mean 11.67825
		Largest	Std. Dev. 21.58009
75%	10.46338	46.56544	
90%	24.88559	57.39026	Variance 465.7002
95%	44.28726	58.62024	Skewness 7.287441
99%	58.62024	222.5916	Kurtosis 69.18144

Figura 408: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+/CD8+ (Medio+Fuerte).

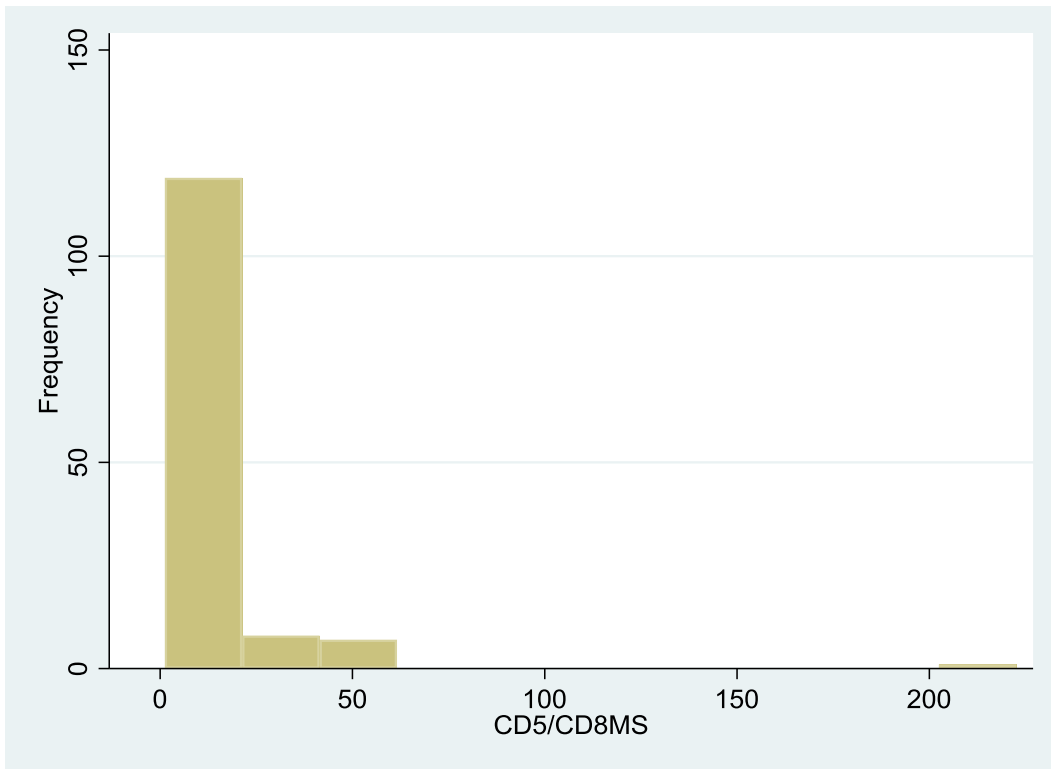


Figura 409: Histograma de la concentración de CD5+/CD8+ (Medio+Fuerte).

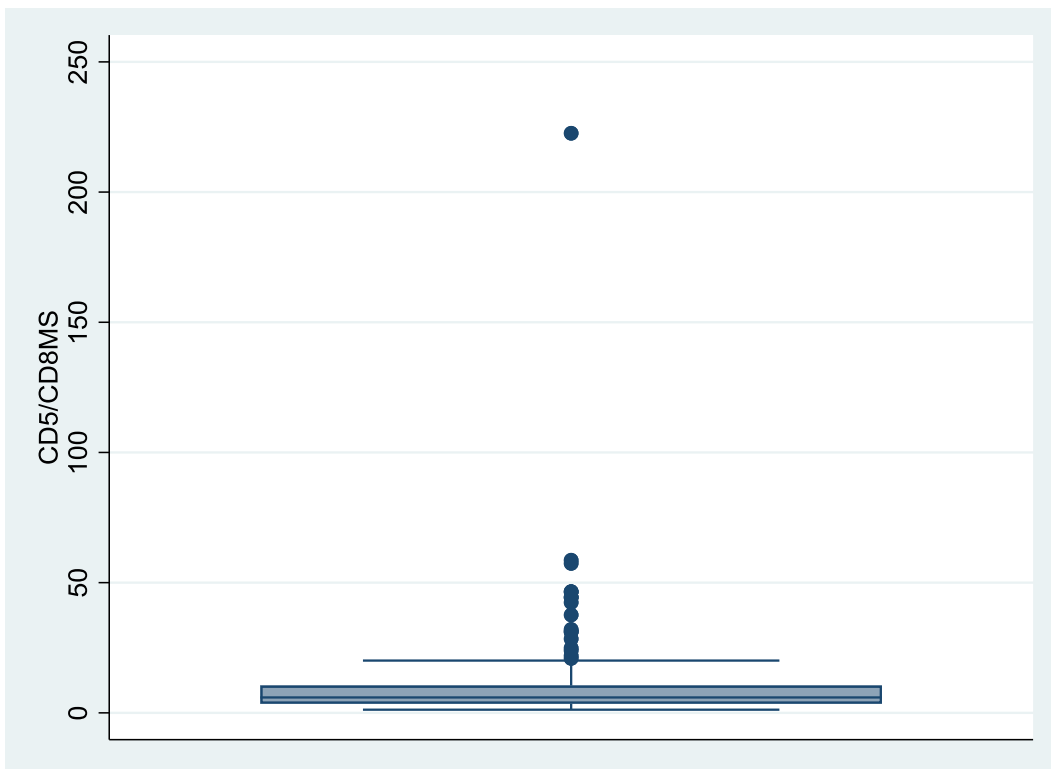


Figura 410: Diagrama de caja de la concentración de CD5+/CD8+ (Medio+Fuerte).

La concentración media de CD5+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 5,6 píxeles (DE=4,3 píxeles). La concentración media de CD5+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 17,6 píxeles (DE=29,0 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo					
CD5/CD8MS					
	Percentiles	Smallest			
1%	1.713857	1.713857			
5%	1.999119	1.796621			
10%	2.172195	1.816374	Obs		67
25%	2.73612	1.999119	Sum of Wgt.		67
50%	4.637204		Mean		5.636047
			Std. Dev.		4.318225
75%	6.474541	Largest			
		14.75914			
90%	9.917685	16.9263	Variance		18.64706
95%	14.75914	21.93811	Skewness		2.550453
99%	24.88559	24.88559	Kurtosis		10.46749

-> DxFinal_TODO = Positivo					
CD5/CD8MS					
	Percentiles	Smallest			
1%	1.211109	1.211109			
5%	2.091756	1.287243			
10%	2.456399	1.85301	Obs		68
25%	4.947361	2.091756	Sum of Wgt.		68
50%	9.072025		Mean		17.63159
			Std. Dev.		28.99228
75%	19.81285	Largest			
		46.56544			
90%	44.28726	57.39026	Variance		840.5521
95%	46.56544	58.62024	Skewness		5.417941
99%	222.5916	222.5916	Kurtosis		38.03903

Figura 411: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

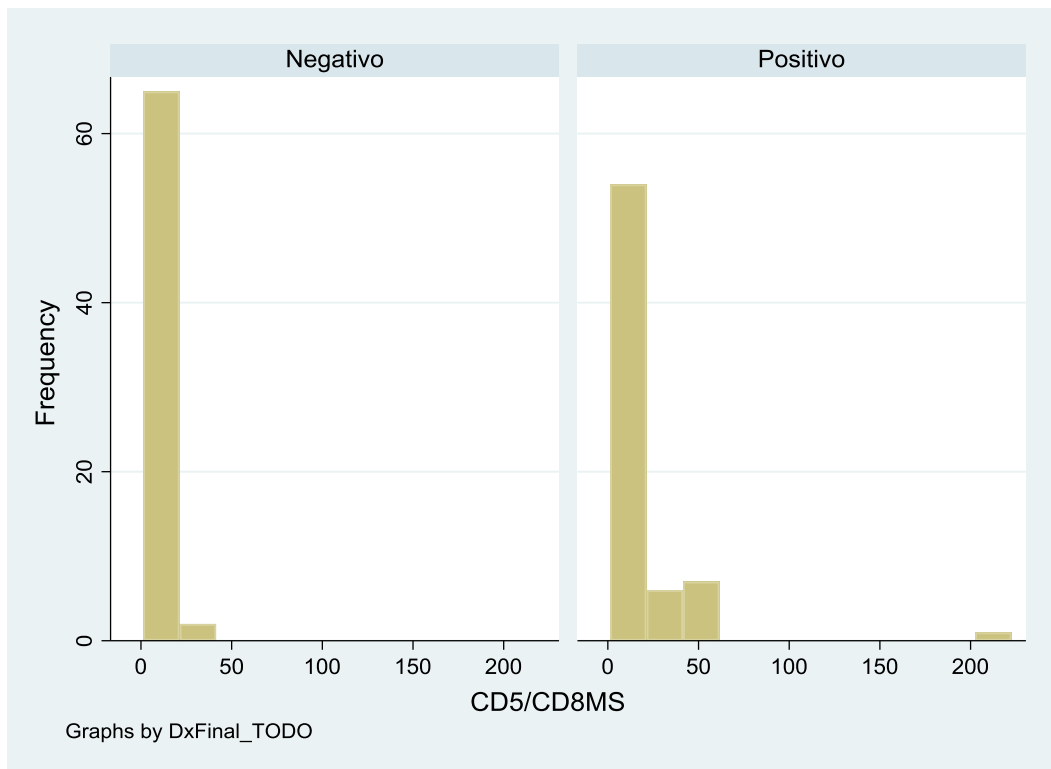


Figura 412: Histograma de la concentración de CD5+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

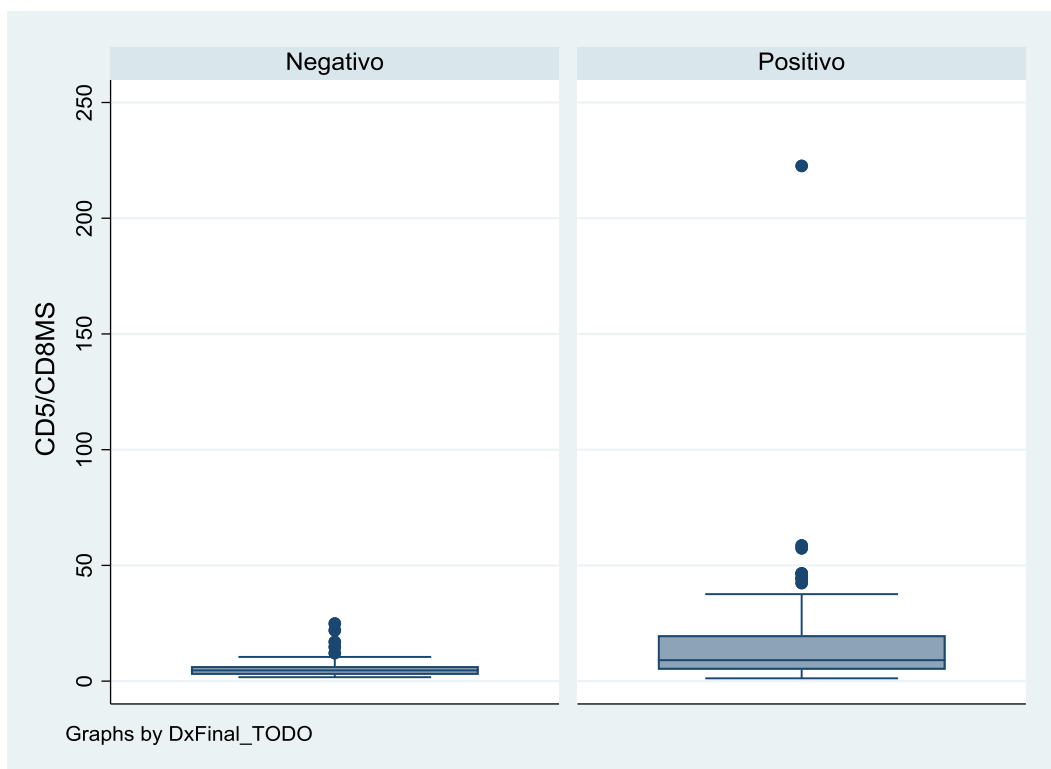


Figura 413: Diagrama de caja de la concentración de CD5+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.79 *Ratio CD5/CD8 débil*

La concentración media de CD5+/CD8+Débil de la muestra fue de 4,5 píxeles (DE=9,5 píxeles).

CD5/CD8Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	.4534029	.4191156		
5%	.5751862	.4534029		
10%	.766447	.4584029	Obs	135
25%	1.251241	.4690259	Sum of Wgt.	135
50%	1.75923		Mean	4.451181
		Largest	Std. Dev.	9.518062
75%	2.84272	33.7715		
90%	8.207543	35.48226	Variance	90.5935
95%	22.06396	44.7452	Skewness	5.345194
99%	44.7452	82.09778	Kurtosis	37.74609

Figura 414: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+/CD8+ Débil.

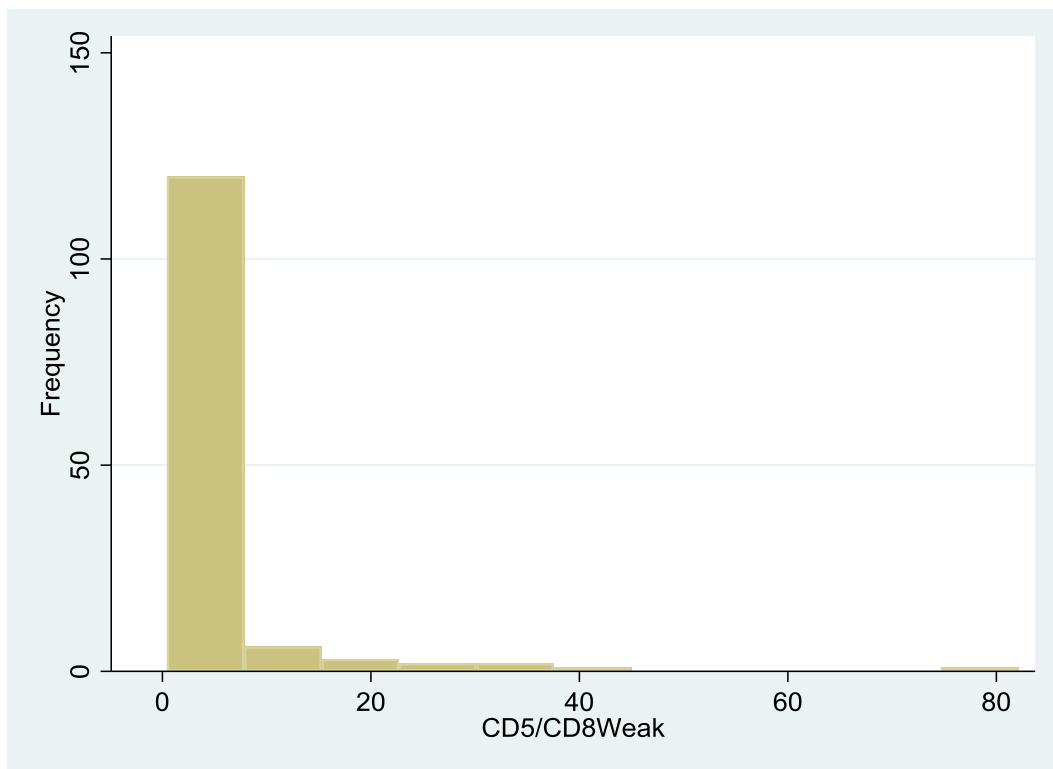


Figura 415: Histograma de la concentración de CD5+/CD8+ Débil.

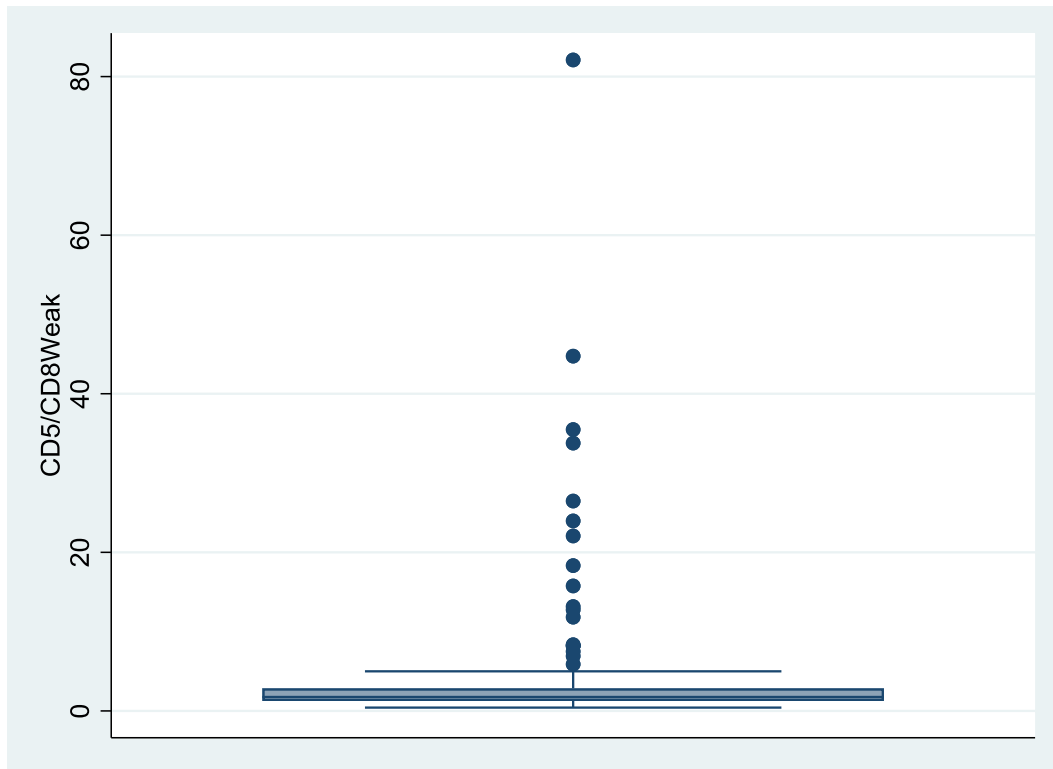


Figura 416: Diagrama de caja de la concentración de CD5+/CD8+ Débil.

La concentración media de CD5+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 1,6 píxeles (DE=1,0 píxeles). La concentración media de CD5+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 7,3 píxeles (DE=12,8 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD5/CD8Weak					
	Percentiles	Smallest			
1%	.4534029	.4534029			
5%	.5347481	.4584029			
10%	.6674594	.5220505	Obs		67
25%	.8998177	.5347481	Sum of Wgt.		67
50%	1.448277		Mean		1.555591
		Largest	Std. Dev.		.9722334
75%	1.75923	2.804311			
90%	2.596301	3.244197	Variance		.9452379
95%	2.804311	4.343456	Skewness		2.920612
99%	6.913119	6.913119	Kurtosis		15.71194

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD5/CD8Weak					
	Percentiles	Smallest			
1%	.4191156	.4191156			
5%	.8276254	.4690259			
10%	1.091622	.7127527	Obs		68
25%	1.759813	.8276254	Sum of Wgt.		68
50%	2.683801		Mean		7.304189
		Largest	Std. Dev.		12.79102
75%	5.439391	33.7715			
90%	22.06396	35.48226	Variance		163.6103
95%	33.7715	44.7452	Skewness		3.749906
99%	82.09778	82.09778	Kurtosis		19.63757

Figura 417: Estadística descriptiva de la concentración de CD5+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

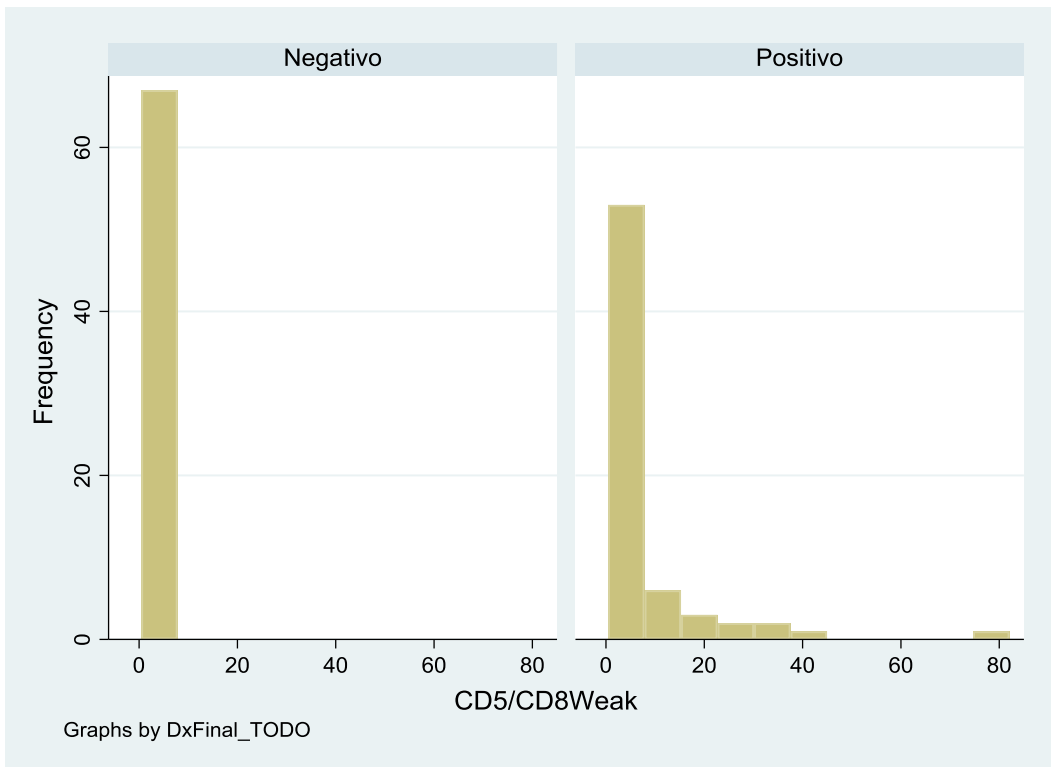


Figura 418: Histograma de la concentración de CD5+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

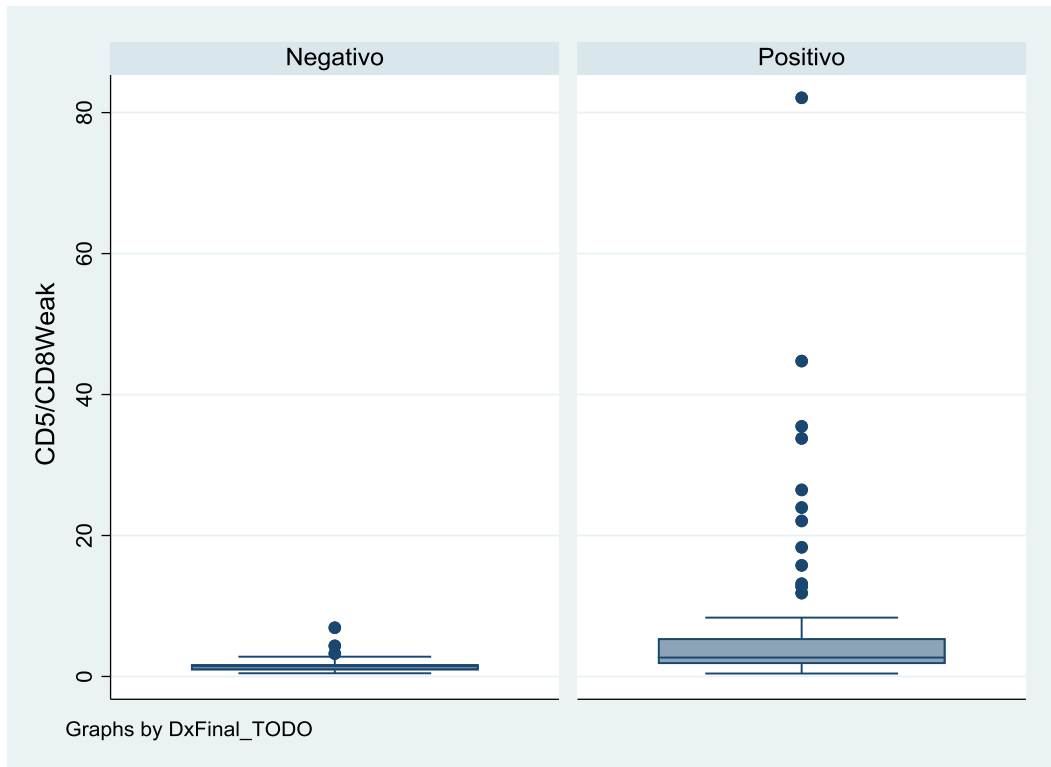


Figura 419: Diagrama de caja de la concentración de CD5+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

11.5.80 Ratio CD7/CD8 medio

La concentración media de CD7+/CD8+Medio de la muestra fue de 1,3 píxeles (DE=1,1 píxeles).

CD7/CD8Medium				
	Percentiles	Smallest		
1%	.1347794	.1195538		
5%	.2596914	.1347794		
10%	.3379087	.138355	Obs	135
25%	.6691904	.1511098	Sum of Wgt.	135
50%	1.094338		Mean	1.332005
		Largest	Std. Dev.	1.120662
75%	1.555549	4.63141		
90%	2.316772	4.79914	Variance	1.255883
95%	3.608016	6.035533	Skewness	2.400802
99%	6.035533	7.034963	Kurtosis	10.19062

Figura 420: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+/CD8+ Medio.

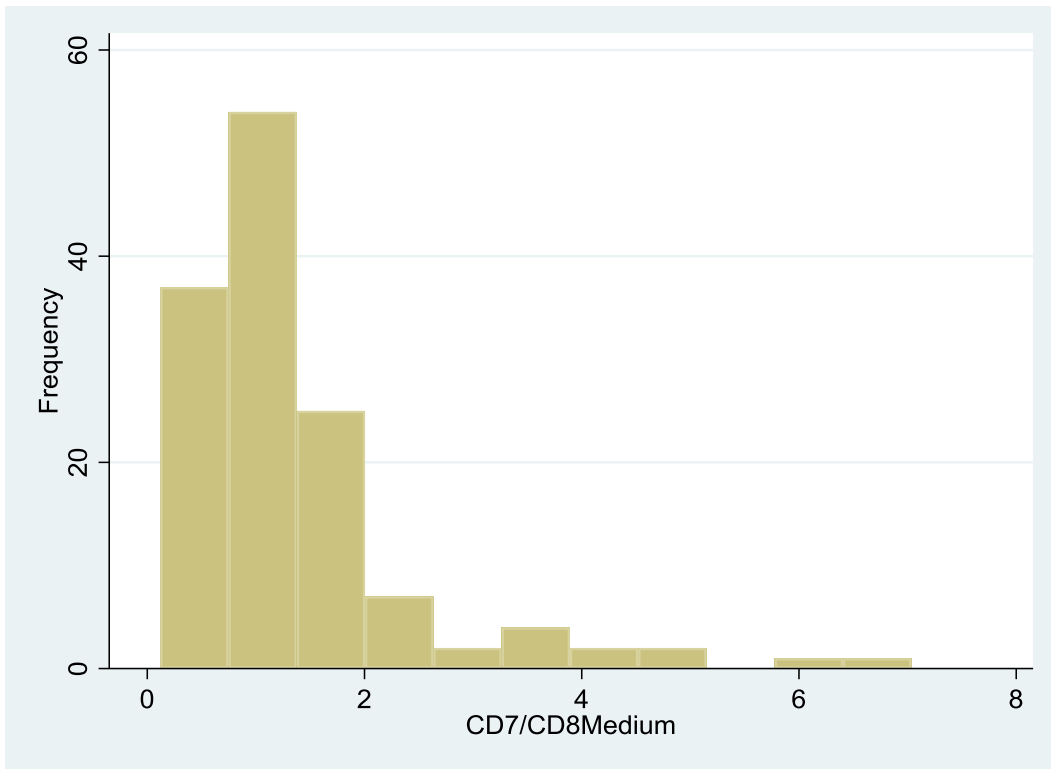


Figura 421: Histograma de la concentración de CD7+/CD8+ Medio.

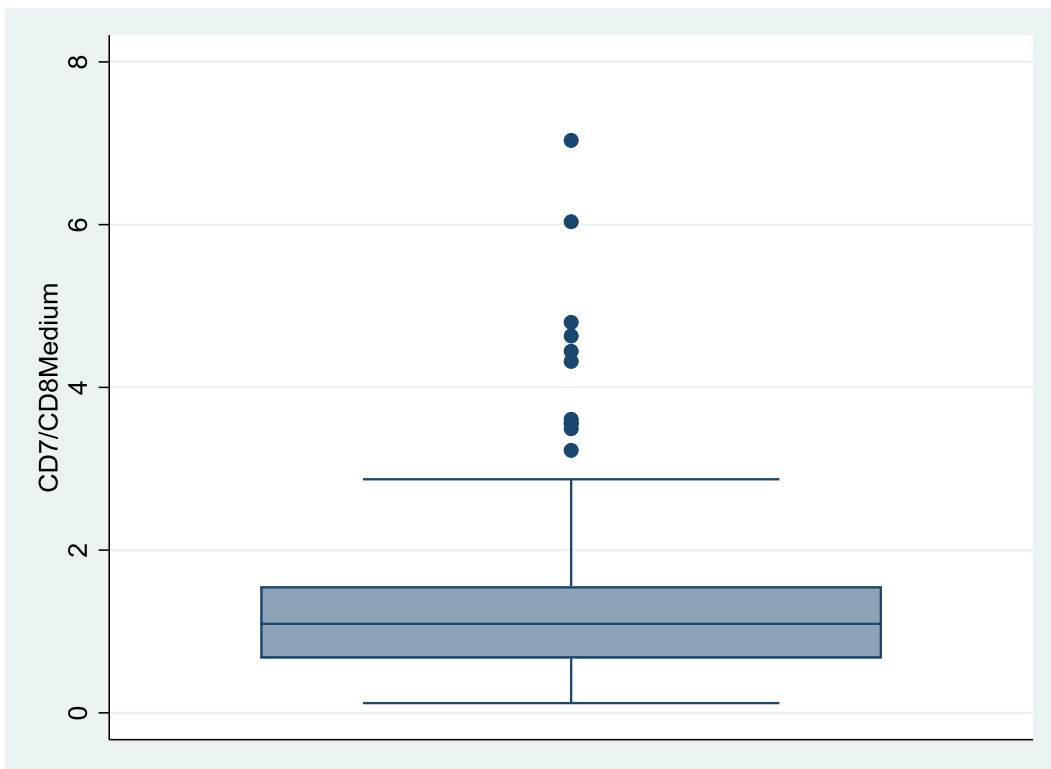


Figura 422: Diagrama de caja de la concentración de CD7+/CD8+ Medio.

La concentración media de CD7+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 1,5 píxeles (DE=1,2 píxeles). La concentración media de CD7+/CD8+Medio de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 1,2 píxeles (DE=1,1 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo				
CD7/CD8Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	.3702713	.3702713		
5%	.4668677	.451062		
10%	.6511292	.4610096	Obs	67
25%	.8781398	.4668677	Sum of Wgt.	67
50%	1.21754		Mean	1.497927
		Largest	Std. Dev.	1.170991
75%	1.475534	3.608016		
90%	2.870336	4.443403	Variance	1.371219
95%	3.608016	6.035533	Skewness	2.887196
99%	7.034963	7.034963	Kurtosis	12.2761

-> DxFinal_TODO = Positivo				
CD7/CD8Medium				
Percentiles	Smallest			
1%	.1195538	.1195538		
5%	.1511098	.1347794		
10%	.2596914	.138355	Obs	68
25%	.4175719	.1511098	Sum of Wgt.	68
50%	.8183485		Mean	1.168523
		Largest	Std. Dev.	1.051836
75%	1.581042	3.548564		
90%	2.316772	4.319301	Variance	1.106359
95%	3.548564	4.63141	Skewness	1.792364
99%	4.79914	4.79914	Kurtosis	6.180296

Figura 423: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

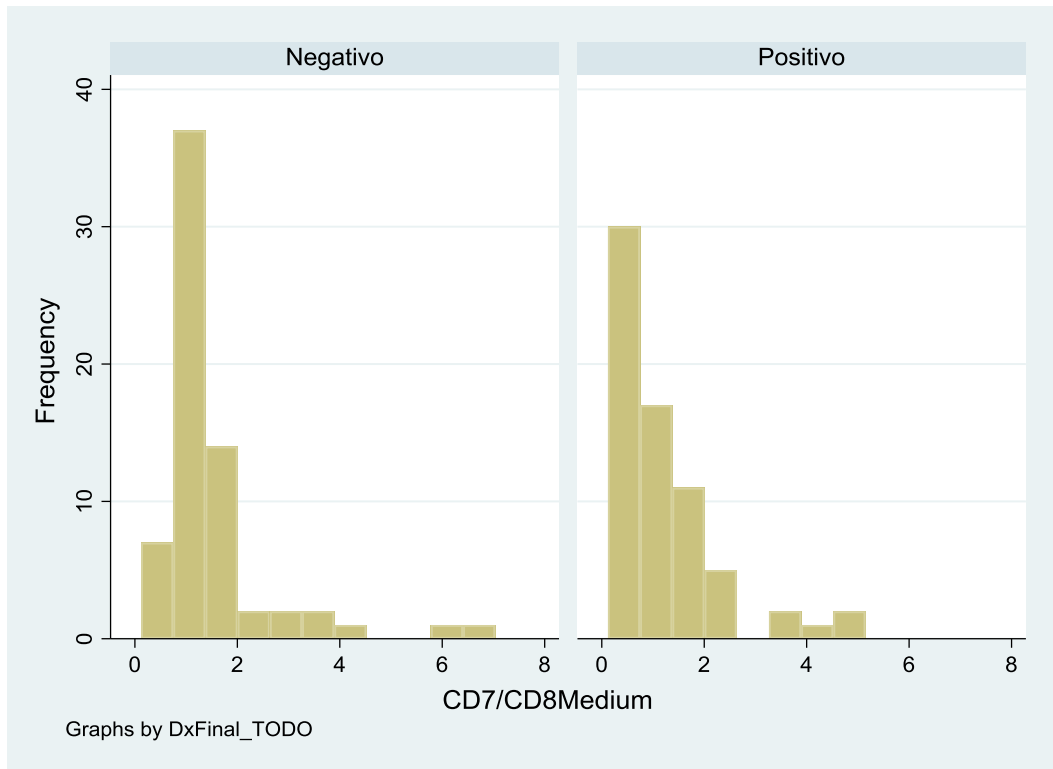


Figura 424: Histograma de la concentración de CD7+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

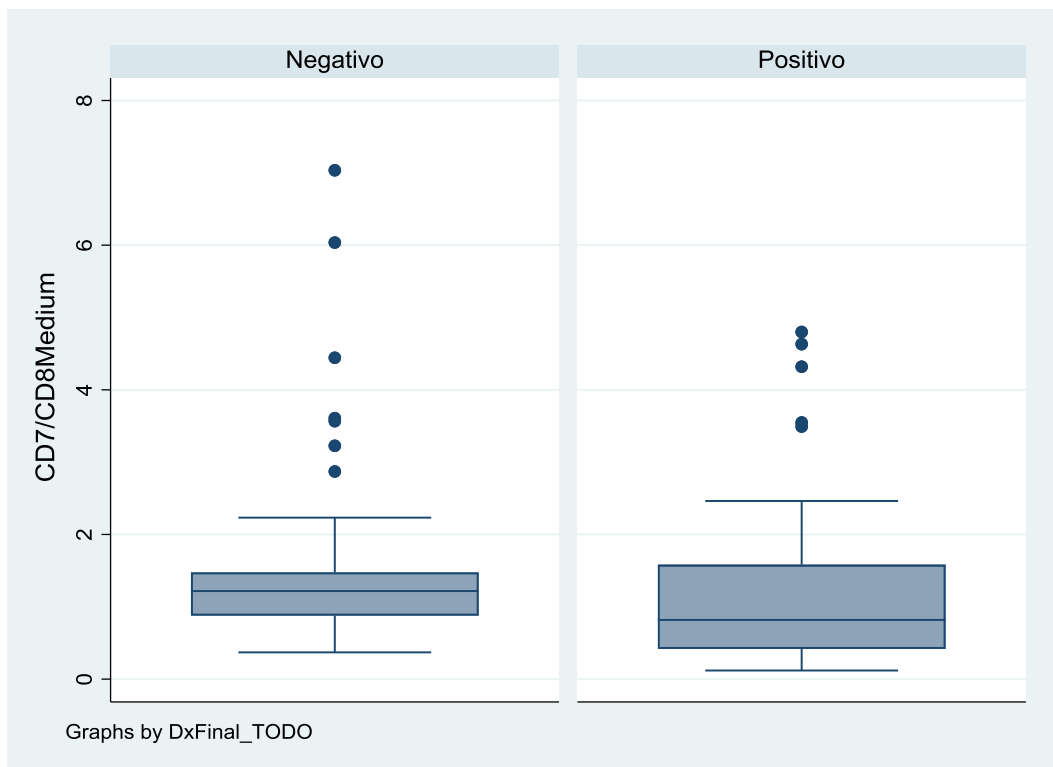


Figura 425: Diagrama de caja de la concentración de CD7+/CD8+ Medio en función del diagnóstico final.

