

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLOXXI

**“RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO A 10 AÑOS EN PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA CUTANEO DE CELULAS T (MICOSIS
FUNGOIDES) QUIENES RECIBIERON BAÑO DE ELECTRONES ENTRE
1995-2005.”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE

RADIO – ONCOLOGIA

PRESENTA:

BEATRIZ ELIACER GARCIA ROBLES

ASESORES: DR. ARMANDO FELIX LEYVA

Asesor clínico

DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA

BARRERA

Asesor metodológico

MEXICO, D.F.

FEBRERO, 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICO ESTA TESIS:
A DIOS, QUIEN NUNCA ME HA OLVIDADO.
A MIS PADRES, POR SU APOYO INCONDICIONAL.
A MARIO, LA LUZ DE MI CAMINO.
A VICTORIA NUÑEZ, QUIEN ES EL MOTIVO DE ESTA TESIS.
Y A TODOS LOS QUE LA HICIERON POSIBLE.

Vo Bo.

Dr. Gabriel González Àvila
Jefe de División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Oncología
CMN SXXI

Dr. Mario Bustos Trejo
Jefatura del Servicio de Radio-Oncología
UMAE Hospital de Oncología
CMN SXXI

Dra. Judith Huerta Bahena.
Profesor Titular del curso de Radio-Oncología
UMAE Hospital de Oncología
CMN "SIGLO XXI"

Dr. Armando Félix Leyva
Médico Adscrito al Servicio de Radio-Oncología
Asesor Clínico

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Jefe de División en Investigación
Asesor clínico y metodológico

ÍNDICE

	Pag.
1 Introducción	
Epidemiología y clasificación Linfomas Cutáneos	4
Epidemiología y Fisiopatología Micosis Fungoides	4
Etapificación y Pronóstico	5
Tratamiento	7
2 Planteamiento del problema	18
3 Justificación	19
4 Objetivos	20
5 Criterios de selección	22
6 Variables de interés	23
7 Descripción del estudio	25
8 Análisis estadístico	25
9 Consideraciones éticas	27
10 Resultados.	28
11 Conclusiones	38
11 Anexos	40
12 Bibliografía	63

INTRODUCCION

Antecedentes

EPIDEMIOLOGIA

Aproximadamente el 27% de los linfomas no Hodgkin corresponden a sitios extranodales, tales como la piel, estomago, SNC, intestino delgado, pulmón y ojos. La piel es el sitio extranodal mas común, con una incidencia de aproximadamente 1 caso por cada 100,000 individuos en E.U.

La micosis fungoide es una enfermedad correspondiente al grupo de linfomas no Hodgkin extranodales de origen en células T con involucro cutáneo primario. (14). Se distingue de otros linfomas cutáneos por características histológicas y clínicas únicas.

La clasificación patológica ha sido objeto de debate. En 1997, la Organización Europea para la investigación y tratamiento del Cáncer (EORTC) propuso una clasificación para los linfomas cutáneos. Sin embargo la OMS en 1991, propone un sistema para la clasificación que incluye terminología para los linfomas extranodales y nodales. Un grupo de expertos determino que esta clasificación no podía ser aplicada para los linfomas cutáneos ya que mantenían un comportamiento diferente tanto histológico como clínico.

Esto llevo a la unificación de criterios para formar una clasificación única para los linfomas cutáneos primarios, siendo en 2005, la OMS-EORTC publicaron estos criterios, que incluían su frecuencia, la sobrevida estimada libre de enfermedad a 5 años y su comportamiento clínico. (7) (10) (18). (Cuadro 1.)

MICOSIS FUNGOIDE.

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo más común, corresponde a una neoplasia que afecta los linfocitos T CD4 y es aproximadamente el 50% de todos los linfomas cutáneos, con una incidencia anual de aproximadamente 5 casos por millón en E.U. Es más frecuente en adultos jóvenes, con predominio hombre-mujer de 2:1.

Se define, según la EORTC como linfoma cutáneo CD4+ caracterizado por la evolución subsecuente de parches a placas y eventualmente a tumores. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado de linfocitos T, epidermotropo de tamaño mediano, con núcleos cerebriformes que infiltran la dermis y la epidermis.

La fase inicial de la micosis fungoide, es la fase premicótica, la cual típicamente inicia con parches cutáneos, lesiones que son moderadamente eritematosas, con descamación leve, de bordes anulares o irregulares, que clásicamente se encuentran en áreas de exposición solar. Estas lesiones pueden ser intermitentes por muchos años antes del diagnóstico definitivo.

Generalmente son confundidas con otras patologías benignas, por lo que por mucho tiempo estos pacientes reciben múltiples tratamientos locales sin mejoría o recurrencia.

Conforme la micosis fungoide progresa, los parches pierden su predilección por las zonas de exposición solar y se convierten en zonas eczematosas, hipopigmentadas o hiperpigmentadas, El tronco, la pelvis y las extremidades

superiores son los sitios más comúnmente involucrados. Los parches progresan a una forma más generalizada, con infiltración profunda, descamación y bordes bien definidos y palpables.

Si las células neoplásicas pierden su propiedad de epidermolisis (skin homing) entran en una fase de crecimiento vertical y forman tumores cutáneos, los cuales pueden sufrir ulceración y sobreinfección. (17) (21).

La diseminación extracutánea sólo puede ocurrir en estadios avanzados, afectando principalmente los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo y la sangre. La afectación de la médula ósea es muy rara.

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico es insidioso, depende de la experiencia del clínico y del dermatopatólogo. No existe una prueba estándar que lo diagnostique, ya que existen numerosas dermatosis con las que puede ser confundida.

Una historia y exámen físico minucioso debe realizarse en el paciente, con observación de toda la piel. (17)

En la biopsia, el hallazgo más importante es el epidermotrofismo substancial, caracterizado por acúmulo de linfocitos en la membrana basal epidérmica. Los microabscesos de Pautrier, los cuales son colecciones bien definidas intraepidérmicas de linfocitos, los que son considerados como patognómicos. Sin embargo estos se encuentran en menos del 20% en las lesiones tempranas. (7)

Para aquellos casos clínicos e histológicamente limítrofes, los estudios moleculares han ayudado a confirmar el diagnóstico. Típicamente muestra el siguiente fenotipo inmunohistoquímico: CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD45RO+, CLA+ (antígeno cutáneo linfoide), CD8-, y CD30-. Un fenotipo de células T aberrantes, tal como la pérdida de expresión de CD2, CD3, y/o CD5, también sugieren el diagnóstico de micosis fungoide. El uso de PCR para identificar el rearreglo del gen clonal del receptor de células T puede ayudar al diagnóstico.

Otros estudios que deben realizarse son: biopsia de ganglios clínicamente positivos, determinación de DHL, receptor de interleucina L2 soluble, citología de flujo para CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD45RO. AMO y biopsia solo están indicados para evaluar citopenias inexplicables. Rx de imagen posteroanterior y laterales para etapas tempranas y TAC toráco abdominal y pélvica para etapas avanzadas. (7)

ETAPIFICACION Y PRONOSTICO.

La etapificación de la AJCC para micosis fungoide incluye la extensión y las características de las lesiones cutáneas, la presencia de enfermedad extracutánea y la transformación leucémica, que son los determinantes mayores de mal pronóstico.

Los pacientes con parches y placas en áreas limitadas (IA, T1 N0 M0) tienen una SV 10 años similar a la población control. (14) La SV media para aquellos pacientes con parches y placas en áreas extensas (T2) de 11.4 años, 3.2 años

para pacientes con tumores (T3) y 4.6 años para pacientes con eritrodermia (T4). (13)

El Comité estadounidense conjunto sobre el cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) ha designado los estadios mediante clasificación TNM para definir la micosis fungoide. Cuadro 2 y 3.

La AJCC también incluye la descripción de los hallazgos en sangre periférica, B0 Vs B1, para documentar la ausencia o presencia de células de Sézary por arriba de 1000 (CD4+, CD7-) por/microlitro. En pacientes con eritrodermia con B1 el riesgo de muerte se dobla.

Algunos factores pronóstico para sobrevida identificados son: extensión y tipo de involucro cutáneo, la presencia de enfermedad extracutánea, linfadenopatía e involucro sanguíneo periférico. (5) (2) (6) (16)

Otros factores pronósticos incluyen la transformación a linfomas difusos de células grandes, niveles de DHL, niveles de B2 microglobulina, eosinofilia, niveles séricos de interleucina 2 y células T tumorales infiltrantes, expresión de citocinas y moléculas de adhesión, variables histológicas, grosor del infiltrado cutáneo, tasa de sedimentación eritrocitaria, síntomas B y respuesta clínica a la terapia. A pesar de estos reportes, existen pocos estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes con micosis fungoides y Síndrome de Sézary. (1) (3)

TRATAMIENTO.

Se ha encontrado que los haces de electrones de algunos MeV (Mega electrón Volt) de energía son útiles para el tratamiento de lesiones superficiales, cuya profundidad se encuentra a pocos centímetros de la superficie del cuerpo.

El uso de electrones ha mostrado ventaja, por su rápida disminución de dosis conforme penetran en el tejido, principalmente al final del alcance de los mismos, así como de la poca contaminación por Rayos X que se obtiene.

La Radioterapia con electrones produce altas tasas de respuesta completa y puede ser usada como única modalidad para el tratamiento de micosis fungoides. Para pacientes en EC IA, la radioterapia superficial con campo localizado o irradiación corporal total pueden ser curativa. Para pacientes con enfermedad cutánea avanzada o con enfermedad visceral, la radioterapia puede proporcionar adecuada paliación con efecto duradero.

La EC IA debe ser tratada con RT campo localizado, usando compensadores, bolus o cuñas, con el fin de homogeneizar la dosis en aquellas superficies convexas, tales como la cabeza, pliegues axilares, senos, manos y pies. Los límites del campo serán con un margen de 1-2 cm de los márgenes clínicos de la lesión visible. (Seminars in Radiation Oncology) (19)

Irradiación corporal total con electrones (TSEBT): técnica.

Las guías de consenso de tratamiento para TSEBT han sido publicadas por la EORTC (10) donde recomiendan el uso de dosis total de 31 a 36 Gy prescritos a la superficie de la piel para alcanzar una dosis por lo menos de 26 Gy a una profundidad de 4 mm.

El volumen de tratamiento para pacientes con enfermedad en parche/placa debe incluir la epidermis y la dermis. El grosor de la epidermis y de la dermis varía de un mínimo aproximado de 2 mm en el tronco a un máximo de 4.5 mm en las plantas y palmas. Para la irradiación corporal el 80% de la isodosis debe estar prescrita a 4 mm de profundidad de la superficie cutánea con el máximo de dosis a la epidermis y dermis.

La fase tumoral comúnmente excede el máximo de 4 mm de profundidad por lo que es habitual que se encuentre subdosificado con la administración de irradiación corporal total con electrones. Estos pacientes deben recibir un incremento de 10 Gy durante o posterior a TSEBT en fracciones de 2 Gy con mayor energía y uso de bolus.

La geometría y colocación para el baño es de acuerdo al protocolo llevado por la Universidad de Yale. Figura 1.

El paciente debe ser colocado a una distancia aproximada de 3.8 m del gantry con angulación de tal forma que se cubra la totalidad de la altura del paciente ya sea con un solo campo o con dos.

El esquema incluye 6 posiciones; anteroposterior, oblicuo anterior derecho e izquierdo, posterior y oblicuo posterior derecho e izquierdo.

Estas posiciones maximizan la exposición de la totalidad de la piel permitiendo una dosis homogénea en las dimensiones laterales. Cada posición es tratada con campos superiores e inferiores con el fin de maximizar la homogeneidad de dosis en la dimensión vertical. Figura 2.

En el día de tratamiento 1, las posiciones anteroposterior, oblicuo posterior derecho y oblicuo posterior izquierdo son tratados. En el día 2, las posiciones posteroanterior, oblicuo anterior derecho y oblicuo anterior izquierdo son tratados. Esto lleva a ciclos de tratamiento de 2 días, recibiendo en ese tiempo 2 Gy a la superficie corporal total. El paciente recibirá tratamiento 4 días a la semana por un total de 9 semanas para un total de 36 Gy.

Usando esta técnica las plantas, las palmas el periné y la región coronal se verán subdosificadas por lo que será necesario dar un incremento a estas áreas con un campo localizado. Otros sitios de subdosificación son la parte ventral del pene, la parte medial de los muslos, los pliegues inflamatorios y las regiones laterales de la cara y tronco. Los campos suplementarios corresponderán a la dosimetría o sospecha clínica de subdosificación con el fin de asegurar que esas áreas reciban por lo menos el 50% de la dosis prescrita.

