

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

Instituto Nacional de Cancerología

*"Caracterización clínica y epidemiológica del linfoma cutáneo de células T en la población mexicana: Experiencia de 2 años en una sola institución"*

## TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

HEMATOLOGÍA

PRESENTA

**Dra. Iris Azucena Saavedra González**

**TUTOR**

**Dr. Eduardo Cervera Ceballos**

México D.F. a 08 de junio del 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# Instituto Nacional de Cancerología

*“Caracterización clínica y epidemiológica del linfoma cutáneo de células T en la población mexicana: Experiencia de 2 años en una sola institución”*

Dra. Iris Azucena Saavedra González

---

Residente de Hematología

Dr. Eduardo Emir Cervera Ceballos

---

Director en Docencia

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio V.

---

Subdirectora de Educación Médica

“El individuo ha luchado siempre para no ser absorbido por la tribu. Si lo intentas, a menudo estarás solo, y a veces asustado. Pero ningún precio es demasiado alto por el privilegio de ser uno mismo.”

*Friedrich Wilhelm Nietzsche. Filósofo alemán (1844-1900)*

## INDICE

Agradecimientos	5
Resumen	6
Introducción	7
Justificación	24
Objetivos	25
Hipótesis	25
Diseño Metodológico	26
Resultados	29
Discusión	33
Conclusiones	35
Bibliografía	35

## Agradecimientos:

Con un profundo agradecimiento a todas las personas que siempre han creído en mí, en el esfuerzo del día a día y que me han apoyado en tiempos de alegría y satisfacción personal: Mi familia.

En especial a mi maestro por el apoyo, tolerancia y paciencia: Dr. Juan Rafael Labardini Méndez, a quien admiro profundamente.

A mis profesores que han servido como base y ejemplo a seguir en esta difícil tarea: Dr. Ernesto Calderón Flores, Dra. Silvia Rivas Vera, Dr. Valentín Lozano Zavaleta.

## Resumen

**Introducción:** El Linfoma cutáneo de células T (LCCT) es un subtipo de linfoma poco agresivo y no muy frecuente, que presenta cierta resistencia al tratamiento. Aún cuando tiene características bien definidas, ha sido poco descrito en la población mexicana, sin poder establecer hasta el momento si su comportamiento clínico es comparable al de la población mundial con la finalidad de unificar y replantear su abordaje terapéutico.

**Objetivo:** Establecer si existen diferencias en el comportamiento clínico de ésta entidad en la población mexicana respecto a la población mundial.

**Material y métodos:** Se revisaron los expedientes de todos los casos con diagnóstico histopatológico confirmatorio de LCCT, en cualquiera de sus variedades, que hubieran acudido al Instituto Nacional de Cancerología- México desde enero del 2006 a diciembre del 2007 para su abordaje y/o tratamiento.

**Resultados:** El LCCT representa el 71.4% de los linfomas primarios cutáneos; su variedad más frecuente es Micosis fungoide (53.3%) seguida del Anaplásico CD30+ y paniculitis T. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 46.5 años y predomina en el grupo de edad entre 30-60 años (53.3%), seguido de los mayores de 60 años (26.66%). El intervalo de inicio de lesiones dérmicas y diagnóstico confirmatorio es muy variable (máximo 7 años), con predominio de lesiones diseminadas (>2 regiones) al acudir a una primera valoración (60%). Respecto al TNM predominan los estadios clínicos tempranos (IA 13%, IB 33%, IIB % 40%). 46% recibió tratamiento en el INCan principalmente a base de poliquimioterapia (85.7% tratados con CHOP) pero todos han requerido de más de 2 líneas de tratamiento o mantenimiento.

**Conclusiones:** Aunque predomina en adultos jóvenes (<60 años; hasta 20% de <30 años), sin predominio de género, el comportamiento clínico es similar al reportado a nivel mundial sin una respuesta adecuada al tratamiento de primera línea y requiriendo de terapias combinadas.

## INTRODUCCION

### Definición y Clasificación

La infiltración cutánea por células linfoides malignas puede tener origen primario (cutáneo) o secundario a diseminación de un linfoma sistémico. El consenso EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) de 1997 define linfoma cutáneo primario al linfoma no Hodgkin (LNH) que se presenta en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico y en los 6 primeros meses de evolución de la enfermedad, tras estudios de extensión con los procedimientos habituales de estadificación, excepto Micosis Fungoide (MF) y síndrome de Sézary (SS), los cuales siempre se consideran cutáneos primarios aunque ya exista diseminación extracutáneas en el momento del diagnóstico (1).

El término linfoma cutáneo de células T (LCCT) representan un grupo heterogéneo de LNH originados en linfocitos T ( $\geq 75\%$ ) (2). El resto de los linfomas cutáneos se originan de células B. Aunque no frecuente (2-3% de todos los linfomas) (2-4), representa el segundo sitio más común de afección extranodal (7-18% de ellos) (5). En México, existen reportes sobre linfoma de células T (IMSS) donde del 100% de casos, <1% corresponde a linfoma T subcutáneo tipo paniculitis y ningún caso se reporta de LCCT específicamente (6). Usualmente asintomáticos al inicio del padecimiento, tienen un comportamiento distinto de los linfomas nodales con infiltración secundaria a piel (7). Dentro de los LCCT, la MF y SS, clasificados por la REAL (Revised European-American Lymphoma) como linfomas de bajo grado, constituyen las formas más frecuentes (45-50%) y otras entidades menos frecuentes como linfomas CD30+ (papulosis linfomatoide, linfoma anaplásico cutáneo), reticulosis pagetoide (Enfermedad de Woringer-Kolopp) y linfomas T-gamma también se encuentran en esta categoría. Las variantes de grado alto e intermedio son leucemia/ linfoma T del adulto, linfoma T periférico y linfoma T citotóxico CD8+ epidermotrópico (4,8).

Actualmente hay 2 clasificaciones utilizadas para este tipo de linfomas, la publicada por EORTC y OMS (Organización Mundial de la Salud) (9), basadas en características histológicas e inmunopatológicas y que fundamentalmente considerando a las mismas entidades, con la ventaja de que la OMS no las divide de acuerdo con su comportamiento clínico (3).

## Clasificación EORTC para LCCT primarios (1997) e Incidencia (7)

EORTC (2,10)			OMS (9)	
Indolentes	Micosis Fungoide (MF)	45%	Micosis Fungoide (MF)	
	MF + Mucinosiis folicular		MF + Mucinosiis folicular	
	Reticulosiis pagetoide		Reticulosiis pagetoide	
	Linfoma T células grandes CD30+ ( Anaplásico, inmunoblástico, pleomórfico)	25%	Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes	
	Papulosiis linfomatoide		Papulosiis linfomatoide	
Agresivos	Síndrome de Sézary (SS)		Síndrome de Sézary (SS)	
	Linfoma T células grandes CD30- (Inmunoblástico, pleomórfico)	10%	Linfoma T periférico (sin otras especificaciones)	
Provisionales	Piel laxa granulomatosa		Piel laxa granulomatosa	
	Linfoma T pleomórfico células pequeñas/ medianas		Linfoma T periférico (sin otras especificaciones)	
	Linfoma T subcutáneo tipo paniculitiis		Linfoma T subcutáneo tipo paniculitiis	

### Epidemiología

A pesar de que los casos de MF en fase temprana permanecen subdiagnosticados, su incidencia desde 1990 en Estados Unidos (EEUU) se ha incrementado, esto en relación con la modernización de técnicas diagnósticas (inmunohistoquímica, microscopia electrónica y análisis moleculares). Se incrementa con la edad con un rango al momento del diagnóstico entre 60-70años, siendo rara en menores de 30 años, aunque existen reportes en niños y adolescentes con MF (11). La población afroamericana es más susceptible (2 veces más probabilidad de MF) seguida de caucásicos y americanos asiáticos (tasas de 5.2, 2.3 y 1.8 respectivamente) (4).