11.5.81 *Ratio CD7/CD8 fuerte*

La concentración media de CD7+/CD8+Fuerte de la muestra fue de 6,7 píxeles (DE=11,3 píxeles).

CD7/CD8Strong				
Percentiles	Smallest			
1%	.0264386	.0257665		
5%	.0743119	.0264386		
10%	.1209814	.0310042	Obs	135
25%	.2086005	.0331383	Sum of Wgt.	135
50%	.470752		Mean	.702973
		Largest	Std. Dev.	.7264648
75%	.8770735	2.839977		
90%	1.639402	3.211143	Variance	.5277511
95%	2.524715	3.399453	Skewness	1.943886
99%	3.399453	3.482835	Kurtosis	6.623135

Figura 426: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+/CD8+ Fuerte.

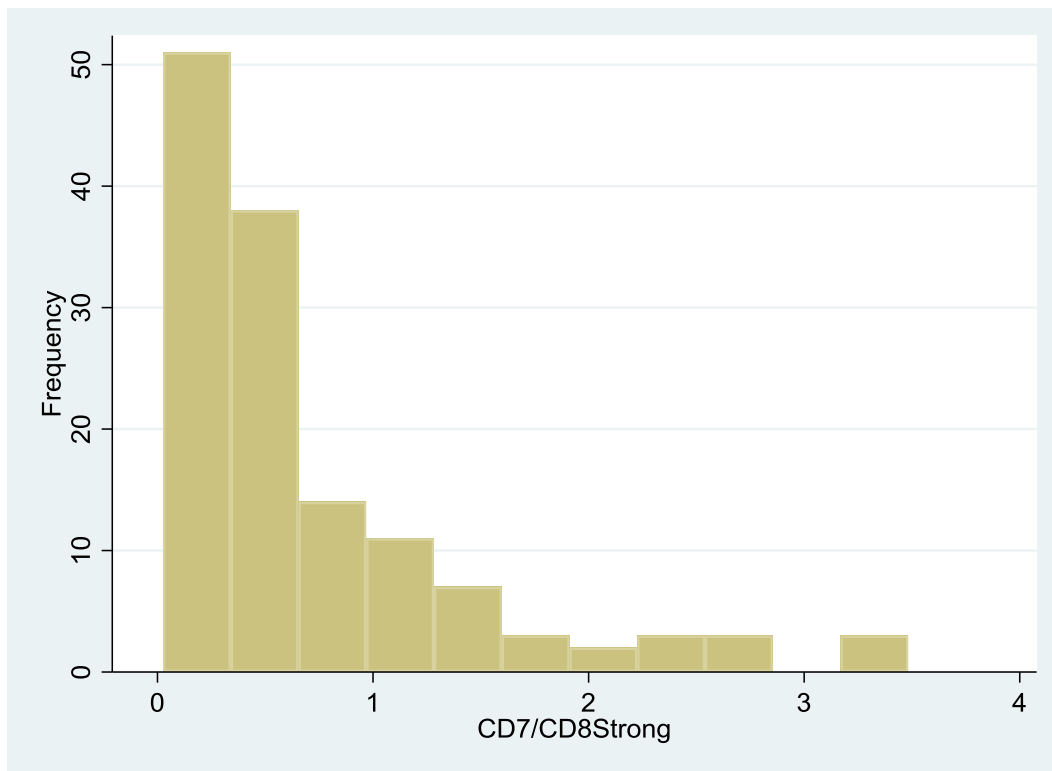


Figura 427: Histograma de la concentración de CD7+/CD8+ Fuerte.

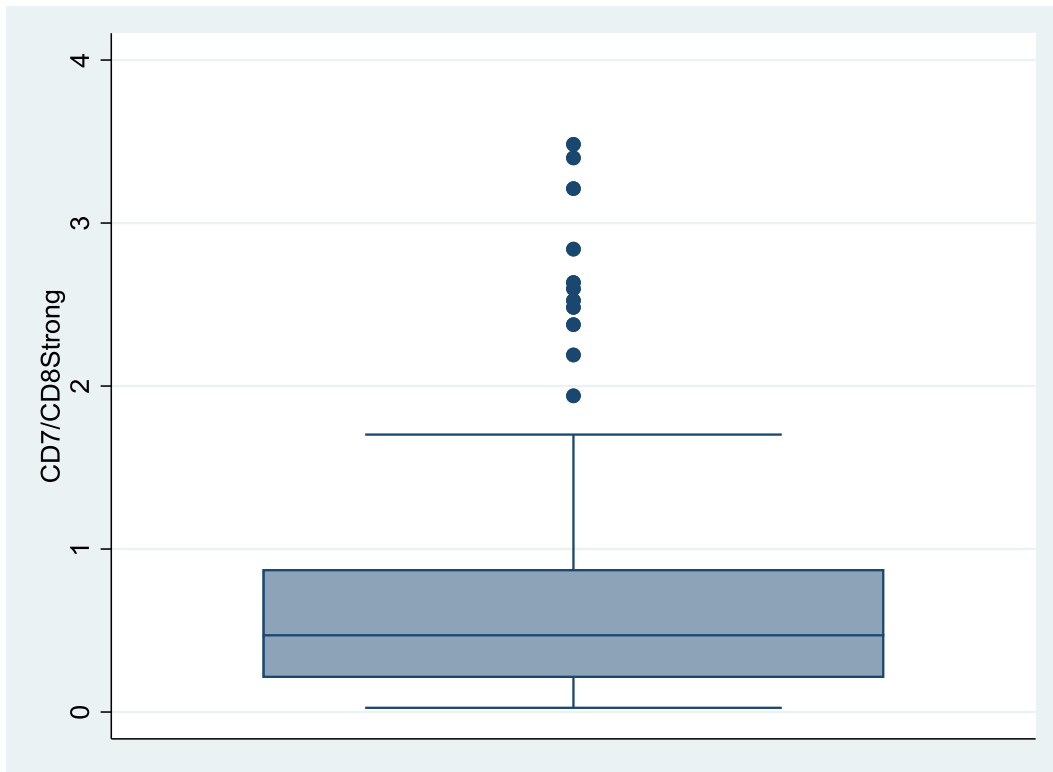


Figura 428: Diagrama de caja de la concentración de CD7+/CD8+ Fuerte.

La concentración media de CD7+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 0,8 píxeles (DE=0,7 píxeles). La concentración media de CD7+/CD8+Fuerte de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 0,6 píxeles (DE=0,7 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD7/CD8Strong				
Percentiles		Smallest		
1%	.1399472	.1399472		
5%	.1838667	.1512194		
10%	.2086005	.1637436	Obs	67
25%	.3164542	.1838667	Sum of Wgt.	67
50%		.5208592	Mean	.7869291
			Std. Dev.	.710193
75%		1.065395		
90%		1.671332	Variance	.504374
95%		2.524715	Skewness	1.959447
99%		3.482835	Kurtosis	6.869154

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD7/CD8Strong				
Percentiles		Smallest		
1%	.0257665	.0257665		
5%	.0331383	.0264386		
10%	.0743119	.0310042	Obs	68
25%	.1365033	.0331383	Sum of Wgt.	68
50%		.3683934	Mean	.6202515
			Std. Dev.	.7380125
75%		.7166869		
90%		1.525345	Variance	.5446625
95%		2.48229	Skewness	2.027054
99%		3.399453	Kurtosis	6.70571

Figura 429: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

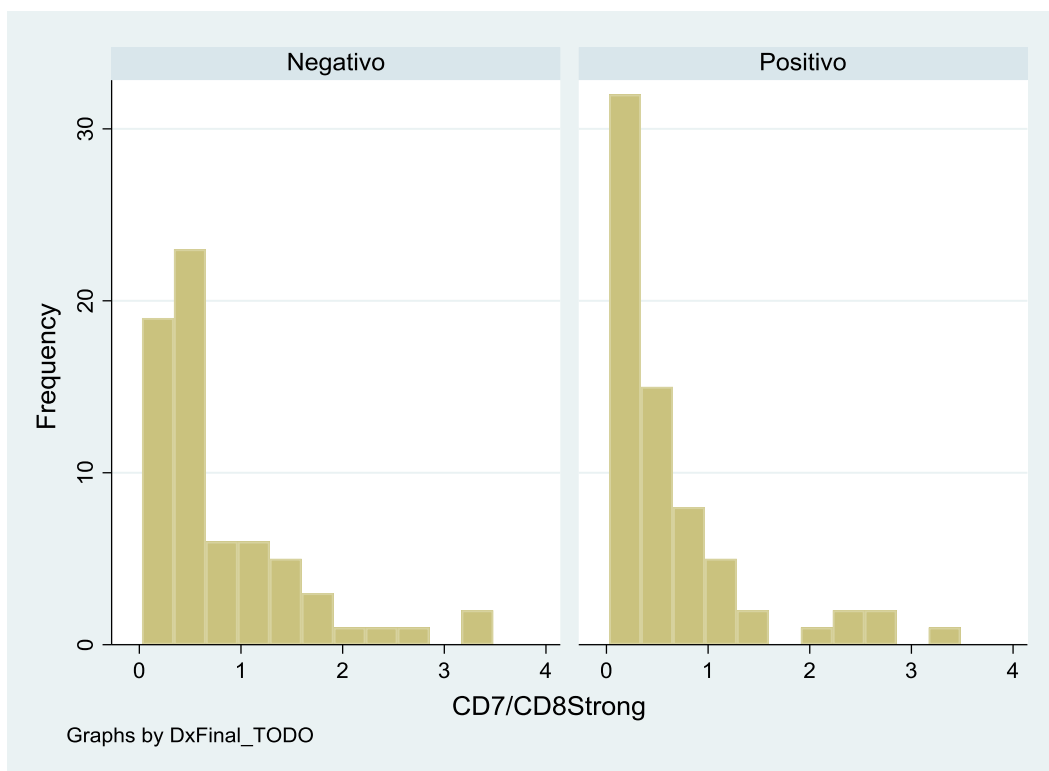


Figura 430: Histograma de la concentración de CD7+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

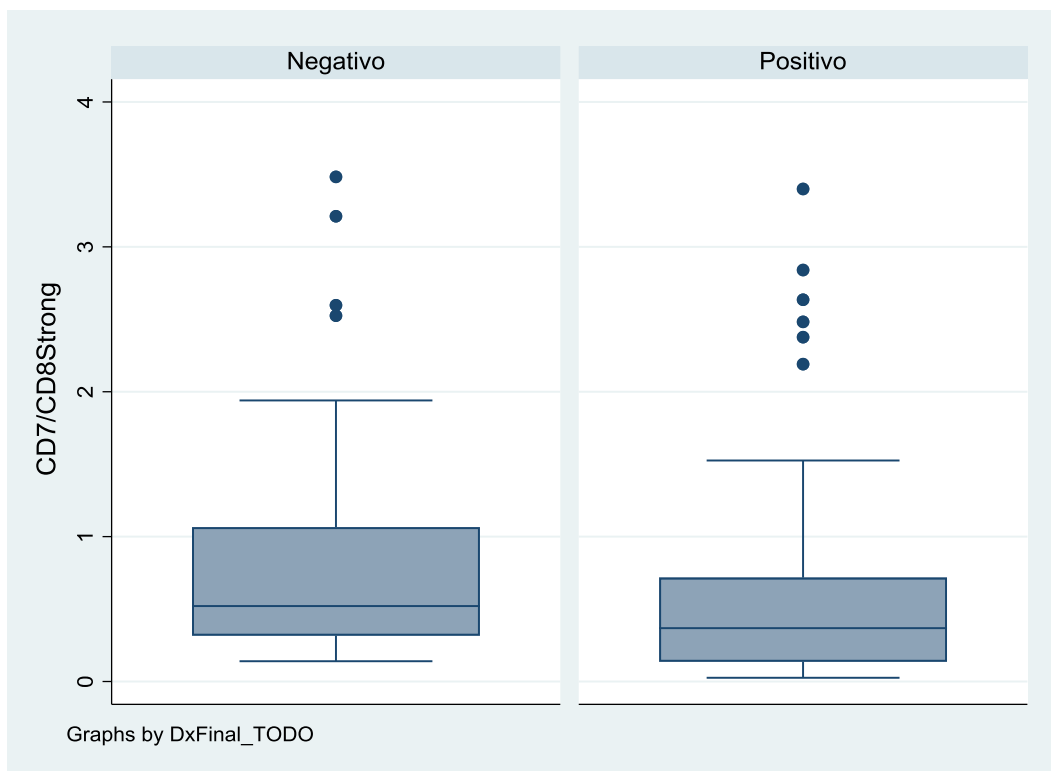


Figura 431: Diagrama de caja de la concentración de CD7+/CD8+ Fuerte en función del diagnóstico final.

11.5.82 Ratio CD7/CD8 (medio + fuerte)

La concentración media de CD7+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra fue de 2,03 píxeles (DE=1,6 píxeles).

CD7/CD8MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	.1647936	.1453203		
5%	.4190496	.1647936		
10%	.5323863	.1657836	Obs	135
25%	.9360615	.1935127	Sum of Wgt.	135
50%	1.659401		Mean	2.034978
		Largest	Std. Dev.	1.624884
75%	2.45943	6.777797		
90%	4.507282	7.266368	Variance	2.640246
95%	5.073909	8.198593	Skewness	1.785935
99%	8.198593	8.974852	Kurtosis	6.647808

Figura 432: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+/CD8+ (Medio+Fuerte).

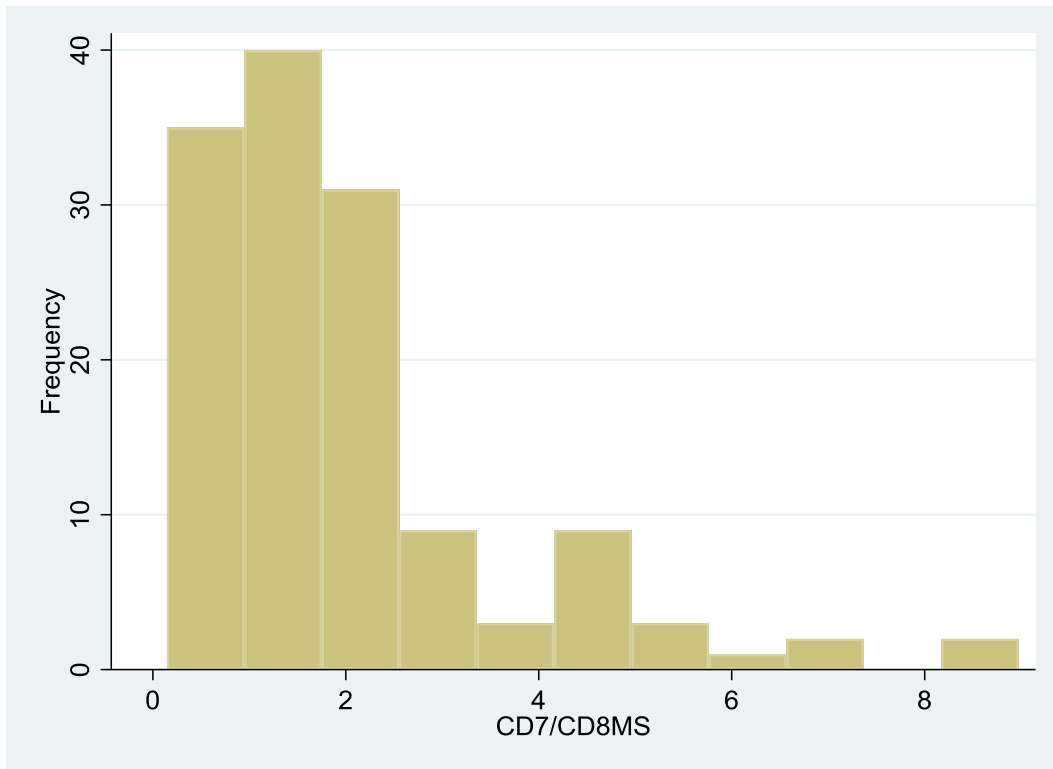


Figura 433: Histograma de la concentración de CD7+/CD8+ (Medio+Fuerte).

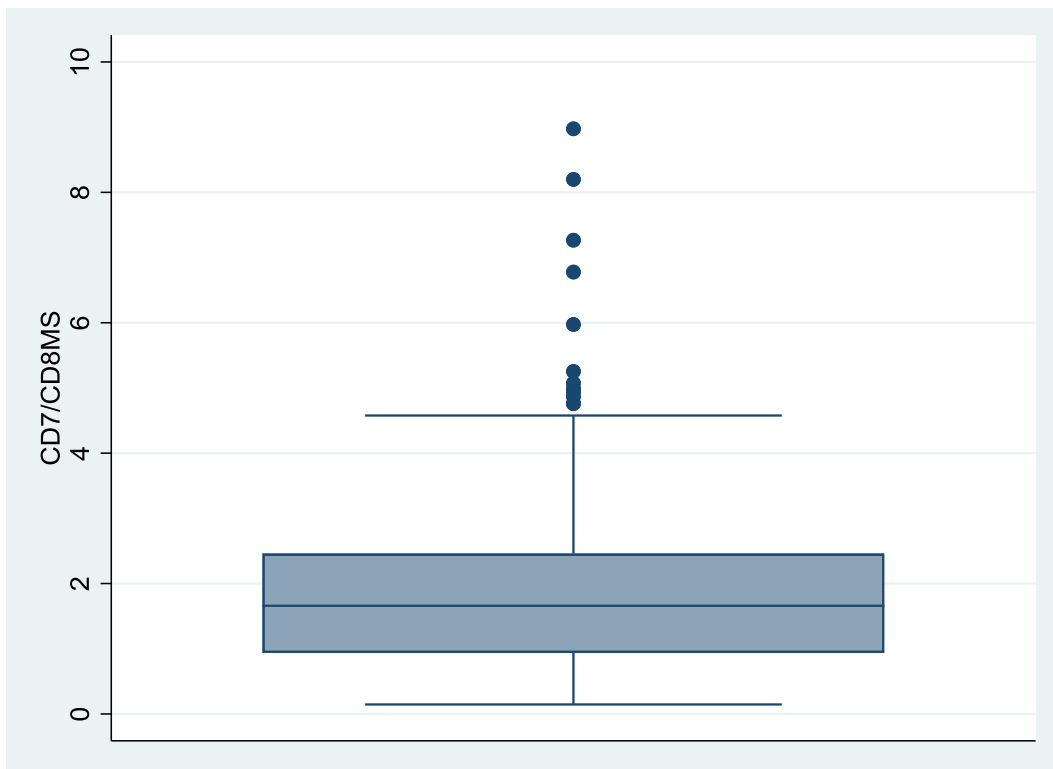


Figura 434: Diagrama de caja de la concentración de CD7+/CD8+ (Medio+Fuerte).

La concentración media de CD7+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 2,3 píxeles (DE=1,6 píxeles). La concentración media de CD7+/CD8+(Medio+Fuerte) de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 1,8 píxeles (DE=1,7 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD7/CD8MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	.534015	.534015		
5%	.7675162	.726804		
10%	.9259579	.7542599	Obs	67
25%	1.373346	.7675162	Sum of Wgt.	67
50%	1.775695		Mean	2.284856
		Largest	Std. Dev.	1.55966
75%	2.485291	4.992482		
90%	4.757545	5.252661	Variance	2.432538
95%	4.992482	6.777797	Skewness	1.917503
99%	8.974852	8.974852	Kurtosis	7.297213

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD7/CD8MS				
	Percentiles	Smallest		
1%	.1453203	.1453203		
5%	.1935127	.1647936		
10%	.4190496	.1657836	Obs	68
25%	.6717161	.1935127	Sum of Wgt.	68
50%	1.156663		Mean	1.788775
		Largest	Std. Dev.	1.661416
75%	2.280514	5.073909		
90%	4.466255	5.973491	Variance	2.760302
95%	5.073909	7.266368	Skewness	1.844444
99%	8.198593	8.198593	Kurtosis	6.573161

Figura 435: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

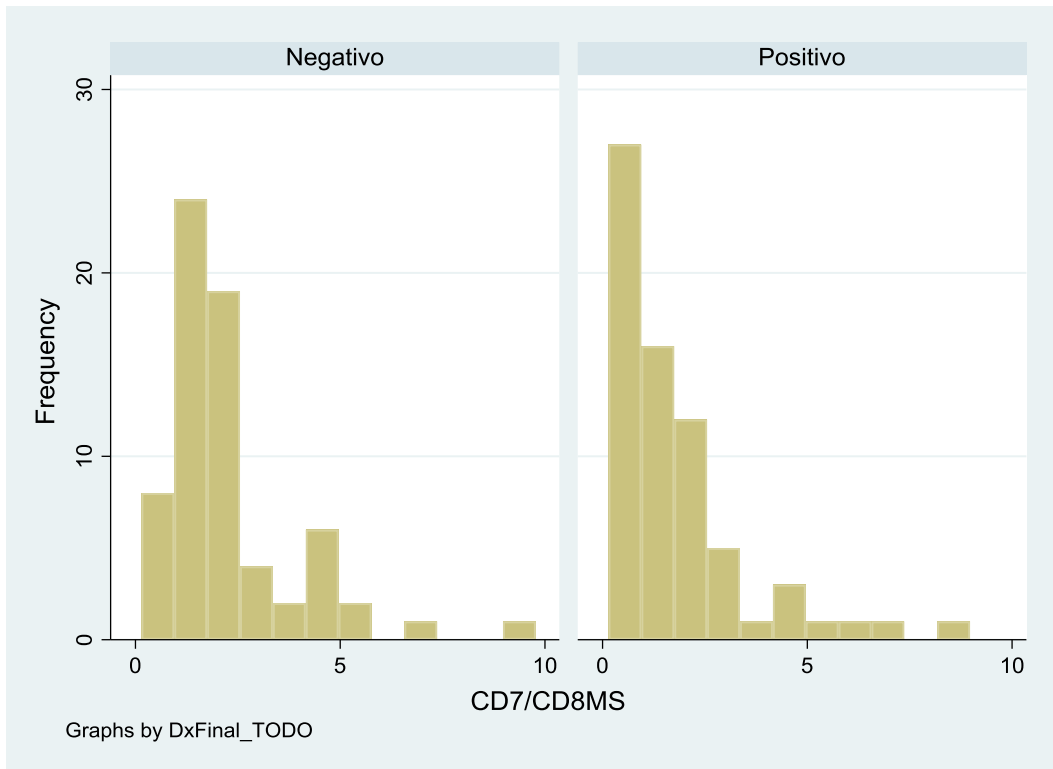


Figura 436: Histograma de la concentración de CD7+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

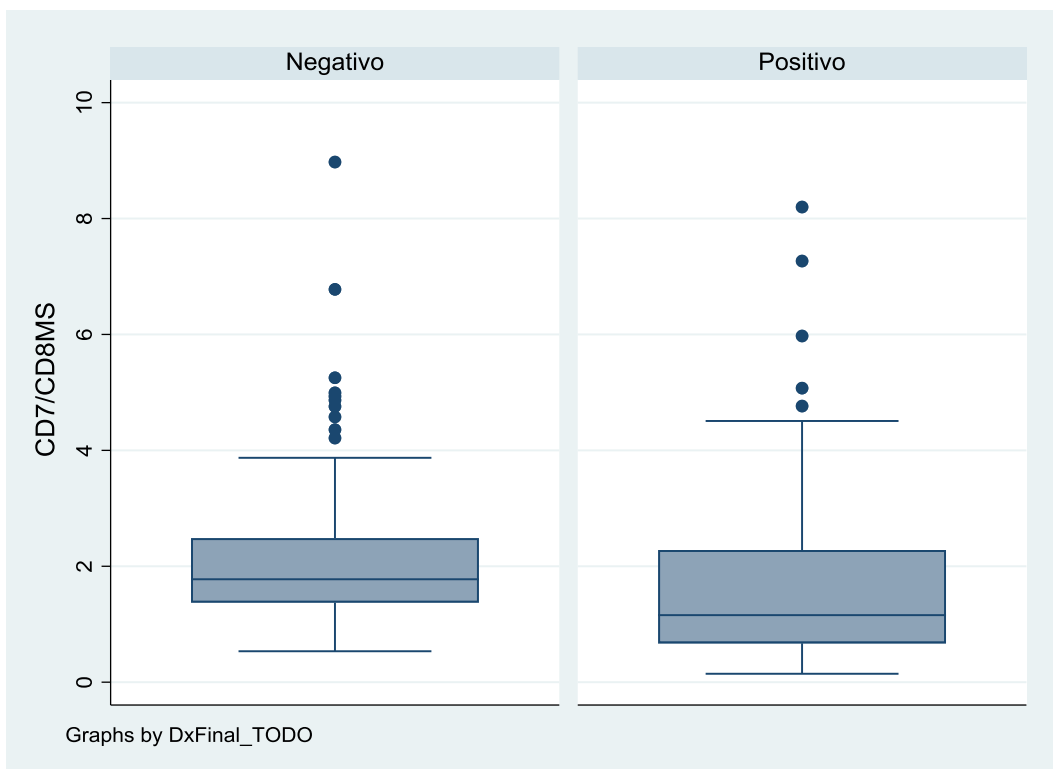


Figura 437: Diagrama de caja de la concentración de CD7+/CD8+ (Medio+Fuerte) en función del diagnóstico final.

11.5.83 *Ratio CD7/CD8 débil*

La concentración media de CD7+/CD8+Débil de la muestra fue de 1,9 píxeles (DE=2,9 píxeles).

CD7/CD8Weak				
	Percentiles	Smallest		
1%	.2741078	.2266135		
5%	.4722896	.2741078		
10%	.6247828	.3096603	Obs	135
25%	.8755041	.4083113	Sum of Wgt.	135
50%	1.350958		Mean	1.91533
		Largest	Std. Dev.	2.92967
75%	1.954416	7.500042	Variance	8.582964
90%	3.18248	7.691361	Skewness	8.183297
95%	4.55138	7.725724	Kurtosis	82.23371
99%	7.725724	31.83776		

Figura 438: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+/CD8+ Débil.

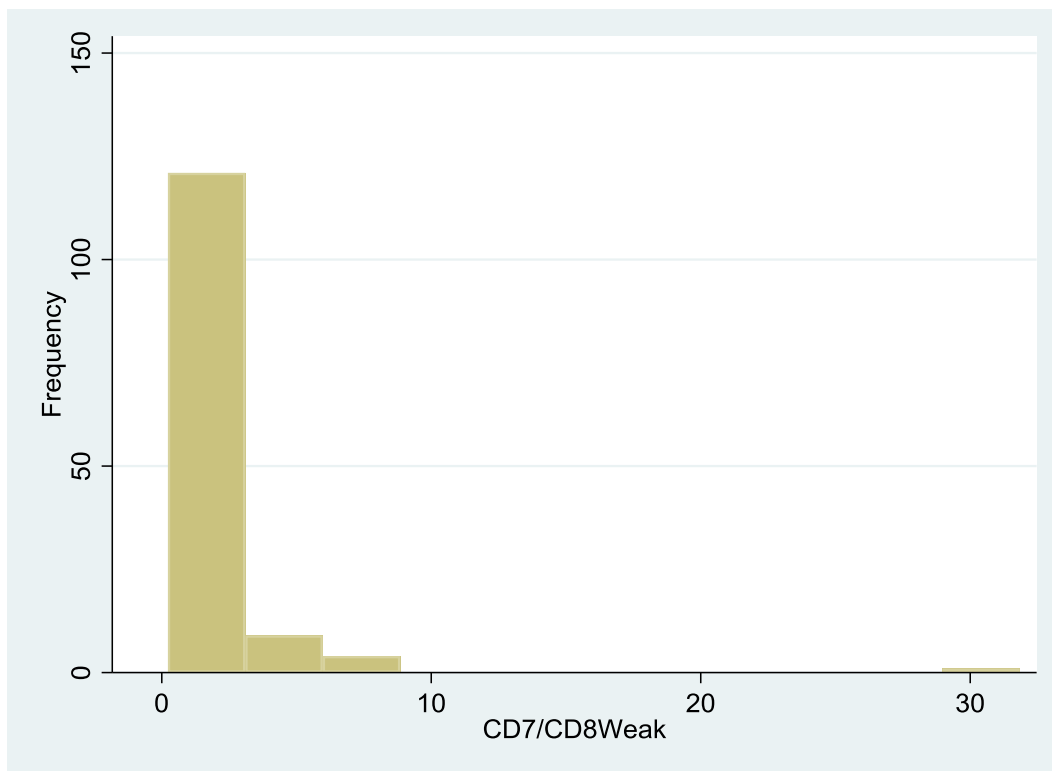


Figura 439: Histograma de la concentración de CD7+/CD8+ Débil.

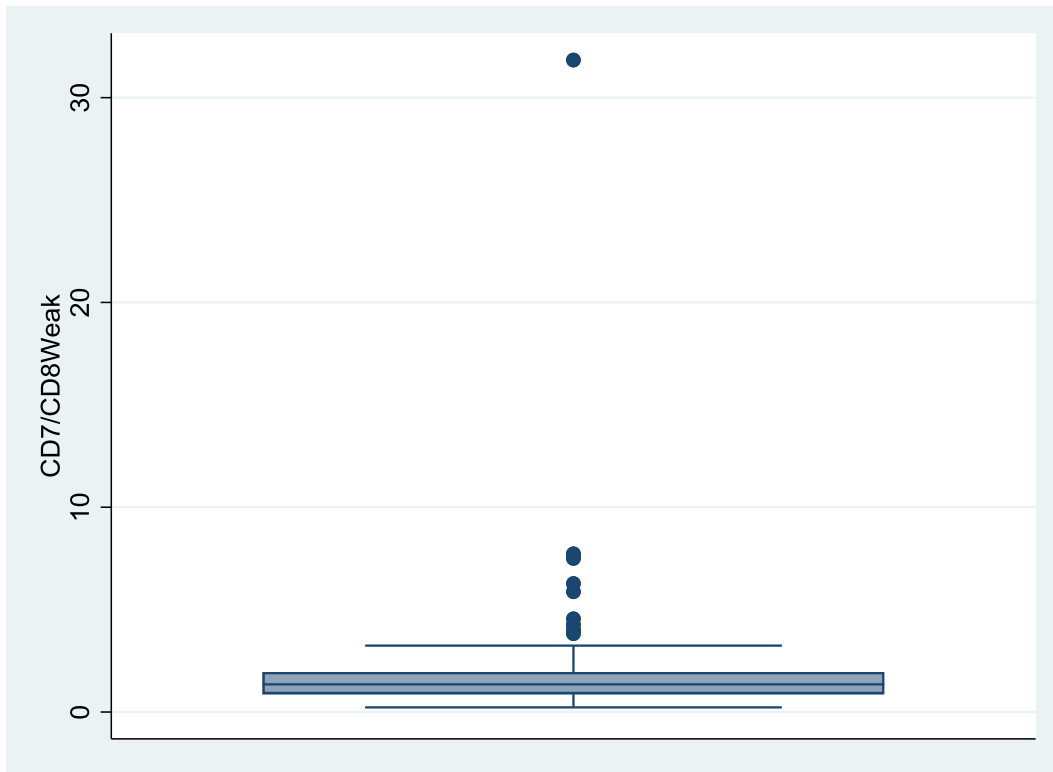


Figura 440: Diagrama de caja de la concentración de CD7+/CD8+ Débil.

La concentración media de CD7+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final negativo fue de 1,7 píxeles (DE=1,4 píxeles). La concentración media de CD7+/CD8+Débil de la muestra con diagnóstico final positivo fue de 2,1 píxeles (DE=3,9 píxeles).

-> DxFinal_TODO = Negativo

CD7/CD8Weak				
Percentiles		Smallest		
1%	.2266135	.2266135		
5%	.5287891	.2741078		
10%	.6920585	.4929024	Obs	67
25%	.9655888	.5287891	Sum of Wgt.	67
50%	1.336952		Mean	1.690233
		Largest	Std. Dev.	1.411559
75%	1.860745	4.010506		
90%	2.92544	5.87393	Variance	1.992499
95%	4.010506	7.500042	Skewness	2.713678
99%	7.725724	7.725724	Kurtosis	11.09372

-> DxFinal_TODO = Positivo

CD7/CD8Weak				
Percentiles		Smallest		
1%	.3096603	.3096603		
5%	.4707451	.4083113		
10%	.5180509	.4431632	Obs	68
25%	.8290869	.4707451	Sum of Wgt.	68
50%	1.498104		Mean	2.137117
		Largest	Std. Dev.	3.886203
75%	2.009721	4.55138		
90%	3.242672	6.274966	Variance	15.10258
95%	4.55138	7.691361	Skewness	6.760042
99%	31.83776	31.83776	Kurtosis	51.77533

Figura 441: Estadística descriptiva de la concentración de CD7+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

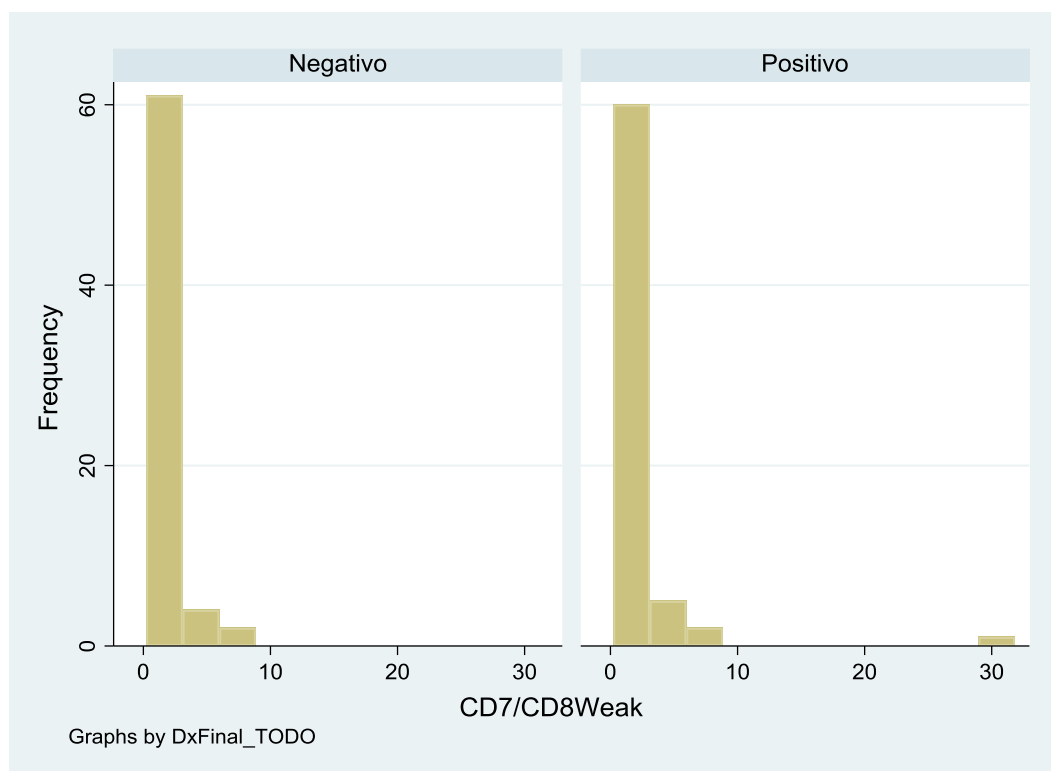


Figura 442: Histograma de la concentración de CD7+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

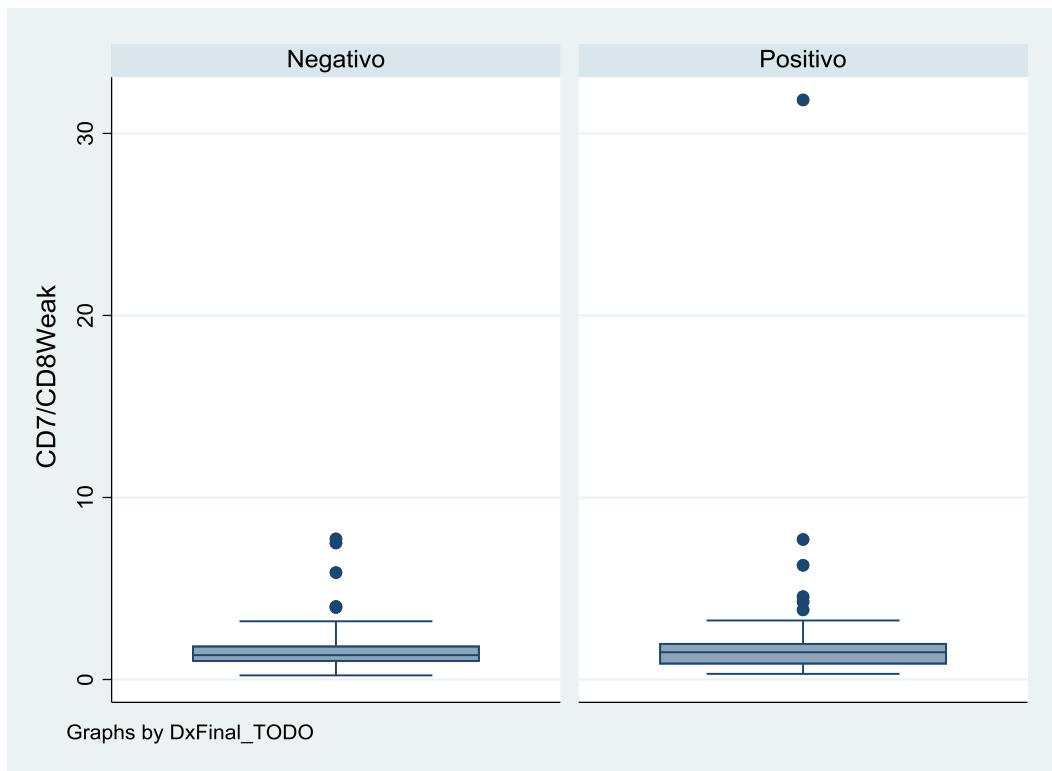


Figura 443: Diagrama de caja de la concentración de CD7+/CD8+ Débil en función del diagnóstico final.