La dosis del incremento debe respetar la tolerancia del tejido normal.

Las manos, las muñecas, las orejas, los tobillos y la parte dorsal del pene pueden verse sobredosificados y requiere que se ajusten protecciones para limitar la dosis a 36 Gy.

Las protecciones se siguen de acuerdo al esquema de Yale. Cuadro 3.

Guías de tratamiento de la EORTC. (10) (18)

1. Inhomogeneidad de dosis debe ser menor de 10% en las dimensiones laterales y verticales.
2. La isodosis del 80% debe estar prescrita a 4 mm para asegurar que la epidermis y la dermis se encuentran en la región de alta dosis.
3. La isodosis del 80% debe prescribir un mínimo de 26 Gy.
4. La isodosis del 20% debe encontrarse a <20 mm de la superficie cutánea para minimizar la dosis a estructuras subyacentes.
5. Uso de 30-36 fracciones debe ser usado para minimizar los efectos agudos.
6. La dosis a la médula ósea de contaminación por fotones debe ser menor de 0.7 Gy.
7. El incremento con campos localizados se darán a áreas de subdosificación tales como el periné, las plantas, las palmas, los párpados.
8. La dosis al globo ocular no debe ser mayor al 15% de la prescrita a la dosis corporal.

Indicación de TSEBT.

La irradiación corporal con electrones es la primera línea de tratamiento para pacientes con enfermedad no localizada IA, IB hasta la EC III. Sin embargo, no existen datos aleatorizados que soporten la selección de la estrategia del

uso de Radioterapia sobre otras estrategias, por lo que el tratamiento inicial generalmente depende de la experiencia institucional o de la preferencia del paciente.

Para pacientes con enfermedad recurrente posterior a TSEBT un segundo curso de TSBET a una dosis total de 18-23 Gy, proporciona tasas de respuesta completa con una toxicidad aceptable.

Toxicidad a RT.

La toxicidad aguda incluye prurito, descamación seca, eritema, alopecia, xerosis, bulas en los pies, edema de manos y pies, hipohidrosis y pérdida de las uñas. Algunos otros efectos raros son la ginecomastia, epistaxis y parotiditis.

Las complicaciones crónicas incluyen la distrofia ungueal permanente, xerosis, telangiectasias, alopecia y disestesias en los dedos. Los pacientes jóvenes deben considerar el riesgo de toxicidad gonadal.

Hay reportes de casos de segundas neoplasias posterior a TSEBT tales como carcinoma epidermoide, de células basales o melanoma maligno particularmente en aquellos pacientes que ha recibido terapia múltiple (PUVA y mostaza nitrogenada).

Otros tratamientos locales.

Terapia local.

En pacientes con enfermedad localizada es aceptado el uso de emolientes con o sin esteroides tópicos de moderada acción. Los esteroides tópicos potentes

pueden inducir una respuesta clínica completa, mas con un corto periodo de duración.

La mecloretamina tópica al 0.01% o 0.02% ya sea en solución acuosa o en base oleosa es efectiva para la enfermedad superficial con tasas de respuesta del 51-80% en EC IA, 26-68% para IB y 61% para IIA. La eficacia es similar entre ambas presentaciones, siendo el ungüento mas irritante generando comúnmente una dermatitis alérgica en individuos sensibles.

Aun no hay consenso en la periodicidad que deba ser usado en este tipo de terapia. (21)

La carmustina tópica (BCNU) es un agente quimioterapéutico usado en micosis fungoide con similar eficacia a la mecloretamina. Tiene tasas de respuesta de 86% en EC IA, 47% en IB y 55% en IIA. Su uso es diario con 10 mg de BCNU en 60 ml de alcohol o ungüento de carmustina al 20-40% puede igualmente ser usado. Las reacciones de hipersensibilidad ocurren en menos del 10% de los pacientes, sin embargo los pacientes deben ser seguidos minuciosamente con BH, ya que dependiendo del total de superficie corporal en la que sea administrado será el riesgo de producir mielosupresión. (21)

Recientemente, el bexatoreno (Retinoide 1%) fue aprobado por la FDA como terapia tópica para pacientes con ECI, sobretodo en aquellos pacientes quienes fueron resistentes o intolerantes a otras terapias tópicas. La tasa de respuesta es de aproximadamente el 63% con una respuesta completa del 10% en un seguimiento de 20 a 99 semanas.

Fototerapia.

El uso de psoralen + rayos ultravioleta A es notado desde hace 20 años con tasas de respuesta de 79-88% en EC IA y 52%-59% en EC IB. Aunque la terapia de mantenimiento es raramente efectiva para prevenir las recurrencias.

Los ensayos terapéuticos con PUVA han mostrado una tasa de remisión completa de 62% a 90%, siendo las primeras etapas cutáneas las que logran las mejores respuestas. El PUVA combinado con interferón-alfa-2b está relacionado con una tasa elevada de respuesta. (21)

La fotoquimioterapia tiene diferentes modalidades; una resulta de la combinación de 8- metoxipsoraleno con radiación ultravioleta A (PUVA), sus efectos pueden deberse a un efecto linfotóxico directo; actúa directamente a nivel de epidermis y dermis superficial y es útil para las fases pretumorales y placas; con escasos beneficios en la fase eritrodérmica. Se consigue una remisión de hasta un 80-85%, entre sus efectos adversos se citan la aceleración del envejecimiento cutáneo y carcinogénesis, fototoxicidad aguda, hiperpigmentación, xerosis y cataratas.

Tratamiento sistémico.

En las formas extracutáneas se realiza quimioterapia sistémica, ya sea como mono o poliquimioterapia.

Los agentes citostáticos más eficaces son: A) agentes alquilantes (mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil); B) antimetabolitos (metotrexato,

azarabina); C) antibióticos antitumorales (doxorubicina, bleomicina); D) inhibidores de la mitosis (alcaloides de la vinca VP16). Estas drogas actúan solamente como paliativos con remisiones parciales y los efectos colaterales tales como esterilidad y mielodepresión. Como monoquimioterapia se ha usado la mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, BCNU y metotrexato, con respuesta en el 60% de los casos.

Con la combinación de varios citostáticos, poliquimioterapia, se obtienen mejores resultados, con respuestas parciales de un 80%, remisiones completas de un 25%; pero con recidivas tempranas. Se emplean esquemas como COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) y CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) más bleomicina como tratamiento de primera línea. En caso de fracaso, se puede usar el esquema MOPP (mecloretamina, vincristina, prednisona y procarbina); BACOPP (bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y procarbina); BAMM-M (bleomicina, adriamicina, metotrexato, más mostaza nitrogenada tópica). Éstas con mayor eficacia, deben reservarse para las fases finales tumorales.

Entre los modificadores de la respuesta biológica podemos nombrar al interferón alfa 2 a y alfa 2 b (IFN); a dosis 3 a 9 x 10⁶ UI/día por vía subcutánea, intramuscular y en oportunidades, intralesional.

Es eficaz por sus propiedades antiproliferativas e inmunorreguladoras, inhibe las células T cooperadoras y aumenta la actividad de las células *natural killer*, con respuesta del 45% incluso en fases avanzadas. Entre los efectos adversos se citan, síndrome gripal, fiebre, mialgias, anorexia, pérdida de peso, náuseas,

leucopenia, plaquetopenia, alteración hepática; todos son dosis dependientes y generalmente reversibles. Asimismo, se considera que su uso puede ser útil en ciertas formas refractarias.

Tratamiento adyuvante.

Las tasas de recurrencia posterior a Rt como terapia única, ya llevado al uso de terapia adyuvante con el fin de maximizar el periodo libre de enfermedad. El uso de mostaza nitrogenada tópica o PUVA A pueden aumentar la SLE posterior a baño de electrones en EC IB. En pacientes con etapas clínicas mas avanzadas, muchas terapias adyuvantes han sido utilizadas tales como mostaza nitrogenada, fotoferesis, interferon alfa, carmustine, bexarotene, corticoesteroides y deftitox denileucina. El tratamiento sistémico incluye interferon, retinoides, fotoferesis. (21)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles fueron las etapas mas frecuentes en las que se administró baño de electrones y su respuesta (periodo libre de enfermedad) posterior a RT?

¿Cuál es el periodo libre de enfermedad en pacientes con micosis fungoide quienes se administró irradiación corporal con baño de electrones?

¿Cuál es la relación entre tratamientos previos administrados + TSEBT con respuesta clínica?

¿Cuáles fueron las complicaciones agudas y crónicas posteriores al tratamiento con electrones?

3. JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, es un centro de referencia para todos aquellos pacientes quienes ameritan tratamiento con radioterapia en la zona centro del país.

Debido a la frecuencia de pacientes con diagnóstico de Micosis fungoide, desde hace 10 años se han recibido un promedio de aproximadamente 200 pacientes con algún tipo de Linfoma cutáneo, de los cuales aprox. 20% han recibido Rt, ya sea con finalidad paliativa o radical y de esta última ya sea con técnica de campo localizado o baño corporal con electrones.

El baño corporal de electrones es una técnica realizada en nuestro hospital desde 1985, al contar con el primer acelerador lineal. En el país existe poca información de la respuesta clínica al manejo de esta entidad con RT, lo que constituye el principal motivo para la realización de esta tesis, donde los principales objetivos fueron determinar la tasa de respuesta y recurrencia posterior a la administración de baño corporal con electrones y sus complicaciones en pacientes quienes recibieron esta terapéutica dentro del periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre de 2005.

4. OBJETIVOS

1. Establecer las etapas clínicas más frecuentes y características de la población..
2. Establecer la relación entre etapa clínica y porcentaje de respuesta completa.
3. Determinar el periodo libre de enfermedad en pacientes con micosis fungoide quienes se administró baño de electrones.
4. Establecer las complicaciones agudas y crónicas y tiempo de aparición en pacientes quienes recibieron irradiación corporal total con baño de electrones.
5. Establecer la correlación entre los tratamientos previos + RT corporal total con electrones y respuesta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico.

Universo de trabajo. Servicio de Radio Oncología. Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Población blanco. Pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo T del tipo micosis fungoide.

Población de estudio. Todos los pacientes tratados con finalidad radical en el servicio de Radio Oncología Hospital Oncología CMN SXXI, con diagnóstico de linfoma cutáneo T del tipo micosis fungoide. tratados con irradiación corporal total con baño de electrones desde 1995 hasta 2005.

.

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión:
 - Todos los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo T tipo micosis fungoide quienes recibieron tratamiento con irradiación corporal total con baño de electrones con finalidad radical entre enero de 1995 y diciembre de 2005 en el servicio de Radio Oncología del Hospital de Oncología CMN SXXI.

- Criterios de no inclusión
 - Pacientes con otros tipo de linfomas.
 - Pacientes con enfermedad extracutánea y enfermedad ganglionar clínicamente palpable.
 - Pacientes quienes recibieron tratamiento con finalidad paliativa.
 - Pacientes quienes recibieron tratamiento con electrones con campos localizados.

- Criterios de exclusión
 - Pacientes quienes abandonaron o no concluyeron el tratamiento por morbilidad aguda o por alguna otra causa.
 - Pacientes cuyos datos clínicos y de tratamiento no se encuentren descritos en el expediente médico.

6. VARIABLES

Independientes

- Sexo
 - Escala de medición: nominal dicotómica
 - Unidad de medición: hombre / mujer
 - Definición conceptual y operacional: sexo de asignación del sujeto
- Edad
 - Escala de medición: cuantitativa de razón
 - Unidad de medición: años
 - Definición conceptual y operacional: edad en años cumplidos desde la fecha de nacimiento
- Edad de inicio y diagnóstico.
 - Al momento del inicio de los síntomas.
 - Momento de diagnóstico con biopsia.
- Tiempo de evolución
 - Escala de medición: cuantitativa de razón
 - Unidad de medición: años
 - Definición conceptual y operacional: Tiempo en años desde el diagnóstico de micosis fungoide.
- Etapa clínica al tiempo de diagnóstico histológico de micosis fungoide.
- Tratamientos previos a RT recibidos.
 - Esteroides
 - PUVA
 - Retinoides
 - QT: Mostaza nitrogenada
 - Interferon alfa

- Dosis total de baño corporal con electrones.
- Dosis y zonas anatómicas de incremento en áreas de subdosificación.
- Técnica de colocación para baño corporal de electrones.
- Protecciones establecidas.