### Etiología

La etiología permanece desconocida debido a resultados contradictorios o inconclusos (consumo de alcohol >24g/día; relación a estímulos antigénicos crónicos y agentes infecciosos como HTLV-I en casos con evolución más agresiva y 97% de CMV en fases tardías de MF/SS (9)), aunque hay otros factores implicados como disparadores de la activación y transformación de linfocitos. Los casos familiares son raros pero hay un incremento de su incidencia en pacientes con ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA-B8, Aw31 y Aw3) (2). En cuanto a antecedentes ocupacionales, trabajadores en textiles, metales o petroquímicas y granjeros, con exposición a pesticidas o herbicidas también tienen mayor incidencia (aunque sin resultados confirmatorios) (4).

La proliferación de linfocitos T derivada de citocinas, involucra a las interleucinas 7 (secretada por queratinocitos normales) y 2 (en 20% de células linfoides y cuya detección se asocia a CD25+) (8) que estimulan el crecimiento de células de LCCT por mecanismos autócrinos o parácrinos. En cuanto a factores genéticos, las alteraciones cromosómicas ocurren con frecuencia pero ninguna es específica; la más común se ubica en el cromosoma 1 (1p22 y 1p36) (2) donde se sugiere hay un sitio que codifica una proteína importante para la transformación y progresión en MF/ SS. Otras alteraciones involucran al cromosoma 2 (43%) y 6 (38%) relacionadas con la activación de oncogenes como Erb-A, k-Ras, ICK y c-Myc y el cromosoma 10 (relacionado con la progresión tumoral por inestabilidad microsatélite) (4,7), concluyendo que en general, en estudios citogenéticos se podrán evidenciar alteraciones numéricas de los cromosomas 6, 13, 15 y 17 y estructurales del 3, 9 y 13 (8).

La clonalidad del LCCT se ha evidenciado mediante técnicas de PCR (reacciones en cadena de polimerasa) que demuestran la presencia de cadenas beta del receptor de células T (TCR), que provienen de linfocitos T maduros, aunque no detectables en fases tempranas (fase de parches) donde la cantidad de linfocitos T neoplásicos en el infiltrado es pequeña (3).

Fisiopatología (4,7,9,12):

Específicamente en MF/SS, los eventos fisiopatológicos se relacionan al fenómeno de epidermotropismo de linfocitos T cooperadores malignos (CD3+CD4+CD45Ro), producido por células T cutáneas residentes que expresan antígeno linfocitario cutáneo (CLA; receptor específico de este tipo de linfocitos) y el antígeno asociado a función linfocitaria 1 (LFA-1; expresado en todos los linfocitos). CLA interactúa con E-selectina (molécula de adhesión en células endoteliales de las vénulas cutáneas) y LFA-1 con ICAM-1 (Molécula de adhesión intracelular 1), producida por queratinocitos en respuesta al IFN-gamma (interferón), que a la vez produce P10, una proteína quimiotáctica para CD4+ y FNT-alfa (factor de necrosis tumoral) que podrían ser importantes en este evento.

Las lesiones contienen linfocitos Th2 que secretan IL4, 5, 6 y 10 que producen un exceso de citocinas asociadas a cambios histopatológicos y anomalías inmunológicas (disminución de citotoxicidad mediada por células, disminución de células NK, eosinofilia, aumento de niveles de IgE y A y disminución de hipersensibilidad cutánea) que contribuyen a la presencia de infecciones en casos avanzados.

El epidermotropismo tiene diferente intensidad en relación a la etapa clínica (temprana o tardía):

- a) En estadios tempranos, existe sobre-expresión en queratinocitos epidérmicos de ICAM-1, inducida por el interferón liberado por linfocitos T citotóxicos (CD8+) reactivos o por células natural killer (NK) que responden a la población neoplásica intradérmica. Otras moléculas de adhesión involucradas incluyen VLA-1, VLA-3 y VLA-6 y E-cadherinas (factores solubles quimiotácticos). Además, varios estudios sugieren que las células de Langerhans epidérmicas se convierten en células presentadoras de antígeno hiperestimuladas (CD1a+, CD1b+, CD36+), con mayor expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) y moléculas de adhesión capaces de activar linfocitos que infiltran al tumor.
  
- b) En lesiones tardías, hay pérdida del epidermotropismo y los linfocitos T infiltran la dermis profunda debido a pérdida de la expresión de ICAM-1, lo que permite evadir la respuesta inmune con la subsecuente expansión clonal y el incremento en la producción de IL-4, que podría inhibir la producción de interferón, disminuir ICAM-1 y así, reducir la unión de linfocitos T neoplásicos al compartimento epidérmico. En LCCT, los queratinocitos expresan CD103, perteneciente a la familia de las integrinas y su expresión es proporcional al epidermotropismo (8)

Conforme progresa la enfermedad, la inmunidad mediada por células y el reconocimiento-destrucción de células tumorales es lentamente desmantelada por la liberación continua de IL4 y 10 de linfocitos T neoplásicos proliferantes que deterioran la respuesta inmunológica al inhibir las funciones de linfocitos CD4+ Th1 (críticos en el reconocimiento y destrucción tumoral) y macrófagos (inhibe su secreción de IL2 y reduce su efecto estimulador sobre linfocitos T CD8+ citotóxicos), con lo que al encontrarse deshabilitados linfocitos Th1, CD8+, macrófagos y células NK, la clona maligna sobrevive al sistema inmune y prolifera. Otros mecanismos involucrados en la progresión tumoral son:

- Expresión del CXCR3 (receptor de citocinas de células T), expresado en fases tempranas y ausente en casos de transformación (sin epidermotropismo)
- Pérdida de funcionalidad, mutación o sobre-expresión de p53, detectado en LCCT de alto grado (anaplásicos) y raramente lo hace en los de bajo grado (MF)

- Expresión aberrante del gen Bcl2, que normalmente codifica proteínas de la membrana mitocondrial interna, puede suprimir la apoptosis, igual que la pérdida del receptor Fas
- El promotor de la hipermetilación de p16-INK4 y sobre-expresión de los genes myc, ras y lck también ha sido implicada

Presentación clínica (4):

La primera manifestación de estos linfomas es la aparición de lesiones cutáneas sin datos clínicos de enfermedad sistémica, aunque puede observarse afección ganglionar o visceral durante su evolución. Fundamentalmente aparecen entre los 40 y 60 años de edad y son 2.2 veces más frecuentes en hombres (2,8).

Típicamente, la historia natural del MF es indolente, los síntomas de la enfermedad pueden presentarse después de muchos años de evolución, un promedio de 2-10 años, como erupciones en brotes, previo a la confirmación por biopsia. MF/SS son tratables con terapias tópicas y sistémicas disponibles. Las modalidades curativas, sin embargo han sido elucidadas con la posible excepción de los pacientes con enfermedad mínima confinada a la piel

- a) Micosis fungoides: Evoluciona a lo largo del tiempo de la siguiente forma:
- Lesiones pre-micóticas (Fase premaligna): Erupciones eccematosas, 4-10 años previos al diagnóstico histológico. Su diagnóstico diferencial incluye dermatitis atópica o eccemas crónicos que involucionan lentamente o parapsoriasis u otras lesiones pápulo-escamosas benignas. La falta de respuesta al tratamiento estándar debe hacer sospechar el diagnóstico, aunque algunas lesiones iniciales ocasionalmente parecen mejorar con aplicación de esteroides tópicos y enmascaran su reconocimiento.
  - Lesiones en parches (Fase temprana): Máculas de tamaño variable, en tronco y extremidades, ocasionalmente asociados a prurito, predominando en sitios protegidos del sol (9) (diagnóstico diferencial con dermatitis solar). Otras lesiones comunes en esta fase incluyen: poiquiloderma, hiperpigmentación, alopecia, lesiones poro-queratósicas y prurito aislado (MF invisible, sin lesiones dérmicas).
  - Lesiones en placa (Fase temprana): Lesiones descamativas, elevadas de bordes bien definidos, serpiginosos, anulares o arcuatos, algunas de ellas coalescentes que persisten por meses o años y pueden simular psoriasis o incluso tiña corporis. La radiación UV puede inducir ocasionalmente su remisión y retardar el diagnóstico. Si hay involucro de palmas o plantas o ambos se observa hiperqueratosis, fisuras o franca queratoderma (4).