11.5.84 Diagnóstico tardío

El 16,30% de las muestras tuvo un diagnóstico tardío.

DxTardío	Freq.	Percent	Cum.
No	113	83.70	83.70
Sí	22	16.30	100.00
Total	135	100.00	

Figura 444: Estadística descriptiva del diagnóstico tardío.

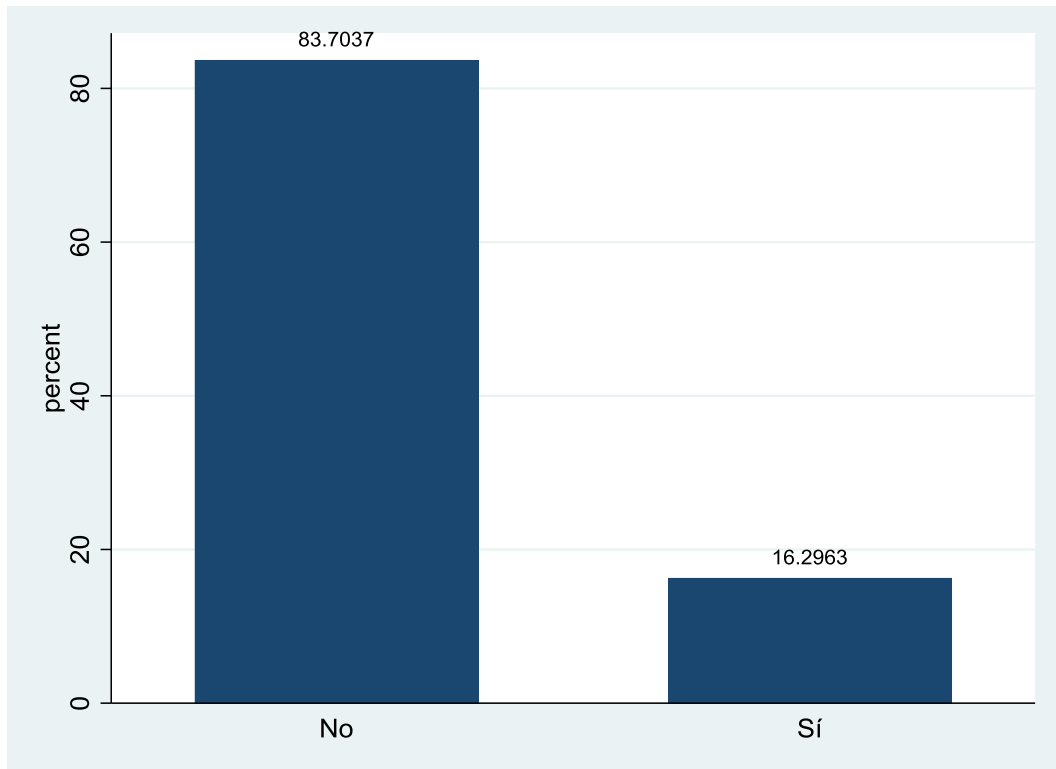


Figura 445: Diagrama de barras del diagnóstico tardío.

-> DxFinal_TODO = Negativo

DxTardío	Freq.	Percent	Cum.
No	67	100.00	100.00
Total	67	100.00	

-> DxFinal_TODO = Positivo

DxTardío	Freq.	Percent	Cum.
No	46	67.65	67.65
Sí	22	32.35	100.00
Total	68	100.00	

Figura 446: Estadística descriptiva del diagnóstico tardío en función del diagnóstico final.

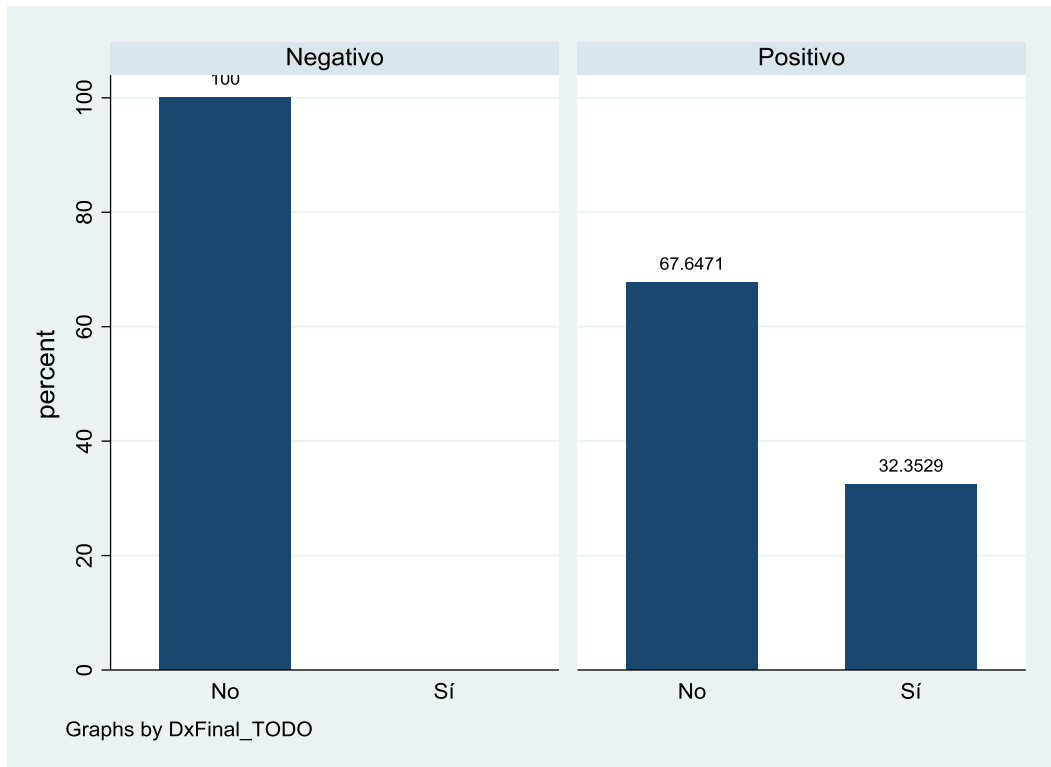


Figura 447: Diagrama de barras del diagnóstico tardío en función del diagnóstico final.

11.6 Asociación entre variables histológicas y el diagnóstico final

11.6.1 Córnea y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p > 0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p < 0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

Enumerating sample-space combinations:
stage 3: enumerations = 1
stage 2: enumerations = 6
stage 1: enumerations = 0

Córnea	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
Capa córnea normal	29 0.4 43.94 43.28	37 0.4 56.06 54.41	66 0.9 100.00 48.89
Hiperqueratosis ortop	15 0.5 60.00 22.39	10 0.5 40.00 14.71	25 1.1 100.00 18.52
Hiperqueratosis paraq	23 0.1 52.27 34.33	21 0.1 47.73 30.88	44 0.1 100.00 32.59
Total	67 1.0 49.63 100.00	68 1.0 50.37 100.00	135 2.1 100.00 100.00

Pearson chi2(2) = 2.0533 Pr = 0.358
Cramér's V = 0.1233
Kendall's tau-b = -0.0831 ASE = 0.082
Fisher's exact = 0.376

Figura 448: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,376$) entre las características de la córnea y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.2 Grosor epidérmico y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
<i>frequency</i>
<i>chi2 contribution</i>
<i>row percentage</i>
<i>column percentage</i>

Enumerating sample-space combinations:
stage 5: enumerations = 1
stage 4: enumerations = 2
stage 3: enumerations = 8
stage 2: enumerations = 51
stage 1: enumerations = 0

Grosor epidérmico	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
Normal	30	37	67
	0.3	0.3	0.6
	44.78	55.22	100.00
	44.78	54.41	49.63
Epidermis normal	4	2	6
	0.4	0.3	0.7
	66.67	33.33	100.00
	5.97	2.94	4.44
Atrófica	19	10	29
	1.5	1.5	2.9
	65.52	34.48	100.00
	28.36	14.71	21.48
Acantosis irregular	14	18	32
	0.2	0.2	0.4
	43.75	56.25	100.00
	20.90	26.47	23.70
Acantosis regular/pso	0	1	1
	0.5	0.5	1.0
	0.00	100.00	100.00
	0.00	1.47	0.74
Total	67	68	135
	2.9	2.8	5.7
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(4) = 5.6840 Pr = 0.224
Cramér's V = 0.2052
Kendall's tau-b = -0.0297 ASE = 0.081
Fisher's exact = 0.195

Figura 449: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,195$) entre las características del grosor epidérmico y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.3 Alteración vacuolar de la capa basal y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
<i>frequency</i>
<i>chi2 contribution</i>
<i>row percentage</i>
<i>column percentage</i>

AltVacular Basal	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	54	43	97
	0.7	0.7	1.4
	55.67	44.33	100.00
	80.60	63.24	71.85
Sí	13	25	38
	1.8	1.8	3.6
	34.21	65.79	100.00
	19.40	36.76	28.15
Total	67	68	135
	2.5	2.5	5.0
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 5.0298 Pr = 0.025
 Cramér's V = 0.1930
 Kendall's tau-b = 0.1930 ASE = 0.083
 Fisher's exact = 0.035
 1-sided Fisher's exact = 0.020

Figura 450: Prueba de Chi-cuadrado.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,035$) entre las características alteración vacuolar basal y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,19) nos indica una fuerza de asociación débil.

11.6.4 Espongiosis y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
<i>frequency</i>
<i>chi2 contribution</i>
<i>row percentage</i>
<i>column percentage</i>

Espangiosis	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	32	31	63
	0.0	0.0	0.0
	50.79	49.21	100.00
	47.76	45.59	46.67
Sí	35	37	72
	0.0	0.0	0.0
	48.61	51.39	100.00
	52.24	54.41	53.33
Total	67	68	135
	0.0	0.0	0.1
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.0640 Pr = 0.800
 Cramér's V = 0.0218
 Kendall's tau-b = 0.0218 ASE = 0.086
 Fisher's exact = 0.864
 1-sided Fisher's exact = 0.468

Figura 451: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,864$) entre las características de la espongirosis y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.5 Expansión dérmica papilar/fibrosis y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
<i>frequency</i>
<i>chi2 contribution</i>
<i>row percentage</i>
<i>column percentage</i>

ExpDérmic aPapilarFi b	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	66 0.3 52.80 98.51	59 0.2 47.20 86.76	125 0.5 100.00 92.59
Sí	1 3.2 10.00 1.49	9 3.1 90.00 13.24	10 6.3 100.00 7.41
Total	67 3.4 49.63 100.00	68 3.4 50.37 100.00	135 6.8 100.00 100.00

Pearson chi2(1) = 6.7850 Pr = 0.009
 Cramér's V = 0.2242
 Kendall's tau-b = 0.2242 ASE = 0.063
 Fisher's exact = 0.017
 1-sided Fisher's exact = 0.009

Figura 452: Prueba de Chi-cuadrado.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,017$) entre las características de la expansión dérmica papilar/fibrosis y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,22) nos indica una fuerza de asociación moderada.

11.6.6 Infiltrado inflamatorio perivascular superficial y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

PerivascSu p	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	24	24	48
	0.0	0.0	0.0
	50.00	50.00	100.00
	35.82	35.29	35.56
Sí	43	44	87
	0.0	0.0	0.0
	49.43	50.57	100.00
	64.18	64.71	64.44
Total	67	68	135
	0.0	0.0	0.0
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.0041 Pr = 0.949
 Cramér's V = 0.0055
 Kendall's tau-b = 0.0055 ASE = 0.086
 Fisher's exact = 1.000
 1-sided Fisher's exact = 0.546

Figura 453: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=1,000$) entre los infiltrados perivasculares superficiales y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.7 Infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

PerivascSu pProf	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	62	60	122
	0.0	0.0	0.1
	50.82	49.18	100.00
	92.54	88.24	90.37
Sí	5	8	13
	0.3	0.3	0.6
	38.46	61.54	100.00
	7.46	11.76	9.63
Total	67	68	135
	0.4	0.4	0.7
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.7177 Pr = 0.397
 Cramér's V = 0.0729
 Kendall's tau-b = 0.0729 ASE = 0.084
 Fisher's exact = 0.561
 1-sided Fisher's exact = 0.290

Figura 454: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,561$) entre los infiltrados perivasculares superficiales y profundas y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.8 Infiltrado liquenoide y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
<i>frequency</i>
<i>chi2 contribution</i>
<i>row percentage</i>
<i>column percentage</i>

Liquenoide	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	60	42	102
	1.7	1.7	3.4
	58.82	41.18	100.00
	89.55	61.76	75.56
Si	7	26	33
	5.4	5.3	10.7
	21.21	78.79	100.00
	10.45	38.24	24.44
Total	67	68	135
	7.1	7.0	14.1
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 14.1092 Pr = 0.000
 Cramér's V = 0.3233
 Kendall's tau-b = 0.3233 ASE = 0.076
 Fisher's exact = 0.000
 1-sided Fisher's exact = 0.000

Figura 455: Prueba de Chi-cuadrado.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre los infiltrados liquenoides y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,32) nos indica una fuerza de asociación moderada.

11.6.9 Infiltrado intersticial y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

Intersticial	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	29	17	46
	1.7	1.6	3.3
	63.04	36.96	100.00
	43.28	25.00	34.07
Sí	38	51	89
	0.9	0.8	1.7
	42.70	57.30	100.00
	56.72	75.00	65.93
Total	67	68	135
	2.5	2.5	5.0
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 5.0222 Pr = 0.025
 Cramér's V = 0.1929
 Kendall's tau-b = 0.1929 ASE = 0.084
 Fisher's exact = 0.030
 1-sided Fisher's exact = 0.019

Figura 456: Prueba de Chi-cuadrado.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,030$) entre los infiltrados intersticiales y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,19) nos indica una fuerza de asociación débil.

11.6.10 Infiltrado hipodérmico y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

Hipodermis	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	65	68	133
	0.0	0.0	0.0
	48.87	51.13	100.00
	97.01	100.00	98.52
Sí	2	0	2
	1.0	1.0	2.0
	100.00	0.00	100.00
	2.99	0.00	1.48
Total	67	68	135
	1.0	1.0	2.1
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 2.0604 Pr = 0.151
 Cramér's V = -0.1235
 Kendall's tau-b = -0.1235 ASE = 0.044
 Fisher's exact = 0.244
 1-sided Fisher's exact = 0.244

Figura 457: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,244$) entre los infiltrados de la hipodermis y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.11 *Epidermotropismo desproporcionado y diagnóstico final*

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

Epidermotropismo	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	59	57	116
	0.0	0.0	0.1
	50.86	49.14	100.00
	88.06	83.82	85.93
Sí	8	11	19
	0.2	0.2	0.4
	42.11	57.89	100.00
	11.94	16.18	14.07
Total	67	68	135
	0.3	0.2	0.5
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.5008 Pr = 0.479
 Cramér's V = 0.0609
 Kendall's tau-b = 0.0609 ASE = 0.085
 Fisher's exact = 0.622
 1-sided Fisher's exact = 0.323

Figura 458: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,622$) entre el epidermotropismo desproporcionado y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.12 *Epidermotropismo basal y diagnóstico final*

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
<i>frequency</i>
<i>chi2 contribution</i>
<i>row percentage</i>
<i>column percentage</i>

EpidermotropismoBasal	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	60	23	83
	8.6	8.5	17.0
	72.29	27.71	100.00
	89.55	33.82	61.48
Sí	7	45	52
	13.7	13.5	27.2
	13.46	86.54	100.00
	10.45	66.18	38.52
Total	67	68	135
	22.3	22.0	44.3
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 44.2582 Pr = 0.000
 Cramér's V = 0.5726
 Kendall's tau-b = 0.5726 ASE = 0.067
 Fisher's exact = 0.000
 1-sided Fisher's exact = 0.000

Figura 459: Prueba de Chi-cuadrado.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre el epidermotropismo basal y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,57) nos indica una fuerza de asociación fuerte.

11.6.13 Colecciones intraepidérmicas y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

DarierNest	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	66	58	124
	0.3	0.3	0.6
	53.23	46.77	100.00
	98.51	85.29	91.85
Sí	1	10	11
	3.6	3.6	7.2
	9.09	90.91	100.00
	1.49	14.71	8.15
Total	67	68	135
	4.0	3.9	7.9
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 7.8728 Pr = 0.005
 Cramér's V = 0.2415
 Kendall's tau-b = 0.2415 ASE = 0.062
 Fisher's exact = 0.009
 1-sided Fisher's exact = 0.005

Figura 460: Prueba de Chi-cuadrado.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,009$) entre las colecciones intraepidérmicas y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,24) nos indica una fuerza de asociación débil.

11.6.14 Extravasación hemática y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
<i>frequency</i>
<i>chi2 contribution</i>
<i>row percentage</i>
<i>column percentage</i>

ExtravHemática	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	59	55	114
	0.1	0.1	0.2
	51.75	48.25	100.00
	88.06	80.88	84.44
Sí	8	13	21
	0.6	0.6	1.1
	38.10	61.90	100.00
	11.94	19.12	15.56
Total	67	68	135
	0.7	0.7	1.3
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 1.3235 Pr = 0.250
 Cramér's V = 0.0990
 Kendall's tau-b = 0.0990 ASE = 0.084
 Fisher's exact = 0.343
 1-sided Fisher's exact = 0.181

Figura 461: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,343$) entre la extravasación hemática y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.15 Incontinencia pigmentaria y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

InconPigme ntaria	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	58	55	113
	0.1	0.1	0.1
	51.33	48.67	100.00
	86.57	80.88	83.70
Sí	9	13	22
	0.3	0.3	0.7
	40.91	59.09	100.00
	13.43	19.12	16.30
Total	67	68	135
	0.4	0.4	0.8
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.7996 Pr = 0.371
 Cramér's V = 0.0770
 Kendall's tau-b = 0.0770 ASE = 0.085
 Fisher's exact = 0.486
 1-sided Fisher's exact = 0.255

Figura 462: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,486$) entre la incontinencia pigmentaria y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.16 Atipia linfocitaria y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
<i>frequency</i>
<i>chi2 contribution</i>
<i>row percentage</i>
<i>column percentage</i>

AtipiaLinf oc	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	66	43	109
	2.6	2.6	5.2
	60.55	39.45	100.00
	98.51	63.24	80.74
Sí	1	25	26
	11.0	10.8	21.8
	3.85	96.15	100.00
	1.49	36.76	19.26
Total	67	68	135
	13.6	13.4	27.0
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 27.0011 Pr = 0.000
 Cramér's V = 0.4472
 Kendall's tau-b = 0.4472 ASE = 0.056
 Fisher's exact = 0.000
 1-sided Fisher's exact = 0.000

Figura 463: Prueba de Chi-cuadrado.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre la atipia linfocitaria y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,44) nos indica una fuerza de asociación moderada.

11.6.17 Halo perilinfocitario y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

HaloLinfoc	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	65	43	108
	2.4	2.4	4.8
	60.19	39.81	100.00
	97.01	63.24	80.00
Sí	2	25	27
	9.7	9.6	19.3
	7.41	92.59	100.00
	2.99	36.76	20.00
Total	67	68	135
	12.1	11.9	24.1
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 24.0680 Pr = 0.000
 Cramér's V = 0.4222
 Kendall's tau-b = 0.4222 ASE = 0.062
 Fisher's exact = 0.000
 1-sided Fisher's exact = 0.000

Figura 464: Prueba de Chi-cuadrado.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre el halo perilinfocitario y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,42) nos indica una fuerza de asociación moderada.

11.6.18 Foliculotropismo y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

Foliculotr opismo	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	65	65	130
	0.0	0.0	0.0
	50.00	50.00	100.00
	97.01	95.59	96.30
Sí	2	3	5
	0.1	0.1	0.2
	40.00	60.00	100.00
	2.99	4.41	3.70
Total	67	68	135
	0.1	0.1	0.2
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.1926 Pr = 0.661
 Cramér's V = 0.0378
 Kendall's tau-b = 0.0378 ASE = 0.085
 Fisher's exact = 1.000
 1-sided Fisher's exact = 0.507

Figura 465: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=1,000$) entre el foliculotropismo y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.19 Células GMN y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

CélulasGM N	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	66	67	133
	0.0	0.0	0.0
	49.62	50.38	100.00
	98.51	98.53	98.52
Sí	1	1	2
	0.0	0.0	0.0
	50.00	50.00	100.00
	1.49	1.47	1.48
Total	67	68	135
	0.0	0.0	0.0
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.0001 Pr = 0.992
 Cramér's V = -0.0009
 Kendall's tau-b = -0.0009 ASE = 0.086
 Fisher's exact = 1.000
 1-sided Fisher's exact = 0.748

Figura 466: Prueba de Chi-cuadrado.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=1,000$) entre las células GMN y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.6.20 Células eosinófilas y diagnóstico final

- H_0 : Las variables son independientes ($p>0,05$).
- H_1 : Las variables están relacionadas ($p<0,05$).

Key
frequency
chi2 contribution
row percentage
column percentage

Eosinofisl os	DxFinal_TODO		Total
	Negativo	Positivo	
No	32	48	80
	1.5	1.5	3.0
	40.00	60.00	100.00
	47.76	70.59	59.26
Sí	35	20	55
	2.2	2.1	4.3
	63.64	36.36	100.00
	52.24	29.41	40.74
Total	67	68	135
	3.7	3.6	7.3
	49.63	50.37	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 7.2839 Pr = 0.007
 Cramér's V = -0.2323
 Kendall's tau-b = -0.2323 ASE = 0.084
 Fisher's exact = 0.009
 1-sided Fisher's exact = 0.006

Figura 467: Prueba de Chi-cuadrado.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,009$) entre las células eosinófilas y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,23) nos indica una fuerza de asociación moderada.

11.7 Asociación entre las variables inmunohistoquímicas y el diagnóstico final

11.7.1 CD2+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p>0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p<0,05$).

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

DxFinal_TODO	obs	rank sum	expected
Negativo	67	3691	4556
Positivo	68	5489	4624
combined	135	9180	9180

unadjusted variance 51634.67

adjustment for ties 0.00

adjusted variance 51634.67

Ho: $CD2MS(DxFina \sim 0 == Negativo) = CD2MS(DxFina \sim 0 == Positivo)$

z = -3.807

Prob > |z| = 0.0001

Exact Prob = 0.0001

Figura 469: Prueba de U de Mann-Whitney.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) entre las medias de CD2+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.7.2 CD3+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p>0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p<0,05$).

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

DxFinal_TODO	obs	rank sum	expected
Negativo	67	2754	4556
Positivo	68	6426	4624
combined	135	9180	9180

unadjusted variance 51634.67

adjustment for ties 0.00

adjusted variance 51634.67

Ho: $CD3MS(DxFina \sim 0 == Negativo) = CD3MS(DxFina \sim 0 == Positivo)$

z = -7.930

Prob > |z| = 0.0000

Exact Prob = 0.0000

Figura 470: Prueba de U de Mann-Whitney.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre las medias de CD3+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.7.3 CD4+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0,05$).

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

DxFinal_TODO	obs	rank sum	expected
Negativo	67	3820	4556
Positivo	68	5360	4624
combined	135	9180	9180

unadjusted variance 51634.67
 adjustment for ties 0.00
 adjusted variance 51634.67

Ho: CD4MS(DxFina~0==Negativo) = CD4MS(DxFina~0==Positivo)
 $z = -3.239$
 Prob > |z| = 0.0012
 Exact Prob = 0.0011

Figura 471: Prueba de U de Mann-Whitney.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre las medias de CD4+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.7.4 CD5+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0,05$).

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

DxFinal_TODO	obs	rank sum	expected
0	67	2966	4556
1	68	6214	4624
combined	135	9180	9180

unadjusted variance 51634.67
 adjustment for ties 0.00
 adjusted variance 51634.67

Ho: CD5MS(DxFina~0==0) = CD5MS(DxFina~0==1)
 $z = -6.997$
 Prob > |z| = 0.0000
 Exact Prob = 0.0000

Figura 472: Prueba de U de Mann-Whitney.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre las medias de CD5+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.7.5 CD7+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p>0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p<0,05$).

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

DxFinal_TODO	obs	rank sum	expected
0	67	4338	4556
1	68	4842	4624
combined	135	9180	9180

unadjusted variance 51634.67

adjustment for ties 0.00

adjusted variance 51634.67

Ho: $CD7MS(DxFina \sim 0 == 0) = CD7MS(DxFina \sim 0 == 1)$

z = -0.959

Prob > |z| = 0.3374

Exact Prob = 0.3396

Figura 473: Prueba de U de Mann-Whitney.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,3396$) entre las medias de CD7+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.7.6 CD8+(Medio+Fuerte) y diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0,05$).

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

DxFinal_TODO	obs	rank sum	expected
Negativo	67	4176	4556
Positivo	68	5004	4624
combined	135	9180	9180

unadjusted variance 51634.67
 adjustment for ties 0.00
 adjusted variance 51634.67

Ho: CD8MS(DxFina~0==Negativo) = CD8MS(DxFina~0==Positivo)
 z = -1.672
 Prob > |z| = 0.0945
 Exact Prob = 0.0950

Figura 474: Prueba de U de Mann-Whitney.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,095$) entre las medias de CD8+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.7.7 (2+) Nuclei y diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0,05$).

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

DxFinal_TODO	obs	rank sum	expected
Negativo	67	4088.5	4556
Positivo	68	5091.5	4624
combined	135	9180	9180

unadjusted variance 51634.67
 adjustment for ties -6.04
 adjusted variance 51628.62

Ho: BD(DxFina~0==Negativo) = BD(DxFina~0==Positivo)
 z = -2.057
 Prob > |z| = 0.0396
 Exact Prob = 0.0395

Figura 475: Prueba de U de Mann-Whitney.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,040$) entre las medias de (2+) Nuclei en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.8 Asociación entre las ratios CD2/CD8 (Medio + Fuerte) y el diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0,05$).

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
DxFinal_TODO |      obs   rank sum   expected
-----|-----|-----|-----
Negativo      |      67    4785    4556
Positivo      |      68    4395    4624
-----|-----|-----|-----
combined      |     135    9180    9180

unadjusted variance  51634.67
adjustment for ties    0.00
-----
adjusted variance    51634.67

Ho: CD2CD8MS(DxFina~0==Negativo) = CD2CD8MS(DxFina~0==Positivo)
      z = 1.008
Prob > |z| = 0.3136
Exact Prob = 0.3157
```

Figura 476: Prueba de U de Mann-Whitney.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,316$) entre las medias de ratio CD2+/CD8+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.9 Asociación entre las ratios CD3/CD8 (Medio+Fuerte) y el diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0,05$).

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
DxFinal_TODO |      obs   rank sum   expected
-----|-----|-----|-----
Negativo      |      67    3131    4556
Positivo      |      68    6049    4624
-----|-----|-----|-----
combined      |     135    9180    9180

unadjusted variance  51634.67
adjustment for ties    0.00
-----
adjusted variance    51634.67

Ho: CD3CD8MS(DxFina~0==Negativo) = CD3CD8MS(DxFina~0==Positivo)
      z = -6.271
Prob > |z| = 0.0000
Exact Prob = 0.0000
```

Figura 477: Prueba de U de Mann-Whitney.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre las medias de ratio CD3+/CD8+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.10 Asociación entre las ratios CD4/CD8 (Medio+Fuerte) y el diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0,05$).

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
DxFinal_TODO |      obs   rank sum   expected
-----|-----
Negativo     |      67     4485     4556
Positivo     |      68     4695     4624
-----|-----
combined     |     135     9180     9180

unadjusted variance  51634.67
adjustment for ties      0.00
-----
adjusted variance   51634.67

Ho: CD4CD8MS(DxFina~0==Negativo) = CD4CD8MS(DxFina~0==Positivo)
      z = -0.312
Prob > |z| = 0.7547
Exact Prob = 0.7571
```

Figura 478: Prueba de U de Mann-Whitney.

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,757$) entre las medias de ratio CD4+/CD8+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.11 Asociación entre las ratios CD5/CD8 (Medio+Fuerte) y el diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0,05$).

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
DxFinal_TODO |      obs   rank sum   expected
-----|-----|-----|-----
Negativo      |      67     3484     4556
Positivo      |      68     5696     4624
-----|-----|-----|-----
combined      |     135     9180     9180

unadjusted variance  51634.67
adjustment for ties    0.00
-----|-----
adjusted variance    51634.67

Ho: CD5CD8MS(DxFina~0==Negativo) = CD5CD8MS(DxFina~0==Positivo)
z = -4.718
Prob > |z| = 0.0000
Exact Prob = 0.0000
```

Figura 479: Prueba de U de Mann-Whitney.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre las medias de ratio CD5+/CD8+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.12 Asociación entre las ratios CD7/CD8 (Medio+Fuerte) y el diagnóstico final

- H_0 : Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0,05$).
- H_1 : No existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0,05$).

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
DxFinal_TODO |      obs   rank sum   expected
-----|-----|-----|-----
Negativo      |      67     5203     4556
Positivo      |      68     3977     4624
-----|-----|-----|-----
combined      |     135     9180     9180

unadjusted variance  51634.67
adjustment for ties    0.00
-----|-----
adjusted variance    51634.67