Dependiente

- Respuesta tumoral al tratamiento
- Progresión de la enfermedad: progresión en etapa clínica (cutáneo, nodal o extranodal) durante el tratamiento o muerte.
- Respuesta completa: resolución completa de las placas dentro de los primeros tres meses posteriores a TSEBT.
- Respuesta parcial: persistencia de lesiones cutáneas de micosis fungoide posterior a los tres primeros meses de haber recibido TSEBT
- Complicaciones agudas.
 - o Escala de medición: cuantitativa de razón
 - o Unidad de medición: días y meses
- Complicaciones crónicas.
 - o Escala de medición: cuantitativa de razón
 - o Unidad de medición: meses y años

7. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo T de tipo micosis fungoide (según la clasificación WHO) quienes hayan recibido irradiación corporal total con baño de electrones a dosis convencionales establecidas por protocolo de Yale, con finalidad radical entre los periodos de enero de 1995 hasta diciembre de 2005.

Los pacientes se etapificaron de acuerdo a la clasificación TNM y al protocolo descrito por el Nacional Cancer Institute a través del comité de etapificación y clasificación del linfoma T cutáneo.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva de las diferentes variables. Se calcularan las frecuencias simples así como la media, mediana y sus respectivas desviaciones estándar y percentiles 25 y 75 cuando así se requiera. Los resultados fueron representados en tablas y gráficos. Se realizó análisis univariado y multivariado para demostrar que variable presenta mayor efecto en el objetivo de desenlace

La sobrevida general fue calculada a partir de la fecha de la valoración inicial, la administración de la irradiación corporal total y la aplicación del cuestionario de sobrevida a través de la técnica de Kaplan-Meier². El periodo libre de enfermedad fue definido como el cálculo de sobrevida en el cual los eventos de muerte pueden estar relacionados directamente con la presencia de micosis fungoide, tales como progresión de la enfermedad, infecciones fatales y complicaciones relacionadas con el tratamiento.

El periodo libre de progresión fue medido a partir de la fecha administración de irradiación corporal total con electrones a la aparición de nuevas lesiones a través del método Kaplan-Meier. La prueba de Log-rank fue usada para comparar las curvas de supervivencia y periodo libre de enfermedad.

Se usaron métodos de análisis multivariados y univariados para determinar factores pronósticos relacionados con variables dependientes e independientes.

Se realizó un análisis de regresión logística para identificar otros factores modificantes. (12)

Factibilidad

El Servicio de Radio Oncología del Hospital de Oncología CMN SXXI cuenta con un registro hasta el momento de 103 pacientes con diagnóstico de micosis fungoide, con un registro aproximado de 1 a 2 nuevos casos por trimestre por tratarse de un centro de referencia.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un proyecto de riesgo mínimo ya que es retrospectivo, en el que se evaluarán en la revisión del expediente clínico, consideraciones de tratamiento, evolución y pronóstico en los pacientes con micosis fungoide lo que no pone en riesgo el tratamiento o la integridad física del paciente. Así como tampoco se violara el anonimato de los resultados obtenidos de dicho expediente.

Se respetara la norma interna del hospital, la norma IMSS; así como la ley general de salud y los tratados internacionales respecto a los estudios en seres humanos.

RESULTADOS Y ANALISIS.

Se revisaron 179 expedientes clínicos de pacientes enviados al Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI con diagnóstico confirmado de linfoma cutáneo en el periodo de 1995 a 2005. De estos 179 expedientes, 103 tenían el diagnóstico de Micosis fungoide, 35 pacientes con revisión departamental de patología que descartó el diagnóstico y 41 pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes con infiltración a piel o linfoma cutáneo tipo B.

De los 103 expedientes analizados 3 de ellos se excluyeron por no contar con los datos suficientes y exactos en el expediente clínico, 43 pacientes (43%) correspondieron al sexo femenino y 57 pacientes (57%) del sexo masculino. Lo que guarda una relación de hombre-mujer respectivamente de 1.4:1. La distribución por género es semejante a lo a lo referido en la literatura internacional, quienes mencionan una relación de 2:1 hombre mujer en sus diferentes artículos, aunque en esta serie la tendencia no alcanza a ser doblada por los hombres, más si con tendencia.

En los 100 pacientes estudiados, la media de edad fue de 49.87 años con un rango de edad al diagnóstico de 11 a 86 años (SD +-17.79). La moda fueron los 55 años de edad.

De los sitios de referencia a la Unidad, se encontró que el 41% (41 pac.) fueron enviados de su HGZ, 30% del Hospital de especialidades Siglo XXI (30 pac.), 23 % (23 pac.) del Hospital de especialidades La Raza, 3% (2 pac.) de

Hospitales de la Secretaría de Salud, 2% (2 pac.) del Hospital de Pediatría Siglo XXI y 1 paciente referida del sistema de Salud Panameño. **Gráfico 1.**

De la población general la etapa clínica mas común fue la EC IB seguido de la IIB y IIIA, donde la mayoría de los pacientes eran diagnosticados en fase de placa o parche en más del 10% de la superficie corporal, sin evidencia clínica de AT ganglionar o visceral. **Gráfico 2 y Tabla 1.**

De los 100 pacientes, 49 pacientes únicamente recibieron QT (local o sistémica) o algún otro tratamiento tópico como PUVA o modificadores de la enfermedad como INF asociado con Metotrexate o prednisona. El esquema más común de inicio fue Prednisona a dosis de 50 mg c/24 hrs y posteriormente se agregaba INF a dosis de 4.5 – 9 millones de unidades. La secuencia de los diferentes esquemas de tratamiento (la mayoría con uso de PDN, INF o MTX, ya sea como monodroga o con asociación entre ellos) dependieron de la respuesta clínica y del criterio del médico hematólogo tratante.

Del total de los pacientes, 77% recibieron Interferon alfa 2b, 48% recibieron Prednisona, 76% metotrexate, 22% CMED (régimen de QT más comúnmente usado de forma mensual en una totalidad de 6 ciclos) y el 36% de los pacientes recibieron otra modalidad de tratamiento ya sea tópico o algún otro esquema de QT.

Dentro de los efectos adversos más comunes asociados a esta terapéutica estuvieron la presencia de mialgias, artralgias, fiebre (síndrome Flu-like) en un porcentaje de 58%, relacionado al uso de interferón. La morbilidad hematológica, gastrointestinal y hepática estuvieron relacionadas al uso de QT y Metotrexate en un porcentaje de 34, 13 y 17% respectivamente.

Previo a la valoración del servicio de Radio Oncología del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, se estableció un porcentaje de respuesta final al tratamiento sistémico y tópico, donde 6% de los casos alcanzaron una respuesta entre el 0-25%, 26% entre el 26-50%, 17% entre 51-75%, 46% entre el 76-100% y 5 casos quienes no se registro en el expediente el porcentaje de superficie corporal afectado. De los 46 pacientes quienes presentaron una respuesta entre el 76-100%, 25 pacientes obtuvieron remisión completa.

Grafico 3.

De los 25 pacientes que alcanzaron respuesta completa, todos pasaron a vigilancia, 7 (28%) presentaron recurrencia.

18 de los 100 casos evaluados fueron categorizados con estatismo, ya sea sin haber presentado nunca remisión completa (61%) o en aquellos que posterior a la remisión recurrieron y se consideraron con enfermedad estable (39%).

De la totalidad de los pacientes, 51 fueron enviados a valoración por el servicio de Radio Oncología. 41 pacientes se aceptaron para tratamiento ya sea con finalidad radical (75.6%) o paliativo (24.4%).

17 pacientes fueron aceptados para irradiación corporal total y 24 recibieron campo localizado ya sea con intento radical o paliación.

En la primera valoración por RT, los pacientes fueron etapificados según el porcentaje de superficie corporal afectado. Siendo la EC IB la más frecuente seguido de la EC IIB. Las causas por lo que los pacientes no fueron aceptados para radioterapia fueron la presencia clínica o por imagen de enfermedad ganglionar, aquellos que presentaron más del 75% de respuesta con uso de tratamiento sistémico o tópico, pacientes en mal estado general o en los momentos en los que a pesar de ser candidatos a tratamiento no se disponía del equipo o personal de física médica. **Gráfico 4.**

De los casos revisados, 17 recibieron irradiación corporal total. Uno de ellos fue excluido por no haber finalizado el tratamiento por morbilidad grave durante el mismo (muerte por pneumonitis). **Gráfico 5 y 6.**

Los esquemas de Rt fueron variados, siendo el rango de dosis entre 24-40 Gy con dosis por sesión entre 180-250 cGy. La dosis más utilizada en el grupo de todos los pacientes que recibieron RT sin importar la finalidad, fue de 30 Gy en 10 Fx, mas los pacientes quienes recibieron irradiación corporal total presentaron un rango entre 30 a 36 Gy con fracciones de 2 Gy al día.

Posterior a la RT, los pacientes fueron sometidos a una valoración del porcentaje de respuesta a los 3 meses, donde el 66% de ellos se encontró en el rango entre 76-100%. 20% entre el 51-75%, 10% entre el 26-50% y 3% entre

0-25%. De los pacientes tratados 27 % presento respuesta completa, 68% respuesta parcial y 5% con respuesta nula. **Gráfico 7.**

71% de los pacientes presentaron complicaciones, las agudas fueron las mas comunes con la presencia de diferentes grados de radiodermitis. La fibrosis fue la complicación crónica en la mayor parte de los casos como único reporte.

El 60% de los pacientes quienes recibieron RT, al término de la misma ya sea con finalidad radical o paliativa, continuaron tratamiento adyuvante, con múltiples esquemas la mayoría basados en uso de interferón en combinación con otros fármacos.

Se considero vigilancia, al momento en el que alguno de los médicos tratantes determinaron ausencia de enfermedad, siendo el 54% de los pacientes quienes la presentaron, ya sea posterior al término de Rt o posterior al uso de tratamiento adyuvante. De estos pacientes el 55% (12 pacientes) presentaron progresión en su mayoría entre el 26-50% de superficie corporal afectada.

Del 100% de los pacientes con diagnóstico de micosis fungoide, el 82% es referido como vivo, 18 casos fallecieron teniendo como causa el 9% a progresión, el 7% relacionado al tratamiento y 2% a otras causas.

IRRADIACION CORPORAL TOTAL.

Del total de los pacientes diagnosticados con micosis fungoide, 17% recibieron irradiación corporal total con electrones con finalidad radical.

Uno de ellos, no finalizó el tratamiento por morbilidad grave (Pneumonitis que condiciono la muerte del paciente) por lo que fue excluido del análisis estadístico.

La media de edad fue de 43.06 años con una desviación estándar de 16.52.

Con una relación hombre mujer de 1.8:1. La edad al diagnóstico no tuvo importancia estadísticamente significativa relacionada con el porcentaje de respuesta al tratamiento, recurrencia o muerte ($p=0.8$)

De los pacientes tratados, 10 de ellos provenían de Hospital de Especialidades La Raza, seguido de su HGZ (4 Casos) y 1 paciente referido de HE Siglo XXI y 1 paciente referido del sistema de salud de la Republica del Salvador. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el sitio de referencia y la respuesta al tratamiento, recurrencia, presencia de complicaciones o muerte ($p=0.3$)

La mayor parte de los pacientes contaban con una etapificación IB (14 pacientes) seguido de 1 paciente con IIA y un paciente IIIA.

No se encontró diferencia significativa entre la etapa clínica y el porcentaje de respuesta a tratamientos tópicos o sistémicos iniciales en general ($p=0.09$) así como al porcentaje de respuesta con RT ($p=0.03$). **Table 2 y Gráfico 8.**

Del tratamiento inicial de estos pacientes, 62.5% recibieron Interferon alfa 2b, 50% recibieron prednisona, y 68.8% recibieron metotrexate. Así como el 12.5% recibió CMED como esquema de QT y el 50% recibió algún otro tipo de terapéutica local o sistémico.

El porcentaje de pacientes quienes presentaron efectos adversos fue del 50% para mialgias, artralgias, fiebre (síndrome de flu-like), esto relacionado a la administración de interferon, prednisona y metotrexate ($p=0.001$), 31% con morbilidad hematológica (asociada a otros tipos de terapéutica $p=0.02$), 25% con morbilidad gastrointestinal (asociado a uso de metotrexate $p=0.031$ y otros $p=0.05$) y 18% morbilidad hepática (relacionado al uso de CMED $p=0.004$).