- Fase de tumor (Fase avanzada): Es heráldica de la forma profunda e infiltrativa, con nódulos eritemato-violáceos en zonas afectadas o no previamente (de novo) (9), localizados frecuentemente en cara (con aparición de la clásica pero poco frecuente facies leonina) y la mayor parte de la piel en zonas de pliegue. Aunque indolente, en esta fase la enfermedad es muy agresiva ya que los tumores presentan necrosis y ulceración con infecciones secundarias. Aquí el diagnóstico diferencial incluye papulosis linfomatoide, linfoma B y pseudolinfoma. También puede existir transformación histológica con células grandes de crecimiento vertical (7).
- Eritrodermia (MF eritrodérmica): Afección de >80% de la piel (9). Puede presentarse de forma inicial, aislada o acompañada de placas y tumores (lesiones simultáneas al momento del diagnóstico de fases temprana y avanzada en diferentes áreas de la piel, en 2 o 3 estadios distintos).

Durante su evolución, pueden infiltrar otras áreas especializadas de la piel, como anexos (folículos pilosos y glándulas sudoríparas) (9).

- b) Síndrome de Sézary (SS): Variante leucémica de MF, donde la eritrodermia y células tumorales circulantes (células de Sézary) en sangre periférica pueden acompañarse de linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, queratoderma, parches hipopigmentados (similar a vitiligo), alopecia, ectropión, distrofia ungueal, pérdida ponderal y edema de rodillas, así como fiebre y escalofrío que resultan de pérdida de la termorregulación. El prurito intenso y dolor cutáneo son comunes aquí y cuando las palmas y plantas presentan fisuras, la marcha y actividades manuales se vuelven difíciles.

Evaluación diagnóstica (4):

El diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos e histológicos y un alto grado de sospecha, ya que casos de dermatitis crónica inespecífica, eritrodermia o poiquilodermia de origen desconocido deben contar con biopsia de piel (7). La mayoría de los casos se diagnostican con tinción de hematoxilina y eosina (H-E) (8) complementados con inmunofenotipo (por inmunohistoquímica y ocasionalmente citometría de flujo). La biopsia única obtenida por "punch" (6mm) es suficiente pero en algunas ocasiones se requiere de biopsias múltiples (diferentes lesiones) para establecer el diagnóstico definitivo, particularmente en fase de parche. Los esteroides deben suspenderse 2-3 semanas antes de realizar la biopsia y la historia clínica cuidadosa debe ser realizada buscando administración de fenitoína y otros anticonvulsivantes como posible causa de dermatosis que puedan simular MF. Las muestras deben dividirse para

estudios convencionales de patología y para citometría de flujo y citogenética, incluyendo estudios moleculares para determinar el re-arreglo del gen del TCR (fundamentalmente para evaluar el reordenamiento de la cadena gamma, presente en 71% de casos en fase de parches y 100% en fase de placa) (8), particularmente en casos difíciles aunque su ausencia no descarta el diagnóstico (3).

Características histológicas de MF/SS (4):

Los criterios son similares a otras neoplasias linfoides, incluyendo patrón de crecimiento destructivo, atipia citológica y la presencia del infiltrado, cuya distribución dentro de la piel es importante en MF/SS:

- a) Fases tempranas: Infiltración por linfocitos T atípicos hipercromáticos con núcleos cerebriformes que expresan en su superficie fenotipo de células T maduras (CD4+); el fenotipo supresor (citotóxico) CD8+ no es frecuente. La expresión del receptor de IL2 (CD25+) se ve en aproximadamente la mitad de los casos. El epidermotropismo y microabscesos de Pautrier (cúmulos de células T atípicas alrededor de una célula de Langerhans (7)) en epidermis son datos histopatológicos característicos, pero si no se localizan en una primera muestra, el seguimiento con biopsias de piel está indicado ya que en fases tempranas la histología puede ser indistinguible de lesiones benignas como la parapsoriasis.
- b) Fases avanzadas: La epidermis puede estar ulcerada por la infiltración extensa. Puede confundirse con lesiones propias de linfoma T periférico, donde la epidermis está respetada y el infiltrado confinado a la dermis profunda, en cambio en MF/SS la dermis superficial muestra un infiltrado denso de linfocitos, histiocitos y células de Sézary.

En ambos casos, el inmunofenotipo expresa marcadores pan-T (CD2, 3 y 5) con pérdida de CD7 en dos tercios de los casos. La mayoría de las células de Sézary son células de memoria (CD45Ro+) y expresan la proteína CLA y TCR (7). Sin embargo, en el caso de SS, otras características específicas podrían incluir expansión de un receptor particular de células T de la familia V-beta, incremento de la tasa CD4+/CD8+ o la presencia de una población T con pérdida del marcador CD26. Recientemente la ISCL (Internacional Society for Cutaneous Lymphomas) propuso criterios para su identificación (1,9):

- Conteo absoluto de células de Sézary (linfocitos grandes de núcleos cerebriformes) >1000/mm<sup>3</sup>
- Relación CD4+/CD8+ >10

- Incremento de células T circulantes con expresión aberrante de marcadores panT (citometría de flujo)
- Incremento del conteo linfocitario con células T clonales (en estudios de Southern-blot o PCR)
- Clonas de células T con anomalías cromosómicas (deleciones o traslocaciones)

Además del estudio histológico de rutina y los marcadores linfocitarios para definir a las clonas malignas y subclasificarlos, al tener implicaciones pronósticas importantes, podría determinarse la presencia de rearrreglos del TRC. Por ejemplo, MF (+) para TCR gamma/delta se asocia con una evolución más agresiva en comparación con los casos negativos (9,13).

#### Pronóstico y Estadificación (7):

El factor pronóstico más importante en MF/SS es la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico, por lo que su estadificación es fundamental. Esta se basa en el sistema TNM-B que considera tipo y extensión de lesiones cutáneas: placas, tumores o eritrodermia (T), presencia de adenopatías (N) e infiltración extracutánea o visceral (M), así como la presencia o ausencia de células de Sézary en sangre periférica (B1, >5% de linfocitos atípicos y B0 <5%), no relevante al momento de definir los estadios clínicos.

En 2007, nuevamente ISCL y EORTC actualizan el TNM considerando el aspecto clonal previamente no contemplado tanto en infiltración ganglionar como en sangre periférica, lo que hace más complejo este sistema (14).