Ho: CD7CD8MS(DxFina~0==Negativo) = CD7CD8MS(DxFina~0==Positivo)
z = 2.847
Prob > |z| = 0.0044
Exact Prob = 0.0042
```

Figura 480: Prueba de U de Mann-Whitney.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,004$) entre las medias de ratio CD7+/CD8+(Medio+Fuerte) en los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo.

11.13 Selección de punto de corte diagnóstico para CD's (inmunohistoquímica CD's medio+fuerte) cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas en las pruebas bivariantes

Los antígenos combinados (médium + fuerte) asociados a la prueba diagnóstica final que han resultado ser estadísticamente significativos en la prueba bivariante han sido CD2+(medio+fuerte), CD3+(medio+fuerte), CD4+(medio+fuerte), CD5+(medio+fuerte).

11.13.1 CD2+(Medio+Fuerte)

Análisis de la curva ROC teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final de micosis fungoide (negativo y positivo) y CD2+(medio+fuerte) como variable diagnóstica.

Obs	ROC Area	Std. Err.	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]	
135	0.6899	0.0474	0.59699	0.78273

Figura 481: Análisis ROC de la prueba diagnóstica.

El AUC es 0,7 (IC95%: 0,6 a 0,8). El rendimiento diagnóstico es adecuado.

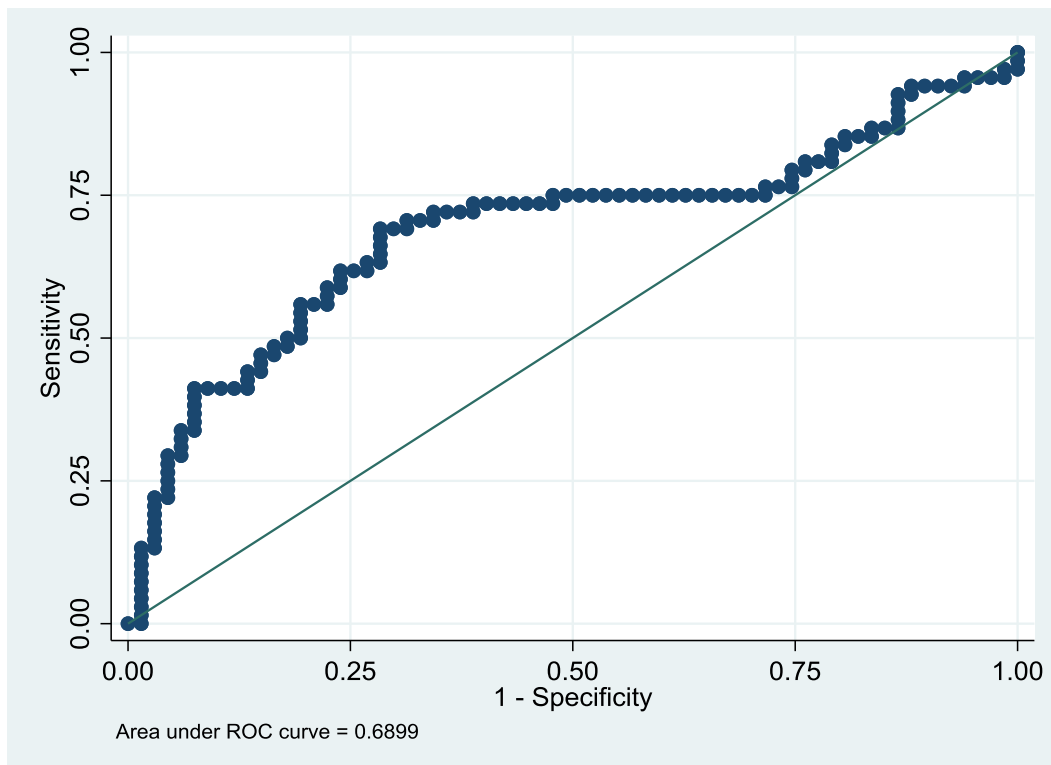


Figura 482: Análisis de la curva ROC de la prueba diagnóstica.

Análisis de los puntos de corte diagnósticos en base a la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 69675)	100.00%	0.00%	50.37%	10.000	
(>= 80994)	98.53%	0.00%	49.63%	0.9853	
(>= 91947)	97.06%	0.00%	48.89%	0.9706	
(>= 93439)	97.06%	1.49%	49.63%	0.9853	19.706
(>= 100035)	95.59%	1.49%	48.89%	0.9704	29.559
(>= 106065)	95.59%	2.99%	49.63%	0.9853	14.779
(>= 108443)	95.59%	4.48%	50.37%	10.007	0.9853
(>= 112585)	95.59%	5.97%	51.11%	10.166	0.7390
(>= 117147)	94.12%	5.97%	50.37%	10.009	0.9853
(>= 119284)	94.12%	7.46%	51.11%	10.171	0.7882
(>= 133354)	94.12%	8.96%	51.85%	10.338	0.6569
(>= 145513)	94.12%	10.45%	52.59%	10.510	0.5630
(>= 145635)	94.12%	11.94%	53.33%	10.688	0.4926
(>= 147473)	92.65%	11.94%	52.59%	10.521	0.6158
(>= 154198)	92.65%	13.43%	53.33%	10.702	0.5474
(>= 159252)	91.18%	13.43%	52.59%	10.532	0.6569
(>= 166006)	89.71%	13.43%	51.85%	10.363	0.7663
(>= 168041)	88.24%	13.43%	51.11%	10.193	0.8758
(>= 169623)	86.76%	13.43%	50.37%	10.023	0.9853
(>= 175533)	86.76%	14.93%	51.11%	10.199	0.8868
(>= 183560)	86.76%	16.42%	51.85%	10.381	0.8062
(>= 183832)	85.29%	16.42%	51.11%	10.205	0.8957
(>= 186152)	85.29%	17.91%	51.85%	10.390	0.8211
(>= 187955)	85.29%	19.40%	52.59%	10.583	0.7579
(>= 207221)	83.82%	19.40%	51.85%	10.400	0.8337
(>= 209117)	83.82%	20.90%	52.59%	10.597	0.7742
(>= 209135)	82.35%	20.90%	51.85%	10.411	0.8445
(>= 210538)	80.88%	20.90%	51.11%	10.225	0.9149
(>= 226949)	80.88%	22.39%	51.85%	10.421	0.8539
(>= 229946)	80.88%	23.88%	52.59%	10.626	0.8006
(>= 247142)	79.41%	23.88%	51.85%	10.433	0.8621
(>= 256155)	79.41%	25.37%	52.59%	10.641	0.8114
(>= 256446)	77.94%	25.37%	51.85%	10.444	0.8694
(>= 257718)	76.47%	25.37%	51.11%	10.247	0.9273
(>= 261936)	76.47%	26.87%	51.85%	10.456	0.8758
(>= 268014)	76.47%	28.36%	52.59%	10.674	0.8297
(>= 269026)	75.00%	28.36%	51.85%	10.469	0.8816
(>= 272938)	75.00%	29.85%	52.59%	10.691	0.8375

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 276729)	75.00%	31.34%	53.33%	10.924	0.7976
(>= 277101)	75.00%	32.84%	54.07%	11.167	0.7614
(>= 277998)	75.00%	34.33%	54.81%	11.420	0.7283
(>= 283482)	75.00%	35.82%	55.56%	11.686	0.6979
(>= 284001)	75.00%	37.31%	56.30%	11.964	0.6700
(>= 284599)	75.00%	38.81%	57.04%	12.256	0.6442
(>= 286955)	75.00%	40.30%	57.78%	12.563	0.6204
(>= 287037)	75.00%	41.79%	58.52%	12.885	0.5982
(>= 290694)	75.00%	43.28%	59.26%	13.224	0.5776
(>= 291705)	75.00%	44.78%	60.00%	13.581	0.5583
(>= 292365)	75.00%	46.27%	60.74%	13.958	0.5403
(>= 294047)	75.00%	47.76%	61.48%	14.357	0.5234
(>= 295489)	75.00%	49.25%	62.22%	14.779	0.5076
(>= 295914)	75.00%	50.75%	62.96%	15.227	0.4926
(>= 297403)	75.00%	52.24%	63.70%	15.703	0.4786
(>= 299470)	73.53%	52.24%	62.96%	15.395	0.5067
(>= 301938)	73.53%	53.73%	63.70%	15.892	0.4926
(>= 305662)	73.53%	55.22%	64.44%	16.422	0.4793
(>= 305827)	73.53%	56.72%	65.19%	16.988	0.4667
(>= 307751)	73.53%	58.21%	65.93%	17.595	0.4548
(>= 308108)	73.53%	59.70%	66.67%	18.246	0.4434
(>= 309765)	73.53%	61.19%	67.41%	18.948	0.4326
(>= 310142)	72.06%	61.19%	66.67%	18.569	0.4566
(>= 312044)	72.06%	62.69%	67.41%	19.312	0.4457
(>= 313069)	72.06%	64.18%	68.15%	20.116	0.4354
(>= 316331)	72.06%	65.67%	68.89%	20.991	0.4255
(>= 322400)	70.59%	65.67%	68.15%	20.563	0.4479
(>= 327144)	70.59%	67.16%	68.89%	21.497	0.4379
(>= 340895)	70.59%	68.66%	69.63%	22.521	0.4284
(>= 343818)	69.12%	68.66%	68.89%	22.052	0.4498
(>= 351778)	69.12%	70.15%	69.63%	23.154	0.4402
(>= 352449)	69.12%	71.64%	70.37%	24.373	0.4311
(>= 366762)	67.65%	71.64%	69.63%	23.854	0.4516
(>= 379266)	66.18%	71.64%	68.89%	23.336	0.4721
(>= 381662)	64.71%	71.64%	68.15%	22.817	0.4926
(>= 393002)	63.24%	71.64%	67.41%	22.299	0.5132
(>= 393140)	63.24%	73.13%	68.15%	23.538	0.5027
(>= 405762)	61.76%	73.13%	67.41%	22.990	0.5228
(>= 414186)	61.76%	74.63%	68.15%	24.343	0.5124
(>= 414426)	61.76%	76.12%	68.89%	25.864	0.5023
(>= 417755)	60.29%	76.12%	68.15%	25.248	0.5216
(>= 418059)	58.82%	76.12%	67.41%	24.632	0.5409
(>= 428368)	58.82%	77.61%	68.15%	26.275	0.5305
(>= 432682)	57.35%	77.61%	67.41%	25.618	0.5495
(>= 459232)	55.88%	77.61%	66.67%	24.961	0.5684

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 469922)	55.88%	79.10%	67.41%	26.744	0.5577
(>= 470097)	55.88%	80.60%	68.15%	28.801	0.5474
(>= 477560)	54.41%	80.60%	67.41%	28.043	0.5656
(>= 477951)	52.94%	80.60%	66.67%	27.285	0.5839
(>= 481374)	51.47%	80.60%	65.93%	26.527	0.6021
(>= 482588)	50.00%	80.60%	65.19%	25.769	0.6204
(>= 488284)	50.00%	82.09%	65.93%	27.917	0.6091
(>= 496836)	48.53%	82.09%	65.19%	27.096	0.6270
(>= 502422)	48.53%	83.58%	65.93%	29.559	0.6158
(>= 503623)	47.06%	83.58%	65.19%	28.663	0.6334
(>= 518723)	47.06%	85.07%	65.93%	31.529	0.6223
(>= 587491)	45.59%	85.07%	65.19%	30.544	0.6396
(>= 604634)	44.12%	85.07%	64.44%	29.559	0.6569
(>= 608694)	44.12%	86.57%	65.19%	32.843	0.6455
(>= 619553)	42.65%	86.57%	64.44%	31.748	0.6625
(>= 620191)	41.18%	86.57%	63.70%	30.654	0.6795
(>= 628947)	41.18%	88.06%	64.44%	34.485	0.6680
(>= 640176)	41.18%	89.55%	65.19%	39.412	0.6569
(>= 642114)	41.18%	91.04%	65.93%	45.980	0.6461
(>= 650280)	41.18%	92.54%	66.67%	55.176	0.6357
(>= 656730)	39.71%	92.54%	65.93%	53.206	0.6516
(>= 677695)	38.24%	92.54%	65.19%	51.235	0.6675
(>= 687710)	36.76%	92.54%	64.44%	49.265	0.6833
(>= 693247)	35.29%	92.54%	63.70%	47.294	0.6992
(>= 749552)	33.82%	92.54%	62.96%	45.324	0.7151
(>= 751266)	33.82%	94.03%	63.70%	56.654	0.7038
(>= 759098)	32.35%	94.03%	62.96%	54.191	0.7194
(>= 770996)	30.88%	94.03%	62.22%	51.728	0.7351
(>= 777398)	29.41%	94.03%	61.48%	49.265	0.7507
(>= 779265)	29.41%	95.52%	62.22%	65.686	0.7390
(>= 801200)	27.94%	95.52%	61.48%	62.402	0.7544
(>= 829766)	26.47%	95.52%	60.74%	59.118	0.7698
(>= 838724)	25.00%	95.52%	60.00%	55.833	0.7852
(>= 924640)	23.53%	95.52%	59.26%	52.549	0.8006
(>= 1044702)	22.06%	95.52%	58.52%	49.265	0.8159
(>= 1066413)	22.06%	97.01%	59.26%	73.897	0.8034
(>= 1106903)	20.59%	97.01%	58.52%	68.971	0.8186
(>= 1139618)	19.12%	97.01%	57.78%	64.044	0.8337
(>= 1140963)	17.65%	97.01%	57.04%	59.118	0.8489
(>= 1193719)	16.18%	97.01%	56.30%	54.191	0.8640
(>= 1259998)	14.71%	97.01%	55.56%	49.265	0.8792
(>= 1279177)	13.24%	97.01%	54.81%	44.338	0.8943
(>= 1320136)	13.24%	98.51%	55.56%	88.676	0.8808
(>= 1343443)	11.76%	98.51%	54.81%	78.823	0.8957
(>= 1348882)	10.29%	98.51%	54.07%	68.971	0.9107

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 1356352)	8.82%	98.51%	53.33%	59.118	0.9256
(>= 1379899)	7.35%	98.51%	52.59%	49.265	0.9405
(>= 1428972)	5.88%	98.51%	51.85%	39.412	0.9554
(>= 1669971)	4.41%	98.51%	51.11%	29.559	0.9704
(>= 1727210)	2.94%	98.51%	50.37%	19.706	0.9853
(>= 1764786)	1.47%	98.51%	49.63%	0.9853	10.002
(>= 2696641)	0.00%	98.51%	48.89%	0.0000	10.152
(> 2696641)	0.00%	100.00%	49.63%		10.000

Figura 483: Detalle de los puntos de corte de la variable diagnóstica en base a su sensibilidad y especificidad.

11.13.2 CD3+(Medio+Fuerte)

Análisis de la curva ROC teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final de micosis fungoide (negativo y positivo) y CD3+(medio+fuerte) como variable diagnóstica.

Obs	ROC Area	Std. Err.	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]	
135	0.8955	0.0278	0.84111	0.94993

Figura 484: Análisis ROC de la prueba diagnóstica.

El AUC es 0,9 (IC95%: 0,8 a 0,9). El rendimiento diagnóstico es casi perfecto.

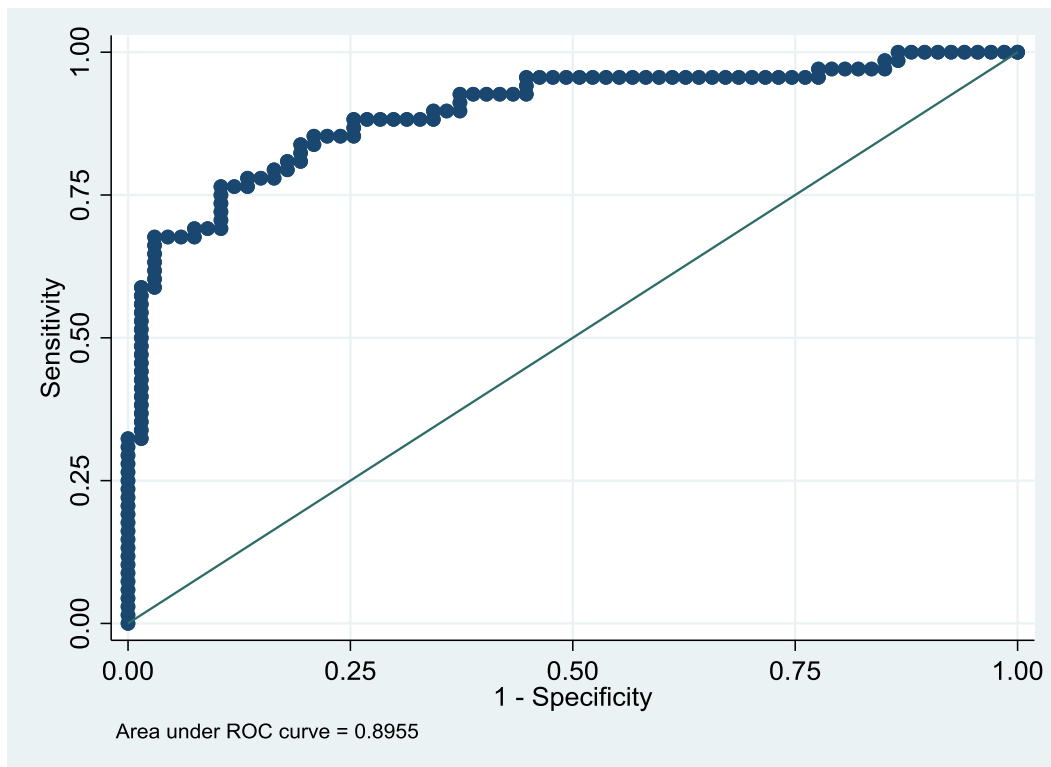


Figura 485: Análisis de la curva ROC de la prueba diagnóstica.

Análisis de los puntos de corte diagnósticos en base a la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 72235)	100.00%	0.00%	50.37%	10.000	
(>= 82919)	100.00%	1.49%	51.11%	10.152	0.0000
(>= 108013)	100.00%	2.99%	51.85%	10.308	0.0000
(>= 123650)	100.00%	4.48%	52.59%	10.469	0.0000
(>= 129130)	100.00%	5.97%	53.33%	10.635	0.0000
(>= 160597)	100.00%	7.46%	54.07%	10.806	0.0000
(>= 164224)	100.00%	8.96%	54.81%	10.984	0.0000
(>= 164648)	100.00%	10.45%	55.56%	11.167	0.0000
(>= 178194)	100.00%	11.94%	56.30%	11.356	0.0000
(>= 183641)	100.00%	13.43%	57.04%	11.552	0.0000
(>= 191453)	98.53%	13.43%	56.30%	11.382	0.1095
(>= 197271)	98.53%	14.93%	57.04%	11.582	0.0985
(>= 204889)	97.06%	14.93%	56.30%	11.409	0.1971
(>= 220176)	97.06%	16.42%	57.04%	11.612	0.1791
(>= 239660)	97.06%	17.91%	57.78%	11.824	0.1642
(>= 249066)	97.06%	19.40%	58.52%	12.042	0.1516
(>= 260564)	97.06%	20.90%	59.26%	12.270	0.1408
(>= 269118)	97.06%	22.39%	60.00%	12.506	0.1314
(>= 298939)	95.59%	22.39%	59.26%	12.316	0.1971
(>= 299174)	95.59%	23.88%	60.00%	12.558	0.1847
(>= 324590)	95.59%	25.37%	60.74%	12.809	0.1739
(>= 325965)	95.59%	26.87%	61.48%	13.070	0.1642
(>= 331010)	95.59%	28.36%	62.22%	13.343	0.1556
(>= 341271)	95.59%	29.85%	62.96%	13.626	0.1478
(>= 355366)	95.59%	31.34%	63.70%	13.923	0.1408
(>= 358032)	95.59%	32.84%	64.44%	14.232	0.1344
(>= 363682)	95.59%	34.33%	65.19%	14.555	0.1285
(>= 365199)	95.59%	35.82%	65.93%	14.894	0.1232
(>= 373543)	95.59%	37.31%	66.67%	15.249	0.1182
(>= 373642)	95.59%	38.81%	67.41%	15.621	0.1137
(>= 375998)	95.59%	40.30%	68.15%	16.011	0.1095
(>= 377524)	95.59%	41.79%	68.89%	16.422	0.1056
(>= 382723)	95.59%	43.28%	69.63%	16.854	0.1019
(>= 384121)	95.59%	44.78%	70.37%	17.309	0.0985
(>= 384259)	95.59%	46.27%	71.11%	17.790	0.0954
(>= 387989)	95.59%	47.76%	71.85%	18.298	0.0924
(>= 388384)	95.59%	49.25%	72.59%	18.837	0.0896
(>= 388457)	95.59%	50.75%	73.33%	19.407	0.0869
(>= 389668)	95.59%	52.24%	74.07%	20.014	0.0845
(>= 392243)	95.59%	53.73%	74.81%	20.659	0.0821
(>= 392667)	95.59%	55.22%	75.56%	21.348	0.0799

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 396146)	94.12%	55.22%	74.81%	21.020	0.1065
(>= 400316)	92.65%	55.22%	74.07%	20.691	0.1331
(>= 400419)	92.65%	56.72%	74.81%	21.405	0.1296
(>= 403947)	92.65%	58.21%	75.56%	22.169	0.1263
(>= 408869)	92.65%	59.70%	76.30%	22.990	0.1232
(>= 415679)	92.65%	61.19%	77.04%	23.874	0.1202
(>= 419600)	92.65%	62.69%	77.78%	24.829	0.1173
(>= 430518)	91.18%	62.69%	77.04%	24.435	0.1408
(>= 431777)	89.71%	62.69%	76.30%	24.041	0.1642
(>= 479142)	89.71%	64.18%	77.04%	25.043	0.1604
(>= 480892)	89.71%	65.67%	77.78%	26.132	0.1568
(>= 484885)	88.24%	65.67%	77.04%	25.703	0.1791
(>= 494411)	88.24%	67.16%	77.78%	26.872	0.1752
(>= 495106)	88.24%	68.66%	78.52%	28.151	0.1714
(>= 501616)	88.24%	70.15%	79.26%	29.559	0.1677
(>= 527494)	88.24%	71.64%	80.00%	31.115	0.1642
(>= 528200)	88.24%	73.13%	80.74%	32.843	0.1609
(>= 535304)	88.24%	74.63%	81.48%	34.775	0.1576
(>= 568662)	86.76%	74.63%	80.74%	34.195	0.1774
(>= 571511)	85.29%	74.63%	80.00%	33.616	0.1971
(>= 599217)	85.29%	76.12%	80.74%	35.717	0.1932
(>= 612794)	85.29%	77.61%	81.48%	38.098	0.1895
(>= 614831)	85.29%	79.10%	82.22%	40.819	0.1859
(>= 621078)	83.82%	79.10%	81.48%	40.116	0.2045
(>= 623794)	83.82%	80.60%	82.22%	43.201	0.2007
(>= 640327)	82.35%	80.60%	81.48%	42.443	0.2190
(>= 648957)	80.88%	80.60%	80.74%	41.686	0.2372
(>= 651073)	80.88%	82.09%	81.48%	45.159	0.2329
(>= 658499)	79.41%	82.09%	80.74%	44.338	0.2508
(>= 667684)	79.41%	83.58%	81.48%	48.369	0.2463
(>= 687889)	77.94%	83.58%	80.74%	47.473	0.2639
(>= 691594)	77.94%	85.07%	81.48%	52.221	0.2593
(>= 694877)	77.94%	86.57%	82.22%	58.023	0.2548
(>= 697948)	76.47%	86.57%	81.48%	56.928	0.2718
(>= 702513)	76.47%	88.06%	82.22%	64.044	0.2672
(>= 716375)	76.47%	89.55%	82.96%	73.193	0.2627
(>= 723841)	75.00%	89.55%	82.22%	71.786	0.2792
(>= 733742)	73.53%	89.55%	81.48%	70.378	0.2956
(>= 734025)	72.06%	89.55%	80.74%	68.971	0.3120
(>= 764927)	70.59%	89.55%	80.00%	67.563	0.3284
(>= 767469)	69.12%	89.55%	79.26%	66.155	0.3449
(>= 776767)	69.12%	91.04%	80.00%	77.181	0.3392
(>= 796983)	69.12%	92.54%	80.74%	92.618	0.3337
(>= 804577)	67.65%	92.54%	80.00%	90.647	0.3496
(>= 829163)	67.65%	94.03%	80.74%	113.309	0.3441

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 829847)	67.65%	95.52%	81.48%	151.078	0.3387
(>= 844951)	67.65%	97.01%	82.22%	226.618	0.3335
(>= 848342)	66.18%	97.01%	81.48%	221.692	0.3486
(>= 857652)	64.71%	97.01%	80.74%	216.765	0.3638
(>= 882369)	63.24%	97.01%	80.00%	211.839	0.3790
(>= 926993)	61.76%	97.01%	79.26%	206.912	0.3941
(>= 1015875)	60.29%	97.01%	78.52%	201.986	0.4093
(>= 1031712)	58.82%	97.01%	77.78%	197.059	0.4244
(>= 1071598)	58.82%	98.51%	78.52%	394.117	0.4180
(>= 1137337)	57.35%	98.51%	77.78%	384.264	0.4329
(>= 1252041)	55.88%	98.51%	77.04%	374.411	0.4479
(>= 1289495)	54.41%	98.51%	76.30%	364.559	0.4628
(>= 1317568)	52.94%	98.51%	75.56%	354.706	0.4777
(>= 1342098)	51.47%	98.51%	74.81%	344.853	0.4926
(>= 1363322)	50.00%	98.51%	74.07%	335.000	0.5076
(>= 1374280)	48.53%	98.51%	73.33%	325.147	0.5225
(>= 1417265)	47.06%	98.51%	72.59%	315.294	0.5374
(>= 1448457)	45.59%	98.51%	71.85%	305.441	0.5524
(>= 1451491)	44.12%	98.51%	71.11%	295.588	0.5673
(>= 1477262)	42.65%	98.51%	70.37%	285.735	0.5822
(>= 1523076)	41.18%	98.51%	69.63%	275.882	0.5971
(>= 1568485)	39.71%	98.51%	68.89%	266.029	0.6121
(>= 1751239)	38.24%	98.51%	68.15%	256.176	0.6270
(>= 1765223)	36.76%	98.51%	67.41%	246.323	0.6419
(>= 1773157)	35.29%	98.51%	66.67%	236.470	0.6569
(>= 1829201)	33.82%	98.51%	65.93%	226.617	0.6718
(>= 1880802)	32.35%	98.51%	65.19%	216.765	0.6867
(>= 1901779)	32.35%	100.00%	65.93%		0.6765
(>= 1917749)	30.88%	100.00%	65.19%		0.6912
(>= 2065936)	29.41%	100.00%	64.44%		0.7059
(>= 2158752)	27.94%	100.00%	63.70%		0.7206
(>= 2254786)	26.47%	100.00%	62.96%		0.7353
(>= 2258926)	25.00%	100.00%	62.22%		0.7500
(>= 2261798)	23.53%	100.00%	61.48%		0.7647
(>= 2387204)	22.06%	100.00%	60.74%		0.7794
(>= 2493442)	20.59%	100.00%	60.00%		0.7941
(>= 2542959)	19.12%	100.00%	59.26%		0.8088
(>= 2557764)	17.65%	100.00%	58.52%		0.8235
(>= 2762763)	16.18%	100.00%	57.78%		0.8382
(>= 2864244)	14.71%	100.00%	57.04%		0.8529
(>= 2884240)	13.24%	100.00%	56.30%		0.8676
(>= 2903018)	11.76%	100.00%	55.56%		0.8824
(>= 2941803)	10.29%	100.00%	54.81%		0.8971
(>= 3367483)	8.82%	100.00%	54.07%		0.9118
(>= 3534070)	7.35%	100.00%	53.33%		0.9265

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 3684722)	5.88%	100.00%	52.59%		0.9412
(>= 3858449)	4.41%	100.00%	51.85%		0.9559
(>= 4024712)	2.94%	100.00%	51.11%		0.9706
(>= 5502946)	1.47%	100.00%	50.37%		0.9853
(> 5502946)	0.00%	100.00%	49.63%		10.000

Figura 486: Detalle de los puntos de corte de la variable diagn3stica en base a su sensibilidad y especificidad.

11.13.3 CD4+(Medio+Fuerte)

Análisis de la curva ROC teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final de micosis fungoide (negativo y positivo) y CD4+(medio+fuerte) como variable diagnóstica.

Obs	ROC Area	Std. Err.	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]	
135	0.6615	0.0478	0.56780	0.75529

Figura 487: Análisis ROC de la prueba diagnóstica.

El AUC es 0,7 (IC95%: 0,6 a 0,8). El rendimiento diagnóstico es adecuado.

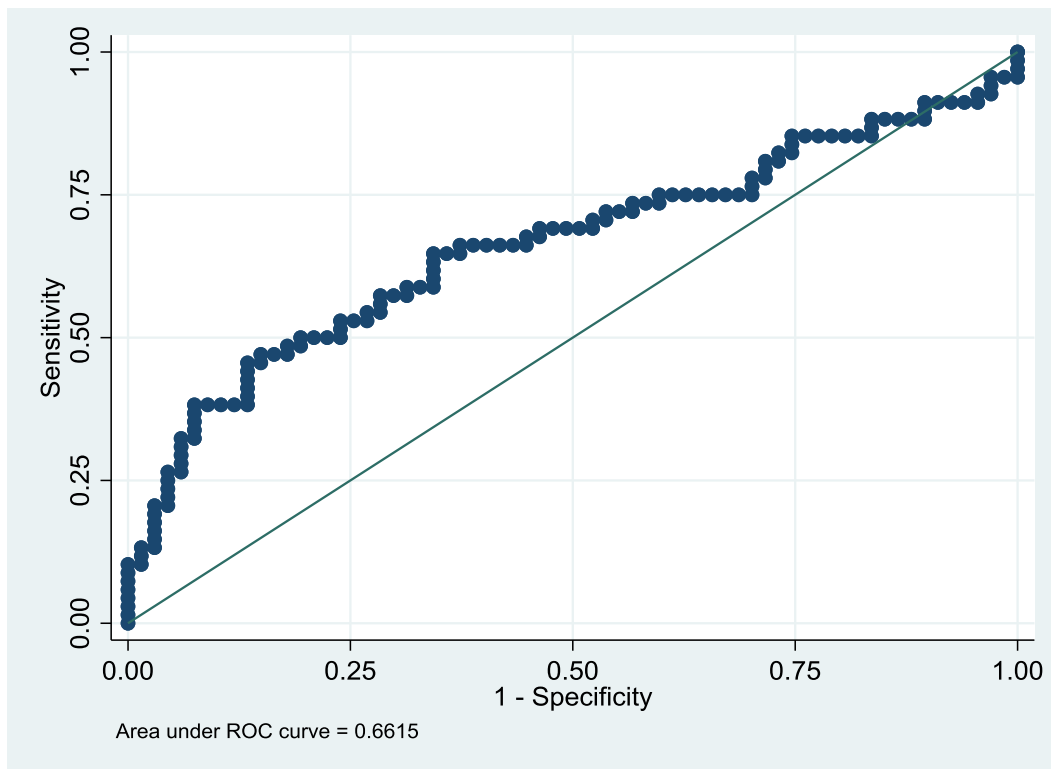


Figura 488: Análisis de la curva ROC de la prueba diagnóstica.

Análisis de los puntos de corte diagnósticos en base a la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 39388)	100.00%	0.00%	50.37%	10.000	
(>= 74123)	98.53%	0.00%	49.63%	0.9853	
(>= 75911)	97.06%	0.00%	48.89%	0.9706	
(>= 76285)	95.59%	0.00%	48.15%	0.9559	
(>= 79929)	95.59%	1.49%	48.89%	0.9704	29.559
(>= 89295)	95.59%	2.99%	49.63%	0.9853	14.779
(>= 94451)	94.12%	2.99%	48.89%	0.9701	19.706
(>= 94526)	92.65%	2.99%	48.15%	0.9550	24.632
(>= 95461)	92.65%	4.48%	48.89%	0.9699	16.422
(>= 103989)	91.18%	4.48%	48.15%	0.9545	19.706
(>= 104158)	91.18%	5.97%	48.89%	0.9697	14.779
(>= 108864)	91.18%	7.46%	49.63%	0.9853	11.824
(>= 112138)	91.18%	8.96%	50.37%	10.014	0.9853
(>= 113426)	91.18%	10.45%	51.11%	10.181	0.8445
(>= 115201)	89.71%	10.45%	50.37%	10.017	0.9853
(>= 116546)	88.24%	10.45%	49.63%	0.9853	11.261
(>= 118665)	88.24%	11.94%	50.37%	10.020	0.9853
(>= 126181)	88.24%	13.43%	51.11%	10.193	0.8758
(>= 130019)	88.24%	14.93%	51.85%	10.372	0.7882
(>= 135585)	88.24%	16.42%	52.59%	10.557	0.7166
(>= 136743)	86.76%	16.42%	51.85%	10.381	0.8062
(>= 137132)	85.29%	16.42%	51.11%	10.205	0.8957
(>= 142801)	85.29%	17.91%	51.85%	10.390	0.8211
(>= 150051)	85.29%	19.40%	52.59%	10.583	0.7579
(>= 153083)	85.29%	20.90%	53.33%	10.782	0.7038
(>= 156207)	85.29%	22.39%	54.07%	10.990	0.6569
(>= 157362)	85.29%	23.88%	54.81%	11.205	0.6158
(>= 165477)	85.29%	25.37%	55.56%	11.429	0.5796
(>= 172008)	83.82%	25.37%	54.81%	11.232	0.6375
(>= 177650)	82.35%	25.37%	54.07%	11.035	0.6955
(>= 178497)	82.35%	26.87%	54.81%	11.261	0.6569
(>= 183424)	80.88%	26.87%	54.07%	11.059	0.7116
(>= 187566)	80.88%	28.36%	54.81%	11.290	0.6741
(>= 191262)	79.41%	28.36%	54.07%	11.085	0.7260
(>= 221787)	77.94%	28.36%	53.33%	10.879	0.7779
(>= 222645)	77.94%	29.85%	54.07%	11.111	0.7390
(>= 222824)	76.47%	29.85%	53.33%	10.901	0.7882
(>= 234732)	75.00%	29.85%	52.59%	10.691	0.8375
(>= 234957)	75.00%	31.34%	53.33%	10.924	0.7976
(>= 236302)	75.00%	32.84%	54.07%	11.167	0.7614
(>= 237055)	75.00%	34.33%	54.81%	11.420	0.7283

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 238064)	75.00%	35.82%	55.56%	11.686	0.6979
(>= 240291)	75.00%	37.31%	56.30%	11.964	0.6700
(>= 240436)	75.00%	38.81%	57.04%	12.256	0.6442
(>= 241400)	75.00%	40.30%	57.78%	12.563	0.6204
(>= 241749)	73.53%	40.30%	57.04%	12.316	0.6569
(>= 241904)	73.53%	41.79%	57.78%	12.632	0.6334
(>= 244312)	73.53%	43.28%	58.52%	12.964	0.6116
(>= 245506)	72.06%	43.28%	57.78%	12.705	0.6455
(>= 246038)	72.06%	44.78%	58.52%	13.048	0.6240
(>= 246256)	72.06%	46.27%	59.26%	13.411	0.6039
(>= 248763)	70.59%	46.27%	58.52%	13.137	0.6357
(>= 249351)	70.59%	47.76%	59.26%	13.513	0.6158
(>= 250817)	69.12%	47.76%	58.52%	13.231	0.6466
(>= 251189)	69.12%	49.25%	59.26%	13.620	0.6270
(>= 254006)	69.12%	50.75%	60.00%	14.033	0.6086
(>= 254070)	69.12%	52.24%	60.74%	14.472	0.5912
(>= 254917)	69.12%	53.73%	61.48%	14.938	0.5748
(>= 258098)	67.65%	53.73%	60.74%	14.620	0.6021
(>= 258726)	67.65%	55.22%	61.48%	15.108	0.5859
(>= 258926)	66.18%	55.22%	60.74%	14.779	0.6125
(>= 259243)	66.18%	56.72%	61.48%	15.289	0.5964
(>= 259368)	66.18%	58.21%	62.22%	15.835	0.5811
(>= 259387)	66.18%	59.70%	62.96%	16.422	0.5665
(>= 266788)	66.18%	61.19%	63.70%	17.053	0.5527
(>= 269531)	66.18%	62.69%	64.44%	17.735	0.5396
(>= 270042)	64.71%	62.69%	63.70%	17.341	0.5630
(>= 271050)	64.71%	64.18%	64.44%	18.064	0.5499
(>= 278324)	64.71%	65.67%	65.19%	18.849	0.5374
(>= 282631)	63.24%	65.67%	64.44%	18.421	0.5598
(>= 299972)	61.76%	65.67%	63.70%	17.992	0.5822
(>= 305521)	60.29%	65.67%	62.96%	17.564	0.6046
(>= 310127)	58.82%	65.67%	62.22%	17.136	0.6270
(>= 313826)	58.82%	67.16%	62.96%	17.914	0.6131
(>= 324809)	58.82%	68.66%	63.70%	18.768	0.5997
(>= 325999)	57.35%	68.66%	62.96%	18.298	0.6212
(>= 327768)	57.35%	70.15%	63.70%	19.213	0.6079
(>= 329088)	57.35%	71.64%	64.44%	20.224	0.5953
(>= 335937)	55.88%	71.64%	63.70%	19.706	0.6158
(>= 350727)	54.41%	71.64%	62.96%	19.187	0.6363
(>= 351230)	54.41%	73.13%	63.70%	20.253	0.6233
(>= 359640)	52.94%	73.13%	62.96%	19.706	0.6435
(>= 362466)	52.94%	74.63%	63.70%	20.865	0.6306
(>= 362617)	52.94%	76.12%	64.44%	22.169	0.6182
(>= 364708)	51.47%	76.12%	63.70%	21.553	0.6375
(>= 367784)	50.00%	76.12%	62.96%	20.938	0.6569

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 373818)	50.00%	77.61%	63.70%	22.333	0.6442
(>= 375497)	50.00%	79.10%	64.44%	23.929	0.6321
(>= 382429)	50.00%	80.60%	65.19%	25.769	0.6204
(>= 383345)	48.53%	80.60%	64.44%	25.011	0.6386
(>= 390134)	48.53%	82.09%	65.19%	27.096	0.6270
(>= 404843)	47.06%	82.09%	64.44%	26.275	0.6449
(>= 422270)	47.06%	83.58%	65.19%	28.663	0.6334
(>= 426393)	47.06%	85.07%	65.93%	31.529	0.6223
(>= 437707)	45.59%	85.07%	65.19%	30.544	0.6396
(>= 451347)	45.59%	86.57%	65.93%	33.938	0.6285
(>= 454111)	44.12%	86.57%	65.19%	32.843	0.6455
(>= 456297)	42.65%	86.57%	64.44%	31.748	0.6625
(>= 478207)	41.18%	86.57%	63.70%	30.654	0.6795
(>= 484542)	39.71%	86.57%	62.96%	29.559	0.6965
(>= 507240)	38.24%	86.57%	62.22%	28.464	0.7135
(>= 521390)	38.24%	88.06%	62.96%	32.022	0.7014
(>= 545038)	38.24%	89.55%	63.70%	36.597	0.6897
(>= 553933)	38.24%	91.04%	64.44%	42.696	0.6784
(>= 588679)	38.24%	92.54%	65.19%	51.235	0.6675
(>= 630566)	36.76%	92.54%	64.44%	49.265	0.6833
(>= 653257)	35.29%	92.54%	63.70%	47.294	0.6992
(>= 719975)	33.82%	92.54%	62.96%	45.324	0.7151
(>= 720821)	32.35%	92.54%	62.22%	43.353	0.7310
(>= 760685)	32.35%	94.03%	62.96%	54.191	0.7194
(>= 787245)	30.88%	94.03%	62.22%	51.728	0.7351
(>= 799692)	29.41%	94.03%	61.48%	49.265	0.7507
(>= 808107)	27.94%	94.03%	60.74%	46.801	0.7663
(>= 818976)	26.47%	94.03%	60.00%	44.338	0.7820
(>= 827400)	26.47%	95.52%	60.74%	59.118	0.7698
(>= 828457)	25.00%	95.52%	60.00%	55.833	0.7852
(>= 867754)	23.53%	95.52%	59.26%	52.549	0.8006
(>= 902210)	22.06%	95.52%	58.52%	49.265	0.8159
(>= 912943)	20.59%	95.52%	57.78%	45.980	0.8313
(>= 918990)	20.59%	97.01%	58.52%	68.971	0.8186
(>= 919170)	19.12%	97.01%	57.78%	64.044	0.8337
(>= 944397)	17.65%	97.01%	57.04%	59.118	0.8489
(>= 975909)	16.18%	97.01%	56.30%	54.191	0.8640
(>= 1069382)	14.71%	97.01%	55.56%	49.265	0.8792
(>= 1144386)	13.24%	97.01%	54.81%	44.338	0.8943
(>= 1244493)	13.24%	98.51%	55.56%	88.676	0.8808
(>= 1394683)	11.76%	98.51%	54.81%	78.823	0.8957
(>= 1462696)	10.29%	98.51%	54.07%	68.971	0.9107
(>= 1477262)	10.29%	100.00%	54.81%		0.8971
(>= 1554774)	8.82%	100.00%	54.07%		0.9118
(>= 1579287)	7.35%	100.00%	53.33%		0.9265

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 2048654)	5.88%	100.00%	52.59%		0.9412
(>= 2085215)	4.41%	100.00%	51.85%		0.9559
(>= 2578145)	2.94%	100.00%	51.11%		0.9706
(>= 2880024)	1.47%	100.00%	50.37%		0.9853
(> 2880024)	0.00%	100.00%	49.63%		10.000

Figura 489: Detalle de los puntos de corte de la variable diagnóstica en base a su sensibilidad y especificidad.

11.13.4 CD5+(Medio+Fuerte)

Análisis de la curva ROC teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final de micosis fungoide (negativo y positivo) y CD5+(medio+fuerite) como variable diagnóstica.

Obs	ROC Area	Std. Err.	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]	
135	0.8490	0.0336	0.78322	0.91476

Figura 490: Análisis ROC de la prueba diagnóstica.

El AUC es 0,8 (IC95%: 0,8 a 0,9). El rendimiento diagnóstico es adecuado-casi perfecto.

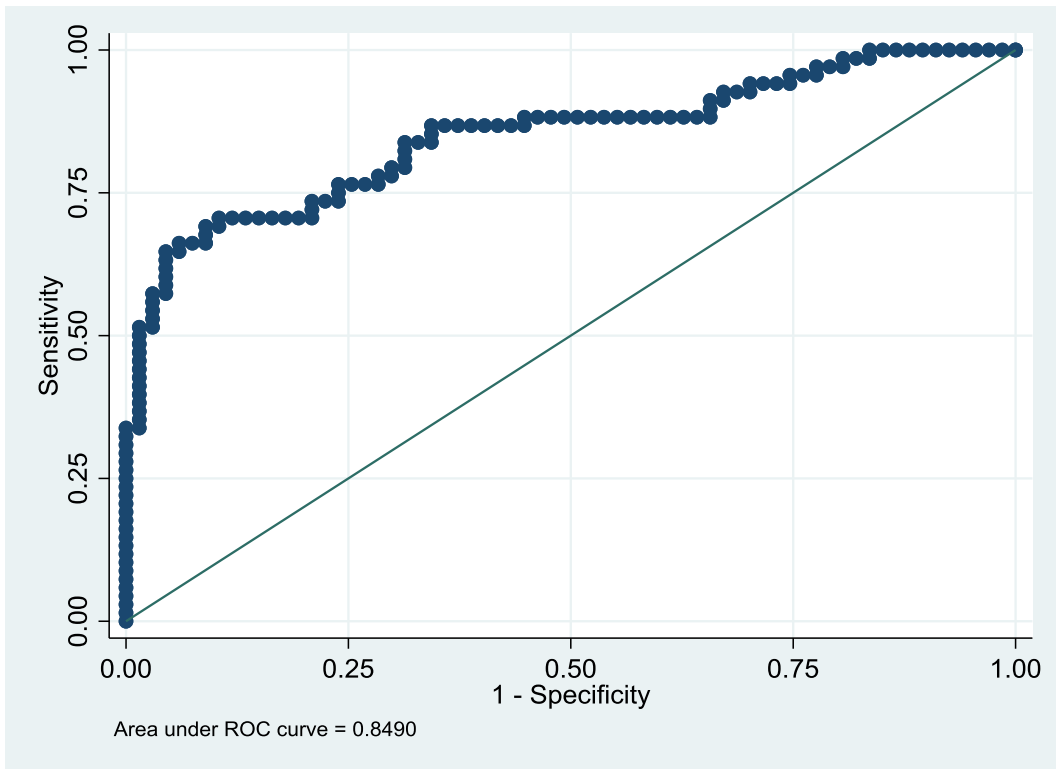


Figura 491: Análisis de la curva ROC de la prueba diagnóstica.

Análisis de los puntos de corte diagnósticos en base a la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 78550)	100.00%	0.00%	50.37%	10.000	
(>= 108507)	100.00%	1.49%	51.11%	10.152	0.0000
(>= 130817)	100.00%	2.99%	51.85%	10.308	0.0000
(>= 137122)	100.00%	4.48%	52.59%	10.469	0.0000
(>= 199410)	100.00%	5.97%	53.33%	10.635	0.0000
(>= 205138)	100.00%	7.46%	54.07%	10.806	0.0000
(>= 219437)	100.00%	8.96%	54.81%	10.984	0.0000
(>= 224110)	100.00%	10.45%	55.56%	11.167	0.0000
(>= 232206)	100.00%	11.94%	56.30%	11.356	0.0000
(>= 233108)	100.00%	13.43%	57.04%	11.552	0.0000
(>= 241284)	100.00%	14.93%	57.78%	11.754	0.0000
(>= 251447)	100.00%	16.42%	58.52%	11.964	0.0000
(>= 262676)	98.53%	16.42%	57.78%	11.788	0.0896
(>= 264912)	98.53%	17.91%	58.52%	12.003	0.0821
(>= 296915)	98.53%	19.40%	59.26%	12.225	0.0758
(>= 308493)	97.06%	19.40%	58.52%	12.042	0.1516
(>= 321660)	97.06%	20.90%	59.26%	12.270	0.1408
(>= 329317)	97.06%	22.39%	60.00%	12.506	0.1314
(>= 335794)	95.59%	22.39%	59.26%	12.316	0.1971
(>= 339666)	95.59%	23.88%	60.00%	12.558	0.1847
(>= 344900)	95.59%	25.37%	60.74%	12.809	0.1739
(>= 356035)	94.12%	25.37%	60.00%	12.612	0.2318
(>= 366194)	94.12%	26.87%	60.74%	12.869	0.2190
(>= 371464)	94.12%	28.36%	61.48%	13.137	0.2074
(>= 371559)	94.12%	29.85%	62.22%	13.417	0.1971
(>= 389537)	92.65%	29.85%	61.48%	13.207	0.2463
(>= 399876)	92.65%	31.34%	62.22%	13.494	0.2346
(>= 400914)	92.65%	32.84%	62.96%	13.794	0.2239
(>= 403576)	91.18%	32.84%	62.22%	13.575	0.2687
(>= 404048)	91.18%	34.33%	62.96%	13.884	0.2570
(>= 415923)	89.71%	34.33%	62.22%	13.660	0.2999
(>= 424048)	88.24%	34.33%	61.48%	13.436	0.3427
(>= 425107)	88.24%	35.82%	62.22%	13.748	0.3284
(>= 426290)	88.24%	37.31%	62.96%	14.076	0.3153
(>= 429550)	88.24%	38.81%	63.70%	14.419	0.3032
(>= 434226)	88.24%	40.30%	64.44%	14.779	0.2919
(>= 438239)	88.24%	41.79%	65.19%	15.158	0.2815
(>= 438495)	88.24%	43.28%	65.93%	15.557	0.2718
(>= 445385)	88.24%	44.78%	66.67%	15.978	0.2627
(>= 447568)	88.24%	46.27%	67.41%	16.422	0.2543
(>= 453775)	88.24%	47.76%	68.15%	16.891	0.2463

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 454973)	88.24%	49.25%	68.89%	17.388	0.2389
(>= 455449)	88.24%	50.75%	69.63%	17.914	0.2318
(>= 457885)	88.24%	52.24%	70.37%	18.474	0.2252
(>= 462696)	88.24%	53.73%	71.11%	19.070	0.2190
(>= 465750)	88.24%	55.22%	71.85%	19.706	0.2130
(>= 468945)	86.76%	55.22%	71.11%	19.377	0.2397
(>= 470310)	86.76%	56.72%	71.85%	20.046	0.2334
(>= 477379)	86.76%	58.21%	72.59%	20.762	0.2274
(>= 479608)	86.76%	59.70%	73.33%	21.530	0.2217
(>= 499070)	86.76%	61.19%	74.07%	22.359	0.2163
(>= 502482)	86.76%	62.69%	74.81%	23.253	0.2111
(>= 503073)	86.76%	64.18%	75.56%	24.222	0.2062
(>= 509641)	86.76%	65.67%	76.30%	25.275	0.2015
(>= 513569)	85.29%	65.67%	75.56%	24.847	0.2239
(>= 514761)	83.82%	65.67%	74.81%	24.418	0.2463
(>= 530457)	83.82%	67.16%	75.56%	25.528	0.2408
(>= 533877)	83.82%	68.66%	76.30%	26.744	0.2356
(>= 534095)	82.35%	68.66%	75.56%	26.275	0.2570
(>= 555892)	80.88%	68.66%	74.81%	25.805	0.2785
(>= 558141)	79.41%	68.66%	74.07%	25.336	0.2999
(>= 560440)	79.41%	70.15%	74.81%	26.603	0.2935
(>= 566081)	77.94%	70.15%	74.07%	26.110	0.3145
(>= 568641)	77.94%	71.64%	74.81%	27.485	0.3079
(>= 585358)	76.47%	71.64%	74.07%	26.966	0.3284
(>= 588584)	76.47%	73.13%	74.81%	28.464	0.3217
(>= 599787)	76.47%	74.63%	75.56%	30.138	0.3153
(>= 603603)	76.47%	76.12%	76.30%	32.022	0.3091
(>= 645135)	75.00%	76.12%	75.56%	31.406	0.3284
(>= 648995)	73.53%	76.12%	74.81%	30.790	0.3478
(>= 663077)	73.53%	77.61%	75.56%	32.843	0.3411
(>= 669474)	73.53%	79.10%	76.30%	35.189	0.3346
(>= 671632)	72.06%	79.10%	75.56%	34.485	0.3532
(>= 673961)	70.59%	79.10%	74.81%	33.782	0.3718
(>= 674546)	70.59%	80.60%	75.56%	36.380	0.3649
(>= 685635)	70.59%	82.09%	76.30%	39.412	0.3583
(>= 694606)	70.59%	83.58%	77.04%	42.995	0.3519
(>= 707993)	70.59%	85.07%	77.78%	47.294	0.3457
(>= 715850)	70.59%	86.57%	78.52%	52.549	0.3398
(>= 717491)	70.59%	88.06%	79.26%	59.118	0.3340