No se encontró relación estadísticamente significativa con el uso de interferon previo al tratamiento con radioterapia ($p=0.5$) pero si con la presencia de complicaciones agudas mas irradiación corporal total ($p=0.010$), pero no modifica la sobrevida ($p=0.08$).

El uso de prednisona fue estadísticamente significativo con el porcentaje de respuesta inicial ($p=0.002$), igualmente con el porcentaje de respuesta completa inicial asociado a radioterapia ($p=0.03$) y a la presencia de complicaciones agudas ($p=0.025$) pero no así a la valoración a los tres meses posterior al termino de RT ($p=0.7$) o relacionado con la recurrencia o a sobrevida ($p=0.13$).

El metotrexate modifica significativamente el porcentaje de respuesta inicial ($p=0.003$) no encontrando diferencia en el porcentaje de respuesta posterior al uso de radioterapia, recurrencia o sobrevida.

Las tasas de respuesta fueron muy variantes, encontrando en su mayoría una respuesta entre el 26-50%. Solo dos pacientes (12.5%) alcanzaron la respuesta completa posterior al uso de tratamiento tópico o sistémico.

De estos pacientes que iniciaron vigilancia, solo 1 presentó recurrencia.

No hubo diferencia entre los 16 pacientes en la etapificación pre RT a la etapificación durante la primera visita al Servicio.

El esquema de QT CMED se encontró favorablemente relacionado al porcentaje de respuesta inicial con una $p=0.004$. No así con la respuesta posterior al uso de RT ($p=0.5$).

Las dosis de la irradiación corporal total fueron a partir de 30 Gy (12.5%) hasta 36 Gy, siendo la prostración de 36Gy en 18 Fx (68%) la más utilizada.

Wilson y colaboradores reportaron una falla local del 20% de lesiones tratadas con dosis de 20 Gy comparados con 0% en aquellos tratados con dosis mayores a 20 Gy. (20). La evidencia sugiere que las células de la micosis fungoide tienen poca habilidad de reparar el daño subletal ocasionado por la RT, por lo que el uso de bajas dosis por fracción minimizan la toxicidad tardía sin comprometer el control local. Aproximadamente el 5% de los pacientes con etapa clínica IA que presentan lesiones únicas o 2 o 3 lesiones cercanas,

pueden ser tratados exitosamente con RT campo localizado, documentándose una sobrevida libre de enfermedad de aproximadamente del 83%. Otros estudios, tal como el realizado por la Universidad de Yale, donde reportan una sobrevida de 97% con respuesta completa en aquellos que recibieron dosis mayores de 20 Gy y del 91% para aquellos que recibieron dosis menores de 20 Gy,

La mayor parte de los pacientes presentaron respuesta a 3 meses de valoración de entre el 76-100% (12 pacientes), 4 de ellos (30%) presentó respuesta completa y el resto respuesta parcial- 6.2% presento respuesta entre 26-50% y 18.8% entre 51-75%.

Con finalidad estadística, usando el método Kaplan Meyerr se analizó la sobrevida y periodo libre de enfermedad en la EC IB, ya que es la que presentó la mayoría de casos (14) obteniendo como resultado una sobrevida aproximada del 80% a 11.74 años (IC 95% 5.3-14.09) y un PLE del 50 % a 6.2 años (IC 95% 2.3-10.2) **Gráfico 9 y 10**. En la literatura internacional reportan tasas de respuesta completa en aproximadamente el 80% de los pacientes con un periodo libre de recurrencia a 10 años de solo el 10% para EC IB.

Ambos sin importancia estadística, pero con una clara tendencia a favor del uso de Irradiación corporal total en EC IB con mejoría en la sobrevida general y en el periodo libre de enfermedad sobretodo en aquellos pacientes que alcanzaron respuesta completa posterior al termino del tratamiento con RT.

Gráfico 11.

Todos los pacientes presentaron complicaciones, todos presentaron complicaciones agudas, caracterizadas por diferentes tipos y grados de radiodermatitis (94.8%) y 1 paciente refirió cefalea. Tabla 3 5 pacientes (31.2%) presentaron complicaciones crónicas, solo referido en el expediente como fibrosis y en alopecia.

9 pacientes continuaron tratamiento adyuvante, los esquemas mas usados son las combinaciones con interferón y prednisona. Alcanzando con esto que 11 pacientes presentara respuesta completa e iniciaron vigilancia . **Gráfico 12.**

De los pacientes quienes iniciaron vigilancia, 7 (63.3%) recurrieron, todos de forma local. Todos recibieron algún tipo de tratamiento, en su mayoría QT sistémica. 3 pacientes fallecieron, 2 (66%) en relación con complicaciones del tratamiento y 1 (33%) relacionado a progresión. **Gráfico 13.**

Como era esperado los casos de defunción se concentraron en etapas clínicas avanzadas, al igual como con la toxicidad de los diferentes tratamientos administrados, lo que constituyo una mayor causa que la progresión de la enfermedad. **Gráfico 14.**

Conclusiones

El Linfoma no Hodgkin cutáneo tipo micosis fungoide, es una entidad poco común en el cual se han propuesto múltiples esquemas de tratamiento. Es una enfermedad altamente radiosensible y se han reportado tasas de respuesta completa con su uso en etapas tempranas.

Dentro de las posibilidades terapéuticas, en la modalidad de radioterapia con finalidad radical se encuentra la Irradiación corporal total. En el Hospital de Oncología en un periodo aproximado de 10 años contamos con 103 casos con diagnóstico de micosis fungoide, la edad y el sexo son de similar prevalencia a la referida en la literatura internacional. Solo 17 pacientes fueron aceptados para irradiación corporal total, la mayoría (14 casos) en etapa IB. El objetivo de este estudio fue documentar las etapas clínicas mas frecuentes y su relación con los porcentajes de respuesta periodo libre de enfermedad y supervivencia general posterior al uso de Radioterapia radical con técnica de irradiación corporal total. De acuerdo a este estudio demuestra una clara tendencia a mejorar la supervivencia y el periodo libre de enfermedad en etapas tempranas con una tolerancia aceptable.

No se identificó ningún pronóstico alterno a la etapa clínica con valor estadísticamente significativo, aunque se trata de una serie con pocos casos en el análisis univariado, el uso de prednisona y metotrexate previo al inicio de Rt mostraron mejoría en el porcentaje de respuesta posterior a la administración de baño corporal de electrones.

El esquema mas usado y con mejor respuesta y tolerancia es el de 36 Gy en 18 Fx, tranto 3 posiciones diarias dos ciclos por semana, con protección inicial en párpados, uñas y pies e incremento a áreas de subdosificación tales como área coronal, surco inframamario, periné y plantas.

El uso de terapia adyuvante no demostró un impacto significativo en la sobrevida y periodo libre de enfermedad.

El pronóstico esta relacionado con la EC inicial de la enfermedad así como con la presencia de enfermedad agresiva, recurrente y a la refractariedad a tratamientos lócales o sistémicos.

El uso de Irradiación corporal en estadios tempranos de Micosis fungoides con fines de curación resultó eficiente, tolerable y efectivo.

11. ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Afiliación: _____

Edad: _____

Sexo: M ____ F ____

Teléfono: _____

Centro de referencia: _____

Comorbilidades: _____

Edad al diagnóstico: _____

Etapas clínicas: _____

T ____ N ____ M ____ B ____

Tratamientos recibidos previos a RT: _____

Tratamiento	Numero de ciclos	Tiempo entre ellos	Respuesta parcial o total	Morbilidad posterior

Fecha de valoración inicial de RT: _____

Etapificación: _____

Finalidad del tratamiento: Radical ____ Paliativo ____

Modalidad: Campo localizado ____ Irradiación corporal ____

Dosis y fraccionamiento: _____

Apego a protocolo de Yale: Si ____ No ____

Fecha inicio de irradiación corporal con electrones: _____

Fecha de término: _____

Tiempo de respuesta posterior a TSEBT:

Parcial: _____

Total: _____

Presencia de complicaciones: Si ____ No ____

Agudas: _____

Tiempo de aparición: _____

Crónicas: _____

Tiempo de aparición: _____

Tratamiento adyuvante inmediatamente posterior a TSEBT Si ____ No ____

Tipo: _____

Tiempo de progresión posterior a TSBT: _____

Localización anatómica y porcentaje de piel afectado: _____

Vive: Si ____ No ____ Fecha: _____

Causa de muerte relacionado a micosis fungoides: Si ____ No ____

Rel. a Progresión: _____ Rel. a tratamiento: _____

Comentarios: _____

Cuadro 1. Clasificación de los linfomas cutáneos. OMS.

Cuadro 1. Clasificación de linfomas cutáneos primarios y sus categorías correspondientes en la clasificación de la OMS

<i>Clasificación EORTC</i>	<i>Frecuencia %</i>	<i>Supervivencia a cinco años %</i>	<i>Clasificación de la OMS</i>
CTCL. Conducta clínica indolente			
MF	40	89	MF
Variante de MF			Variante de MF
MF folicular	4	75	MF folicular
Reticulosis pagetoide	-1	100	Reticulosis pagetoide
LCCT de células grandes CD30+	14	100	Linfoma cutáneo primario CD30+ ALCL (CD30+enfermedades linfoproliferativas, que incluyen papulosis linfomatoide)
Papulosis linfomatoide			
Conducta clínica agresiva			
Síndrome de Sézary	3	11	Síndrome de Sézary
LCCT de células grandes CD30-	8	15	Linfoma cutáneo de células T, periférico e inespecífico. Linfoma extranodal NK de células T, tipo nasal
Enfermedades provisionales			
LCCT, pleomórfico, de tamaño pequeño y mediano	2	62	
Paniculitis subcutánea como linfoma cutáneo de células T	-1	ND	Paniculitis subcutánea como linfoma cutáneo de células T

Cuadro 2. Clasificación TNM(B)

Tumor primario (T)

- T1. Parche o placa limitado (implica < 10% de la superficie de la piel)
- T2. Parche o placa generalizado (implica \geq 10% de la superficie de la piel)
- T3. Tumores cutáneos (uno o más)
- T4. Eritrodermia generalizada (con parches, placas, tumores o sin estos)

Ganglios linfáticos regionales (N)

- N0. Ganglios linfáticos no clínicamente implicados;
- N1. Ganglios linfáticos clínicamente agrandados, sin implicación histológica;
- N2. Ganglios linfáticos clínicamente no agrandados, con implicación histológica;
- N3. Ganglios linfáticos agrandados, con implicación histológica;

Metástasis a distancia (M)

- M0. No hay enfermedad visceral
- M1. Presencia de enfermedad visceral

La clasificación TNM comprende una subcategoría para los pacientes con CTCL:

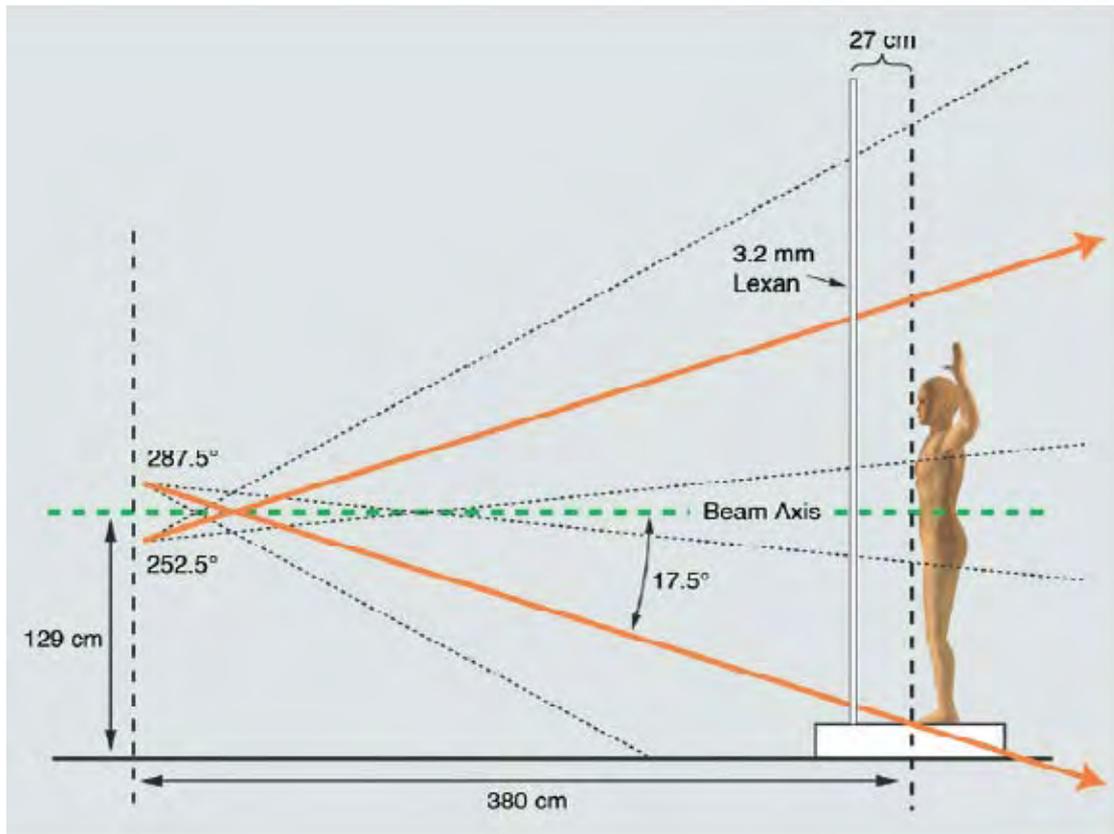
Complicación de la sangre (B)