#### Estadios clínicos del sistema TNM (Bunn y Lamberg; 1979) (1,4,7,14)

Lesiones (T)	Observaciones**	Estadios (9)	MSV
T1= Placas/ parches limitados a <10%SC	42% al diagnóstico SV(10 años) 100%	IA= T1N-M0	>20 años
T2= Placas/ parches diseminadas a >10%SC	30% al diagnóstico SV(10 años) 67%	IB= T2N-M0	13 años
T3= $\geq 1$ Tumor (>1cm diámetro)	16% al diagnóstico 47% con GL+ SV(10 años) 39%	IIA= T1-2N1M0	10 años***
T4= Eritrodermia	12% al diagnóstico 80-90% con GL+ SV(10 años) 41%	IIB= T3N0-1M0	3 años
N1= GL palpables histológicamente	50% en T2, T3 y T4	IIIA= T4N0M0	<5 años

negativos			(2años para EC IVA y B)
N2= GL no palpables histológicamente positivos		IIIB= T4N1M0	
N3= GL palpables histológicamente positivos		IVA= T1-4N2-3M0	
M1= Afección visceral	Medular 40% Hepática 60%	IVB= T1-4N0-3M1	

N0 y M0, ausencia de ganglios palpables ni metástasis, respectivamente

GL+: ganglios linfáticos positivos histológicamente; MSV (Mediana de supervivencia)

Mortalidad en EC III-IV asociada a MF/SS

\*\*No existen diferencias entre la SV reportada a 5 o 10 años en la literatura

\*\*\*Mortalidad por sepsis (*P aeruginosa* y *S aureus*) asociada a ulceración-infección de tumores

Tanto la infiltración ganglionar como visceral son factores de mal pronóstico, aunque el estadio cutáneo es el más importante, de tal forma que la supervivencia a 10 años en T1 no tiene diferencia estadísticamente significativa con el resto de la población (100%), pero cuando hay infiltración ganglionar (que coincide con evolución a T4) la supervivencia cae hasta 40%. Con infiltración visceral (M1) se reporta una supervivencia de 24-30 meses.

En Síndrome de Sézary (variante eritrodérmica con componente leucémico (12); 10% de los LCCT; 5% al momento del diagnóstico) con muchas características de MF, se distingue por su triada: eritrodermia, linfadenopatía y linfocitos neoplásicos (CD4+CD7- y carecen de CD25) en sangre periférica, piel y ganglios linfáticos. Tiene una supervivencia a 5 años de 33.5%. Aquí, los indicadores pronóstico son (3):

- 1) Inclusiones citoplásmicas PAS+ en células de Sézary
- 2) Células de Sézary en sangre periférica
- 3) Células de Sézary con fenotipo CD7 negativo

Aquellos con 0-1 indicador tienen una supervivencia a 5 años del 58% mientras 2-3 indicadores solo 5%.

Para estadificar el resto de LCCT no MF/SS, se ha propuesto una modificación del TNM-B, al considerar un comportamiento cutáneo distinto en estas patologías. Se elimina B (células de Sézary circulantes) y se modifica el T de las lesiones aunque la propuesta en cuanto a las dimensiones es arbitraria y requerirá aún de validación:

## Clasificación y Estadificación OMS/EORTC de Linfomas primarios cutáneos no MF/SS<sup>(15)</sup>

LCCT y linfomas de células NK	T1: Infiltración cutánea aislada
Linfoproliferativos cutáneos primarios CD30+	T1a: lesión única <5cm
Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes	T1b: lesión única >5cm
Paniculitis subcutánea de células T tipo linfoma	T2: Infiltración cutánea regional; lesiones múltiples limitadas a 1 región corporal o 2 regiones contiguas
Linfoma T/NK extranodal, tipo nasal	T2a: Toda el área afectada, limitada a un área circular <15cm
Linfoma T periférico cutáneo primario, inespecífico y otros	T2b: Toda el área afectada, limitada a un área circular >15cm
	T2c: Toda el área afectada, limitada a un área circular >30cm
Provisionales:	
a) Linfoma T CD8+ epidermotrópico agresivo cutáneo	T3: Infiltración cutánea generalizada (múltiples)
b) Linfoma T gamma/delta cutáneo	T3a: Lesiones cutáneas afectan 2 regiones contiguas
	T3b: Lesiones cutáneas afectan >3 regiones corporales
Linfomas cutáneos de células B	N1: Infiltración de 1 región ganglionar que drena a un área actual o previamente infiltrada a nivel cutáneo
Linfoma B zona marginal primario piel	N2: Infiltración de >2 regiones ganglionares no relacionadas a regiones de infiltración cutánea
Linfoma centrofolicular primario cutáneo	
Linfoma difuso de células grandes, tipo pierna y otros	
Linfoma B células grandes intravascular	

M1, sin cambios (Presencia de enfermedad no ganglionar extracutáneas)

Además del riesgo de progresión, existe un bien establecido riesgo de transformación citológica a linfoma de células grandes CD30+ (diagnóstico establecido por la presencia de al menos 25% de células grandes en la biopsia), en 8-23% de los casos, con un rango de tiempo desde el diagnóstico a la transformación de 12-21 meses y una SV posterior a ella de 2-10 meses pero si la transformación ocurre en fase de tumor en promedio de 2 años el pronóstico es peor (9). Varios algoritmos han intentado establecer el pronóstico, basados en los principales factores de riesgo (extensión cutánea, nodal y visceral) y en la información histopatológica de las biopsias medulares y de ganglios linfáticos aunque hasta el momento esto no se ha sido posible.

Otras entidades consideradas LCCT

a) Papulosis linfomatoide: Lesiones eritemato-pápulo-nodulares diseminadas, de pequeño tamaño que evolucionan en brotes con tendencia a la ulceración, afecta a adultos jóvenes. El infiltrado es en dermis, por linfocitos T cooperadores (CD3+CD4+CD8-) y se describen 3 variedades histológicas: tipo A (tipo histocítico), con células grandes atípicas, entremezcladas con linfocitos pequeños, histiocitos y eosinófilos; el tipo B (tipo micosis fungoides) similar a MF histológicamente y tipo C (similar al linfoma anaplásico de células grandes) con un infiltrado denso nodular con eosinófilos y neutrófilos. En los tipos A

y C se expresa CD30+ (antígeno de las células de Hodgkin). 60-70% tienen reordenamiento del TCR. Generalmente es una enfermedad de buen pronóstico y responde rápidamente al tratamiento (8).

b) Linfoma anaplásico de células grandes T (CD30+): Se caracteriza por nódulos e histológicamente por linfocitos pleomórficos de gran tamaño que expresan CD30+, parecidos a células de Reed-Sternberg. El fenotipo también es de linfocitos T cooperadores, CD30+ y la mayoría con reordenamiento clonal del TCR (8).

#### Abordaje diagnóstico y terapéutico (16)

El tratamiento debe individualizarse al EC, síntomas, edad y ECOG (3), por lo que todos los pacientes deberían ser atendidos por un equipo multidisciplinario, que al menos incluyera dermatólogo, hemato-oncólogo y patólogo para completar los estudios mínimos indispensables en su diagnóstico, estadificación y por lo tanto, tratamiento:

- Examen físico que incluya: examen completo de la piel, ganglios linfáticos y reportar organomegalias
- Biopsia que reporte: epidermotropismo, profundidad del infiltrado, morfología celular e incluir células en transformación, foliculotropismo, siringotropismo, formación de granulomas, angiocentricidad e infiltrados subcutáneos
- Inmunofenotipo que incluya en el panel: CD2, CD3, CD4, CD8, CD20 y CD30, así como otros relevantes como, p53, LFA-1, CD68 y CD56
- Clasificación diagnóstica, que se apegue al sistema WHO/EORTC
- Citogenética para rearrreglos TCR con estudios de RT-PCR o Southern Blot (57-85% de las lesiones en parche muestran clonalidad y el 95% de los tumores lo hacen)

De tal forma que, en etapas tempranas, pueda realizarse el diagnóstico de MF (subtipo más frecuente de LCCT), aplicando la siguiente escala (17):

Parámetros	Criterios Mayores	Criterios adicionales	Puntuación
Clinicos	Parches o placas persistentes o progresivas	1.Localización no fotoexpuestas 2.Tamaño y forma variables 3.Poiquiloderma	2 puntos para el criterio mayor y 1 para cada adicional
Histopatológicos	Infiltrado linfoide superficial	1.Epidermotropismo sin espongirosis 2.Linfocitos atipicos	
Moleculares	Rearreglos del gen TCR (clonalidad)		1 punto
Inmunofenotipo	1.- <50% linfocitos T CD2+, CD3+ y/o CD5+ 2.- <10% linfocitos T CD7+ 3.- Discordancia epidermica/dermica de CD3, CD2, CD5 y CD7 (confinada a epidermis)		1 punto para uno o más criterios

Se requieren 4 puntos para el diagnóstico de MF

Estos estudios se deberán complementar con TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis y obtener biopsia de ganglio en caso necesario, así como considerar: Biopsia y aspirado de médula ósea.