(>= 742997)	70.59%	89.55%	80.00%	67.563	0.3284
(>= 749598)	69.12%	89.55%	79.26%	66.155	0.3449
(>= 750323)	69.12%	91.04%	80.00%	77.181	0.3392
(>= 802313)	67.65%	91.04%	79.26%	75.539	0.3554
(>= 805399)	66.18%	91.04%	78.52%	73.897	0.3715
(>= 820737)	66.18%	92.54%	79.26%	88.676	0.3655

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 836909)	66.18%	94.03%	80.00%	110.845	0.3597
(>= 887186)	64.71%	94.03%	79.26%	108.382	0.3754
(>= 906969)	64.71%	95.52%	80.00%	144.510	0.3695
(>= 912270)	63.24%	95.52%	79.26%	141.225	0.3849
(>= 920614)	61.76%	95.52%	78.52%	137.941	0.4003
(>= 985517)	60.29%	95.52%	77.78%	134.657	0.4157
(>= 996415)	58.82%	95.52%	77.04%	131.372	0.4311
(>= 1004382)	57.35%	95.52%	76.30%	128.088	0.4465
(>= 1057868)	57.35%	97.01%	77.04%	192.133	0.4396
(>= 1101858)	55.88%	97.01%	76.30%	187.206	0.4548
(>= 1104854)	54.41%	97.01%	75.56%	182.280	0.4699
(>= 1112408)	52.94%	97.01%	74.81%	177.353	0.4851
(>= 1126621)	51.47%	97.01%	74.07%	172.427	0.5002
(>= 1139489)	51.47%	98.51%	74.81%	344.853	0.4926
(>= 1161242)	50.00%	98.51%	74.07%	335.000	0.5076
(>= 1179423)	48.53%	98.51%	73.33%	325.147	0.5225
(>= 1236340)	47.06%	98.51%	72.59%	315.294	0.5374
(>= 1258043)	45.59%	98.51%	71.85%	305.441	0.5524
(>= 1282082)	44.12%	98.51%	71.11%	295.588	0.5673
(>= 1312458)	42.65%	98.51%	70.37%	285.735	0.5822
(>= 1434148)	41.18%	98.51%	69.63%	275.882	0.5971
(>= 1490661)	39.71%	98.51%	68.89%	266.029	0.6121
(>= 1515142)	38.24%	98.51%	68.15%	256.176	0.6270
(>= 1537079)	36.76%	98.51%	67.41%	246.323	0.6419
(>= 1559041)	35.29%	98.51%	66.67%	236.470	0.6569
(>= 1567281)	33.82%	98.51%	65.93%	226.617	0.6718
(>= 1668688)	33.82%	100.00%	66.67%		0.6618
(>= 1713481)	32.35%	100.00%	65.93%		0.6765
(>= 1817331)	30.88%	100.00%	65.19%		0.6912
(>= 1848074)	29.41%	100.00%	64.44%		0.7059
(>= 2126426)	27.94%	100.00%	63.70%		0.7206
(>= 2130787)	26.47%	100.00%	62.96%		0.7353
(>= 2249132)	25.00%	100.00%	62.22%		0.7500
(>= 2363422)	23.53%	100.00%	61.48%		0.7647
(>= 2386483)	22.06%	100.00%	60.74%		0.7794
(>= 2395101)	20.59%	100.00%	60.00%		0.7941
(>= 2480683)	19.12%	100.00%	59.26%		0.8088
(>= 2518590)	17.65%	100.00%	58.52%		0.8235
(>= 2573522)	16.18%	100.00%	57.78%		0.8382
(>= 2825387)	14.71%	100.00%	57.04%		0.8529
(>= 2840306)	13.24%	100.00%	56.30%		0.8676
(>= 2992598)	11.76%	100.00%	55.56%		0.8824
(>= 3138234)	10.29%	100.00%	54.81%		0.8971
(>= 3583143)	8.82%	100.00%	54.07%		0.9118
(>= 3634965)	7.35%	100.00%	53.33%		0.9265

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 3881363)	5.88%	100.00%	52.59%		0.9412
(>= 3903654)	4.41%	100.00%	51.85%		0.9559
(>= 4806682)	2.94%	100.00%	51.11%		0.9706
(>= 5308798)	1.47%	100.00%	50.37%		0.9853
(> 5308798)	0.00%	100.00%	49.63%		10.000

Figura 492: Detalle de los puntos de corte de la variable diagnóstica en base a su sensibilidad y especificidad.

11.14 Selección de punto de corte diagnóstico para las ratios (Medio + Fuerte) cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas en las pruebas bivariantes

Las ratios de antígenos combinados (medio + fuerte) asociados a la prueba diagnóstica final que han resultado ser estadísticamente significativos en la prueba bivalente han sido ratio CD3+/CD8+(MS), CD5+/CD8+(MS) y CD7+/CD8+(MS).

11.14.1 Ratio CD3+/CD8+(Medio+Fuerte)

Análisis de la curva ROC teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final de micosis fungoide (negativo y positivo) y la ratio CD3+/CD8+(MS) como variable diagnóstica.

Obs	ROC Area	Std. Err.	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]	
135	0.8128	0.0373	0.73970	0.88585

Figura 493: Análisis ROC de la prueba diagnóstica.

El AUC es 0,8 (IC95%: 0,7 a 0,9). El rendimiento diagnóstico es adecuado-casi perfecto.

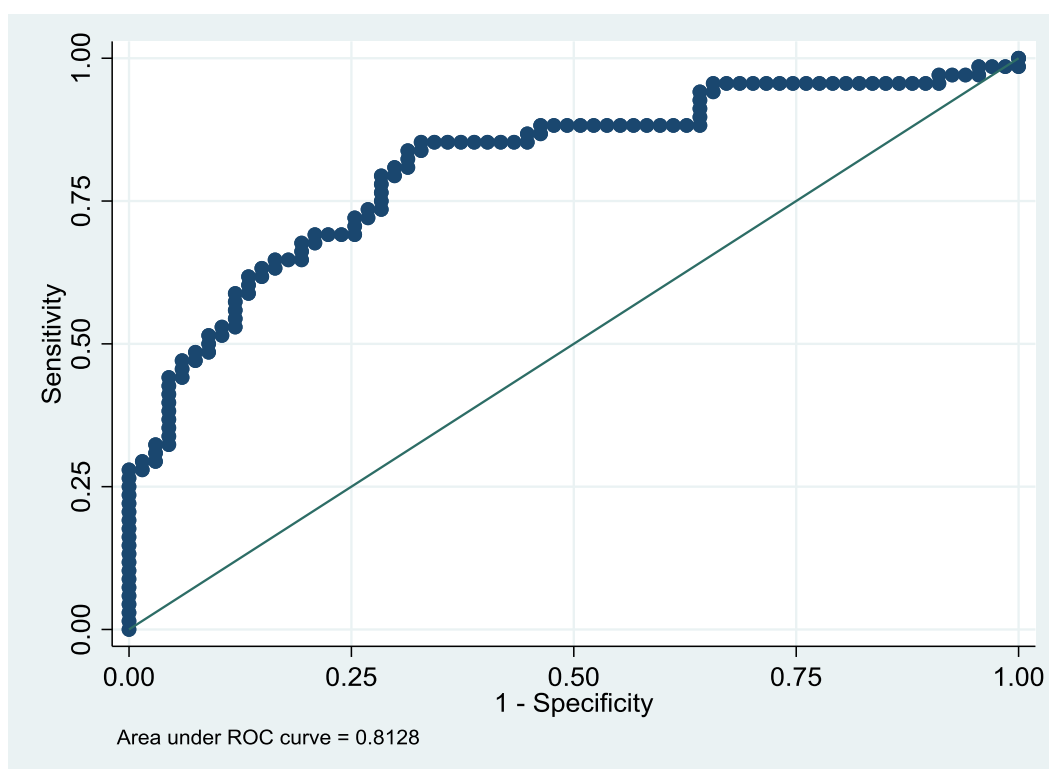


Figura 494: Análisis de la curva ROC de la prueba diagnóstica.

Análisis de los puntos de corte diagnósticos en base a la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 1.21642)	100.00%	0.00%	50.37%	10.000	
(>= 1.581..)	98.53%	0.00%	49.63%	0.9853	
(>= 1.63332)	98.53%	1.49%	50.37%	10.002	0.9853
(>= 1.780..)	98.53%	2.99%	51.11%	10.156	0.4926
(>= 1.809..)	98.53%	4.48%	51.85%	10.315	0.3284
(>= 1.860..)	97.06%	4.48%	51.11%	10.161	0.6569
(>= 1.905..)	97.06%	5.97%	51.85%	10.322	0.4926
(>= 2.041..)	97.06%	7.46%	52.59%	10.489	0.3941
(>= 2.05554)	97.06%	8.96%	53.33%	10.661	0.3284
(>= 2.062..)	95.59%	8.96%	52.59%	10.499	0.4926
(>= 2.080..)	95.59%	10.45%	53.33%	10.674	0.4223
(>= 2.160..)	95.59%	11.94%	54.07%	10.855	0.3695
(>= 2.183..)	95.59%	13.43%	54.81%	11.042	0.3284
(>= 2.357..)	95.59%	14.93%	55.56%	11.236	0.2956
(>= 2.400..)	95.59%	16.42%	56.30%	11.436	0.2687
(>= 2.476..)	95.59%	17.91%	57.04%	11.644	0.2463
(>= 2.58587)	95.59%	19.40%	57.78%	11.860	0.2274
(>= 2.653..)	95.59%	20.90%	58.52%	12.084	0.2111
(>= 2.680..)	95.59%	22.39%	59.26%	12.316	0.1971
(>= 2.946..)	95.59%	23.88%	60.00%	12.558	0.1847
(>= 2.949..)	95.59%	25.37%	60.74%	12.809	0.1739
(>= 3.030..)	95.59%	26.87%	61.48%	13.070	0.1642
(>= 3.072..)	95.59%	28.36%	62.22%	13.343	0.1556
(>= 3.211..)	95.59%	29.85%	62.96%	13.626	0.1478
(>= 3.307..)	95.59%	31.34%	63.70%	13.923	0.1408
(>= 3.340..)	95.59%	32.84%	64.44%	14.232	0.1344
(>= 3.359..)	95.59%	34.33%	65.19%	14.555	0.1285
(>= 3.378..)	94.12%	34.33%	64.44%	14.332	0.1714
(>= 3.421..)	94.12%	35.82%	65.19%	14.665	0.1642
(>= 3.543..)	92.65%	35.82%	64.44%	14.436	0.2053
(>= 3.597..)	91.18%	35.82%	63.70%	14.207	0.2463
(>= 3.616..)	89.71%	35.82%	62.96%	13.977	0.2874
(>= 3.701..)	88.24%	35.82%	62.22%	13.748	0.3284
(>= 3.746..)	88.24%	37.31%	62.96%	14.076	0.3153
(>= 3.791..)	88.24%	38.81%	63.70%	14.419	0.3032
(>= 3.811..)	88.24%	40.30%	64.44%	14.779	0.2919
(>= 3.821..)	88.24%	41.79%	65.19%	15.158	0.2815
(>= 3.834..)	88.24%	43.28%	65.93%	15.557	0.2718

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 3.885..)	88.24%	44.78%	66.67%	15.978	0.2627
(>= 3.893..)	88.24%	46.27%	67.41%	16.422	0.2543
(>= 3.927..)	88.24%	47.76%	68.15%	16.891	0.2463
(>= 3.94517)	88.24%	49.25%	68.89%	17.388	0.2389
(>= 4.040..)	88.24%	50.75%	69.63%	17.914	0.2318
(>= 4.080..)	88.24%	52.24%	70.37%	18.474	0.2252
(>= 4.146..)	88.24%	53.73%	71.11%	19.070	0.2190
(>= 4.216..)	86.76%	53.73%	70.37%	18.752	0.2463
(>= 4.319..)	86.76%	55.22%	71.11%	19.377	0.2397
(>= 4.360..)	85.29%	55.22%	70.37%	19.049	0.2663
(>= 4.371..)	85.29%	56.72%	71.11%	19.706	0.2593
(>= 4.411..)	85.29%	58.21%	71.85%	20.410	0.2526
(>= 4.417..)	85.29%	59.70%	72.59%	21.166	0.2463
(>= 4.426..)	85.29%	61.19%	73.33%	21.980	0.2403
(>= 4.500..)	85.29%	62.69%	74.07%	22.859	0.2346
(>= 4.551..)	85.29%	64.18%	74.81%	23.811	0.2291
(>= 4.609..)	85.29%	65.67%	75.56%	24.847	0.2239
(>= 4.664..)	85.29%	67.16%	76.30%	25.976	0.2190
(>= 4.764..)	83.82%	67.16%	75.56%	25.528	0.2408
(>= 4.778..)	83.82%	68.66%	76.30%	26.744	0.2356
(>= 4.787..)	82.35%	68.66%	75.56%	26.275	0.2570
(>= 5.006..)	80.88%	68.66%	74.81%	25.805	0.2785
(>= 5.062..)	80.88%	70.15%	75.56%	27.096	0.2725
(>= 5.131..)	79.41%	70.15%	74.81%	26.603	0.2935
(>= 5.1749)	79.41%	71.64%	75.56%	28.003	0.2874
(>= 5.187..)	77.94%	71.64%	74.81%	27.485	0.3079
(>= 5.237..)	76.47%	71.64%	74.07%	26.966	0.3284
(>= 5.280..)	75.00%	71.64%	73.33%	26.447	0.3490
(>= 5.281..)	73.53%	71.64%	72.59%	25.929	0.3695
(>= 5.299..)	73.53%	73.13%	73.33%	27.369	0.3619
(>= 5.322..)	72.06%	73.13%	72.59%	26.822	0.3821
(>= 5.3556)	72.06%	74.63%	73.33%	28.400	0.3744
(>= 5.393..)	70.59%	74.63%	72.59%	27.820	0.3941
(>= 5.423..)	69.12%	74.63%	71.85%	27.240	0.4138
(>= 5.489..)	69.12%	76.12%	72.59%	28.943	0.4057
(>= 5.788..)	69.12%	77.61%	73.33%	30.873	0.3979
(>= 5.935..)	69.12%	79.10%	74.07%	33.078	0.3904
(>= 5.977..)	67.65%	79.10%	73.33%	32.374	0.4090
(>= 6.105..)	67.65%	80.60%	74.07%	34.864	0.4014
(>= 6.114..)	66.18%	80.60%	73.33%	34.106	0.4197
(>= 6.170..)	64.71%	80.60%	72.59%	33.348	0.4379
(>= 6.179..)	64.71%	82.09%	73.33%	36.127	0.4299
(>= 6.788..)	64.71%	83.58%	74.07%	39.412	0.4223
(>= 6.825..)	63.24%	83.58%	73.33%	38.516	0.4399
(>= 6.851..)	63.24%	85.07%	74.07%	42.368	0.4321

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 6.855..)	61.76%	85.07%	73.33%	41.382	0.4494
(>= 7.210..)	61.76%	86.57%	74.07%	45.980	0.4417
(>= 7.264..)	60.29%	86.57%	73.33%	44.886	0.4587
(>= 7.288..)	58.82%	86.57%	72.59%	43.791	0.4757
(>= 7.428..)	58.82%	88.06%	73.33%	49.265	0.4676
(>= 7.522..)	57.35%	88.06%	72.59%	48.033	0.4843
(>= 7.709..)	55.88%	88.06%	71.85%	46.801	0.5010
(>= 7.859..)	54.41%	88.06%	71.11%	45.570	0.5177
(>= 8.249..)	52.94%	88.06%	70.37%	44.338	0.5344
(>= 9.18278)	52.94%	89.55%	71.11%	50.672	0.5255
(>= 9.23907)	51.47%	89.55%	70.37%	49.265	0.5419
(>= 9.655..)	51.47%	91.04%	71.11%	57.475	0.5330
(>= 9.879..)	50.00%	91.04%	70.37%	55.833	0.5492
(>= 10.04..)	48.53%	91.04%	69.63%	54.191	0.5653
(>= 10.29..)	48.53%	92.54%	70.37%	65.029	0.5562
(>= 10.31..)	47.06%	92.54%	69.63%	63.059	0.5721
(>= 10.32..)	47.06%	94.03%	70.37%	78.823	0.5630
(>= 10.42..)	45.59%	94.03%	69.63%	76.360	0.5787
(>= 10.67..)	44.12%	94.03%	68.89%	73.897	0.5943
(>= 11.19..)	44.12%	95.52%	69.63%	98.529	0.5850
(>= 11.32..)	42.65%	95.52%	68.89%	95.245	0.6004
(>= 11.8104)	41.18%	95.52%	68.15%	91.961	0.6158
(>= 11.90..)	39.71%	95.52%	67.41%	88.676	0.6312
(>= 12.11..)	38.24%	95.52%	66.67%	85.392	0.6466
(>= 12.87..)	36.76%	95.52%	65.93%	82.108	0.6620
(>= 12.95..)	35.29%	95.52%	65.19%	78.823	0.6774
(>= 13.394)	33.82%	95.52%	64.44%	75.539	0.6928
(>= 14.40..)	32.35%	95.52%	63.70%	72.255	0.7082
(>= 15.02..)	32.35%	97.01%	64.44%	108.383	0.6973
(>= 16.05..)	30.88%	97.01%	63.70%	103.456	0.7124
(>= 16.68..)	29.41%	97.01%	62.96%	98.530	0.7276
(>= 16.88..)	29.41%	98.51%	63.70%	197.059	0.7166
(>= 17.16..)	27.94%	98.51%	62.96%	187.206	0.7315
(>= 17.54..)	27.94%	100.00%	63.70%		0.7206
(>= 18.19..)	26.47%	100.00%	62.96%		0.7353
(>= 18.23..)	25.00%	100.00%	62.22%		0.7500
(>= 18.61..)	23.53%	100.00%	61.48%		0.7647
(>= 18.97..)	22.06%	100.00%	60.74%		0.7794
(>= 20.39..)	20.59%	100.00%	60.00%		0.7941
(>= 21.95..)	19.12%	100.00%	59.26%		0.8088
(>= 26.41..)	17.65%	100.00%	58.52%		0.8235
(>= 27.31..)	16.18%	100.00%	57.78%		0.8382
(>= 27.43..)	14.71%	100.00%	57.04%		0.8529
(>= 28.23..)	13.24%	100.00%	56.30%		0.8676
(>= 35.73..)	11.76%	100.00%	55.56%		0.8824

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 37.42..)	10.29%	100.00%	54.81%		0.8971
(>= 38.84..)	8.82%	100.00%	54.07%		0.9118
(>= 49.33..)	7.35%	100.00%	53.33%		0.9265
(>= 96.1165)	5.88%	100.00%	52.59%		0.9412
(>= 192.7..)	4.41%	100.00%	51.85%		0.9559
(>= 263.6..)	2.94%	100.00%	51.11%		0.9706
(>= 449.7..)	1.47%	100.00%	50.37%		0.9853
(> 449.7..)	0.00%	100.00%	49.63%		10.000

Figura 495: Detalle de los puntos de corte de la variable diagnóstica en base a su sensibilidad y especificidad.

11.14.2 Ratio CD5+/CD8+(Medio+Fuerte)

Análisis de la curva ROC teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final de micosis fungoide (negativo y positivo) y la ratio CD5+/CD8+(MS) como variable diagnóstica.

Obs	ROC Area	Std. Err.	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]	
135	0.7353	0.0440	0.64899	0.82160

Figura 496: Análisis ROC de la prueba diagnóstica.

El AUC es 0,7 (IC95%: 0,6 a 0,8). El rendimiento diagnóstico es adecuado.

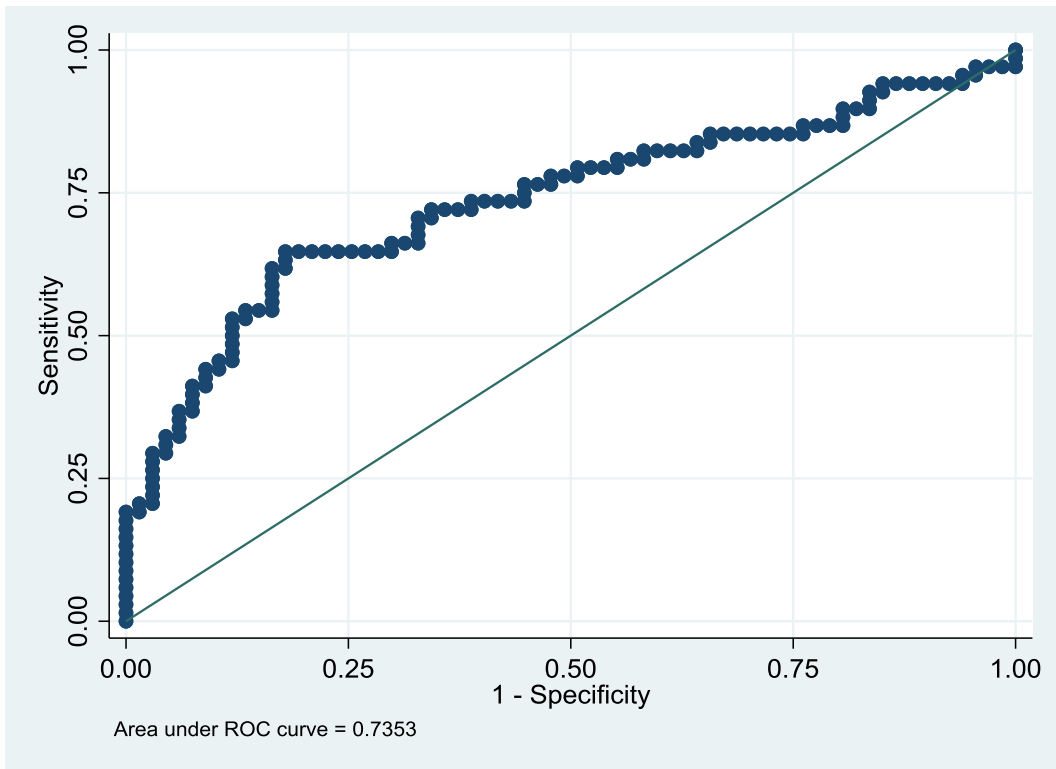


Figura 497: Análisis de la curva ROC de la prueba diagnóstica.

Análisis de los puntos de corte diagnósticos en base a la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-	
(>= 1.211..)	100.00%	0.00%	50.37%	10.000		
(>= 1.287..)	98.53%	0.00%	49.63%	0.9853		
(>= 1.713..)	97.06%	0.00%	48.89%	0.9706		
(>= 1.796..)	97.06%	1.49%	49.63%	0.9853	19.706	
(>= 1.816..)	97.06%	2.99%	50.37%	10.005	0.9853	
(>= 1.85301)	97.06%	4.48%	51.11%	10.161	0.6569	
(>= 1.999..)	95.59%	4.48%	50.37%	10.007	0.9853	
(>= 2.091..)	95.59%	5.97%	51.11%	10.166	0.7390	
(>= 2.094..)	94.12%	5.97%	50.37%	10.009	0.9853	
(>= 2.125..)	94.12%	7.46%	51.11%	10.171	0.7882	
(>= 2.172..)	94.12%	8.96%	51.85%	10.338	0.6569	
(>= 2.247..)	94.12%	10.45%	52.59%	10.510	0.5630	
(>= 2.24977)	94.12%	11.94%	53.33%	10.688	0.4926	
(>= 2.278..)	94.12%	13.43%	54.07%	10.872	0.4379	
(>= 2.302..)	94.12%	14.93%	54.81%	11.063	0.3941	
(>= 2.436..)	92.65%	14.93%	54.07%	10.890	0.4926	
(>= 2.446..)	92.65%	16.42%	54.81%	11.085	0.4479	
(>= 2.456..)	91.18%	16.42%	54.07%	10.909	0.5374	
(>= 2.494..)	89.71%	16.42%	53.33%	10.733	0.6270	
(>= 2.612..)	89.71%	17.91%	54.07%	10.928	0.5748	
(>= 2.629..)	89.71%	19.40%	54.81%	11.130	0.5305	
(>= 2.630..)	88.24%	19.40%	54.07%	10.948	0.6063	
(>= 2.64034)	86.76%	19.40%	53.33%	10.765	0.6821	
(>= 2.685..)	86.76%	20.90%	54.07%	10.968	0.6334	
(>= 2.694..)	86.76%	22.39%	54.81%	11.179	0.5912	
(>= 2.71294)	86.76%	23.88%	55.56%	11.398	0.5542	
(>= 2.73612)	85.29%	23.88%	54.81%	11.205	0.6158	
(>= 2.912..)	85.29%	25.37%	55.56%	11.429	0.5796	
(>= 3.095..)	85.29%	26.87%	56.30%	11.663	0.5474	
(>= 3.252..)	85.29%	28.36%	57.04%	11.906	0.5186	
(>= 3.282..)	85.29%	29.85%	57.78%	12.159	0.4926	
(>= 3.30698)	85.29%	31.34%	58.52%	12.423	0.4692	
(>= 3.482..)	85.29%	32.84%	59.26%	12.699	0.4479	
(>= 3.512..)	85.29%	34.33%	60.00%	12.988	0.4284	
(>= 3.559..)	83.82%	34.33%	59.26%	12.764	0.4712	
(>= 3.779..)	83.82%	35.82%	60.00%	13.061	0.4516	
(>= 3.78456)	82.35%	35.82%	59.26%	12.832	0.4926	
(>= 3.871..)	82.35%	37.31%	60.00%	13.137	0.4729	
(>= 4.104..)	82.35%	38.81%	60.74%	13.458	0.4548	
(>= 4.257..)	82.35%	40.30%	61.48%	13.794	0.4379	
(>= 4.275..)	82.35%	41.79%	62.22%	14.148	0.4223	

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-	
(>= 4.289..)	80.88%	41.79%	61.48%	13.895	0.4575	
(>= 4.290..)	80.88%	43.28%	62.22%	14.261	0.4417	
(>= 4.321..)	80.88%	44.78%	62.96%	14.646	0.4270	
(>= 4.334..)	79.41%	44.78%	62.22%	14.380	0.4598	
(>= 4.410..)	79.41%	46.27%	62.96%	14.779	0.4450	
(>= 4.502..)	79.41%	47.76%	63.70%	15.202	0.4311	
(>= 4.512..)	79.41%	49.25%	64.44%	15.649	0.4180	
(>= 4.637..)	77.94%	49.25%	63.70%	15.359	0.4479	
(>= 4.670..)	77.94%	50.75%	64.44%	15.824	0.4347	
(>= 4.7187)	77.94%	52.24%	65.19%	16.319	0.4223	
(>= 4.728..)	76.47%	52.24%	64.44%	16.011	0.4504	
(>= 4.85108)	76.47%	53.73%	65.19%	16.528	0.4379	
(>= 4.925..)	76.47%	55.22%	65.93%	17.078	0.4261	
(>= 4.96925)	75.00%	55.22%	65.19%	16.750	0.4527	
(>= 5.037..)	73.53%	55.22%	64.44%	16.422	0.4793	
(>= 5.077..)	73.53%	56.72%	65.19%	16.988	0.4667	
(>= 5.141..)	73.53%	58.21%	65.93%	17.595	0.4548	
(>= 5.143..)	73.53%	59.70%	66.67%	18.246	0.4434	
(>= 5.201..)	73.53%	61.19%	67.41%	18.948	0.4326	
(>= 5.225..)	72.06%	61.19%	66.67%	18.569	0.4566	
(>= 5.255..)	72.06%	62.69%	67.41%	19.312	0.4457	
(>= 5.318..)	72.06%	64.18%	68.15%	20.116	0.4354	
(>= 5.394..)	72.06%	65.67%	68.89%	20.991	0.4255	
(>= 5.740..)	70.59%	65.67%	68.15%	20.563	0.4479	
(>= 5.792..)	70.59%	67.16%	68.89%	21.497	0.4379	
(>= 5.832..)	69.12%	67.16%	68.15%	21.049	0.4598	
(>= 5.917..)	67.65%	67.16%	67.41%	20.602	0.4817	
(>= 6.157..)	66.18%	67.16%	66.67%	20.154	0.5036	
(>= 6.250..)	66.18%	68.66%	67.41%	21.113	0.4926	
(>= 6.26888)	66.18%	70.15%	68.15%	22.169	0.4822	
(>= 6.278..)	64.71%	70.15%	67.41%	21.676	0.5031	
(>= 6.368..)	64.71%	71.64%	68.15%	22.817	0.4926	
(>= 6.417..)	64.71%	73.13%	68.89%	24.085	0.4826	
(>= 6.474..)	64.71%	74.63%	69.63%	25.502	0.4729	
(>= 6.685..)	64.71%	76.12%	70.37%	27.096	0.4637	
(>= 6.851..)	64.71%	77.61%	71.11%	28.902	0.4548	
(>= 6.947..)	64.71%	79.10%	71.85%	30.966	0.4462	
(>= 6.955..)	64.71%	80.60%	72.59%	33.348	0.4379	
(>= 7.098..)	64.71%	82.09%	73.33%	36.127	0.4299	
(>= 7.105..)	63.24%	82.09%	72.59%	35.306	0.4479	
(>= 7.324..)	61.76%	82.09%	71.85%	34.485	0.4658	
(>= 7.334..)	61.76%	83.58%	72.59%	37.620	0.4575	
(>= 7.508..)	60.29%	83.58%	71.85%	36.725	0.4751	
(>= 7.526..)	58.82%	83.58%	71.11%	35.829	0.4926	
(>= 7.637..)	57.35%	83.58%	70.37%	34.933	0.5102	

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-	
(>= 7.839..)	55.88%	83.58%	69.63%	34.037	0.5278	
(>= 7.936..)	54.41%	83.58%	68.89%	33.142	0.5454	
(>= 8.004..)	54.41%	85.07%	69.63%	36.456	0.5359	
(>= 8.066..)	54.41%	86.57%	70.37%	40.507	0.5266	
(>= 8.073..)	52.94%	86.57%	69.63%	39.412	0.5436	
(>= 8.094..)	52.94%	88.06%	70.37%	44.338	0.5344	
(>= 9.048..)	51.47%	88.06%	69.63%	43.107	0.5511	
(>= 9.095..)	50.00%	88.06%	68.89%	41.875	0.5678	
(>= 9.344..)	48.53%	88.06%	68.15%	40.643	0.5845	
(>= 9.497..)	47.06%	88.06%	67.41%	39.412	0.6012	
(>= 9.535..)	45.59%	88.06%	66.67%	38.180	0.6179	
(>= 9.716..)	45.59%	89.55%	67.41%	43.634	0.6076	
(>= 9.917..)	44.12%	89.55%	66.67%	42.227	0.6240	
(>= 10.35..)	44.12%	91.04%	67.41%	49.265	0.6138	
(>= 10.39..)	42.65%	91.04%	66.67%	47.623	0.6299	
(>= 10.46..)	41.18%	91.04%	65.93%	45.980	0.6461	
(>= 10.72..)	41.18%	92.54%	66.67%	55.176	0.6357	
(>= 11.30..)	39.71%	92.54%	65.93%	53.206	0.6516	
(>= 11.50..)	38.24%	92.54%	65.19%	51.235	0.6675	
(>= 12.10..)	36.76%	92.54%	64.44%	49.265	0.6833	
(>= 13.33..)	36.76%	94.03%	65.19%	61.581	0.6725	
(>= 14.23..)	35.29%	94.03%	64.44%	59.118	0.6881	
(>= 14.59..)	33.82%	94.03%	63.70%	56.654	0.7038	
(>= 14.75..)	32.35%	94.03%	62.96%	54.191	0.7194	
(>= 15.01..)	32.35%	95.52%	63.70%	72.255	0.7082	
(>= 16.66..)	30.88%	95.52%	62.96%	68.971	0.7236	
(>= 16.9263)	29.41%	95.52%	62.22%	65.686	0.7390	
(>= 17.93..)	29.41%	97.01%	62.96%	98.530	0.7276	
(>= 19.44..)	27.94%	97.01%	62.22%	93.603	0.7428	
(>= 19.66..)	26.47%	97.01%	61.48%	88.677	0.7579	
(>= 19.95..)	25.00%	97.01%	60.74%	83.750	0.7731	
(>= 20.07..)	23.53%	97.01%	60.00%	78.824	0.7882	
(>= 20.90..)	22.06%	97.01%	59.26%	73.897	0.8034	
(>= 21.93..)	20.59%	97.01%	58.52%	68.971	0.8186	
(>= 23.89..)	20.59%	98.51%	59.26%	137.941	0.8061	
(>= 24.88..)	19.12%	98.51%	58.52%	128.088	0.8211	
(>= 28.40..)	19.12%	100.00%	59.26%		0.8088	
(>= 31.02..)	17.65%	100.00%	58.52%		0.8235	
(>= 31.24..)	16.18%	100.00%	57.78%		0.8382	
(>= 32.02..)	14.71%	100.00%	57.04%		0.8529	
(>= 37.59..)	13.24%	100.00%	56.30%		0.8676	
(>= 42.37..)	11.76%	100.00%	55.56%		0.8824	
(>= 44.28..)	10.29%	100.00%	54.81%		0.8971	
(>= 44.4144)	8.82%	100.00%	54.07%		0.9118	
(>= 46.43..)	7.35%	100.00%	53.33%		0.9265	

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-	
(>= 46.56..)	5.88%	100.00%	52.59%		0.9412	
(>= 57.39..)	4.41%	100.00%	51.85%		0.9559	
(>= 58.62..)	2.94%	100.00%	51.11%		0.9706	
(>= 222.5..)	1.47%	100.00%	50.37%		0.9853	
(> 222.5..)	0.00%	100.00%	49.63%		10.000	

Figura 498: Detalle de los puntos de corte de la variable diagn3stica en base a su sensibilidad y especificidad.

11.14.3 Ratio CD7+/CD8+(Medio+Fuerte)

Análisis de la curva ROC teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final de micosis fungoide (negativo y positivo) y la ratio CD7+/CD8+(MS) como variable diagnóstica.

Obs	ROC Area	Std. Err.	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]	
135	0.3580	0.0486	0.26273	0.45325

Figura 499: Análisis ROC de la prueba diagnóstica.

El AUC es 0,4 (IC95%: 0,3 a 0,5). El rendimiento diagnóstico no es adecuado.

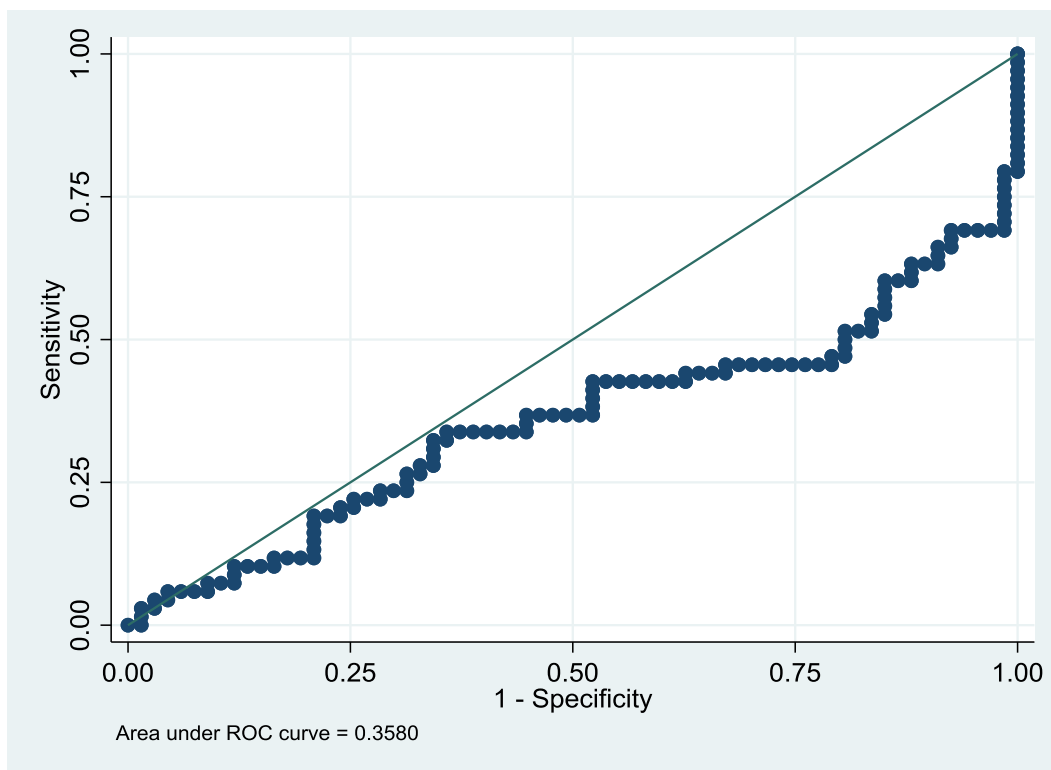


Figura 500: Análisis de la curva ROC de la prueba diagnóstica.

Análisis de los puntos de corte diagnósticos en base a la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= .1453..)	100.00%	0.00%	50.37%	10.000	
(>= .1647..)	98.53%	0.00%	49.63%	0.9853	
(>= .1657..)	97.06%	0.00%	48.89%	0.9706	
(>= .1935..)	95.59%	0.00%	48.15%	0.9559	
(>= .3125..)	94.12%	0.00%	47.41%	0.9412	
(>= .3791..)	92.65%	0.00%	46.67%	0.9265	
(>= .4190..)	91.18%	0.00%	45.93%	0.9118	
(>= .4246..)	89.71%	0.00%	45.19%	0.8971	
(>= .4496..)	88.24%	0.00%	44.44%	0.8824	
(>= .4608..)	86.76%	0.00%	43.70%	0.8676	
(>= .4619..)	85.29%	0.00%	42.96%	0.8529	
(>= .4699..)	83.82%	0.00%	42.22%	0.8382	
(>= .5312..)	82.35%	0.00%	41.48%	0.8235	
(>= .5323..)	80.88%	0.00%	40.74%	0.8088	
(>= .534015)	79.41%	0.00%	40.00%	0.7941	
(>= .5816..)	79.41%	1.49%	40.74%	0.8061	137.941
(>= .6540..)	77.94%	1.49%	40.00%	0.7912	147.794
(>= .6703..)	76.47%	1.49%	39.26%	0.7763	157.647
(>= .673062)	75.00%	1.49%	38.52%	0.7614	167.500
(>= .679346)	73.53%	1.49%	37.78%	0.7464	177.353
(>= .6913..)	72.06%	1.49%	37.04%	0.7315	187.206
(>= .7231..)	70.59%	1.49%	36.30%	0.7166	197.059
(>= .726804)	69.12%	1.49%	35.56%	0.7016	206.912
(>= .7542..)	69.12%	2.99%	36.30%	0.7124	103.456
(>= .7675..)	69.12%	4.48%	37.04%	0.7236	68.971
(>= .7993..)	69.12%	5.97%	37.78%	0.7351	51.728
(>= .7997..)	69.12%	7.46%	38.52%	0.7469	41.382
(>= .8382..)	67.65%	7.46%	37.78%	0.7310	43.353
(>= .8521..)	66.18%	7.46%	37.04%	0.7151	45.324
(>= .9164..)	66.18%	8.96%	37.78%	0.7269	37.770
(>= .9233..)	64.71%	8.96%	37.04%	0.7107	39.412
(>= .9259..)	63.24%	8.96%	36.30%	0.6946	41.054
(>= .9285..)	63.24%	10.45%	37.04%	0.7061	35.189
(>= .9360..)	63.24%	11.94%	37.78%	0.7181	30.790
(>= .9434..)	61.76%	11.94%	37.04%	0.7014	32.022
(>= .9525..)	60.29%	11.94%	36.30%	0.6847	33.254
(>= .9573..)	60.29%	13.43%	37.04%	0.6965	29.559
(>= .9586..)	60.29%	14.93%	37.78%	0.7087	26.603
(>= .9865..)	58.82%	14.93%	37.04%	0.6914	27.588
(>= .9906..)	57.35%	14.93%	36.30%	0.6741	28.574
(>= .995029)	55.88%	14.93%	35.56%	0.6569	29.559

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 1.036..)	54.41%	14.93%	34.81%	0.6396	30.544
(>= 1.041..)	54.41%	16.42%	35.56%	0.6510	27.767
(>= 1.049..)	52.94%	16.42%	34.81%	0.6334	28.663
(>= 1.097..)	51.47%	16.42%	34.07%	0.6158	29.559
(>= 1.130..)	51.47%	17.91%	34.81%	0.6270	27.096
(>= 1.134..)	51.47%	19.40%	35.56%	0.6386	25.011
(>= 1.178..)	50.00%	19.40%	34.81%	0.6204	25.769
(>= 1.185..)	48.53%	19.40%	34.07%	0.6021	26.527
(>= 1.233..)	47.06%	19.40%	33.33%	0.5839	27.285
(>= 1.266..)	47.06%	20.90%	34.07%	0.5949	25.336
(>= 1.311..)	45.59%	20.90%	33.33%	0.5763	26.040
(>= 1.321..)	45.59%	22.39%	34.07%	0.5874	24.304
(>= 1.373..)	45.59%	23.88%	34.81%	0.5989	22.785
(>= 1.437..)	45.59%	25.37%	35.56%	0.6109	21.445
(>= 1.444..)	45.59%	26.87%	36.30%	0.6233	20.253
(>= 1.494..)	45.59%	28.36%	37.04%	0.6363	19.187
(>= 1.513..)	45.59%	29.85%	37.78%	0.6499	18.228
(>= 1.521..)	45.59%	31.34%	38.52%	0.6640	17.360
(>= 1.524..)	45.59%	32.84%	39.26%	0.6788	16.571
(>= 1.536..)	44.12%	32.84%	38.52%	0.6569	17.019
(>= 1.543..)	44.12%	34.33%	39.26%	0.6718	16.279
(>= 1.572..)	44.12%	35.82%	40.00%	0.6874	15.600
(>= 1.615..)	44.12%	37.31%	40.74%	0.7038	14.976
(>= 1.622..)	42.65%	37.31%	40.00%	0.6803	15.371
(>= 1.638..)	42.65%	38.81%	40.74%	0.6969	14.779
(>= 1.643..)	42.65%	40.30%	41.48%	0.7143	14.232
(>= 1.659..)	42.65%	41.79%	42.22%	0.7327	13.724
(>= 1.670..)	42.65%	43.28%	42.96%	0.7519	13.251
(>= 1.67079)	42.65%	44.78%	43.70%	0.7723	12.809
(>= 1.685..)	42.65%	46.27%	44.44%	0.7937	12.396
(>= 1.696..)	42.65%	47.76%	45.19%	0.8164	12.008
(>= 1.719..)	41.18%	47.76%	44.44%	0.7882	12.316
(>= 1.725..)	39.71%	47.76%	43.70%	0.7601	12.624
(>= 1.742..)	38.24%	47.76%	42.96%	0.7319	12.932
(>= 1.759..)	36.76%	47.76%	42.22%	0.7038	13.240
(>= 1.775..)	36.76%	49.25%	42.96%	0.7245	12.839
(>= 1.777..)	36.76%	50.75%	43.70%	0.7464	12.461
(>= 1.817..)	36.76%	52.24%	44.44%	0.7698	12.105
(>= 1.843..)	36.76%	53.73%	45.19%	0.7946	11.769
(>= 1.856..)	36.76%	55.22%	45.93%	0.8211	11.451
(>= 1.860..)	35.29%	55.22%	45.19%	0.7882	11.717
(>= 1.862..)	33.82%	55.22%	44.44%	0.7554	11.983
(>= 1.910..)	33.82%	56.72%	45.19%	0.7814	11.668
(>= 1.915..)	33.82%	58.21%	45.93%	0.8093	11.369
(>= 1.932..)	33.82%	59.70%	46.67%	0.8393	11.085

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 2)	33.82%	61.19%	47.41%	0.8716	10.814
(>= 2.03795)	33.82%	62.69%	48.15%	0.9065	10.557
(>= 2.078..)	33.82%	64.18%	48.89%	0.9442	10.311
(>= 2.080..)	32.35%	64.18%	48.15%	0.9032	10.540
(>= 2.116..)	32.35%	65.67%	48.89%	0.9425	10.301
(>= 2.144..)	30.88%	65.67%	48.15%	0.8996	10.525
(>= 2.148..)	29.41%	65.67%	47.41%	0.8568	10.749
(>= 2.153..)	27.94%	65.67%	46.67%	0.8139	10.973
(>= 2.233..)	27.94%	67.16%	47.41%	0.8509	10.729
(>= 2.269..)	26.47%	67.16%	46.67%	0.8061	10.948
(>= 2.277..)	26.47%	68.66%	47.41%	0.8445	10.710
(>= 2.284..)	25.00%	68.66%	46.67%	0.7976	10.924
(>= 2.345..)	23.53%	68.66%	45.93%	0.7507	11.138
(>= 2.408..)	23.53%	70.15%	46.67%	0.7882	10.901
(>= 2.429..)	23.53%	71.64%	47.41%	0.8297	10.674
(>= 2.45943)	22.06%	71.64%	46.67%	0.7779	10.879
(>= 2.474..)	22.06%	73.13%	47.41%	0.8211	10.657
(>= 2.480..)	22.06%	74.63%	48.15%	0.8694	10.444
(>= 2.485..)	20.59%	74.63%	47.41%	0.8114	10.641
(>= 2.534..)	20.59%	76.12%	48.15%	0.8621	10.433
(>= 2.757..)	19.12%	76.12%	47.41%	0.8006	10.626
(>= 2.887..)	19.12%	77.61%	48.15%	0.8539	10.421
(>= 2.91184)	19.12%	79.10%	48.89%	0.9149	10.225
(>= 2.944..)	17.65%	79.10%	48.15%	0.8445	10.411
(>= 2.949..)	16.18%	79.10%	47.41%	0.7742	10.597
(>= 3.160..)	14.71%	79.10%	46.67%	0.7038	10.782
(>= 3.164..)	13.24%	79.10%	45.93%	0.6334	10.968
(>= 3.226..)	11.76%	79.10%	45.19%	0.5630	11.154
(>= 3.293..)	11.76%	80.60%	45.93%	0.6063	10.948
(>= 3.683..)	11.76%	82.09%	46.67%	0.6569	10.749
(>= 3.859..)	11.76%	83.58%	47.41%	0.7166	10.557
(>= 3.871..)	10.29%	83.58%	46.67%	0.6270	10.733
(>= 4.212..)	10.29%	85.07%	47.41%	0.6897	10.544
(>= 4.356..)	10.29%	86.57%	48.15%	0.7663	10.363
(>= 4.466..)	10.29%	88.06%	48.89%	0.8621	10.187
(>= 4.507..)	8.82%	88.06%	48.15%	0.7390	10.354
(>= 4.577..)	7.35%	88.06%	47.41%	0.6158	10.521
(>= 4.757..)	7.35%	89.55%	48.15%	0.7038	10.346
(>= 4.764..)	7.35%	91.04%	48.89%	0.8211	10.176
(>= 4.865..)	5.88%	91.04%	48.15%	0.6569	10.338
(>= 4.932..)	5.88%	92.54%	48.89%	0.7882	10.171
(>= 4.992..)	5.88%	94.03%	49.63%	0.9853	10.009
(>= 5.073..)	5.88%	95.52%	50.37%	13.137	0.9853
(>= 5.252..)	4.41%	95.52%	49.63%	0.9853	10.007
(>= 5.973..)	4.41%	97.01%	50.37%	14.779	0.9853

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 6.777..)	2.94%	97.01%	49.63%	0.9853	10.005
(>= 7.266..)	2.94%	98.51%	50.37%	19.706	0.9853
(>= 8.198..)	1.47%	98.51%	49.63%	0.9853	10.002
(>= 8.974..)	0.00%	98.51%	48.89%	0.0000	10.152
(> 8.974..)	0.00%	100.00%	49.63%		10.000

Figura 501: Detalle de los puntos de corte de la variable diagnóstica en base a su sensibilidad y especificidad.

11.15 Selección de punto de corte diagnóstico para el anti-TOX (2+Nuclei)

Los nucleí asociados a la prueba diagnóstica final que han resultado ser estadísticamente significativos en la prueba bivalente ha sido 2+ Nucleí.

11.15.1 2+Nucleí

Análisis de la curva ROC teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final de micosis fungoide (negativo y positivo) y el 2+ Nucleí como variable diagnóstica.

Obs	ROC Area	Std. Err.	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]	
135	0.6026	0.0496	0.50541	0.69982

Figura 502: Análisis ROC de la prueba diagnóstica.

El AUC es 0,6 (IC95%: 0,5 a 0,7). El rendimiento diagnóstico es adecuado.

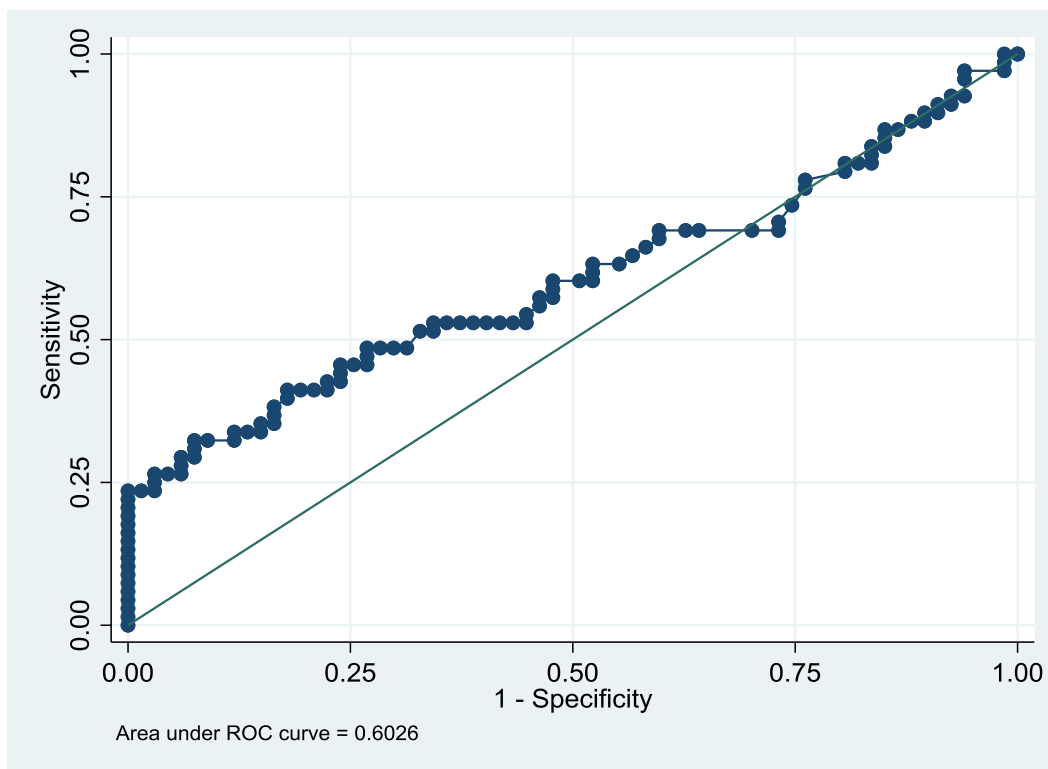


Figura 503: Análisis de la curva ROC de la prueba diagnóstica.

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(≥ 4)	100.00%	0.00%	50.37%	10.000	
(≥ 9)	100.00%	1.49%	51.11%	10.152	0.0000
(≥ 13)	98.53%	1.49%	50.37%	10.002	0.9853
(≥ 15)	97.06%	1.49%	49.63%	0.9853	19.706
(≥ 16)	97.06%	5.97%	51.85%	10.322	0.4926
(≥ 22)	95.59%	5.97%	51.11%	10.166	0.7390
(≥ 23)	92.65%	5.97%	49.63%	0.9853	12.316
(≥ 24)	92.65%	7.46%	50.37%	10.012	0.9853
(≥ 25)	91.18%	7.46%	49.63%	0.9853	11.824
(≥ 26)	91.18%	8.96%	50.37%	10.014	0.9853
(≥ 29)	89.71%	8.96%	49.63%	0.9853	11.495
(≥ 32)	89.71%	10.45%	50.37%	10.017	0.9853

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 34)	88.24%	10.45%	49.63%	0.9853	11.261
(>= 35)	88.24%	11.94%	50.37%	10.020	0.9853
(>= 38)	86.76%	13.43%	50.37%	10.023	0.9853
(>= 40)	86.76%	14.93%	51.11%	10.199	0.8868
(>= 41)	85.29%	14.93%	50.37%	10.026	0.9853
(>= 43)	83.82%	14.93%	49.63%	0.9853	10.838
(>= 45)	83.82%	16.42%	50.37%	10.029	0.9853