- B0. Sin circulación de células atípicas (< 1.000 células de Sézary [CD4 + CD7-]/ml)
- B1. Circulación de células atípicas (\geq 1.000 células de Sézary [CD4 + CD7-]/ml)

Cuadro 3. Agrupación por estadio TNM

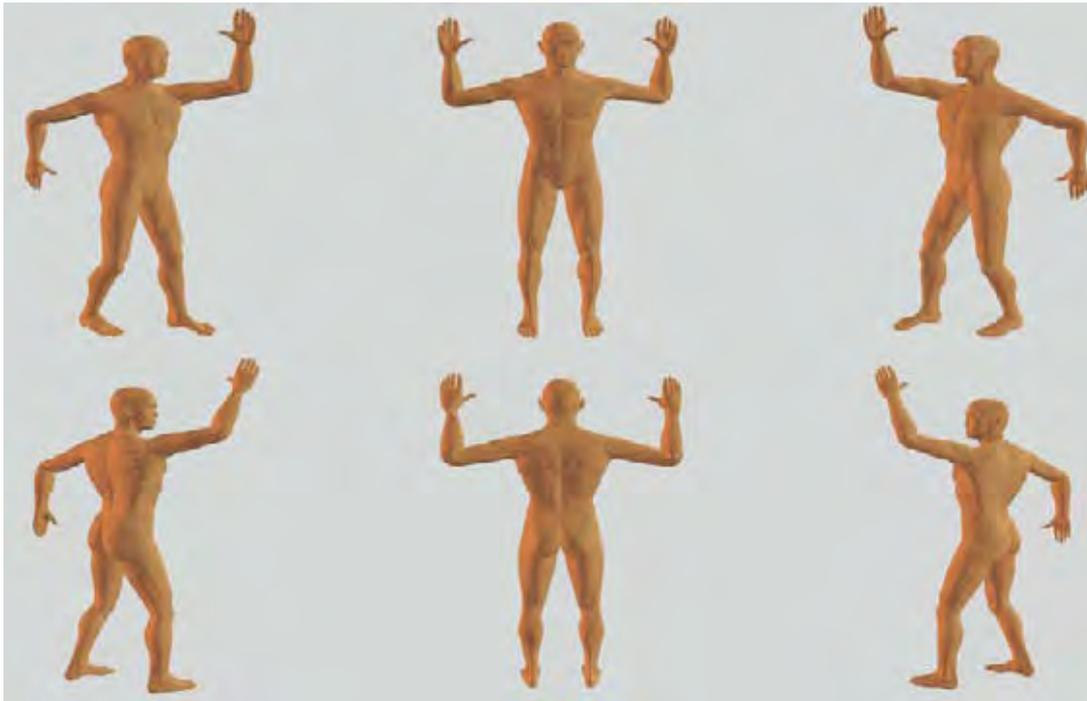
Estadio IA <ul style="list-style-type: none">• T1, N0, M0	Estadio IIIA <ul style="list-style-type: none">• T4, N0, M0
Estadio IB <ul style="list-style-type: none">• T2, N0, M0	Estadio IIIB <ul style="list-style-type: none">• T4, N1, M0
Estadio IIA <ul style="list-style-type: none">• T1–T2, N1, M0	Estadio IVA <ul style="list-style-type: none">• T1–T4, N2, M0• T1–T4, N3, M0
Estadio IIB <ul style="list-style-type: none">- T3, N0–N1, M0	Estadio IVB <ul style="list-style-type: none">• T1–T4, N0, M1• T1–T4, N1, M1• T1–T4, N2, M1• T1–T4, N3, M1

Figura 1. Técnica de irradiación corporal total.



Smith BD, Jones G, Wilson LD: Mycosis fungoides, in Gunderson LL, Tepper JE Clinical Radiation Oncology. Philadelphia, PA

Figura 2. Posiciones de tratamiento en irradiación corporal total.



Smith BD, Jones G, Wilson LD: Mycosis fungoides, in Gunderson LL, Tepper JE Clinical Radiation Oncology. Philadelphia, PA

Cuadro 4. Ciclo y protecciones del tratamiento con irradiación corporal total.

<p>Ciclo de tratamiento Día 1 Día 2</p>	<p>AP, OPD, OPI PA, OAD, OAI</p>
<p>Dosis Por ciclo Ciclos por semana Total de ciclos Dosis total</p>	<p>2 Gy 2 18 38 Gy</p>
<p>Incrementos Periné Palmas y plantas Coronal</p>	<p>1 Gy/día. Los primeros 9 días y los últimos días de tratamiento 1 Gy/día. Los primeros 7 días y los últimos 7 días. 2 Gy/día por 1-3 semanas</p>
<p>Protecciones Párpados externos Párpados internos Labios Uñas Pies Testículos</p>	<p>Primeros 11 ciclos Ultimos 7 ciclos Ciclos 1-4 Todos los ciclos Ciclos 1-3,5,7,9,11,13,15,17,18 Solo durante el incremento al periné</p>
<p>AP=Anteroposterior OPD=Oblicuo posterior derecho OPI=oblicuo posterior izquierdo PA=Anteroposterior OAD=Oblicuo anterior derecho OAI=Oblicuo anterior izquierdo</p>	

**Grafico 1. Hospitales de referencia hacia el servicio de radio Oncología
UMAE Siglo XXI.**

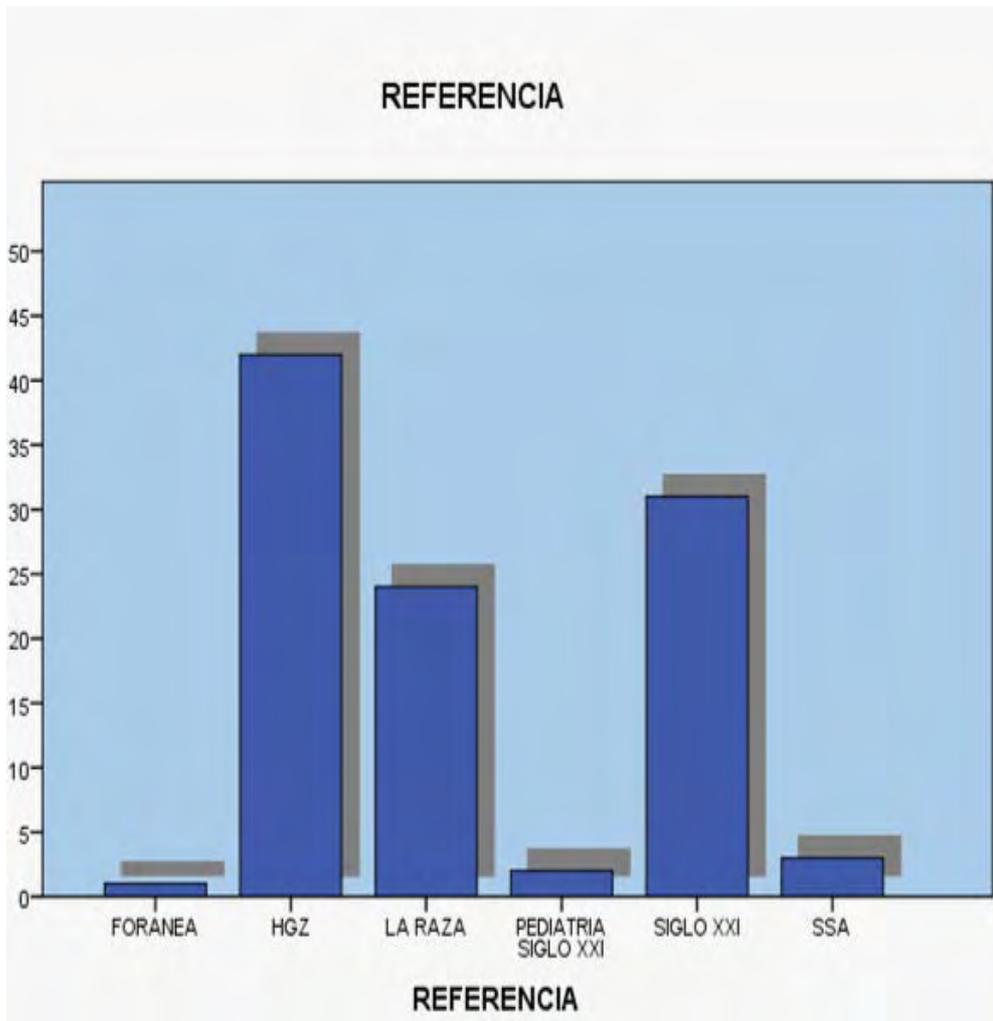
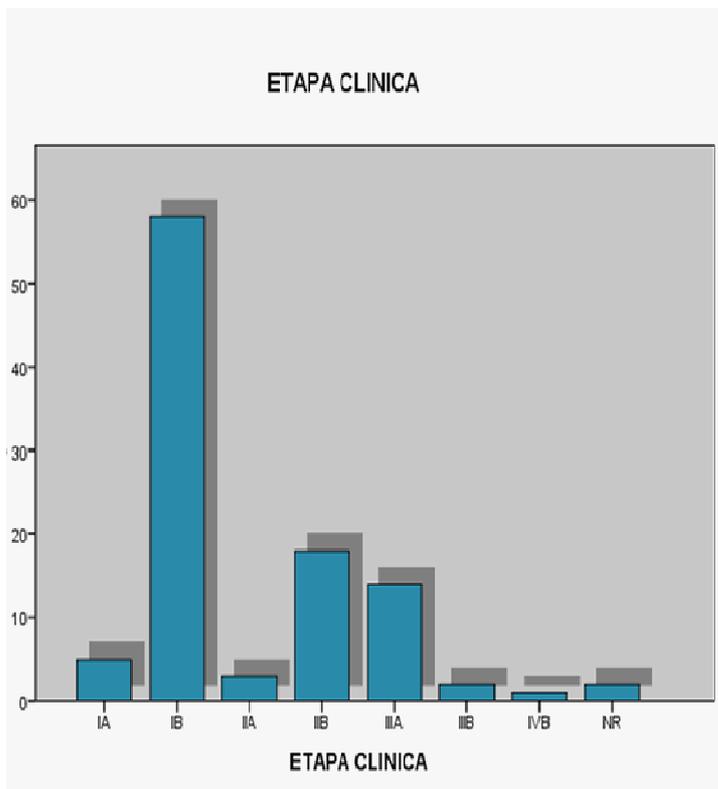


Grafico 2 y Tabla 1. Etapas clínica.



Etapa clínica	Frec.	%
IA	5	5
IB	56	56
IIA	3	3
IIB	17	17
IIIA	14	14
IIIB	3	3
IVB	1	1
NR	1	1
Total	100	100

Grafico 3. Porcentaje de uso de tratamiento tópico o sistémico previo a la valoración por Radioterapia.