Para el tratamiento debe recordarse que el pronóstico es excelente en etapas tempranas, a diferencia del mal pronóstico que tiene el SS, MF en transformación (CD30+) y la presencia de infiltración ganglionar o extracutáneas (metástasis). Los tratamientos van desde tópicos hasta sistémicos aunque con resultados muy variables.

#### 1. Tratamientos tópicos (en general logran tasas de respuesta entre 50-60%)

- Emolientes y esteroides tópicos (para IA-B) con respuestas completas (RC de 63% en T1 y 25% en T2 (con seguimiento a 9 meses) (18).
- Mostaza nitrogenada (mecloretamina) tópica 0.01-0.02% para enfermedad superficial con RC 50-70% en T1 y 25-40% en T2 (Tasa de respuesta 51-80% en IA y 26-68% en IB y 61% en IIA) (18).
- Carmustina tópica, con efecto similar a mostaza (alquilantes del DNA), mejor tolerada por menor hipersensibilidad (5-10%), con tasas de respuesta de 68% en IA, 47% en IB y 55% en IIA (18).
- Bexarotene gel 1% (agonista del receptor X de retinoides -RXR- útil en resistencia de terapia tópica, con tasas de respuesta del 63% en IA-B y RCC hasta del 21% con duración de 2 años) (19).
- Fototerapia: Para estadios tempranos, con PUVA (psoralenos ultravioleta A) 2-4 veces/semana con respuesta del 50-80% en IA y 50-60% en IB con duración variable de la respuesta (3 meses-2años), aunque los mantenimientos con ella no previenen la recaída y hay sitios santuario y flexurales donde es posible que no penetre el tratamiento (haciéndose resistente). Si se recibe quimioterapia concomitante puede aumentar el riesgo de segundas neoplasias.
- Radioterapia: MF y sus variantes son extremadamente sensibles. Placas y tumores pueden tratarse con 2-3 fracciones (4Gy a 80-120kV). También puede utilizarse TSEB (total skin electron beam) a cuerpo completo en enfermedad diseminada, con respuestas del 96% en IA-B y IIA y hasta 36% en IIB, aunque las recaídas son altas. En el caso de enfermedad eritrodérmica, TSEB a mayor dosis (32-36Gy, 4-6MeV) se asocia con RC en 60% con SVLE a 5años en 26%, aunque con presencia de efectos secundarios como alopecia, telangiectasias y mayor riesgo de segundas neoplasias cutáneas.

## 2. Tratamientos sistémicos

- Fotoféresis extracorpórea, combina psoralenos orales e irradiación UVA extracorpórea a sangre periférica (2 días consecutivos, 1-2 veces/semana) siendo efectivo en eritrodermia (20) y SS, con tasa de respuesta del 35-70% (sin ningún beneficio para IB)
- Inmunoterapia y terapias blanco (Ninguna de ellas considerada estándar ni de primera línea en monoterapia ni terapia combinada):

a) Interferón alfa (3 millones de UI, 3 veces/semana o 36 millones de UI/ día), aumenta la respuesta antitumoral del hospedero (aumenta linfocitos T citotóxicos y respuesta Th1). Su tasa total de respuesta del 45-74% (10-27% de RC con duración de 4-28 meses) es dosis y estadio dependiente. Si se combina con PUVA su respuesta aumenta hasta 90-100% (con 62% de RC) con la ventaja de reducir la dosis acumulativa de PUVA con menor dosis de interferón (12 millones de UI, 3 veces/semana) (18).

b) Anticuerpos monoclonales, como antiCD4 (con respuestas reportadas de 50-75%, de corta duración aun cuando causan depleción total de CD4 hasta por 1 año) y antiCD52 (CamPath\*) en enfermedad avanzada aún no tienen un sustento mayor, aunque estudios fase II en enfermedad avanzada reportan tasas de respuesta del 55% con 32% de RC y 23% de respuestas parciales (21).

c) Denileukin diftitox (DAB<sub>389</sub>-IL2, llamado Ontak\* en USA y Onzar\* en Europa), aprobada provisionalmente para tratar LCCT resistente o recurrente, es una proteína de fusión recombinante, diseñada para que la acción citotóxica directa de la toxina diftérica actúe sobre células que expresan el receptor de IL2. Se creó combinando la secuencia enzimáticamente activa de la toxina (dominio de 389 aminoácidos) y el dominio de traslocación membranal de IL2 e induce muerte celular al inhibir la síntesis de proteínas en células T tumorales que expresan altos niveles del receptor de IL2 (CD25+), así como monocitos, linfocitos T y B activados. Estudios Fase III en pacientes con MF estadios IB-IVA intensamente tratados, con más del 20% de linfocitos CD25+, reportan una tasa total de respuesta del 30% (10% de RC) con una mediana de duración de 6.9 meses. La dosis óptima tolerada es 18mcg/kg/día IV, 5 días, cada 21 días por 4-8 ciclos. Los eventos adversos más comunes incluyen síntomas parecidos a influenza y eventos relacionados con la infusión (disnea, hipotensión, hipersensibilidad torácica) en 60% de los casos y síndrome de capilar débil en 25%. Los efectos adversos son más severos con los 2 primeros ciclos (o primeros 14 días de aplicación) pero la premedicación con esteroides significativamente mejora la tolerabilidad sin comprometer la respuesta clínica (18,19, 21).

d) Bexarotene oral (300mg/m<sup>2</sup>/día) se une selectivamente a RXR induciendo apoptosis e inhibiendo la proliferación celular, con respuestas del 20-67% (mediana de duración de 300 días). Está aprobado en Europa para LCCT refractario en estadios IIB-IVB, incluyendo Síndrome de Sézary intensamente tratado. Puede combinarse con PUVA (18).

- Quimioterapia (Usualmente para paliación en recaídas o refractariedad o bien, enfermedad avanzada):

a) Monoterapia con clorambucilo (4-6 ciclos de 0.15-0.2mg/kg/día por 2-4 semanas, en estadios IIB-IVB), fludarabina, 2-clorodeoxiadenosina y etopósido, tienen similar eficacia en IIB-IVB (33% de respuestas con mediana de duración de 3-23 meses). Dosis bajas de metotrexate (5-125mg/semana) reportan supervivencia global de 76% 8RC del 41%) y supervivencia a 5 años de 71%, similar a pentostatin (tasa de respuesta del 35-71% con 10-33% de RC) y gemcitabine (tasa de respuesta del 70% en pacientes pretratados con toxicidad leve) (19, 21).

b) Poli quimioterapia con CHOP (ampliamente usada), VICOP-B (idarrubicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina y prednisona) y EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona), tienen tasas de respuesta hasta del 80% con RC de 30-38% en IIB-IVB con mediana de duración de 5-41 meses (21).

c) Vorinostat (SAHA ó ácido hidroxámico suberoilánilida, llamado comercialmente Zolinza\* en presentación de cápsulas de 100mg), inhibidor de amplio espectro o inespecífico de desacetilasas de histonas (HDAC clase I, II y IV), es un inductor de apoptosis en células transformadas (acumula histonas acetiladas, facilitando la transcripción de genes que producen muerte celular por 2 vías: caspasa dependiente e independiente). Fue aprobada para el tratamiento de LCCT avanzado (estadio clínico mayor a IIB) o refractario al menos a 2 líneas de tratamiento sistémico (bexarotene, interferón, fotoféresis, metotrexate e incluso denileukin diftitox). La dosis tolerada por el momento es de 400mg/día vía oral, 7 días por semana (modificada a 300mg/día 7 días/semana o bien 300mg/día 5días/semana en caso de presentar toxicidad grado 3, siendo su limitante de dosis la diarrea, fatiga, tromboembolismo pulmonar (5% de casos) y trombocitopenia, esta última asociada a dismegacariopoyesis reversible en 3-7 días), con una tasa total de respuesta del 30% (la mayoría respuestas parciales), con una mediana de

duración de 168 días, considerado de beneficio clínico. Puede utilizarse de forma combinada con esteroides (tópicos u orales) (21-23).