(>= 48)	82.35%	16.42%	49.63%	0.9853	10.749
(>= 49)	80.88%	16.42%	48.89%	0.9677	11.644
(>= 50)	80.88%	17.91%	49.63%	0.9853	10.674
(>= 53)	80.88%	19.40%	50.37%	10.035	0.9853
(>= 55)	79.41%	19.40%	49.63%	0.9853	10.611
(>= 56)	77.94%	23.88%	51.11%	10.239	0.9237
(>= 59)	76.47%	23.88%	50.37%	10.046	0.9853
(>= 60)	73.53%	25.37%	49.63%	0.9853	10.433
(>= 61)	70.59%	26.87%	48.89%	0.9652	10.948
(>= 64)	69.12%	26.87%	48.15%	0.9451	11.495
(>= 69)	69.12%	29.85%	49.63%	0.9853	10.346
(>= 72)	69.12%	35.82%	52.59%	10.769	0.8621
(>= 76)	69.12%	37.31%	53.33%	11.026	0.8276
(>= 80)	69.12%	40.30%	54.81%	11.577	0.7663
(>= 83)	67.65%	40.30%	54.07%	11.331	0.8028
(>= 86)	66.18%	41.79%	54.07%	11.369	0.8093
(>= 87)	64.71%	43.28%	54.07%	11.409	0.8154
(>= 88)	63.24%	44.78%	54.07%	11.451	0.8211
(>= 89)	63.24%	47.76%	55.56%	12.105	0.7698
(>= 91)	61.76%	47.76%	54.81%	11.824	0.8006
(>= 93)	60.29%	47.76%	54.07%	11.542	0.8313
(>= 95)	60.29%	49.25%	54.81%	11.881	0.8061
(>= 98)	60.29%	52.24%	56.30%	12.624	0.7601
(>= 100)	58.82%	52.24%	55.56%	12.316	0.7882
(>= 101)	57.35%	52.24%	54.81%	12.008	0.8164
(>= 103)	57.35%	53.73%	55.56%	12.396	0.7937
(>= 111)	55.88%	53.73%	54.81%	12.078	0.8211
(>= 112)	54.41%	55.22%	54.81%	12.152	0.8255
(>= 115)	52.94%	55.22%	54.07%	11.824	0.8521
(>= 116)	52.94%	56.72%	54.81%	12.231	0.8297
(>= 121)	52.94%	58.21%	55.56%	12.668	0.8084
(>= 123)	52.94%	59.70%	56.30%	13.137	0.7882
(>= 132)	52.94%	61.19%	57.04%	13.643	0.7690
(>= 139)	52.94%	62.69%	57.78%	14.188	0.7507
(>= 142)	52.94%	64.18%	58.52%	14.779	0.7332
(>= 143)	52.94%	65.67%	59.26%	15.422	0.7166
(>= 145)	51.47%	65.67%	58.52%	14.994	0.7390
(>= 147)	51.47%	67.16%	59.26%	15.675	0.7225

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 154)	48.53%	68.66%	58.52%	15.483	0.7497
(>= 156)	48.53%	70.15%	59.26%	16.257	0.7337
(>= 158)	48.53%	71.64%	60.00%	17.113	0.7184
(>= 160)	48.53%	73.13%	60.74%	18.064	0.7038
(>= 163)	47.06%	73.13%	60.00%	17.516	0.7239
(>= 166)	45.59%	73.13%	59.26%	16.969	0.7440
(>= 170)	45.59%	74.63%	60.00%	17.967	0.7291
(>= 177)	45.59%	76.12%	60.74%	19.090	0.7148
(>= 183)	44.12%	76.12%	60.00%	18.474	0.7341
(>= 186)	42.65%	76.12%	59.26%	17.858	0.7535
(>= 188)	42.65%	77.61%	60.00%	19.049	0.7390
(>= 195)	41.18%	77.61%	59.26%	18.392	0.7579
(>= 201)	41.18%	79.10%	60.00%	19.706	0.7436
(>= 207)	41.18%	80.60%	60.74%	21.222	0.7298
(>= 210)	41.18%	82.09%	61.48%	22.990	0.7166
(>= 219)	39.71%	82.09%	60.74%	22.169	0.7345
(>= 222)	38.24%	83.58%	60.74%	23.289	0.7390
(>= 223)	36.76%	83.58%	60.00%	22.393	0.7566
(>= 236)	35.29%	83.58%	59.26%	21.497	0.7742
(>= 257)	35.29%	85.07%	60.00%	23.647	0.7606
(>= 259)	33.82%	85.07%	59.26%	22.662	0.7779
(>= 260)	33.82%	86.57%	60.00%	25.180	0.7645
(>= 269)	33.82%	88.06%	60.74%	28.327	0.7515
(>= 280)	32.35%	88.06%	60.00%	27.096	0.7682
(>= 295)	32.35%	91.04%	61.48%	36.127	0.7430
(>= 301)	32.35%	92.54%	62.22%	43.353	0.7310
(>= 330)	30.88%	92.54%	61.48%	41.382	0.7469
(>= 335)	29.41%	92.54%	60.74%	39.412	0.7628
(>= 340)	29.41%	94.03%	61.48%	49.265	0.7507
(>= 352)	27.94%	94.03%	60.74%	46.801	0.7663
(>= 364)	26.47%	94.03%	60.00%	44.338	0.7820
(>= 365)	26.47%	95.52%	60.74%	59.118	0.7698
(>= 381)	26.47%	97.01%	61.48%	88.677	0.7579
(>= 383)	25.00%	97.01%	60.74%	83.750	0.7731
(>= 450)	23.53%	97.01%	60.00%	78.824	0.7882
(>= 520)	23.53%	98.51%	60.74%	157.647	0.7763
(>= 531)	23.53%	100.00%	61.48%		0.7647
(>= 557)	22.06%	100.00%	60.74%		0.7794
(>= 561)	20.59%	100.00%	60.00%		0.7941
(>= 608)	19.12%	100.00%	59.26%		0.8088
(>= 759)	17.65%	100.00%	58.52%		0.8235
(>= 790)	16.18%	100.00%	57.78%		0.8382
(>= 961)	14.71%	100.00%	57.04%		0.8529
(>= 1125)	13.24%	100.00%	56.30%		0.8676
(>= 1157)	11.76%	100.00%	55.56%		0.8824

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(>= 1163)	10.29%	100.00%	54.81%		0.8971
(>= 1226)	8.82%	100.00%	54.07%		0.9118
(>= 1406)	7.35%	100.00%	53.33%		0.9265
(>= 1562)	5.88%	100.00%	52.59%		0.9412
(>= 1622)	4.41%	100.00%	51.85%		0.9559
(>= 1652)	2.94%	100.00%	51.11%		0.9706
(>= 1910)	1.47%	100.00%	50.37%		0.9853
(> 1910)	0.00%	100.00%	49.63%		10.000

Figura 504: Detalle de los puntos de corte de la variable diagnóstica en base a su sensibilidad y especificidad.

11.16 Regresión logística con las variables cuyo resultado bivalente fue estadísticamente significativo y fiel representante de la tinción inmunohistoquímica tras el análisis algorítmico. (Medio + Fuerte y anti-Tox 2+ nucleí)

11.16.1 Variables de criterios inmunohistoquímicos CD's (Medio + Fuerte) sobre el diagnóstico final

Se evalúa con una regresión logística binaria cómo influyen las variables inmunohistoquímicas CD2+(medio+fuerte), CD3+(medio+fuerte), CD4+(medio+fuerte), CD5+(medio+fuerte) sobre el diagnóstico final.

Logistic regression	Number of obs	=	135
	LR chi2(4)	=	86.77
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -50.18703	Pseudo R2	=	0.4636

DxFinal_TODO	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
CD2MS	-3.32e-06	1.56e-06	-2.13	0.034	-6.38e-06 -2.58e-07
CD3MS	4.43e-06	1.23e-06	3.59	0.000	2.01e-06 6.85e-06
CD4MS	-1.09e-06	1.12e-06	-0.97	0.331	-3.29e-06 1.11e-06
CD5MS	1.92e-06	1.07e-06	1.78	0.075	-1.91e-07 4.02e-06
_cons	-2.731635	.5734383	-4.76	0.000	-3.855554 -1.607717

Figura 505: Prueba de regresión logística para valorar la influencia de criterios inmunohistoquímicos sobre el diagnóstico final.

Logistic regression	Number of obs	=	135
	LR chi2(4)	=	86.77
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -50.18703	Pseudo R2	=	0.4636

DxFinal_TODO	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
CD2MS	.9999967	1.56e-06	-2.13	0.034	.9999936 .9999997
CD3MS	1.000004	1.23e-06	3.59	0.000	1.000002 1.000007
CD4MS	.9999989	1.12e-06	-0.97	0.331	.9999967 1.000001
CD5MS	1.000002	1.07e-06	1.78	0.075	.9999998 1.000004
_cons	.0651127	.0373381	-4.76	0.000	.0211619 .2003445

Figura 506: Prueba de regresión logística para valorar la influencia de criterios inmunohistoquímicos sobre el diagnóstico final (odd ratios).

El modelo fue estadísticamente significativo ($p=0,000$). El ajuste de la R^2 fue del 46,36%. Los resultados revelaron:

- La odds de tener un diagnóstico final positivo a MF, fue de 1,00 (IC 95%: 1,00 a 1,00) en presencia de CD2+MS. Este resultado aunque fue estadísticamente significativo ($p=0,034$) no muestra efecto. La presencia de CD2+MS no aumenta ni disminuye las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo a MF.
- La odds de tener un diagnóstico final positivo a MF, fue de 1,00 (IC 95%: 1,00 a 1,00) en presencia de CD3+MS. Este resultado aunque fue estadísticamente significativo ($p=0,000$) no muestra efecto. La presencia de CD3+MS no aumenta ni disminuye las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo a MF.
- Para el resto de las variables no se encontró influencia en los resultados del diagnóstico final.

El modelo fue estadísticamente significativo ($p=0,000$). El ajuste de la R^2 fue del 46,37%. Los resultados revelaron:

- La odds de tener un diagnóstico final positivo a MF, fue de 1,00 (IC 95%: 1,00 a 1,00) en presencia de CD2+MS. Este resultado aunque fue estadísticamente significativo ($p=0,040$) no muestra efecto. La presencia de CD2+MS no aumenta ni disminuye las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo a MF.
- La odds de tener un diagnóstico final positivo a MF, fue de 1,00 (IC 95%: 1,00 a 1,00) en presencia de CD3+MS. Este resultado aunque fue estadísticamente significativo ($p=0,000$) no muestra efecto. La presencia de CD3+MS no aumenta ni disminuye las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo a MF.
- Para el resto de las variables no se encontró influencia en los resultados del diagnóstico final.

El modelo fue estadísticamente significativo ($p=0,000$). El ajuste de la R^2 fue del 27,81%. Los resultados revelaron:

- La odds de tener un diagnóstico final positivo a MF, fue de 1,42 (IC 95%: 1,13 a 1,74) en presencia de CD3+/CD8+(MS). Este resultado fue estadísticamente significativo ($p=0,001$). La presencia de CD3+/CD8+(MS) aumenta las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo a MF.
- La odds de tener un diagnóstico final positivo a MF, fue de 0,69 (IC 95%: 0,49 a 0,95) en presencia de CD7+/CD8+(MS). Este resultado fue estadísticamente significativo ($p=0,023$). La presencia de CD7+/CD8+(MS) disminuye las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo a MF.
- Para el resto de las variables no se encontró influencia en los resultados del diagnóstico final.

11.16.4 Variables de criterios inmunohistoquímicos ratios (Medio + Fuerte) y anti-Tox (2+ Nuclei) sobre el diagnóstico final

Se evalúa con una regresión logística binaria cómo influyen las variables inmunohistoquímicas expresadas en ratios: CD3+/CD8+(MS), CD5+/CD8+(MS), CD7+/CD8+(MS) y anti-Tox (2+ nuclei) sobre el diagnóstico final.

Logistic regression		Number of obs	=	135		
		LR chi2(4)	=	60.94		
		Prob > chi2	=	0.0000		
Log likelihood = -63.098819		Pseudo R2	=	0.3257		
DxFinal_TODO	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
CD3CD8MS	.341596	.1053062	3.24	0.001	.1351995	.5479924
CD5CD8MS	-.0585378	.0660548	-0.89	0.376	-.1880029	.0709272
CD7CD8MS	-.3016827	.1618704	-1.86	0.062	-.6189428	.0155775
BK	.0027905	.0012463	2.24	0.025	.0003478	.0052332
_cons	-1.865106	.5435544	-3.43	0.001	-2.930453	-.7997586

Figura 511: Prueba de regresión logística para valorar la influencia de criterios inmunohistoquímicos (ratios) y anti-TOX sobre el diagnóstico final.

12 DISCUSIÓN

12.1 Tiempo medio diagnóstico

El diagnóstico de MF (MF en parches y placas tempranas) ha sido un desafío diagnóstico importante en dermatología. Su similitud con otras DI (dermatitis atópica, liquen plano, psoriasis, dermatitis seborreica, de contacto alérgica...) tanto a nivel clínico como histopatológico supone una dificultad diagnóstica significativa y por tanto un retraso considerable entre la sospecha clínica y la biopsia confirmatoria. En nuestro estudio, de las muestras con diagnóstico definitivo de MF, un 32,35% fueron diagnosticadas de DI en la primera biopsia, y un 67,65% restante de MF. Es decir que, con los métodos diagnósticos actuales, no somos capaces de diagnosticar en una primera instancia hasta un 32,35% de los casos, lo cual supone un retraso en el diagnóstico, tratamiento y la necesidad de re-biopsiar al paciente.

En el año 2015, Anne G. SKOV y Robert Gniadecki (129), presentan datos detallados sobre los tiempos de retraso diagnóstico en pacientes con esta enfermedad. Los resultados muestran que el tiempo promedio desde el inicio de la enfermedad hasta la primera biopsia fue muy corto, aproximadamente 0.08 años (alrededor de 1 mes).

Sin embargo, el tiempo medio desde el inicio de la enfermedad hasta obtener un diagnóstico histopatológico definitivo de MF (biopsia concluyente) fue sustancialmente más largo, con un promedio de 2.27 años (alrededor de 27 meses).

Hoy en día los tiempos medios diagnósticos se han logrado reducir considerablemente, aunque varían en función de los hallazgos histológicos de la primera biopsia. Esto se pone de manifiesto en nuestro estudio cuando observamos que el tiempo medio entre la primera y la segunda biopsia es de 2,3 meses (DE=9,6 meses) independientemente del resultado diagnóstico final. Sin embargo, cuando se desglosan los datos en función del resultado definitivo el tiempo medio entre la primera y la segunda biopsia para un diagnóstico definitivo negativo es de 4,2 meses (DE=13,4 meses) mientras que el tiempo medio entre la primera y la segunda biopsia para un diagnóstico definitivo de MF es de 0,5 meses (DE=1,5 meses).

Estos datos invitan a pensar, que aquellos pacientes con biopsias en las que el infiltrado inflamatorio resulta al menos sospechoso, se re-biopsian con mayor rapidez que aquellos en los que a pesar de la sospecha clínica de MF, el infiltrado resulta ser histológicamente más anodino.

Lo mismo ocurre con los tiempos entre la segunda y tercera biopsia en las que el tiempo medio es de 1,9 meses (DE=10,0 meses), independientemente del diagnóstico

definitivo. Ahora bien, si se desglosan los datos atendiendo al diagnóstico definitivo del paciente es de 2,9 meses (DE=12,5 meses) para aquellos con un resultado definitivo negativo y de 1,0 meses (DE=6,7 meses) para aquellos con un resultado final de MF.

Esto es un claro reflejo de la dificultad que entraña el diagnóstico histopatológico de la MF en estadios tempranos, ya que por lo general un diagnóstico definitivo concluyente requiere más de una biopsia, haciéndose uso del término “sospechoso” para animar al dermatólogo a la realización de una segunda o tercera biopsia.

12.2 Criterios histopatológicos

Existen ciertos criterios histopatológicos que durante mucho tiempo han ido cobrando importancia, llegando incluso a formar parte de complejos algoritmos para el diagnóstico de la MF. En referencia a esto, destaca el trabajo de Gustavo Moreira Amorim y col. en el año 2020 (145), que se centraron en depurar algunos de los criterios histopatológicos, clínicos e inmunohistoquímicos anteriormente descritos con la idea de validar un nuevo algoritmo diagnóstico. De los sesenta y siete pacientes que se incluyeron en el estudio, las características histopatológicas más frecuentes fueron infiltrado linfoide perivascular superficial (71.6%), epidermotropismo (68.7%), atipia linfocítica (63.8%), hiperqueratosis (62.7%) y acantosis (62.7%).

Lorenzo Cerroni, en su libro “Skin Lymphoma” (quinta edición)(146), especifica también una serie de criterios histopatológicos deseables para el diagnóstico de MF; colecciones intraepidérmicas de linfocitos, epidermotropismo basilar, linfocitos intraepidérmicos más grandes que los linfocitos en la dermis, epidermotropismo desproporcionado, linfocitos intraepidérmicos con halo nuclear, expansión dérmica fibrosa, infiltrado liquenoide en banda o parcheado.

Nuestro estudio, corrobora no solo los datos publicados en la literatura sobre la frecuencia de aparición de criterios histopatológicos en la MF, sino que también ayuda a describir aquellos que aparecen con mayor asiduidad en las DI.

Entre los criterios histológicos que muestran diferencias estadísticamente significativas destacan la alteración vacuolar de la basal que, aunque la mayor parte de las muestras no presentaron esta característica histológica (71,9%), se observó que cuando estaba presente, lo hacía con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico final positivo de MF (36.8%) que en aquellos con un diagnóstico final de DI (19.4%) con una significancia de $p=0,035$. La V de Cramer (0,19) nos indicaba una fuerza de asociación débil.

Parecido a la anterior se encuentra la expansión fibrosa dérmica que, aunque la mayor parte de las muestras no presentaron dicha característica histológica (92,6%), cuando estaba presente lo hacía con mayor frecuencia en aquellas muestras con diagnóstico final de MF (13,2 %), que en aquellas en las que el diagnóstico final era de DI (1,5 %). Dichas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,017$) con una V de Cramer (0,22) que nos indica una fuerza de asociación moderada.

El infiltrado liquenoide en banda desde hace ya algún tiempo ha sido considerado como un criterio histológico de gran peso para el diagnóstico de MF(147–150). En algunos estudios como el de Joan Guitart y col.(109) publicado en el año 2001, se trata de establecer un sistema de clasificación para estandarizar el diagnóstico de MF, puntuando cada uno de los criterios histológicos que él clasifica como criterios mayores y menores. Entre los criterios mayores destaca el infiltrado liquenoide en banda con un score que va desde el 0 al 2.

En nuestro estudio, la presencia de un infiltrado liquenoide en banda o intersticial era mayor (38,2%) y (75%) en aquellos pacientes con un diagnóstico final de MF que en aquellos con un diagnóstico final de DI (10.4%) y (56,7%) respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,000$) y ($p=0,030$) entre ambos grupos, con una fuerza de asociación moderada (V de Cramer de 0,32 y 0,19 respectivamente).

El epidermotropismo basal definido como la presencia de linfocitos alineados con la capa basal epidérmica ha sido considerado como criterio esencial para el diagnóstico de MF por muchos autores como Nickoloff B (151), King-Ismael y Ackerman (152) desde tiempos inmemorables. De hecho, en nuestro estudio, solo un 10,45% de las muestras con diagnóstico final negativo (DI) presentó epidermotropismo basal y hasta un 66.18% de las muestras con un diagnóstico final positivo (MF). Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) entre la presencia o no del epidermotropismo basal y los grupos de diagnóstico final positivo y diagnóstico final negativo. La V de Cramer (0,57) nos indica una fuerza de asociación fuerte.

Las colecciones intraepidérmicas de linfocitos (originalmente mal llamado microabsceso de Pautrier) supone una de las características histopatológicas distintivas de la enfermedad, sin embargo solo aparece en una minoría de pacientes con MF tempranas, llegando incluso a desaparecer en estadios más avanzados.

Cribier BJ y col. (153), señalan que estos microabscesos, no fueron originalmente descritos por Pautrier, a quien se les atribuye dicho nombre. Fue Jean Ferdinand Darier quien los describió por primera vez varias décadas antes. El propio Pautrier reconoció que deberían haberse denominado "nidios de Darier" asegurando que dicha descripción no hacía referencia a un criterio histológico específico de la MF, y que no eran realmente microabscesos sino colecciones de linfocitos intraepidérmicos.

En nuestro estudio, la mayor parte de la muestra no presentó colecciones intraepidérmicas en la lesión (91,85%), pero cuando estaba presente, esta era ligeramente superior en el grupo de pacientes con diagnóstico final de MF (14.71%), que en el grupo control (1.5 %). Dichas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,009$). La V de Cramer (0,24) nos indica una fuerza de asociación débil.

Otras de las características histológicas que demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con diagnóstico definitivo de MF y el grupo control (DI) fueron la atipia linfocitaria, la presencia del halo perilinfocítico y la presencia de eosinófilos.

La atipia linfocitaria definida como una morfología cerebriforme del linfocito y un ligero aumento en su tamaño con respecto a aquellos existentes en dermis superficial. La presencia de estos es muy baja y su interpretación subjetiva lo que hace que en muchos de los algoritmos propuestos sea un criterio adicional (secundario). En nuestro estudio, la mayor parte de la muestra no presentó atipia linfocitaria/linfocitos cerebriformes (80,74%), sin embargo, cuando presente la diferencia entre ambos grupos (MF y control) era estadísticamente significativa con una $p=0,000$ (36,8% y 1,5% respectivamente).

En 1995, Smoller y col. (132) hicieron una revisión de los parámetros histológicos más relevantes para el diagnóstico de la MF en un total de 111 pacientes. Se concluyó tras un análisis multivariante y una regresión logística que la presencia del halo linfocitario era uno de los criterios histológicos más robustos para la distinción entre pacientes con MF y aquellos que no la presentaban. Dicho criterio histológico ha ido perdiendo cierto interés a lo largo de los años ya que no se considera específico de la MF, apareciendo también en otras DI como el liquen escleroso.

Tanto en las muestras con diagnóstico negativo (DI) como en aquellas con diagnóstico definitivo positivo (MF), la mayoría no presentaban halo linfocitario en la lesión (97,01% y 63,24%, respectivamente). Cuando presente, si existían diferencias significativas entre ambos grupos con una $p=0,000$ (2.98% en el grupo control y

36.76% en el grupo MF). La V de Cramer fue de 0,42 indicando una fuerza de asociación moderada.

Por último, cabe destacar la eosinofilia, asociada a procesos dermatológico inflamatorio/alérgicos como son la dermatitis alérgica de contacto, dermatitis atópica, urticaria, dermatitis por picadura de insectos, eccema entre otros, y que en nuestro estudio se observó un aumento estadísticamente significativo ($p=0,009$) en las muestras del grupo control (52,24%) con respecto al grupo de pacientes con diagnóstico definitivo de MF (29,41%).

El resto de las características histopatológicas (alteración de la capa córnea, variaciones en el grosor epidérmico, espongirosis, infiltrados perivascuales superficiales, profundos o hipodérmicos, epidermotropismo desproporcionado, extravasación hemática, incontinencia pigmentaria, foliculotropismo o la presencia de células gigantes multinucleadas), no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Los cambios producidos en la capa córnea (paraqueratosis) o en el grosor epidérmico (acantosis/hiperplasia psoriasiforme), son muy variables. Plaza y col.(154) observaron un incremento considerable en el grosor epidérmico desde estadios clínicos de parche hasta estadios de placa. Sin embargo, Anza y col. (155) o Fatima Saira y col.(156) demostraron una relación inversa estadísticamente significativa ($p=0.012$), entre el grosor epidérmico y la evolución de la MF. Hubo un declive progresivo en el grosor epidérmico a medida que avanzaba la enfermedad, desde un 92% de los casos en etapas de parche hasta un 82% en etapas de placa y un 33% en la etapa tumoral. Además, se observó una hiperplasia psoriasiforme en estadios de parche y placa, pero estuvo ausente en aquellos estadios más avanzados (tumoraes).

El epidermotropismo desproporcionado es otra de las características histológicas típicas de la MF pero en estadios avanzados, por ello no demasiado relevante en nuestro estudio, en el que principalmente se incluyeron pacientes en estadios clínicos iniciales,

La espongirosis, infiltrados superficiales, profundos y/o hipodérmicos son hallazgos muy inespecíficos y pueden presentarse tanto en multitud de DI (dermatitis de contacto alérgica, dermatitis numular, eczema dishidrótico, reacción ide, eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa, dermatitis seborreica, liquen estriado...), así como en procesos tumorales como la MF. En nuestro estudio, al tratarse de características histológicas ambiguas y ser un número reducido de pacientes no

encontramos diferencias significativas entre el grupo control (DI) y el grupo de pacientes con la enfermedad (MF).

La extravasación hemática, incontinencia pigmentaria, foliculotropismo o la presencia de células gigantes multinucleadas son hallazgos histológicos también muy variables, y en este caso suelen aparecer en función de la variante (subtipo) de MF diagnosticada. Así, por ejemplo, se describe la variante adenexotrópica de la MF, en la que existe un destacado compromiso de las estructuras anexiales, en particular, los folículos pilosos y las glándulas ecrinas. Aquellos pacientes con lesiones localizadas en cabeza y cuello muestran infiltrados densos que se extienden hacia el tejido subcutáneo con un número variable de linfocitos pilotrópicos. Los eosinófilos son comunes en estas lesiones. Sin embargo, las lesiones ubicadas en el tronco y las extremidades se caracterizan por infiltrados menos densos y más superficiales con dilataciones quísticas frecuentes de los folículos pilosos.

En cualquier lesión de la MF que involucre a los folículos pilosos, se puede observar una reacción granulomatosa prominente con frecuentes células gigantes multinucleadas, a veces incluso reemplazando por completo el folículo. Además existe una variante propia denominada MF granulomatosa descrita por primera vez por Ackerman y Flaxman en 1970 (157) en la que el infiltrado de tipo granulomatoso generalmente afecta a toda la dermis.

La incontinencia pigmentaria se describe con más frecuencia en la variante "Poikilodermatosa" de la MF, caracterizada clínicamente por máculas y parches atróficos de color rojo-marrón con una prominente telangiectasia. La histología además revela una epidermis atrófica con ocasionales queratinocitos necróticos y pérdida importante de crestas epidérmicas. Acompaña una dermatitis de interfase con epidermotropismo evidente.

Por último, queda mencionar la extravasación hemática, más marcada en la MF purpúrica. Ésta, considerada como una variante rara, simula en muchas ocasiones la dermatosis purpúrica pigmentada tanto clínicamente como histológicamente (158).

En nuestro estudio, no se distingue entre las variantes de MF y por ello dichas características histológicas pierden peso a la hora de ser evaluadas o de buscar asociaciones estadísticamente significativas con el diagnóstico final.

12.3 Concentración de marcadores inmunohistoquímicos de forma individual.

La MF se caracteriza por un infiltrado de linfocitos T de memoria α/β ($\beta F1+$, $TCR\gamma-$, $TCR\delta-$, $CD3+$, $CD4+$, $CD5+$, $CD8-$, $CD45Ro+$, $TIA-1-$). En un menor porcentaje de

casos se observa un fenotipo T citotóxico (β F1+, TCR γ -, TCR δ -, CD3+, CD4-, CD5+, CD8+, TIA-1+) o un fenotipo de células T γ/δ (β F1-, TCR γ +, TCR δ +, CD3+, CD4-, CD5+, CD8+, TIA-1+). Estos no presentan diferencias clínicas y/o pronósticas.

En estadios más avanzados de MF, se puede observar una pérdida (parcial) de antígenos pan-T (CD2, CD3, CD5) y/o expresión de CD4/CD8 con respecto a la cantidad de linfocitos totales. La pérdida de marcadores pan-T ha sido objeto de numerosos estudios y según algunos autores, suponen un elemento útil para el diagnóstico de la MF y de los linfomas de células T en general (111,159,160).

Entre los trabajos más recientes destaca el de Janine Wechsler y col.(161) cuyo objetivo fue estudiar la expresión de los antígenos pan-T y la de PD-1 en una gran cohorte de pacientes con MF y trastornos linfoproliferativos de células T cutáneas primarios positivos para CD30 (TLCPCD30+). Su idea era demostrar las pérdidas de antígenos y que esto sirviese como herramienta diagnóstica.

Se revisaron de forma retrospectiva 160 muestras consecutivas de 153 pacientes en un período de 3 años, incluyendo 104 con MF y 49 con TLCPCD30+. Como controles, se incluyeron 19 DI. Se realizó una evaluación semicuantitativa de la expresión de CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8.

CD7 fue el antígeno más frecuentemente perdido tanto en MF (45%) como en TLCPCD30+ (86%), mientras que no se observó una pérdida significativa de antígenos de células T en los casos de DI. La pérdida de CD7 fue menos frecuente en la MF folículo-trófica ($p < 0.001$). La expresión de PD-1 varió en la MF sin diferencias con las DI. Las pérdidas de múltiples antígenos pan-T se observaron principalmente en TLCPCD30+, siendo CD2 el marcador más preservado (90%).

Se concluyó que PD-1 no era capaz de discriminar entre MF y DI, que CD7 se pierde con frecuencia en los infiltrados de MF, al igual que otros antígenos pan-T en TLCPCD30+, lo que puede utilizarse como marcadores de rutina para el diagnóstico. De esta forma, los autores recomendaban el uso de CD7 además de CD3, CD4 y CD8 como un panel inmunohistoquímico útil en la evaluación de la MF.