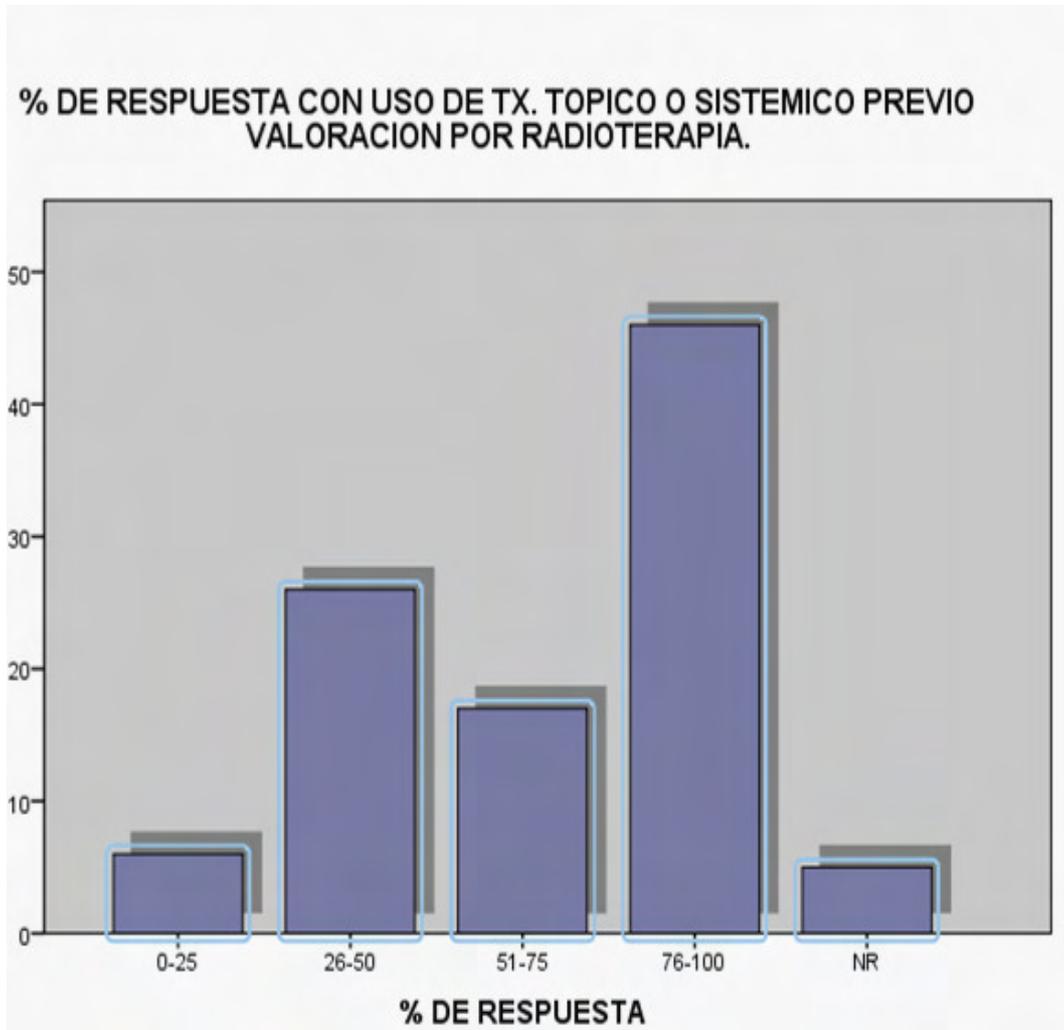


Gráfico 4. Pacientes Valorados por RT

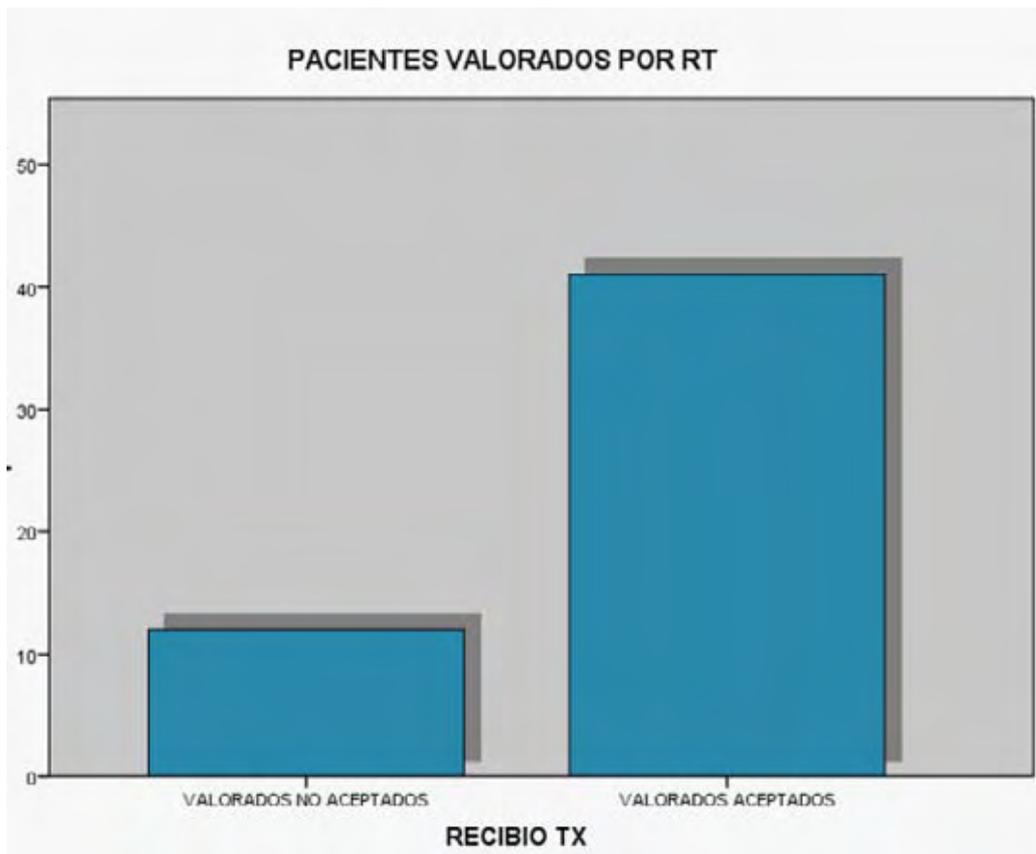


Gráfico 5. Finalidad del Tratamiento con Radioterapia

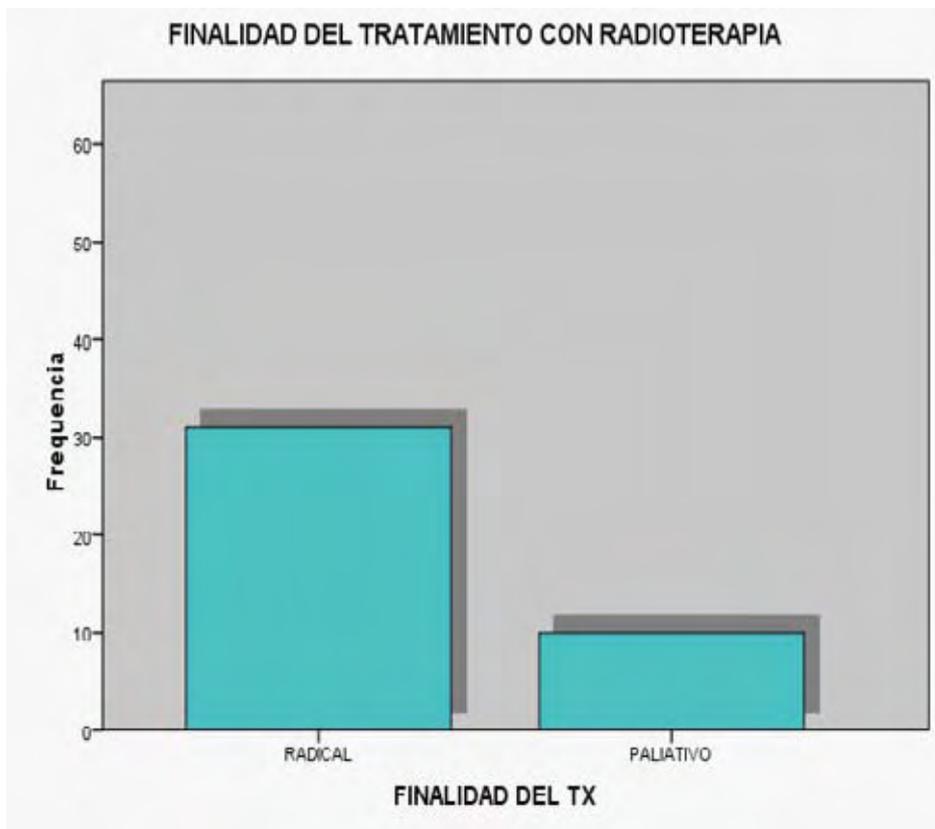


Gráfico 6. Modalidad

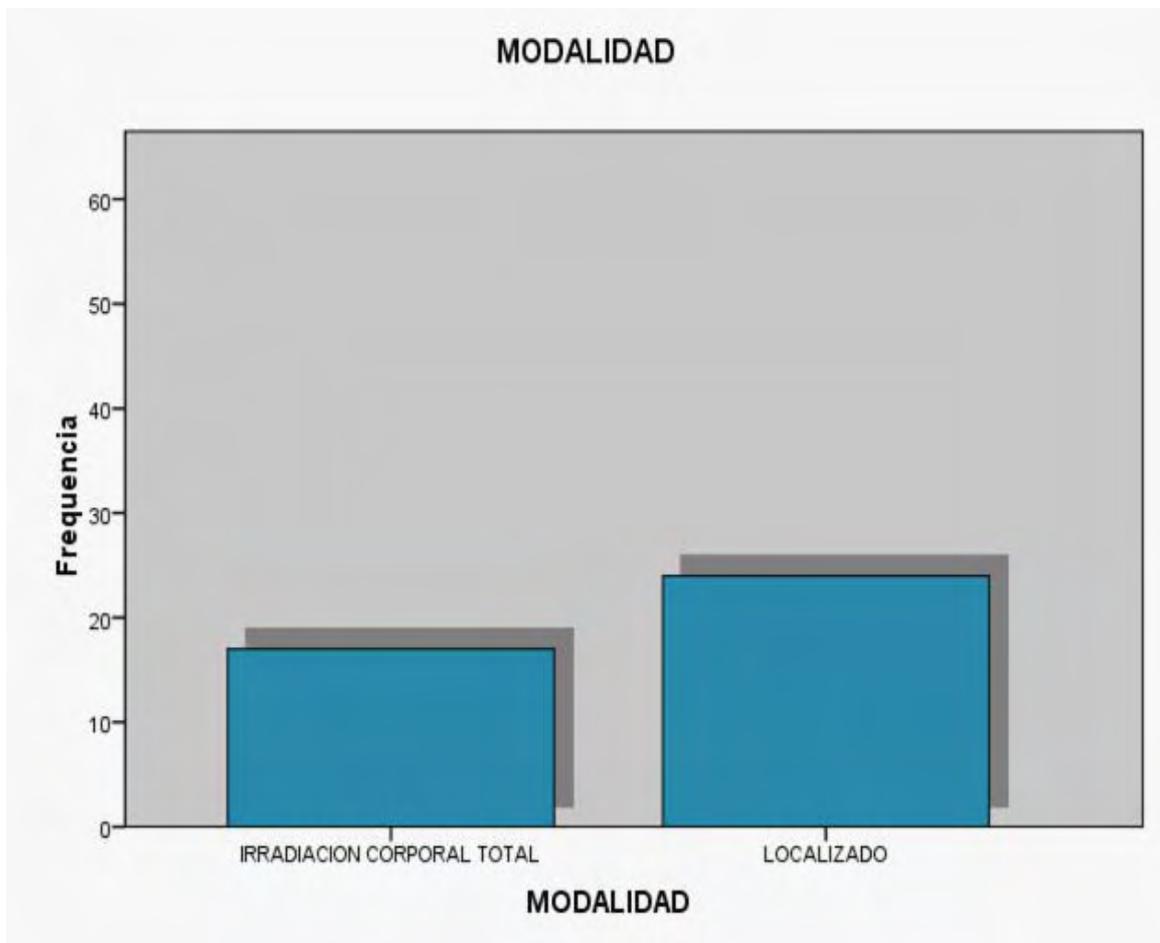


Gráfico 7. Respuesta a 3 meses posterior al termino de RT

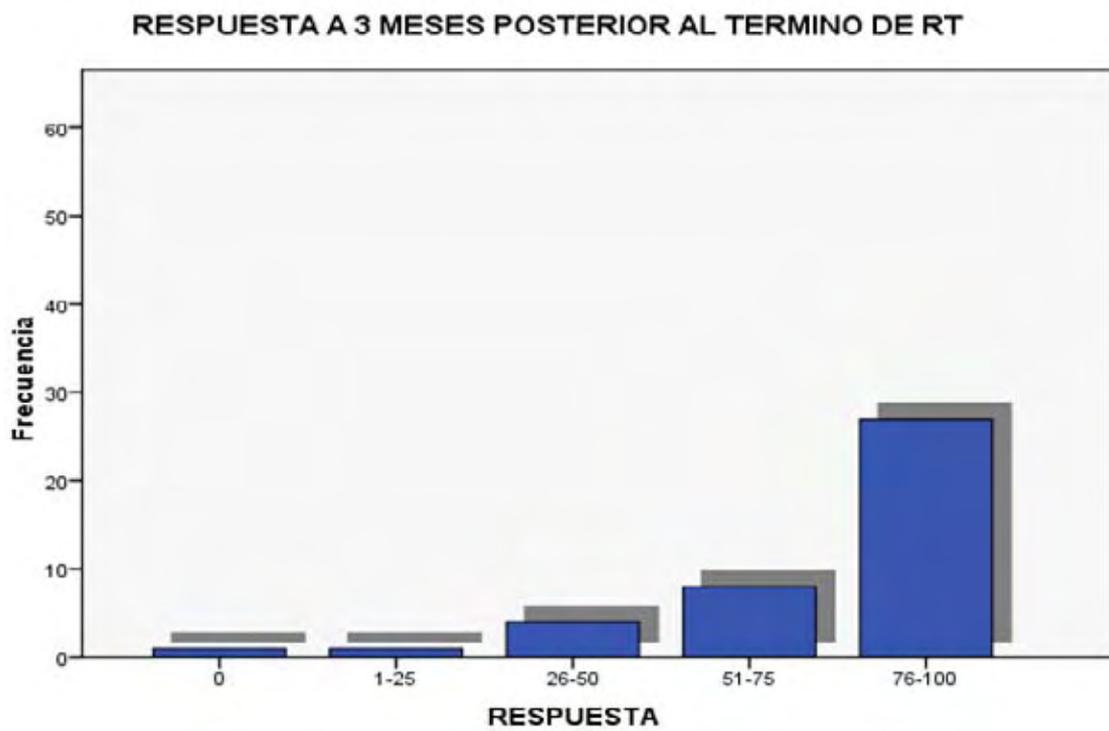


Tabla 2. Características generales de pacientes con Irradiación Corporal Total.

Características generales de pacientes con Irradiación Corporal Total.		
Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Fem	6	37.5
Masc	10	62.5
Edad		
Media	43.06	
Rango	15-71	
Referencia		
HE Siglo XXI	1	6.2
HE La Raza	10	62.5
HGZ	4	4
Foránea	1	1
Etapa clínica		
IB	14	87.5
IIB	1	6.2
IIIA	1	6.2

Gráfico 8. Periodo libre de enfermedad con EPRT más tratamiento adyuvante.