- Trasplante autólogo o alogénico, solo se ha reportado para casos resistentes al tratamiento, pero las recaídas son frecuentes y rápidas, continuando en etapa experimental.

Por lo tanto, el LCCT no tiene lineamientos estándar para su tratamiento (13). Su diagnóstico preciso e identificación de factores pronósticos es crítico para determinar la terapia. Subtipos selectos pueden ser curados mientras la prolongación de la vida y efectividad de la paliación puede alcanzarse en la mayoría de los pacientes (24).

## Justificación

Aunque en general representa un subtipo poco frecuente de linfoma no hodgkin, se trata de una entidad crónica y de características bien definidas, poco descrita en la población mexicana, sin poder establecer hasta el momento sus características y comportamiento clínico y si este es comparable o no con la población mundial, algo que podría hacer reproducibles los resultados obtenidos de los tratamientos establecidos hasta el momento, ya que no existe un consenso a nivel internacional de cómo debe manejarse esta entidad.

Hasta el momento, desconocemos grupos de la población mexicana más afectados, porcentaje de fallecimientos por esta causa, morbilidad en estos pacientes, nivel socioeconómico de los mismos que podría condicionar accesibilidad a diferentes modalidades de tratamiento y la posibilidad de coordinar esfuerzos con departamentos externos al instituto que puedan mejorar la calidad de vida en el LCCT (considerando que el INCan atiende población abierta, no captada por algún servicio de seguridad social como IMSS, ISSSTE, PEMEX, etc.).

A lo largo del estudio tratamos de resolver la pregunta inicial de si existe diferencia en el comportamiento de nuestra población con LCCT y la descrita a nivel mundial, con el fin de proponer en un futuro un algoritmo de abordaje diagnóstico y terapéutico que pueda hacerlas comparables y los resultados terapéuticos reproducibles en nuestra población.

## Objetivo

Evaluar los patrones clínicos, impacto terapéutico y comportamiento epidemiológico del linfoma cutáneo de células T en la población mexicana atendida en el Instituto Nacional de Cancerología, como centro de referencia diagnóstica y terapéutica, en los últimos 2 años (2006-2007)

## Hipótesis

- El comportamiento clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de LCCT es similar al de la población mundial

## Diseño Metodológico

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo (serie de casos).

Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico confirmatorio (histopatológico) de LCCT que haya recibido cualquier modalidad de tratamiento como parte de la asistencia médica estándar en el Instituto Nacional de Cancerología de enero-2006 a diciembre-2007

Tamaño de muestra: Por conveniencia y dada la baja frecuencia de esta patología, no hay un cálculo estimado. Se incluirá todo paciente con diagnóstico confirmatorio (histopatológico) de alguna de las entidades clasificada por la OMS/ EORTC actual como LCCT.

Definiciones operacionales:

- Micosis fungoides: Descripción histopatológica con infiltración por linfocitos T atípicos hipercromáticos con núcleos cerebriformes que expresan en su superficie fenotipo de células T maduras (CD4+), ocasionalmente con fenotipo supresor (citotóxico) CD8+ y con epidermotropismo (en cualquier fase: placa, parche o tumor)
- Linfoma anaplásico CD30+: Histológicamente infiltrado por linfocitos pleomórficos de gran tamaño que expresan CD30+ (parecidos a células de Reed-Sternberg) con fenotipo de linfocitos T cooperadores (CD4+)
- Tiempo de evolución: Definido como el tiempo transcurrido en meses desde la aparición referida de las lesiones dérmicas hasta la fecha de confirmación histopatológica
- Tiempo de seguimiento: Definido como el tiempo transcurrido en meses desde la fecha de confirmación histopatológica hasta la fecha de última consulta
- Refractoriedad/ Progresión: Falta de respuesta clínica o histopatológica durante o al concluir el tratamiento, manifestado como persistencia de las lesiones dérmicas o bien aumento o reaparición de las mismas (referida en el expediente clínico)

- Respuesta clínica completa: Ausencia clínica de enfermedad cutánea y sistémica acompañante (referida en el expediente clínico)

#### Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier género y edad con diagnóstico histopatológico de alguna entidad clasificada por la OMS/ EORTC como LCCT.
- Con expediente físico y electrónico completo (con o sin antecedente de tratamiento local o sistémico) que permita la estadificación del caso
- Enfermedad medible por TNM al inicio del historial y datos clínicos y biológicos que permitan evaluar la respuesta al tratamiento

#### Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con expediente completo.

#### Metodología del Estudio

##### A.- Pacientes

Se reclutaron casos con LCCT tratados en el Instituto Nacional de Cancerología que cumplan el criterio de inclusión y se recolectaron los siguientes datos: ficha de identificación, historia clínica completa, diagnóstico histológico, estadificación por TNM y detalles con respecto al tratamiento (local o sistémico, de primera, segunda o tercera línea, así como el número de ciclos empleado o dosis en caso de radioterapia)

##### B:- Recopilación de datos

Por medio de un formato escrito, elaborado por el investigador, que concentró los variables de estudio:

a) Características demográficas: edad, sexo, nivel socioeconómico (otorgado por el departamento de trabajo social del INCan)

b) Antecedentes y características clínicas:

- Comorbilidades
- Tratamientos previos
- Tipo de lesiones dérmicas (identificadas por el médico a través del interrogatorio y/o por la exploración física)
- Identificación de síntomas B (fiebre, pérdida ponderal, diaforesis profusa) o locales (prurito)
- Fecha de confirmación histopatológica del diagnóstico
- Fecha de inicio de tratamiento
- Tipo y duración del tratamiento empleado

- Fecha de última consulta (cálculo del seguimiento del paciente) y
  - Estado actual (Vivo con enfermedad (VCE), Vivo sin enfermedad (VSE), muerto con enfermedad (MCE), muerto sin enfermedad (MSE) y perdido)
- a) Utilización de recursos complementarios al diagnóstico y tratamiento (tal y como se documenta en los historiales):
- Número de hospitalizaciones y finalidad de las mismas
  - Uso del servicio de radioterapia
  - Requerimiento de PUVA (fuera del INCan)

C.- Valoración de la respuesta al tratamiento

Reporte clínico (en notas de seguimiento) o histopatológico (biopsias de control) en relación con el tratamiento establecido

Análisis estadístico: Para propósitos descriptivos, las variables continuas serán mostradas con media, porcentajes y rangos y las variables categóricas con proporciones. Los resultados se concentrarán en tablas de contingencia

## Resultados

Durante el periodo de estudio se obtuvieron los datos de 21 pacientes con diagnóstico confirmatorio de Linfoma no hodgkin primario cutáneo, de los cuales se excluyeron 6 al confirmarse estirpe B y dejando para su análisis a 15 casos de LCCT que representan 71.4% del total de linfomas primarios de piel. Se captaron un promedio de 7 nuevos casos/año. En cuanto la distribución histopatológica: predomina la forma de micosis fungoide 53.33% (8/15), seguida del linfoma anaplásico CD30+ 26% (4/15), paniculítico T (13%, 2/15) y 1 caso de polimorfo indeterminado.