En la actualidad, y pesar de las recomendaciones vigentes, solo existen marcadores inmunohistoquímicos negativos en los que se evalúa su pérdida de una forma semicuantitativa poco objetiva y mínimamente reproducibles.

En el presente estudio se han determinado las concentraciones de cada uno de los marcadores estudiados (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8) de una forma cuantitativa, objetiva y reproducible a través de los sistemas de escaneado digital y análisis de las

muestras en pacientes con diagnóstico inicial de MF, aquellos con diagnóstico inicial de DI que posteriormente fueron MF y aquellos con diagnóstico final de DI.

Tras la selección de las 5 áreas en cada una de las biopsias, el algoritmo usado para el conteo de la positividad de los CD's es el denominado "Positive Pixel Count".

Este algoritmo es capaz de analizar y cuantificar (en píxeles) la cantidad de una tinción específica presente en una imagen. De esta manera obtenemos en vez del número total de linfocitos teñidos por el anticuerpo en cuestión, el número total de píxeles teñidos en cada una de las muestras, obteniendo un valor absoluto que variará en función de la positividad para ese marcador en concreto (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8). Los límites de intensidad establecen tres rangos que permiten clasificar y sumar los valores de los píxeles. Cuanto mayor sea el valor de intensidad, más brillante es el píxel. Los resultados tras el análisis se subdividen en 4 categorías según la intensidad de tinción: negativa (azul), débil (amarillo), media (naranja) y fuerte (rojo).

El algoritmo no fue capaz de discriminar entre la celularidad epitelial escamosa y la celularidad linfocitaria no teñida. Ambos, tras la lectura algorítmica fueron interpretados como negativos (no teñidos) y por lo tanto marcados con el color azul (negativo). Por esta razón, no pudimos establecer porcentajes sobre la celularidad linfocitaria total (píxeles positivos/píxeles totales) ya que el número total de píxeles interpretado en el denominador no hacía referencia a la celularidad linfocitaria no teñida, sino a la suma de píxeles de la celularidad escamosa + celularidad linfocitaria no teñida.

Con el fin de reflejar de la forma más fiel posible la cantidad de linfocitos teñidos en cada una de las muestras con los diferentes anticuerpos, tras el análisis algorítmico se sumaron las positividades "Medio (naranja) y Fuerte (rojo)". El marcaje amarillo (débil), no se tuvo en cuenta ya que no se correlacionaba demasiado bien con el linfocito débilmente teñido, sino que confundía esa débil tinción con una tinción de fondo artefactual de la propia muestra. La suma de ambos (rojo y naranja), nos daría un valor absoluto en píxeles proporcional a la cantidad de tinción en la muestra.

Tras haber revisado la literatura no se ha encontrado información objetiva y reproducible sobre la cantidad de tinción correspondiente a celularidad linfocitaria (expresado en nuestro caso en píxeles) de cada una de las muestras y con cada uno de los marcadores inmunohistoquímicos seleccionados.

Así pues, la concentración media de los diferentes CD's fue la siguiente:

Técnica inmunohistoquímica (IHQ)	Concentración media de píxeles (medio + fuerte) en los 5 campos seleccionados en todos los casos (MF y DI)	Desviación estándar (DE)
CD2 (medio + fuerte)	508688,6 píxeles	422328,3 píxeles
CD3 (medio + fuerte)	1013259 píxeles	974420,5 píxeles
CD4 (medio + fuerte)	463925,1 píxeles	477959,8 píxeles
CD5 (medio + fuerte)	1007265 píxeles	973132,7 píxeles
CD7 (medio + fuerte)	280655,1 píxeles	241077,5 píxeles
CD8 (medio + fuerte)	354821,3 píxeles	388894,8 píxeles

Tabla. Concentraciones medias de píxeles (medio y fuerte) para cada uno de los marcadores inmunohistoquímicos.

En la siguiente tabla se puede observar las diferencias en las concentraciones medias para cada uno de los marcadores inmunohistoquímicos en función del diagnóstico final (positivo para MF / grupo control negativo-DI)

IHQ	Píxeles (medio + fuerte) en pacientes negativos. Grupo control (DI)	DE	Píxeles (medio + fuerte) en pacientes con MF	DE
CD2	381968,3	DE=356425,1	633545,4	DE=446877,8
CD3	446199,9	DE=271546,6	1571980	DE=1089940
CD4	312728,6	DE=240609,3	612898	DE=595380,4
CD5	489711,2	DE=247784,6	1517207	DE=1140925
CD7	238235,7	DE=151753,4	322450,6	DE=299965
CD8	259938,3	DE=177583,5	448309	DE=503527,4

Gracias al uso de este algoritmo capaz de cuantificar la tinción (en función del número de píxeles) de cada uno de los anticuerpos específicos, entendemos la MF como un linfoma caracterizado por un aumento del infiltrado (en números absolutos) de

linfocitos T-colaboradores epidermotrópicos de tipo CD2, CD3, CD4 y CD5, CD7 y CD8.

Tras un análisis bivalente, las diferencias en la concentración de medias fueron estadísticamente significativas en los grupos de pacientes con diagnóstico final negativo (control/DI) y aquellos con diagnóstico final de MF para los marcadores inmunohistoquímicos CD2, CD3, CD4 y CD5 con unas ($p=0,001$), ($p=0,000$), ($p=0,000$), ($p=0,000$) respectivamente. El resto no mostró diferencias significativas ($p > 0,05$)

12.4 Concentración de las diferentes ratios

Ya en el año 2003, Nicolas Ortonne y col.(162) demostró la importancia de la valoración del ratio CD3-CD8 para el diagnóstico de la MF. Se compararon retrospectivamente las características inmunofenotípicas de 30 casos de MF y 28 DI. Se escogió el CD3 como marcador exclusivo de linfocitos en vez del CD4 (anteriormente usado), para evitar la tinción de celularidad histiocitoide. La proporción CD3-CD8 se determinó por separado en la epidermis y la dermis mediante dos métodos, uno cuantitativo y otro semicuantitativo. Las tasas de concordancia entre los dos métodos fueron más altas en los infiltrados epidérmicos que en los dérmicos. La proporción media CD3-CD8 fue significativamente más alta en pacientes con diagnóstico de MF que en los casos control, concluyendo, aunque no de forma absolutamente específica, que una ratio elevada CD3-CD8 (>75%) apoyaba el diagnóstico de MF.

En nuestro estudio se han determinado de forma cuantitativa, objetiva y reproducible las concentraciones medias para cada una de las siguientes ratios atendiendo como anteriormente, a la combinación de píxeles (Medio + Fuerte), que refleja de forma fehaciente la tinción inmunohistoquímica real/original: CD2-CD8, CD3-CD8, CD4-CD8, CD5-CD8 y CD7-CD8. Tras ello, se realizará el test no paramétrico de U de Mann Whitney para así poder determinar la existencia de diferencias significativas entre los grupos en función del diagnóstico final. Se resumen en la siguiente tabla:

Ratios	Concentración	DE	Concentración	DE
--------	---------------	----	---------------	----

	media (píxeles). Pacientes negativos/DI		media (píxeles). Pacientes Positivos/MF	
CD2-CD8 (medio+fuerte)	3.9	4.0	7.6	17.8
CD3-CD8 (medio+fuerte)	4.8	3.2	26.1	65.5
CD4-CD8 (medio+fuerte)	2.9	1.9	4.5	7.1
CD5-CD8 (medio+fuerte)	5.6	4.3	17.6	29.0
CD7-CD8 (medio+fuerte)	2.3	1.6	1.8	1.7

En nuestro estudio a diferencia de los trabajos publicados con anterioridad se analiza la relación de todos los marcadores (CD2, CD3, CD4, CD5 y CD7) con respecto al CD8, ya que este último (salvo en casos específicos como la MF con inmunofenotipo T citotóxico), suele estar disminuido.

Al igual que dicta la literatura, en nuestro caso se observa un incremento de todas las ratios en pacientes con MF con respecto al grupo control/DI, salvo para la ratio CD7-CD8 en la que se encuentra invertida. Este último hallazgo podría explicarse por la capacidad de fluctuación del CD7, considerado por algunos autores (145) como el primer anticuerpo en disminuir su concentración (incluso en estadios precoces de MF) y por tanto considerado como uno de los más específicos para el diagnóstico.

Para valorar las diferencias de medias de las ratios CD2-CD8, CD3-CD8, CD4-CD8, CD5-CD8, CD7-CD8 y el diagnóstico final se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney observándose diferencias significativas entre ambos grupos exclusivamente para las ratios CD3-CD8, CD5-CD8 y CD7-CD8 con ($p=0,000$), ($p=0,000$) y ($p=0,004$) respectivamente. El resto no mostró diferencias significativas ($p > 0,05$)

En aquellos marcadores (CD's) o ratios que habían demostrado diferencias significativas entre los grupos control/DI y positivo/MF, se realizó un análisis de la curva de ROC para la obtención de unos puntos de corte que en un futuro ayudasen a discriminar aquellos pacientes sospechosos de MF del grupo control (DI). Esto se

realiza teniendo en cuenta como variable de referencia el diagnóstico final (negativo/DI y positivo/MF) y el marcador inmunohistoquímico o ratio correspondiente como variable diagnóstica.

La elección del punto de corte en el caso de los CD's y ratios, ha de ser personalizada pudiendo variar dicho punto de corte en función de la sensibilidad y especificidad que nos interese. Desde nuestro punto de vista, al tratarse de un linfoma T cutáneo con alta capacidad de progresión, y un pronóstico en detrimento en caso de no ser detectado en estadios precoces, la elección de un punto de corte con una sensibilidad muy alta (sacrificando en cierto modo la especificidad), nos ayuda a minimizar el número de falsos negativos evitando así dejar pacientes no diagnosticados en el olvido.

El elevado número de falso positivos que se deriva de esta elección de punto de corte podrá depurarse optando por la realización de un marcador relativamente novedoso como es el anticuerpo anti-TOX, escogiendo en éste, un punto de corte que sea altamente específico.

12.5 Concentración de anticuerpo anti-TOX

El factor TOX es considerado una proteína que desempeña un papel crítico en el desarrollo de células T, específicamente en la selección y maduración de timocitos en el timo. Esta proteína regula eventos moleculares durante la selección de timocitos, determinando qué células T se desarrollarán y cuáles serán eliminadas durante la maduración en el timo.

En este contexto, Yaohua Zhang y col(120) realizaron una investigación para caracterizar marcadores de identificación positiva para la MF mediante la comparación de lesiones de MF y DI, utilizando herramientas de detección genómica de alto rendimiento (microarrays de ADN complementario). Solo 19 genes de los estudiados mostraron una sobreexpresión en pacientes con diagnóstico de MF y no en pacientes con DI. Entre ellos se encontraba el TOX, regulador crítico del desarrollo de linfocitos T, expresándose especialmente en células CD4+. Se demostró una alta sensibilidad y especificidad en la identificación de pacientes con biopsias positivas para MF.

El uso de técnicas de detección genómica de alto rendimiento y la evaluación manual de la expresión nuclear de TOX, supone un elevado coste con índices de reproducibilidad muy bajos. La tinción se analizó de forma semi-cuantitativamente estableciendo 3 categorías: negativa <10%, débilmente positiva 10-30% y fuertemente

positiva >30% del total de linfocitos infiltrantes. Este método de evaluación establece rangos de interpretación muy amplios siendo escasa de nuevo la reproducibilidad.

En nuestro estudio, para mejorar estos índices y abaratar el coste, tras la realización de la técnica inmunohistoquímica anti-TOX, se escanea la muestra en el escáner APERIO AT2 de LEICA BIOSYSTEMS para digitalizar automáticamente las diferentes laminillas. La interpretación inmunohistoquímica se evaluó para la positividad nuclear en cualquier intensidad, dividiendo esta última en 4 categorías: 0 núcleos (negativo/azul), +1 núcleos (débil/amarillo), +2 núcleos (moderado/naranja) y +3 núcleos (fuerte/rojo escarlata), cuantificando la presencia de actividad linfocítica.

De estas 4 categorías que se ofrecen tras el análisis algorítmico, la más real y fielmente representativa de la tinción nuclear con este anticuerpo era la que se marcaba como naranja (tinción moderada, 2+).

Al igual que ocurría con otros marcadores inmunohistoquímicos, la tinción negativa (marcaje azul), no debe de interpretarse como el total de linfocitos negativos ya que en éste, se encuentra incluido la celularidad epitelial escamosa.

A nuestro entender, las categorías +1 y +3, no reflejan la realidad de tinción y por tanto no deben usarse en la interpretación de la expresión del anticuerpo anti-TOX. Esto probablemente se deba a fenómenos artefactuales durante la digitalización de la muestra. A continuación se muestran dichos artefactos que nos apoyan la utilización exclusiva del contaje 2+ (moderado/naranja).

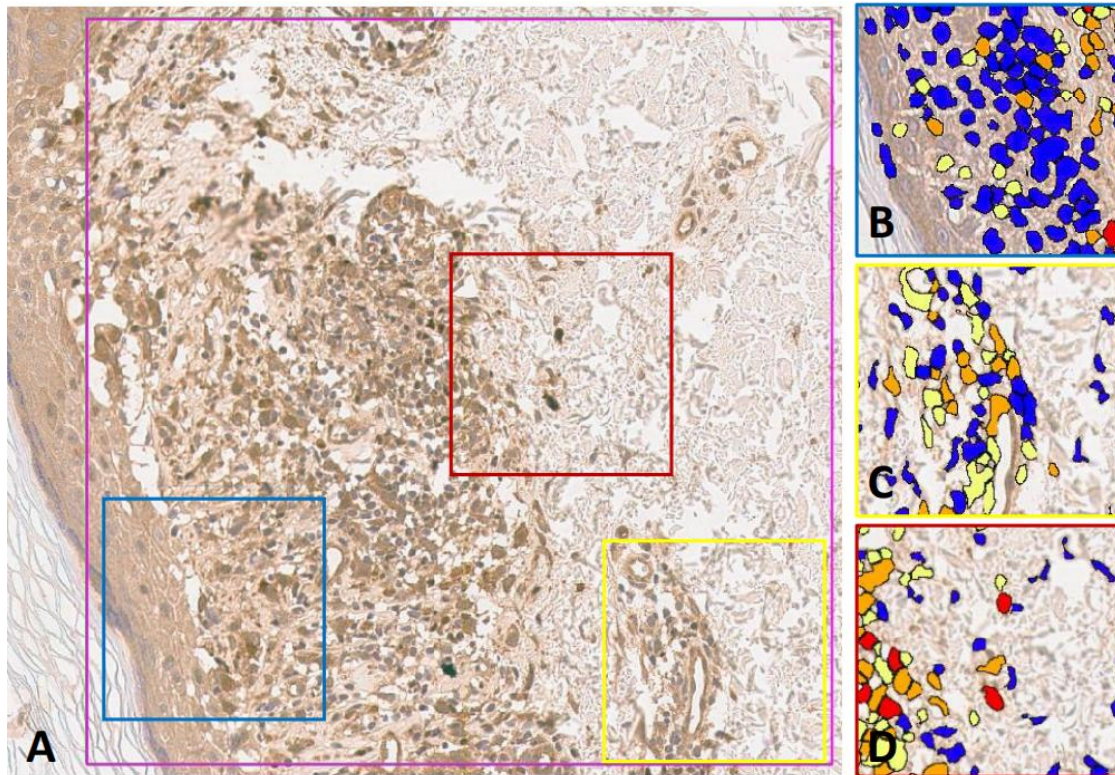


Figura. Hallazgos artefactuales inmunohistoquímicos. (A) Ejemplo de muestra de tejido con defectos comúnmente encontrados; (B) Núcleos de queratinocitos interpretados erróneamente como linfocitos negativos (0-azul); (C) Intensidad débil no representativa de núcleos amarillos (se observa una elevada tinción de fondo y marcaje erróneo de estructuras vasculares); (D) Intensidad fuerte no representativa de núcleos rojos (áreas sobre teñidas) restos de tejido, suciedad y/o núcleos borrosos erróneamente interpretados.

Dicho esto, la concentración promedio de núcleos (2+) en la muestra general fue de 245.3 (DE=361.5 células). La concentración promedio de núcleos (2+) en la muestra con un diagnóstico final negativo/DI fue de 132.1 (DE=107.7 núcleos). La concentración promedio de núcleos (2+) en la muestra con un diagnóstico final positivo/MF fue de 356.8 (DE=473.9 núcleos). Para evaluar la asociación entre la expresión del anticuerpo anti-TOX y el diagnóstico final, se establecieron las siguientes hipótesis:

H0: Existe igualdad de medias entre los dos grupos ($p > 0.05$).

H1: No hay igualdad de medias entre los dos grupos ($p < 0.05$).

Tras la realización del test no paramétrico U de Mann Whitney, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.040$) entre el número promedio de núcleos (2+) en el grupo con diagnóstico final positivo (grupo de MF) y el grupo con

diagnóstico final negativo (grupo de DI). Para el resto de las categorías (+1,+3) no se encontraron diferencias significativas.

La concentración media de núcleos (2+) en pacientes con un diagnóstico final de DI, fue considerablemente menor: 132.1 núcleos (DE=107.7 núcleos) en comparación con el grupo de pacientes con un diagnóstico final de MF: 356.8 núcleos (DE=473.9 núcleos).

Además, se llevó a cabo un análisis de la curva ROC considerando el diagnóstico final como la variable de referencia (negativo/DI y positivo/MF) y los núcleos (2+) como la variable diagnóstica con un AUC de 0.6 (IC95%: 0.5-0.7). Esto nos permite establecer un umbral específico que podría ayudar a distinguir aquellos casos en los que los métodos propuestos anteriormente caían en la incertidumbre. Para lograr esto, detallamos una serie de puntos de corte basados en una especificidad y sensibilidad concreta.

Desde nuestro punto de vista, sería útil considerar el uso de puntos de corte más específicos (>95%) para aquellas muestras cuyas características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas adicionales (CD's anteriormente descritos) sean compatibles o sugestivas para un diagnóstico de MF. Con esta elevada especificidad afianzaremos el diagnóstico de sospecha.

12.6 Regresión logística binaria

Para evaluar la influencia de las pruebas diagnósticas con resultado estadísticamente significativo para el diagnóstico final se realizaron pruebas de regresión logística binaria.

En primer lugar se evaluaron las variables inmunohistoquímicas CD2+(medio+fuerte), CD3+(medio+fuerte), CD4+(medio+fuerte), CD5+(medio+fuerte) de forma aislada y posteriormente en conjunto con el anticuerpo anti-TOX, sobre el diagnóstico final.

En general, el modelo fue estadísticamente significativo con un ajuste moderado (R^2 del 46,36%) cuando se analizó de forma individual (CD's), y (R^2 del 46,37%) junto al anticuerpo anti-TOX.

La odds de tener un diagnóstico final positivo a MF es de 1,00 (IC 95%: 1,00 a 1,00) en presencia del marcador CD2 (Medio+fuerte). Esto ocurría tanto en la prueba teniendo en cuenta solo los CD's así como cuando se incluía el anticuerpo-antiTOX.

Y aunque el resultado fuese estadísticamente significativo en ambos casos ($p=0,034$) y ($p=0,040$) respectivamente, no hay un efecto significativo. Es decir, la presencia de CD2 (Medio+fuerte) +/- anticuerpo anti-TOX no parece influir en las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo para MF.

De la misma manera, la odds de tener un diagnóstico final positivo a MF fue también de 1,00 (IC 95%: 1,00 a 1,00) en presencia de CD3 (Medio+fuerte) +/- el anticuerpo anti-TOX. Aunque el resultado fuese estadísticamente significativo ($p=0,000$) en ambas, nuevamente se observa que no hay un efecto significativo.

Para el resto de las variables CD4+(medio+fuerte) +/- anticuerpo anti-TOX, CD5+(medio+fuerte) +/- anticuerpo anti-TOX, no se encontraron influencias significativas en el diagnóstico final

La falta de influencia en el diagnóstico final puede deberse a varias razones:

- La correlación no causal. Aunque hay una asociación estadística, podría ser que la presencia de estos marcadores inmunohistoquímicos esté correlacionada con la MF, pero no sea la causa directa. Pudiendo haber otras variables no consideradas en el modelo que expliquen mejor la variabilidad en el diagnóstico final.
- Tamaño de la muestra: es posible que el tamaño de la muestra no sea lo suficientemente grande como para detectar efectos más sutiles. Un tamaño de muestra pequeño puede conducir a resultados significativos, pero no clínicamente relevantes.
- Variables confusoras no consideradas: puede haber otras variables que actúen como variables confusoras y no hayan sido incluidas en el modelo. Quizás la pérdida parcial antigénica de los bloques de parafina con mayor antigüedad, puede afectar a la técnica inmunohistoquímica en concreto y por tanto infraestimar la tinción.

La misma prueba se llevó a cabo para el estudio de la influencia de las variables inmunohistoquímicas expresadas en ratios: CD3+/CD8+(MS), CD5+/CD8+(MS) y CD7+/CD8+(MS) y en presencia del anticuerpo anti-TOX, sobre el diagnóstico final.

En este caso se observó un modelo estadísticamente significativo ($p=0,000$) con un ajuste de la R^2 del 27,81%.

La odds de tener un diagnóstico final positivo a MF, fue de 1,42 (IC 95%: 1,13 a 1,74) en presencia de un CD3+/CD8+ (MS) elevado y de 1,40 (IC 95%: 1,14 a 1,73) en

presencia del anticuerpo anti-TOX. Este resultado fue estadísticamente significativo ($p=0,001$) en ambos. La presencia de CD3+/CD8+(MS) elevado +/- anticuerpo antiTOX aumenta las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo a MF.

Curiosamente, se observó que la odds de tener un diagnóstico final positivo a MF, fue de 0,69 (IC 95%: 0,49 a 0,95) en presencia de CD7+/CD8+(MS) elevado. Este resultado fue estadísticamente significativo ($p=0,023$). Concluyéndose que la presencia de CD7+/CD8+(MS) elevada, disminuía las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo a MF. Esto se explica de nuevo por la capacidad de fluctuación del CD7, siendo el primer anticuerpo en disminuir su concentración (incluso en estadios precoces de MF), por ello cuando la ratio CD7+/CD8+ (MS) es elevada se considera un factor protector que va en contra del diagnóstico de MF.

13 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones que encontramos, al iniciar el estudio, fue recopilar suficientes bloques de parafina preservados, cuya capacidad antigénica no hubiese disminuido en exceso y que, a la hora de realizar las técnicas inmunohistoquímicas correspondientes, las tinciones fuesen interpretables sin exceso de artefactos.

La gran mayoría de las biopsias eran de tipo punch y por ende el material era escaso. Hubo ciertos bloques parafinados que se quedaron sin tejido viable tras los primeros cortes en el microtomo y por tanto no pudo realizarse la batería inmunohistoquímica completa. En estos casos, se excluyeron los bloques y por tanto al paciente del estudio.

Algunas de las variables histopatológicas estudiadas, (el grosor epidérmico, la espongirosis, expansión dérmica/fibrosis o la atipia linfocitaria) pueden resultar muy subjetivas inter-patólogo a la hora de valorarse. Por ello se ha realizado consenso entre dos patólogos expertos que han revisado cada una de las muestras.

A pesar de que a priori parecía una *n* pequeña, fue suficiente para demostrar diferencias significativas a lo largo del estudio entre los grupos de pacientes con diagnóstico de MF y grupo control/DI. No obstante, es probable que con una *n* mayor pudieran obtenerse más conclusiones significativas.

En cuanto al análisis de la imagen, el número de píxeles (Pixel Count), no se correlaciona con el número de células linfocitarias, sin embargo y a pesar de ello, se pueden establecer puntos de corte específicos, a partir de los cuales se podría considerar más probable el diagnóstico de MF, ya que el algoritmo que cargamos esta predeterminado en el programa y la interpretación digital (lectura de los campos seleccionados) siempre se va a realizar de la misma manera siguiendo unos patrones bien definidos.

El algoritmo no es capaz de discernir entre una celularidad epitelial escamosa y un linfocito no teñido por el anticuerpo correspondiente, ya que ambos los interpreta como negativos y los marca de azul. Como consecuencia, no podemos determinar el número total de linfocitos no teñidos. No pudimos establecer porcentajes totales, sin embargo, nos manejamos con valores absolutos, que a la hora de establecer los puntos de corte no supuso problemas.

En nuestro estudio, una vez digitalizada la imagen se seleccionan 5 áreas concretas de la biopsia en donde la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos es más

representativa. Esta selección se hace de forma manual, y en ocasiones el infiltrado es muy escaso, obteniéndose índices de expresión inmunohistoquímica bajos. La selección en estos casos puede resultar subjetiva inter-patólogo. Para aumentar la reproducibilidad y disminuir la subjetividad (al menos intraobservador) la selección de los diferentes campos ha sido realizada por un único patólogo.

Otra de las limitaciones del estudio fue determinar la dilución concreta para el anticuerpo anti-TOX, en las que, a pesar de las recomendaciones de la casa comercial, la calidad de tinción dependía en gran medida de la capacidad antigénica del tejido en cuestión. Para evitar la modificación del proceso de dilución en bloques de mayor antigüedad, se decidió descartar aquellos posteriores al año 2000.

Por último, la interpretación por parte del algoritmo ofrece diferentes resultados en cuanto a intensidades de expresión inmunohistoquímica (débil, medio y fuerte en el caso de los CD's) y (+1, +2 +3 nuclei, en el caso del anticuerpo anti-TOX). Los resultados estadísticos pueden modificarse en función del parámetro de intensidad que se use. En nuestro estudio, se propone la suma de los "medios" y "fuertes", entendiendo que de esta forma se refleja mejor la expresión real del marcador inmunohistoquímico en cuestión. En el caso del anti-TOX, nos hemos quedado con el +2 nuclei por razones similares.

14 CONCLUSIONES

- (1) Los tiempos medios diagnósticos varían en función de los hallazgos histológicos de la primera biopsia. La re-biopsia se realiza con mayor celeridad en aquellos casos en los que la primera biopsia es al menos sospechosa
- (2) Las características histopatológicas que muestran una asociación medio-fuerte (V de Cramer: $>0,4$) con el diagnóstico de MF y además presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a las DI son: el epidermotropismo basal, la atipia linfocitaria y el halo perilinfocitario.
- (3) Los marcadores inmunohistoquímicos CD2, CD3, CD4 y CD5 son útiles en el diagnóstico de MF en estadios tempranos, presentando diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control (pacientes con diagnóstico final de DI)
- (4) El incremento de las ratios CD3-CD8 y CD5-CD8, son útiles en el diagnóstico de MF en estadios tempranos, presentando diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control (pacientes con diagnóstico final de DI)
- (5) La ratio CD7-CD8 muestra una relación invertida, siendo más alta en pacientes con diagnóstico final de DI y muestra diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de pacientes con diagnóstico final de MF.
- (6) Niveles elevados de expresión del anticuerpo anti-TOX son útiles en el diagnóstico de MF en estadios tempranos, mostrando diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control.

-
- (7) La obtención de una ratio CD3+/CD8 elevada en presencia o no de una elevada expresión del anticuerpo anti-TOX, aumenta las probabilidades de obtener un diagnóstico final positivo para MF.
- (8) La obtención de una ratio CD7/CD8 elevada disminuye las probabilidades de obtener un diagnóstico positivo para MF.

15 BIBLIOGRAFÍA

1. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1085-102.
2. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood.* 1997;90(1):354-71.
3. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. O., Berti, E, et al. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720–1748.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105(10):3768-85.
5. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol.* 1999;10(12):1419-32.
6. Cerroni L. Primary or Primarily? *The American Journal of Dermatopathology.* 2000;22(4):366-8.
7. Miles Prince H, O'Keefe R, McCormack C, Ryan G, Turner H, Waring P, et al. Cutaneous lymphomas: which pathological classification? *Pathology.* 2002;34(1):36-45.
8. Willemze R, Meijer CJLM. Classification of cutaneous lymphomas: crosstalk between pathologist and clinician. *Current Diagnostic Pathology.* 1998;5(1):23-33.
9. Sander CA, Kind P, Kaudewitz P, Raffeld M, Jaffe ES. The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL): a new perspective for the classification of cutaneous lymphomas. *J Cutan Pathol.* 1997;24(6):329-41.
10. Slater D. Histopathological aspects of cutaneous lymphoma. *J R Soc Med.* 2001;94(7):337-40.
11. Willemze R, Meijer CJ. Classification of primary cutaneous B-cell lymphomas: EORTC classification or REAL classification? *Br J Dermatol.* 1999;141(2):350-2.
12. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood.* 2002;99(3):800-5.
13. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019-32.

-
14. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
 15. Grimm KE, O'Malley DP. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2019;38:6-10.
 16. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14.
 17. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):975-983.
 18. Kurz KS, Ott M, Kalmbach S, Steinlein S, Kalla C, Horn H, Ott G, Staiger AM. Large B-Cell Lymphomas in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Concepts. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 13;15(8):2285.
 19. Thol F. ALL is not the same in the era of genetics. *Blood*. 2021;138(11):915-6.
 20. Naresh KN, Medeiros LJ; WHO Fifth Edition Classification Project. Introduction to the Fifth Edition of the World Health Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Mod Pathol*. 2023 Dec;36(12):100330.