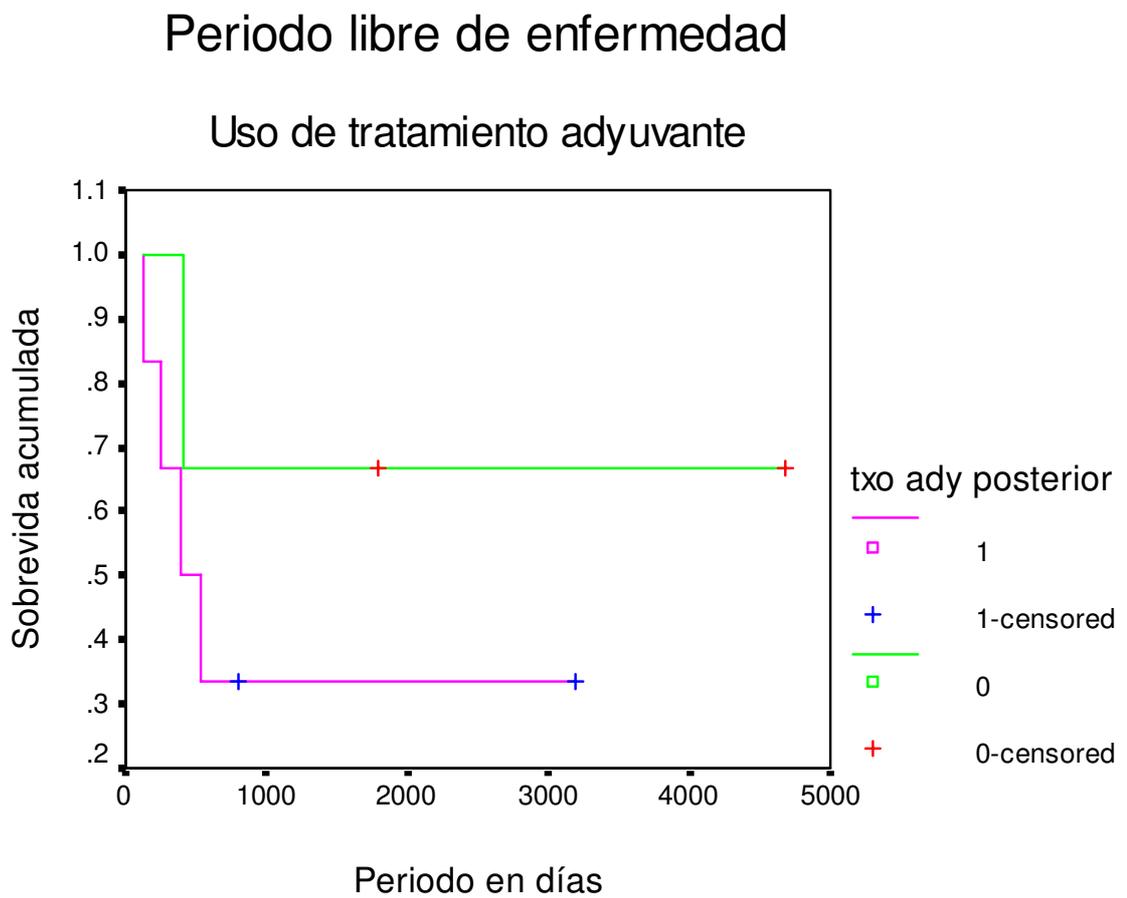


Gráfico 9. Periodo libre de Enfermedad

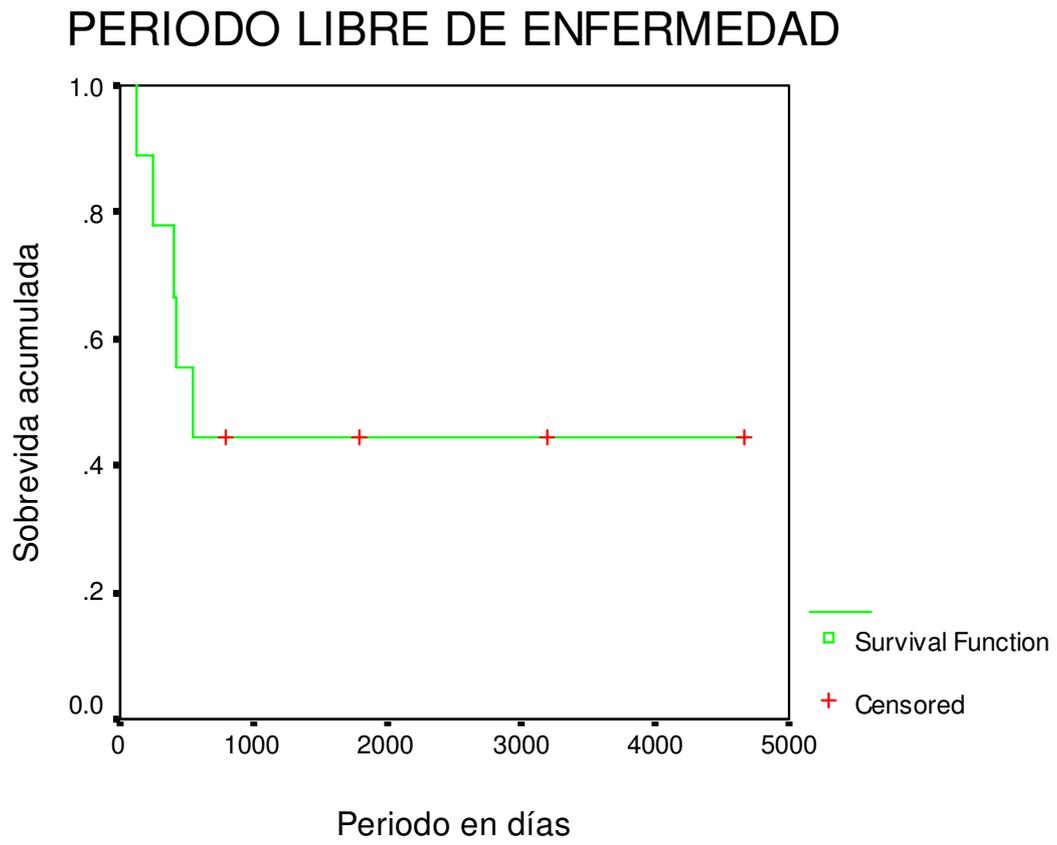


Gráfico 10. Sobrevida General

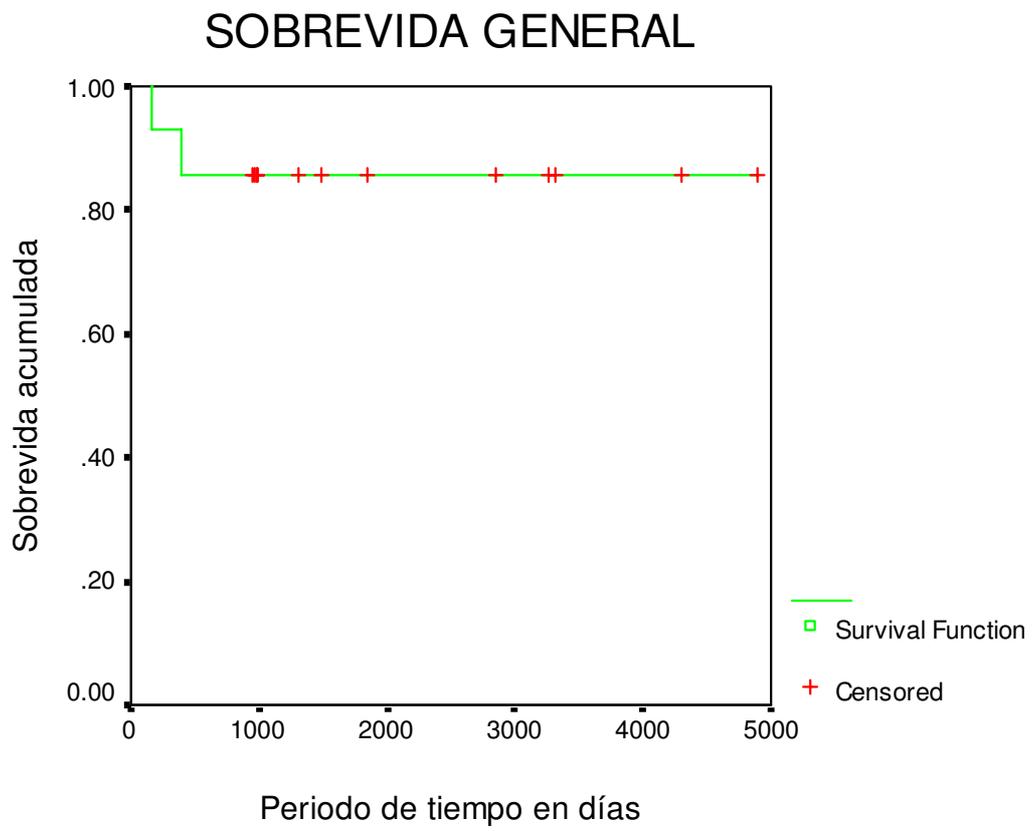


Gráfico 11. Periodo libre de Enfermedad

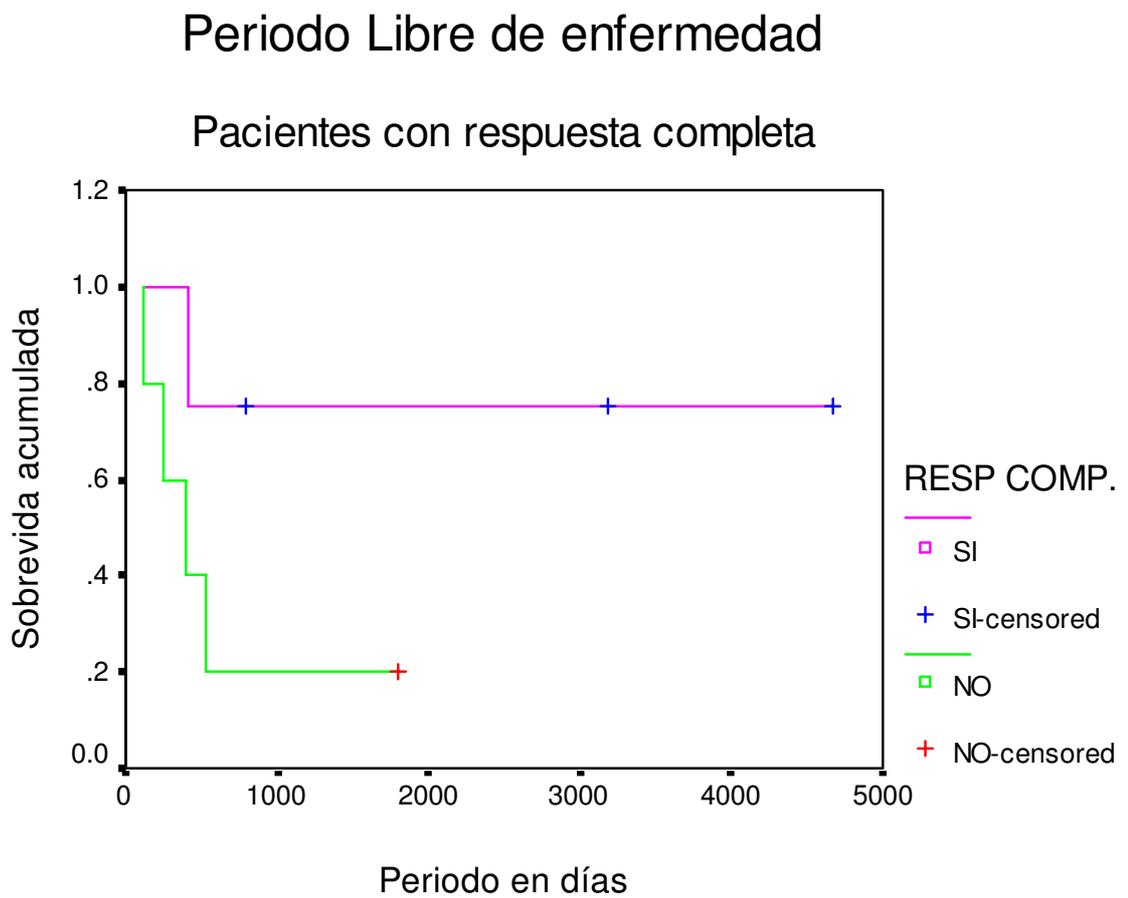


Tabla 3. Complicaciones Agudas

	Frecuencia	Porcentaje
CEFALEA	1	6.2
RADIODERMITIS HUMEDA	1	6.2
RADIODERMITIS LEVE	2	12.5
RADIODERMITIS MODERADA	6	37.5
RADIODERMITIS SECA	5	31.2
TROMBOCITOPENIA	1	6.2
Total	16	100.0

Grafico 12. Tipo de Tratamiento adyuvante

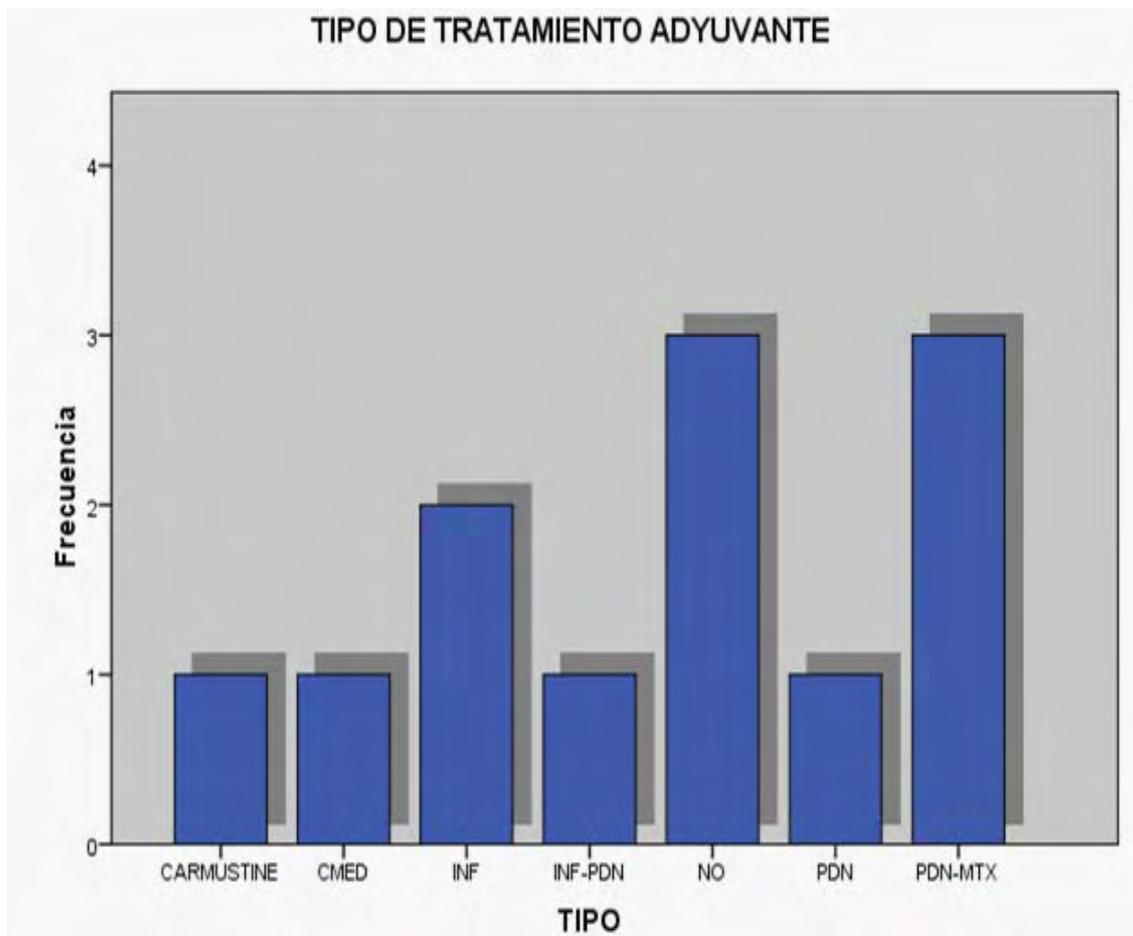
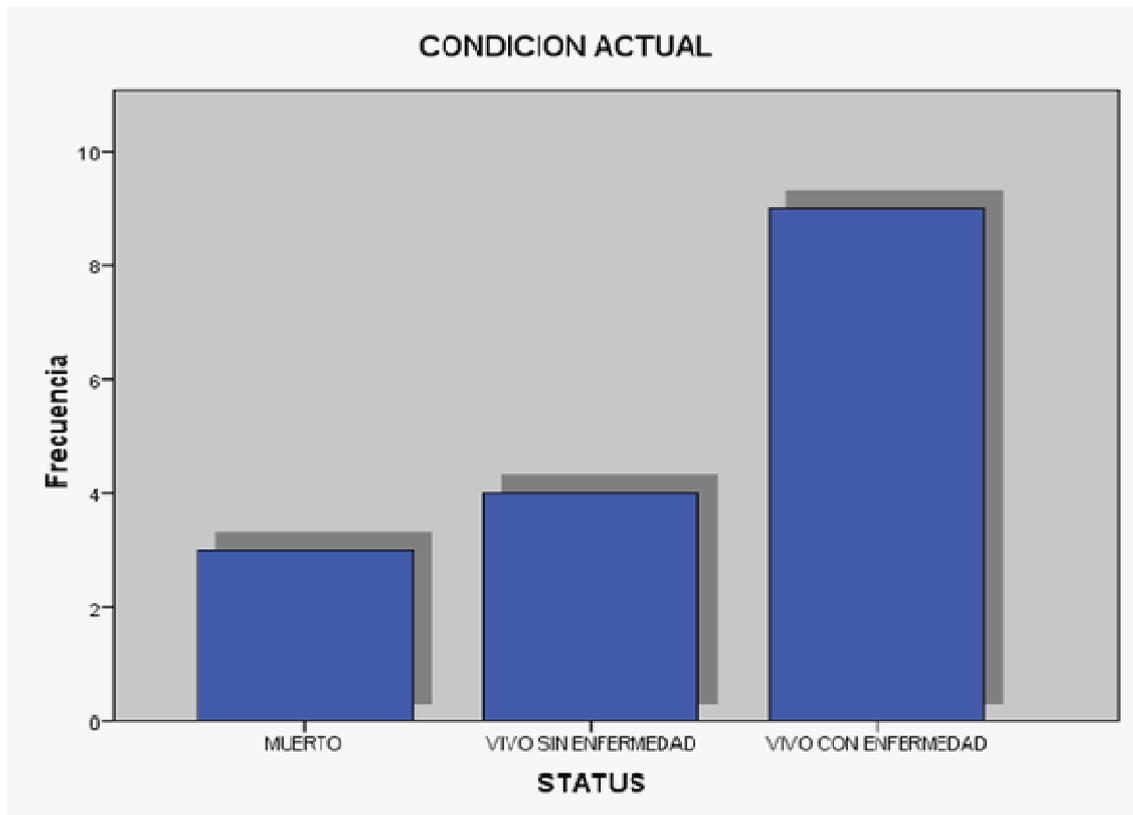


Gráfico 13. Condición actual



BIBLIOGRAFIA.

1. Bakels V, Van Oostveen JW, Geerts ML, et al: *Diagnostic and prognostic significance of clonal T-cell receptor beta gene rearrangements in lymph nodes of patients with mycosis fungoides*. J Pathol 170:249-255,1993
2. Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M, et al. *Prognostic factors in Sezary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features*. Ann Oncol. 1998;9:857-863)
3. Beylot-Barry M, Sibaud V, Thiebaut R, et al: *Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes is an independent prognostic factor in primary cutaneous T cell lymphomas*. J Invest Dermatol 117:920-926, 2001
4. Cotter GW, Baglan RJ, Wasserman TH, et al: *Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides—A dose response*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:1477-1480, 1983
5. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, et al: *Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides*. J Clin Oncol 19:779-784, 2001
6. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R, Seed PT, Whittaker SJ. *Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides*. J Invest Dermatol. 2000;114:117-121.
7. Giraldi, Michael. W. Heald P. y cols. *The pathogenesis of mycosis fungoides*. New England Journal of Medicine. 350:1978-1988 2004.
8. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, et al.: *Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up*. J Am Acad Dermatol 33 (2 Pt 1): 234-42, 1995
9. Hoppe RT, Fuks Z, Bagshaw MA: *The rationale for curative radiotherapy in mycosis fungoides*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2:843-851, 1977
10. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, et al: *Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group*. J Am Acad Dermatol 47:364-370, 2002
11. Jones GW, Tadros A, Hodson DI, et al: *Prognosis with newly diagnosed mycosis fungoides after total skin electron radiation of 30 or 35 Gy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:839-845, 1994
12. Kaplan E, Meier P. *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958;53:475-480

13. Kim YH, Hoppe RT. *Mycosis fungoides and the Sezary syndrome*. *Semin Oncol*. 1999;26:276-289
14. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, et al: *Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis*. *Arch Dermatol* 132:1309-1313, 1996
15. Loic, Y. Pilles Truc y cols. *Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (Including reirradiation)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58 No.4 1128-1134, 2004
16. Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, et al. *Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma*. *Blood*. 2001;97:624-630.
17. Smith BD, Jones G, Wilson LD: *Mycosis fungoides*, in Gunderson LL, Tepper JE *Clinical Radiation Oncology*. Philadelphia, PA
18. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al.: *EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome*. *Eur J Cancer* 42 (8): 1014-30, 2006.
19. Youn H. Kim, y col. *Long-term Outcome of 525 Patients with Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome* *Arch dermatol/vol* 139, july 2003
20. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW: *Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:109-115, 1998
- 21 Whittaker, J.R. y cols. *Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphoma*. *British Journal of Dermatology* 149:1095-1107 2003.