Del total analizado, 53.33% (8/15) son hombres y 46.67% (7/15) son mujeres, con una relación H:M de 1.14:1. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 46.5 años (rango 23-89 años), afectando predominantemente al grupo etáreo entre los 31-60 años de edad (53.3%, 8/15); el segundo grupo etáreo más afectado es el mayor de 60 años (26.66%, 4/15) aunque solo uno de ellos era mayor de 85 años. De los menores de 30 años (20%, 3/15) ninguno era menor de 20 años al momento del diagnóstico. Respecto a su nivel socioeconómico, el 46.6% (7/15) pertenecen a un nivel 2, es decir con pocos ingresos y baja posibilidad de destinar recursos para sus tratamientos, solo un paciente se ubicó en el nivel socioeconómico más alto (nivel 6) y otro era subrogado (enviado de otra institución para completar su tratamiento, en este caso con trasplante autólogo).

Clínicamente, el 46.67% de los casos tenía un desempeño físico (ECOG) de 0 y 1 respectivamente, y solo un caso ingreso con ECOG de 3 (único caso documentado con LCCT documentado con hospitalizaciones, el resto fue manejado de forma ambulatoria). Ningún caso se reportó portador de HIV (por serología o bien por antecedentes en la historia clínica, aunque hasta el 33.3% (5/15) no contaba con el estudio serológico para corroborar ese dato). Ningún paciente se presentó con síntomas B (incluyendo el caso manejado de forma hospitalaria) y solo 13% (2/15) reportó comorbilidades (ambos con hipertensión arterial sistémica).

Dentro de la forma de presentación: la evolución previa a la confirmación histológica varía desde los 2 meses hasta 7 años de evolución (la mayoría de los expedientes no consignan el tipo y número de tratamientos previos a su ingreso al INCan). Aunque predominaron las lesiones diseminadas (a más de 2 regiones anatómicas, todas contiguas) en un 60% (9/15), los estadios clínicos por TNM corresponden con etapas tempranas (IA hasta IIB, sin compromiso ganglionar confirmado). Las lesiones únicas se presentaron en 40% (6/15): la mitad de ellas (20%, 3/15) localizadas a cara (2 casos en región frontal y otro en nariz), 2 casos en tórax (1 en escápula y otro en tórax posterior) y solo uno en pierna. La distribución por TNM fue de la siguiente forma: IA 13% (2/25), IB 33% (5/15), IIB % 40%(6/15) y 14% para los estadios IIIA y IVA (con un caso cada uno de ellos) como etapas avanzadas (Tabla 1.1).

De los 15 pacientes con LCCT, solo 46.66% (7/15) recibieron tratamiento (el resto solo acudió para la confirmación diagnóstica o decidió acudir a tratamiento a algún centro dermatológico (Hospital GEA-González ó Dermatológico Pascua para tratamiento con PUVA como monoterapia). Los siete casos tratados recibieron terapia sistémica con poliquimioterapia a base de ciclofosfamida (85.7%, 6/7 con Ciclofosfamida/ Adriamicia/ Vincristina y Prednisona (CHOP) como primera línea y un caso tratado con Ciclofosfamida/ Etopósido/ Prednisona (CEP)) y todos han requerido de más de una línea de tratamiento: >2 esquemas de quimioterapia, quimioterapia + radioterapia o tratamiento con mantenimiento a base de talidomida o enzastaurina (1 paciente con antecedente de 4 líneas de quimioterapia/ radioterapia y PUVA que ingresa para protocolo de investigación) (Tabla 1.2).

Tabla 1.1 DESCRIPCION DE LOS CASOS CON LINFOMA DE CELULAS T CUTANEO

Caso	Sexo (Edad)	Grupo Etáreo (ECOG)	EC (TNM)	Tiempo Evolución	Localización (Lesiones)	Tipo de Lesión	Histología
1	Masculino (37)	31-60años (0)	IB	84 meses	>2 regiones (Diseminadas)	Placas	MF (Fase placa)
2	Masculino (66)	>60años (0)	IIB	48 meses	Extremidades (única)	Nódulos	MF (Fase tumor)
3	Femenino (37)	31-60años (1)	IIB	7 meses	Tórax posterior (única)	Nódulo	Paniculítico T
4	Femenino (49)	31-60años (0)	IB	8 meses	>2 regiones (Diseminadas)	Placas	MF (Psoriasiforme)
5	Femenino (29)	<30 años (1)	IIIA	12 meses	>2 regiones (Diseminadas)	Eritrodermia	MF (Fase placa)
6	Femenino (63)	>60 años (1)	IIB	5 meses	Nariz (única)	Nódulo	MF
7	Masculino (43)	31-60años (0)	IIB	36 meses	Escápula (única)	Nódulo	Paniculítico T
8	Femenino (52)	31-60años (0)	IB	5 meses	>2 regiones (Diseminadas)	Placas	Polimorfo indeterminado
9	Masculino (29)	<30 años (0)	IA	6 meses	Cabeza (única)	Placas	Anaplásico
10	Masculino (63)	>60 años (1)	IVA	10 meses	>2 regiones (Diseminadas)	Placas	MF (CD3+)
11	Masculino (89)	>60 años (1)	IB	60 meses	>2 regiones (Diseminadas)	Placas	MF (CD3+)
12	Masculino (34)	31-60 años (0)	IA	2 meses	Cabeza (única)	Placas	Anaplásico
13	Masculino (36)	31-60 años (1)	IB	24 meses	> 2 regiones (Diseminadas)	Placas	Anaplásico
14	Femenino (48)	31-60años (1)	IIB	6 meses	>2 regiones (Diseminadas)	Tumor	Anaplásico
15	Femenino (23)	<30 años (3)	IIB	48 meses	>2 regiones (Diseminadas)	Tumor	MF (CD3+)

Al termino del estudio, todos los casos están vivos: 5 sin enfermedad (3 con respuesta clínica completa con QT/RT y los 2 restantes, posterior a trasplante autólogo (un linfoma anaplásico con 2 líneas previas de quimioterapia: CHOP y DICE) y el otro en mantenimiento con talidomida) y 2 con enfermedad (ambos ya recibieron tratamientos múltiples que incluyen radioterapia con electrones y talidomida).

Respecto a intentar identificar algunos parámetros clínicos diferentes entre los pacientes que tienen respuesta completa y los que fueron refractarios, por el momento no existe ningún parámetro diferente y su puntaje de IPI (Índice Pronóstico Internacional) tampoco es una escala pronostica adecuado para valorarlo o incluso poder predecirlo (Tabla 1.3).

Tabla 1.2. RELACION DE PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO

Caso	Sexo (Edad)	EC	Histología	Tratamiento (Tipo)	Desenlace	Otros Tratamientos	Manteni- miento
1	Masculino (37)	IB	MF	NO			
2	Masculino (66)	IIB	MF	NO			
3	Femenino (37)	IIB	Paniculítico T	CHOP + RT (8 ciclos)	RCC (VSE)		
4	Femenino (49)	IB	MF	CHOP + RT (5 ciclos)	Progresión (VSE)	CFA/6MP/MTX + PUVA	Talidomida
5	Femenino (29)	III A	MF	CHOP + RT (4 ciclos)	Progresión (VCE)	CFA/MTX/PDN; Fludarabina	Enzastaurina
6	Femenino (63)	IIB	MF	NO			
7	Masculino (43)	IIB	Paniculítico T	NO			
8	Femenino (52)	IB	Polimorfo indeterminado	NO			
9	Masculino (29)	IA	Anaplásico	CHOP	RCC (VSE)		
10	Masculino (63)	IV A	MF (CD3+)	NO			
11	Masculino (89)	IB	MF (CD3+)	CEP (6 ciclos)	RCC (VSE)		Talidomida
12	Masculino (34)	IA	Anaplásico	NO			
13	Masculino (36)	IB	Anaplásico	CHOP	Progresión (VSE)	DICE + TAUCPH	
14	Femenino (48)	IIB	Anaplásico	CHOP + RT (8 ciclos)	Progresión (VCE)	Etopósido	Talidomida
15	Femenino (23)	IIB	MF (CD3+)	NO			

Tabla 1.3. Descripción de casos tratados con LCTC (n=7)