 21. Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T-cell lymphomas-An update 2021. *Hematol Oncol*. 2021;39 Suppl 1:46-51.
 22. Jones CL, Degasperi A, Grandi V, Amarante TD, Genomics England Research Consortium, Mitchell TJ, et al. Spectrum of mutational signatures in T-cell lymphoma reveals a key role for UV radiation in cutaneous T-cell lymphoma. *Sci Rep*. 2021;11(1):3962.
 23. 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. *Journal of Investigative Dermatology*. 1994;103(5):669-73.
 24. Vaidya T, Badri T. Mycosis Fungoides. Father Muller MC, Rajiv Gandhi Un of HS; University of Tunis El Manar. Last Update: July 31, 2023.
 25. Kuzel TM, Roenigk HH, Rosen ST. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: a review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *JCO*. 1991;9(7):1298-313.
 26. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(9):1027-41.
 27. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, 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(6):1713-22.

-
28. Lamprecht B, Kreher S, Möbs M, Sterry W, Dörken B, Janz M, et al. The tumour suppressor p53 is frequently nonfunctional in Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):240-6.
 29. Fraser-Andrews EA, McGregor JM, Crook T, Brookes L, Calonje E, Whittaker SJ. Sézary syndrome with a complex, frameshift p53 gene mutation in a Chernobyl survivor. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(8):683-5.
 30. Jones CL, Wain EM, Chu CC, Tosi I, Foster R, McKenzie RCT, et al. Downregulation of Fas gene expression in Sézary syndrome is associated with promoter hypermethylation. *J Invest Dermatol.* 2010;130(4):1116-25.
 31. Mao X, Chaplin T, Young BD. Integrated Genomic Analysis of Sézary Syndrome. *Genet Res Int.* 2011;2011:980150.
 32. Vermeer MH, van Doorn R, Dijkman R, Mao X, Whittaker S, van Voorst Vader PC, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sézary syndrome. *Cancer Res.* 2008;68(8):2689-98.
 33. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):95-106.
 34. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, Stranzenbach R, Stadler R, Ortiz-Romero PL, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer.* 2018;93:47-56.
 35. Whittaker SJ, Cerroni L, Willemze R, Siebert R. Sézary syndrome. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th Edition. Lyon: IARC press; 2017. 390-391 p.
 36. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdts S, Felcht M, et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):93-105.
 37. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL, LeBoit PE, Rothfleisch J, Kashani-Sabet M. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt 1):793-6.
 38. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143(7):854-9.
 39. Herling M, Khoury JD, Washington LT, Duvic M, Keating MJ, Jones D. A systematic approach to diagnosis of mature T-cell leukemias reveals heterogeneity among WHO categories. *Blood.* 2004;104(2):328-35.
 40. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health.* 1999;89(8):1240-4.

-
41. Kaufman AE, Patel K, Goyal K, O'Leary D, Rubin N, Pearson D, et al. Mycosis fungoides: developments in incidence, treatment and survival. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):2288-94.
 42. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):205.e1-16; quiz 221-2.
 43. Huang AH, Kwatra SG, Khanna R, Semenov YR, Okoye GA, Sweren RJ. Racial Disparities in the Clinical Presentation and Prognosis of Patients with Mycosis Fungoides. *J Natl Med Assoc.* 2019;111(6):633-9.
 44. Su C, Nguyen KA, Bai HX, Cao Y, Tao Y, Xiao R, et al. Racial disparity in mycosis fungoides: An analysis of 4495 cases from the US National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):497-502.
 45. Desai M, Liu S, Parker S. Clinical characteristics, prognostic factors, and survival of 393 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome in the southeastern United States: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):276-85.
 46. Wilson AGM, Cotter FE, Lowe DG, Stansfeld AG, Kirby JDT. Mycosis fungoides in childhood: An unusual presentation. *J Am Acad of Dermatol.* 1991;25(2):370-2.
 47. Koch SE, Zackheim HS, Williams ML, Fletcher V, LeBoit PE. Mycosis fungoides beginning in childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(4):563-70.
 48. Peters MS, Thibodeau SN, White JW, Winkelmann RK. Mycosis fungoides in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(6 Pt 1):1011-8.
 49. Wohl Y, Tur E. Environmental risk factors for mycosis fungoides. *Curr Probl Dermatol.* 2007;35:52-64.
 50. Teixeira F, Ortiz-Plata A, Cortes-Franco R, Domínguez-Soto L. Do environmental factors play any role in the pathogenesis of mycosis fungoides and Sézary syndrome? *Int J Dermatol.* 1994;33(11):770-2.
 51. 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.
 52. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ, et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(20):1560-7.
 53. Emadi SN, Shiri M, Shiri Z, Emadi SE, Mortazavi H, Nikoo A, et al. Mycosis fungoides two decades after exposure to sulphur mustard: a follow-up of 1100 victims. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(3):432-7.
 54. Fanok MH, Sun A, Fogli LK, Narendran V, Eckstein M, Kannan K, et al. Role of Dysregulated Cytokine Signaling and Bacterial Triggers in the Pathogenesis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(5):1116-25.

-
55. Willerslev-Olsen A, Krejsgaard T, Lindahl LM, Litvinov IV, Fredholm S, Petersen DL, et al. Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(10):1287-96.
 56. Vadivel CK, Gluud M, Torres-Rusillo S, Boding L, Willerslev-Olsen A, Buus TB, et al. JAK3 Is Expressed in the Nucleus of Malignant T Cells in Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL). *Cancers (Basel)*. 2021;13(2).
 57. Hodak E, Klein T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R, Gdalevich M, et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(3 Pt 1):393-402.
 58. Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, Nielsen PR, Blümel E, Rittig AH, et al. Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134(13):1072-83.
 59. Gluud M, Pallesen EMH, Buus TB, Gjerdrum LMR, Lindahl LM, Kamstrup MR, et al. Malignant T cells induce skin barrier defects through cytokine-mediated JAK/STAT signaling in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(2):180-93.
 60. Schlapbach C. TOXic T-cell cytokines wreak havoc in CTCL skin. *Blood*. 2023;141(2):127-8.
 61. García-Díaz N, Piris MA, Ortiz-Romero PL, Vaqué JP. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Integrative Review of the Pathophysiology, Molecular Drivers, and Targeted Therapy. *Cancers*. 2021;13(8):1931.
 62. Chang LW, Patrone CC, Yang W, Rabionet R, Gallardo F, Espinet B, et al. An Integrated Data Resource for Genomic Analysis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138(12):2681-3.
 63. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira 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(31):4730-9.
 64. 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):1309-13.
 65. Kikuchi A, Naka W, Harada T, Sakuraoka K, Harada R, Nishikawa T. Parapsoriasis en plaques: its potential for progression to malignant lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):419-22.
 66. Burg G, Dummer R, Haeffner A, Kempf W, Kadin M. From inflammation to neoplasia: mycosis fungoides evolves from reactive inflammatory conditions (lymphoid infiltrates) transforming into neoplastic plaques and tumors. *Arch Dermatol*. 2001;137(7):949-52.
 67. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1999;135(1):26-32.

-
68. Epstein EH, Levin DL, Croft JD, Lutzner MA. Mycosis fungoides. Survival, prognostic features, response to therapy, and autopsy findings. *Medicine (Baltimore)*. 1972;51(1):61-72.
 69. Geller S, Lebowitz E, Pulitzer MP, Horwitz SM, Moskowitz AJ, Dusza S, et al. Outcomes and prognostic factors in African American and black patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome: Retrospective analysis of 157 patients from a referral cancer center. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):430-9.
 70. Cen P, Duvic M, Cohen PR, Kurzrock R. Increased cancer antigen 27.29 (CA27.29) level in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):382-6.
 71. Abeni D, Frontani M, Sampogna F, Sera F, Bolli S, Corona R, et al. Circulating CD8+ lymphocytes, white blood cells, and survival in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):324-30.
 72. Ohmatsu H, Sugaya M, Miyagaki T, Suga H, Fujita H, Asano Y, et al. BAFF levels are increased in lesional skin and sera in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):359-67.
 73. Theinert SM, Pronest MM, Peris K, Sterry W, Walden P. Identification of the testis-specific protein 10 (TSGA10) as serologically defined tumour-associated antigen in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):639-41.
 74. Pulitzer M. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours. 5th ed. Vol. 12. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023.
 75. Bagot M. Folliculotropic mycosis fungoides is a heterogenous group. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):17-8.
 76. Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):543-57.
 77. Kamijo H, Sugaya M. Two distinct variants of mycosis fungoides (MF): Folliculotropic MF and erythrodermic MF. *J Dermatol*. 2019;46(12):1136-40.
 78. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(6):738-46.
 79. Blaizot R, Ouattara E, Fauconneau A, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A. Infectious events and associated risk factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2018;179(6):1322-8.
 80. Charli-Joseph Y, Kashani-Sabet M, McCalmont TH, Kornak J, Allen I, Ai WZ, et al. Association of a Proposed New Staging System for Folliculotropic Mycosis Fungoides With Prognostic Variables in a US Cohort. *JAMA Dermatol*. 2021;157(2):157-65.
 81. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, Barzilai A, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):347-55.

-
82. van Santen S, Roach REJ, van Doorn R, Horváth B, Bruijn MS, Sanders CJG, et al. Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. *JAMA Dermatol.* 2016;152(9):992-1000.
 83. Cioplea M, Caruntu C, Zurac S, Bastian A, Sticlaru L, Cioroianu A, et al. Dendritic cell distribution in mycosis fungoides vs. inflammatory dermatosis and other T-cell skin lymphoma. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4055-9.
 84. Błażewicz I, Sokołowska-Wojdyło M, Piekarska A, Sadowska-Klasa A, Kowalczyk A, Konczalska M, et al. Langerhans cell histiocytosis followed by folliculotropic mycosis fungoides. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(3):273-5.
 85. Thingujam B, Yu YT, Lee JYY, Medeiros LJ, Chang KC. Tumour-stage mycosis fungoides initially misdiagnosed as Langerhans cell histiocytosis. *Pathology.* 2020;52(5):593-6.
 86. Echols KF, Bressler L, Armeson K, Maize JC. Syringotropic Mycosis Fungoides: A Variant of Folliculotropic Mycosis Fungoides or a Distinct Entity? *Am J Dermatopathol.* 2019;41(11):807-9.
 87. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, Lucioni M, Wechsler J, Audring H, et al. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol.* 2008;144(12):1609-17.
 88. Li JY, Pulitzer MP, Myskowski PL, Dusza SW, Horwitz S, Moskowitz A, et al. A case-control study of clinicopathologic features, prognosis, and therapeutic responses in patients with granulomatous mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):366-74.
 89. Benton EC, Morris SL, Robson A, Whittaker SJ. An unusual case of granulomatous slack skin disease with necrobiosis. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(5):462-5.
 90. Sedghizadeh PP, Allen CM, Kalmar JR, Magro CM. Pagetoid reticulosis: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(3):318-23.
 91. Lichte V, Ghoreschi K, Metzler G, Möhrle M, Geyer A, Röcken M, et al. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(4):353-4.
 92. Torre-Castro J, Carrasco Santos L, Rodríguez-Pinilla SM, Requena L. Pagetoid reticulosis in a 13-year old female. A unique immunohistochemical profile. *J Cutan Pathol.* 2020;47(5):466-9.
 93. 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.
 94. Prasad A, Rabionet R, Espinet B, Zapata L, Puiggros A, Melero C, et al. Identification of Gene Mutations and Fusion Genes in Patients with Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol.* 2016;136(7):1490-9.
 95. Sekulic A, Liang WS, Tembe W, Izatt T, Kruglyak S, Kiefer JA, et al. Personalized treatment of Sézary syndrome by targeting a novel CTLA4:CD28 fusion. *Mol Genet Genomic Med.* 2015;3(2):130-6.

-
96. Pérez C, González-Rincón J, Onaindia A, Almaráz C, García-Díaz N, Pisonero H, et al. Mutated JAK kinases and deregulated STAT activity are potential therapeutic targets in cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica*. 2015;100(11):e450-453.
 97. Park J, Yang J, Wenzel AT, Ramachandran A, Lee WJ, Daniels JC, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). *Blood*. 2017;130(12):1430-40.
 98. Bastidas Torres AN, Cats D, Mei H, Szuhai K, Willemze R, Vermeer MH, et al. Genomic analysis reveals recurrent deletion of JAK-STAT signaling inhibitors HNRNPK and SOCS1 in mycosis fungoides. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018;57(12):653-64.
 99. Iżykowska K, Przybylski GK, Gand C, Braun FC, Grabarczyk P, Kuss AW, et al. Genetic rearrangements result in altered gene expression and novel fusion transcripts in Sézary syndrome. *Oncotarget*. 2017;8(24):39627-39.
 100. Shin J, Monti S, Aires DJ, Duvic M, Golub T, Jones DA, et al. Lesional gene expression profiling in cutaneous T-cell lymphoma reveals natural clusters associated with disease outcome. *Blood*. 2007;110(8):3015-27.
 101. Litvinov IV, Jones DA, Sasseville D, Kupper TS. Transcriptional profiles predict disease outcome in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2106-14.
 102. Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, Williamson DW, Scott LL, Elco CP, et al. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med*. 2015;7(308):308ra158.
 103. Massard C, Michiels S, Ferté C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov*. 2017;7(6):586-95.
 104. Gaydosik AM, Tabib T, Geskin LJ, Bayan CA, Conway JF, Lafyatis R, et al. Single-Cell Lymphocyte Heterogeneity in Advanced Cutaneous T-cell Lymphoma Skin Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(14):4443-54.
 105. Yumeen S, Mirza FN, Lewis JM, Carlson KR, King B, Cowper S, et al. CD8+ mycosis fungoides palmaris et plantaris with peripheral blood involvement. *JAAD Case Rep*. 2020;6(5):434-7.
 106. Bakels V, van Oostveen JW, Gordijn RL, Walboomers JM, Meijer CJ, Willemze R. Frequency and prognostic significance of clonal T-cell receptor beta-gene rearrangements in the peripheral blood of patients with mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1992;128(12):1602-7.
 107. Horna P, Wang SA, Wolniak KL, Psarra K, Almeida J, Illingworth AJ, et al. Flow cytometric evaluation of peripheral blood for suspected Sézary syndrome or mycosis fungoides: International guidelines for assay characteristics. *Cytometry B Clin Cytom*. 2021;100(2):142-55.
 108. Iyer A, Hennessey D, O'Keefe S, Patterson J, Wang W, Wong GKS, et al. Branched evolution and genomic intratumor heterogeneity in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood Advances*. 2020;4(11):2489-500.

-
109. Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsiegh YC, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol.* 2001;28(4):174-83.
 110. Stevens SR, Ke MS, Birol A, Terhune MH, Parry EJ, Ross C, et al. A simple clinical scoring system to improve the sensitivity and standardization of the diagnosis of mycosis fungoides type cutaneous T-cell lymphoma: logistic regression of clinical and laboratory data. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):513-22.
 111. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6):1053-63.
 112. Nuckols JD, Shea CR, Horenstein MG, Burchette JL, Prieto VG. Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Cutan Pathol.* 1999;26(4):169-75.
 113. Tirumalae R, Panjwani PK. Origin Use of CD4, CD8, and CD1a Immunostains in Distinguishing Mycosis Fungoides from its Inflammatory Mimics: A Pilot Study. *Indian J Dermatol.* 2012;57(6):424-7.
 114. Qiu L, Liu F, Yi S, Li X, Liu X, Xiao C, et al. Loss of 5-Hydroxymethylcytosine Is an Epigenetic Biomarker in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(11):2388-97.
 115. Zhao M, Wang J, Liao W, Li D, Li M, Wu H, et al. Increased 5-hydroxymethylcytosine in CD4(+) T cells in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2016;69:64-73.
 116. Barata MC, Teixeira SP, Batista MD, Tomimori J, Landman G, Silva MRR. α E β 7 Expression Increases With the Extent of Cutaneous Involvement in Mycosis Fungoides. *Am J Dermatopathol.* 2019;41(9):630-6.
 117. Wilkinson B, Chen JYF, Han P, Rufner KM, Goularte OD, Kaye J. TOX: an HMG box protein implicated in the regulation of thymocyte selection. *Nat Immunol.* 2002;3(3):272-80.
 118. Kioussis D. Thymocyte differentiation: it's time to bend a little. *Nat Immunol.* 2002;3(3):214-5.
 119. Aliahmad P, Kaye J. Development of all CD4 T lineages requires nuclear factor TOX. *Journal of Experimental Medicine.* 2008;205(1):245-56.
 120. Zhang Y, Wang Y, Yu R, Huang Y, Su M, Xiao C, et al. Molecular markers of early-stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* 2012;132(6):1698-706.
 121. Refat S, EL-Shawaf I, Abd EL- Hameed A, EL-Tanaihy E, Elkaref A. THE VALUE OF TOX AS A DIAGNOSTIC MARKER FOR MYCOSIS FUNGOIDES (MF). *Zagazig University Medical Journal.* 2015;21(4):1-8.
 122. Schrader AMR, Jansen PM, Willemze R. TOX expression in cutaneous T-cell lymphomas: an adjunctive diagnostic marker that is not tumour specific and not restricted to the CD4 + CD8 – phenotype. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):382-6.
 123. Miyagaki T. Diagnosis of Early Mycosis Fungoides. *Diagnostics.* 2021;11(9):1721.

-
124. Weng WK, Armfuerte R, Arai S, Desmarais C, Hoppe R, Kim YH. Minimal Residual Disease Monitoring with High-Throughput Sequencing of T Cell Receptors in Cutaneous T Cell Lymphoma. *Sci Transl Med*. 2013;5(214).
 125. Sufficool KE, Lockwood CM, Abel HJ, Hagemann IS, Schumacher JA, Kelley TW, et al. T-cell clonality assessment by next-generation sequencing improves detection sensitivity in mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(2):228-236.e2.
 126. de Masson A, O'Malley JT, Elco CP, Garcia SS, Divito SJ, Lowry EL, et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med*. 2018;10(440):eaar5894.
 127. Ralfkiaer U, Lindahl LM, Litman T, Gjerdrum LM, Ahler CB, Gniadecki R, et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7207-17.
 128. Marstrand T, Ahler CB, Ralfkiaer U, Clemmensen A, Kopp KL, Sibbesen NA, et al. Validation of a diagnostic microRNA classifier in cutaneous T-cell lymphomas. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55(4):957-8.
 129. Skov AG, Gniadecki R. Delay in the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):472-5.
 130. Eklund Y, Aronsson A, Schmidtchen A, Relander T. Mycosis Fungoides: A Retrospective Study of 44 Swedish Cases. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):669-73.
 131. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):504-10.
 132. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1423-30.
 133. Cho-Vega JH, Tschen JA, Duvic M, Vega F. Early-stage mycosis fungoides variants: case-based review. *Ann Diagn Pathol*. 2010;14(5):369-85.
 134. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(4):550-60.
 135. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85.
 136. Tournier E, Laurent C, Thomas M, Meyer N, Viraben R, Brousset P, et al. Double-positive CD4/CD8 mycosis fungoides: a rarely reported immunohistochemical profile: Double-positive CD4/CD8MF. *J Cutan Pathol*. 2014;41(1):58-62.
 137. Bekel L, Chaby G, Lok C, Dadban A, Chatelain D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma presenting as mycosis fungoides with a T-/null-cell phenotype: report of two cases. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1637-41.

-
138. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):1053-63.
 139. Murphy M, Fullen D, Carlson JA. Low CD7 Expression in Benign and Malignant Cutaneous Lymphocytic Infiltrates: Experience With an Antibody Reactive With Paraffin-Embedded Tissue. *The American Journal of Dermatopathology*. 2002;24(1):6-16.
 140. Wood GS, Hong SR, Sasaki DT, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, et al. Leu-8/CD7 antigen expression by CD3+ T cells: Comparative analysis of skin and blood in mycosis fungoides/Sézary syndrome relative to normal blood values. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;22(4):602-7.
 141. Nuckols JD, Shea CR, Horenstein MG, Burchette JL, Prieto VG. Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Cutan Pathol*. 1999;26(4):169-75.
 142. Foo CCI, Tang MBY, Chong TKL, Sun YJ, Tan SH. T-cell receptor-gamma gene analysis in evolving to advancing cutaneous T-cell lymphoma. *Australas J Dermatol*. 2007;48(3):156-60.
 143. Bergman R, Faclieru D, Sahar D, Sander CA, Kerner H, Ben-Aryeh Y, et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(4 Pt 1):554-9.
 144. Bakels V, van Oostveen JW, van der Putte SC, Meijer CJ, Willemze R. Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous T-cell lymphomas and pseudo-T-cell lymphomas. *Am J Pathol*. 1997;150(6):1941-9.
 145. Amorim GM, Quintella DC, Niemeyer-Corbellini JP, Ferreira LC, Ramos-e-Silva M, Cuzzi T. Validation of an algorithm based on clinical, histopathological and immunohistochemical data for the diagnosis of early-stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*. 2020;95(3):326-31.
 146. Cerroni L. Skin Lymphoma: The Illustrated Guide [Internet]. 2021
 147. Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. Criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol*. 1979;1(1):5-26.
 148. Nickoloff BJ. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1988;10(6):469-77.
 149. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Am J Surg Pathol*. 2000;24(1):40-50.
 150. Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(7):645-67.

-
151. Fivenson DP, Hanson CA, Nickoloff BJ. Localization of clonal T cells to the epidermis in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(5 Pt 1):717-23.
 152. King-Ismael D, Ackerman AB. Guttate parapsoriasis/digitate dermatosis (small plaque parapsoriasis) is mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* 1992;14(6):518-30; discussion 531-535.
 153. Cribier B. The myth of Pautrier's microabscesses. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2003;48:796-7; author reply 797.
 154. Plaza J, Prieto V, Suster S. Neoplastic lesions of the skin. 1st Edition. *Demos surgical pathology guides;* 2014. 143–67 p.
 155. Khader A, Manakkad SP, Shaan M, Pillai SS, Riyaz N, Manikoth PB, et al. A Clinicopathological Analysis of Primary Cutaneous Lymphomas: A 6-year Observational Study at a Tertiary Care Center of South India. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):608-17.
 156. Fatima S, Siddiqui S, Tariq MU, Ishtiaque H, Idrees R, Ahmed Z, et al. Mycosis Fungoides: A Clinicopathological Study of 60 Cases from a Tertiary Care Center. *Indian J Dermatol.* 2020;65(2):123-9.
 157. Ackerman AB, Flaxman BA. Granulomatous mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 1970;82(4):397-401.
 158. Sacchelli L, Patrizi A, Neri I, Sechi A, Sabattini E, Bettuzzi C, et al. Brownish asymptomatic lesions on the arms and legs. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(6):659-62.
 159. Cotta AC, Cintra ML, de Souza EM, Chagas CA, Magna LA, Fleury RN, et al. Diagnosis of mycosis fungoides: a comparative immunohistochemical study of T-cell markers using a novel anti-CD7 antibody. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2006;14(3):291-5.
 160. Florell SR, Cessna M, Lundell RB, Boucher KM, Bowen GM, Harris RM, et al. Usefulness (or lack thereof) of immunophenotyping in atypical cutaneous T-cell infiltrates. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(5):727-36.
 161. Wechsler J, Ingen-Housz-Oro S, Deschamps L, Brunet-Possenti F, Deschamps J, Delfau MH, et al. Prevalence of T-cell antigen losses in mycosis fungoides and CD30-positive cutaneous T-cell lymphoproliferations in a series of 153 patients. *Pathology.* 2022;54(6):729-37.
 162. Ortonne N, Buyukbabani N, Delfau-Larue MH, Bagot M, Wechsler J. Value of the CD8-CD3 ratio for the diagnosis of mycosis fungoides. *Mod Pathol.* 2003;16(9):857-62.
-
-

D. Ricardo Díaz Abad, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Severo Ochoa,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Estudio con título:

"Caracterización histopatológica y desarrollo de criterios objetivos diagnósticos en la micosis fungoide"

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Al no haber encontrado conflictos éticos, y habiendo sido evaluada la respuesta a las aclaraciones solicitadas en el Acta 02/22 (23/02/2022), se considera FAVORABLE con fecha 15 de marzo de 2022, Acta 03/22 (30/03/2022), con las siguientes versiones:

- **Protocolo versión 2.0 de enero 2022**

Este Comité acepta que sea llevado a cabo por la Dra. Montserrat Chao Crecente, del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Severo Ochoa, como investigadora principal.

Además, se hace constar que:

1. El CEIm, tanto en su composición como en los PNTs, cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
2. La composición actual del CEIm es la siguiente:

D. Adolfo Ramos Luengo	Presidente, adjunto del Servicio de Anestesiología
D. Carlos González Juárez	Vicepresidente, adjunto de Psiquiatría
D. Ricardo Díaz Abad	Secretario Técnico, adjunto de Medicina Intensiva
D ^a . Ana López Martín	Vocal, adjunta del servicio de Oncología.
D ^a Amparo Lucena Campillo	Vocal, adjunta del servicio de Farmacia
D ^a Beatriz Medina Bustillo	Vocal, Farmacéutica Atención Primaria Dirección Asistencial Sur
D. Miguel Cervero Jiménez	Vocal, Presidente de la Comisión de Investigación
D. Sergio Quevedo Teruel	Vocal, adjunto de Pediatría y Áreas Específicas.
D. Daniel Ordorica Rubiano	Vocal, enfermero, Especialista en Geriatria.
D ^a . Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacóloga Clínica
D ^a . M ^a Teresa Rodríguez Monje	Vocal, médico de Atención Primaria.
D ^a Isabel Herranz Lama-Noriega	Vocal lego, Lda. en Derecho, Especialista en Derecho Sanitario.
D ^a Ana Isabel Martín Cuesta	Vocal, miembro lego, administrativa del CEIm
D ^a . M ^a Dolores del Barco Fernández-Molina	Vocal, miembro lego representante de los pacientes

Leganés, 16 de marzo de 2022

Firmado por RICARDO DIAZ ABAD -
520819750 el día 16/03/2022 con
un certificado emitido por AC
CAMERTEMA para NATURAL PERSONS

Fdo.: Ricardo Díaz Abad