Datos clínicos		RCC (n=3)	Refractarios (n=4)
Género	Masculino (n=3)	2	1
	Femenino (n=4)	1	3
Grupo etáreo	<30 años (n=2)	1	1
	31-60 años (n=4)	1	3
	>60 años (n=1)	1	0
Estadio clínico	IA y IB (n=4)	2	2
	IIB (n=2)	1	1
	IIIA (N=1)	0	1
Tipo de lesiones	Diseminadas (N=5)	1	4
	Únicas (2)	2	0
Parámetros clínicos (n=6): Promedios	B2MG	2.3mgdl	1.67mgdl
	Albúmina	3.9mgdl	3.7mgdl
	Hemoglobina	15gdl	13g/dl
	Linfocitos totales	1733	16067**
	DHL	150UI	300UI
Puntaje IPI (n=6)	0 (n=4)	2	2
	1	1	0
	2	0	1

## Discusión

De la serie de casos con diagnóstico de Linfoma cutáneo primario (21=100%), al igual que en otras series, predomina el de células T (71.4% vs 80%), con una incidencia de 7casos/año. De igual forma que en las series internacionales, predomina la forma de micosis fungoide (53.3%), seguida del anaplásico CD30+ (en nuestra serie representa el 26% de los casos (referencia mundial) y el linfoma T subcutáneo tipo paniculitis (Paniculítico T). Su comportamiento crónico y asintomático (a diferencia del linfoma cutáneo de células B) determina su poca consulta y retardo en el diagnóstico (hasta máximo de 7 años en nuestros casos).

Entre los casos confirmados con LCCT, la proporción hombre-mujer es similar (1.14:1) a diferencia de lo reportado en la literatura mundial donde predomina en hombres en una proporción de 2:1. No se observan diferencias en cuanto a la edad al momento del diagnóstico (46.5 años vs 50 años) pero sí en cuanto al grupo de edad predominante, ya que aunque se reporta un aumento relacionada a la edad, en nuestra serie solo predomina en edad productiva (31-60 años: 53.3%), seguido de los mayores de 60 años (26.66%), aunque solo uno de ellos era mayor de 85 años. No se encontraron casos menores de 20 años de edad pero el dato es sesgado por el hecho de que la institución no atiende población pediátrica, aunque la literatura reporta pocos casos (3 series solamente: Zackheim y Hickham (1997) y Quagliano (1999), donde el primero reporta el mayor número de casos en menores de 16 años, predominando el inmunofenotipo citotóxico, presente en adultos en <5% (11).

### Comparación de la población mexicana con LCCT

Característica	México	Condición	Literatura (Referencia)
%Linfoma cutáneo T	71.4%	Similar	
Incidencia	7casos/año	Desconocida	
Histología predominante	Micosis fungoide (53.33%)	Igual	Micosis Fungoide (12)
Edad al diagnóstico	46.5 años	Similar	50 años
Incidencia	Predomina en 30-60años	Diferente	Incrementa con edad
Relación H: M	1.14:1	Diferente	2:1
Evolución	Hasta 7 años antes del diagnóstico confirmatorio	Similar	Larga evolución
Estadios clínicos	Tempranos	Similar	
Respuesta al tratamiento	Persistencia a monoterapia sistémica	Similar	Responde a tratamientos múltiples pero no se curan (12)

Aunque las opciones de tratamiento son determinadas por el estadio clínico y extensión de la enfermedad, hasta el momento todos los casos tratados en el INCan han sido tratados con terapias combinadas con respuestas variables a los tratamientos utilizados pero la constante ha sido el esquema de CHOP (Para linfomas malignos y poco respuesta en celularidad T) combinado con radioterapia con electrones, que aunque se reporta como lo más efectivo para enfermedad limitada a piel (incluyendo tumores), la respuesta del 70% referida en la literatura (12) no ha sido lograda en nuestros pacientes, probablemente influenciada por la falta de estandarización en la estadificación por el TNM en nuestros casos que no hacen posible la planeación del tratamiento y seguimiento futuro, contribuyendo también a la pérdida de pacientes y falta de seguimiento

## Conclusiones

Este es el primer estudio descriptivo en México, que caracteriza el comportamiento de los pacientes con LCCT y el comportamiento que tienen al recibir tratamiento, lo que representa una base para estudios prospectivos respecto a nuevas alternativas de estudio, ya que aunque representan pocos pacientes el 100% de los casos se encuentra en edad reproductiva y cuya apariencia o bien su tratamiento repercute en su calidad de vida.

## Bibliografía

- 1.- Moreno-Ramírez D; Herrera-Saval A; Camacho-Martínez F; Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T; Med Cutan Iber Lat Am 2003; 31(2): 75-100
- 2.- Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J; Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current Concepts; J Clin Oncol 2000; 18(15): 2908-25
- 3.- Prince HM; McCormack Ch; Ryan G; Management of the primary cutaneous lymphomas; Austral J Dermatol 2003; 44: 227-42
- 4.- Greer JP, Foerster J; Wintrobe's clinical hematology; 11<sup>th</sup> Ed; Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2003; EEUU
- 5.- Aviles A; Nambo J; Neri N; Interferon and low dose methotrexate improve outcome in refractory Mycosis fungoides/Sézary syndrome; Can Bioth Radiopharmac 2007; 22(6):
- 6.- Aviles A; T-cell lymphoma standard treatment: The Mexican experience; Haematologica reports 2006; 2(13): 22-24
- 7.- Grossbard ML; Atlas of clinical oncology: Malignant lymphomas; American Cancer Society; 2002; BC Decker, Hamilton London
- 8.- Socarrás-Ferrer BB; Linfomas cutáneos. Aspectos relevantes; Rev Cubana Hematol Inmuol Hemoter 2004; 20(1): 1-9
- 9.- Girardi M; Heald PW; Wilson LD; The pathogenesis of mycosis fungoides; N Eng J Med 2004; 350: 1978-88
- 10.- Willemze R, Jaffe ES, Burg G; WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas; Blood 2005; 105: 3768-3785

- 11.- Wain EM; Orchard GE; Whittaker SJ; Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: A clinical, immunophenotypic and molecular study; *Cancer* 2003; 98: 2282-90
- 12.- Duvic M; Apisarnthanarax N; Cohen DS; Analysis of long-term lymphoma. Outcomes of combined modality therapy for cutaneous T cell; *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 35-49
- 13.- Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS; T-cell non-Hodgkin lymphoma; *Blood* 2006; 107: 1255-1264
- 14.- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N; Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC); *Blood* 2007; 110: 1713-22
- 15.- Kim YH, Willemza R, Pimpinelli N; TNM classification system for primary cutaneous lymphoma other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC); *Blood* 2007; 110: 479-84
- 16.- Scarisbrick JJ; Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma; *Clin Experimental Dermatol* 2005; 31: 181-186
- 17.- Pimpinelli N, Olsenn EA, Santucci M; Defining early mycosis fungoides; *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1053-63
- 18.- McFarlane V, Friedmann PS, Illidge TM; What's new in the management of cutaneous T-cell lymphoma; *Clinical Oncology* 2005; 17: 174-184

- 19.- Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M; Joint British Association of Dermatologist and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas; Br J Dermatol 2003; 149: 1095-1107
- 20.- Keehn CA, Belongie IP, Shistik G; The diagnosis, staging and treatment options for mycosis fungoides; Cancer Control 2007; 14(2): 102-111
- 21.- Mann BS, Jonson JR, He K, et.al.; Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma; Clin Cancer Res 2007; 13(8): 2318-2322.
- 22.- Duvic M, Vu J; Vorinostat: a new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma; Expert Opin Investig Drug 2007; 16(7): 1111-1120
- 23.- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al.; Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma; J Clin Oncol 2007; 25: 3109-3115.
- 24.- Sekeres MA; Kalaycio ME; Clinical malignant hematology; McGrawHill 2007; EEUU