



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**“TRATAMIENTO DE MICOSIS FUNGOIDES CON  
IRRADIACIÓN TOTAL A PIEL CON ELECTRONES:  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA DE MÉXICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGÍA

PRESENTA:  
DRA. GUADALUPE MÉNDEZ CRUZ  
RESIDENTE DE 3er AÑO DE RADIO-ONCOLOGÍA

TUTOR DE TESIS:  
DRA. DIANA VANESA TOLEDANO CUEVAS  
ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOTERAPIA DE  
HEMATOLOGÍA



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.

MÉXICO, D.F. JUNIO 2015

## **CONTENIDO**

1. INTRODUCCIÓN
2. PLANTEAMIENTO, DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA
3. ANTECEDENTES
  - A) Epidemiología
  - B) Factores etiológicos y patogénesis
  - C) Abordaje diagnóstico
  - D) Factores pronósticos
  - E) Tratamiento
4. JUSTIFICACIÓN
5. OBJETIVOS
6. MATERIAL Y MÉTODOS
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS
8. RESULTADOS
9. DISCUSIÓN
10. CONCLUSIONES
11. BIBLIOGRAFÍA

## 1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas de células T cutáneos (LCTC) corresponden a un grupo de neoplasias que afectan la piel y que pueden progresar e involucrar ganglios linfáticos, sangre y diversos órganos. (1)

Existen dos grandes subgrupos dentro del espectro de los linfomas de células T cutáneos, que son:

- \*Micosis Fungoides
- \*Síndrome de Sézary

El síndrome de Sézary solo se presenta en 1-3% de los casos y es una variante leucémica del LCTC, que causa eritrodermia, involucro sanguíneo y adenopatías. (2)

Mientras que la Micosis Fungoides (MF), es la forma más común de Linfoma de células T cutáneo, representando el 50-70% de los casos. (3)

La Micosis Fungoides se considera un Linfoma No Hodgkin de bajo grado de las células de la piel.

Con una incidencia anual de 3 nuevos casos por millón de personas y una mediana de edad de 56 años, siendo el 69% de los pacientes de género masculino. (4)

De acuerdo a los registros de cáncer de los Estados Unidos la incidencia de Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary se incrementó en forma significativa entre 1973-1984. Reportando un riesgo 2 veces mayor entre la población de afroamericanos en comparación con los caucásicos. (5)

Al diagnóstico, los pacientes con Micosis Fungoides tienen en un 80% parches o placas limitados en la piel. Su pronóstico es excelente con una supervivencia media de 15 a 30 años.

El 20% restante presenta eritrodermia difusa o tumores cutáneos con una supervivencia global menor a los 10 años.  
(6)

## **2. PLANTEAMIENTO, DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

Existen muchas opciones terapéuticas disponibles para el manejo de los Linfomas de Células T Cutáneos (LCTC), que incluyen a la Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary.

Las opciones de tratamiento generalmente se determinan por la preferencia del médico o del paciente o bien por la experiencia de la Institución. Esto debido a que hay escasez de estudios fase III que comparen las opciones de tratamiento y porque existe falta de consenso sobre el tratamiento de las etapas más avanzadas. (7,8)

En Septiembre de 2004, the European Organisation for Research and Treatment of Cáncer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force organizó una reunión para establecer un consenso del manejo de la Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary, de donde surgieron las guías europeas de manejo. (9)

Sin embargo a pesar de su establecimiento, la estrategia inicial de tratamiento a menudo no esta clara, debido a que es una condición poco común, el abordaje generalmente es individualizado, existe limitada información publicada de buena calidad y la presentación de la enfermedad es sumamente heterogénea. (1,10)

En general en las etapas tempranas de pacientes con parches o placas el tratamiento es a base de terapias dirigidas a piel, con la adición de tratamiento sistémico en caso de enfermedad refractaria, progresiva o persistente. Solo aquellos con factores pronósticos desfavorables

(histología foliculotrópica, transformación a células grandes o B1) desde el inicio de su tratamiento requieren del tratamiento sistémico. (1, 11,12)

Se ha visto que la MF es una enfermedad radiosensible, ya sea al tratamiento con fotones o electrones. En caso de parches o placas limitados, la radioterapia tiene buenos resultados, reportando en la literatura que tras 4-8 semanas de completar el tratamiento de radioterapia, se logran tasas de respuesta completa en el 100% de los pacientes, con tasas de supervivencia libre de recurrencia a 10 años del 86% y supervivencia global en el mismo periodo de 100%. (5)

Cuando los parches o placas son extensos, la literatura sugiere que la irradiación total a piel con electrones alcanza excelentes tasas de respuesta, con alivio de los síntomas y efecto paliativo, aún en aquellos pacientes que ya recibieron algún tratamiento de radioterapia en forma previa. (10)

De acuerdo a EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group en etapas tempranas como IA-IIA la irradiación corporal total con electrones logra que el 95% de los pacientes alcancen una respuesta clínica y remisión patológica. (4)

De acuerdo a un meta-análisis de estudios retrospectivos se ha establecido que la probabilidad de alcanzar una respuesta completa es dependiente de la etapa clínica, la dosis a la superficie de la piel y la energía utilizada. De acuerdo a esta información se estima una respuesta completa del 96% en etapas clínicas IA, IB y IIA, 36% en etapas clínicas IIB y 60% en etapas clínicas III. Las tasas de respuesta se ven aumentadas cuando la dosis a la superficie de la piel esta entre 32-36 Gy y cuando se utilizan energías de 4-6 MeV. (6,13).

Con el tratamiento con electrones, la dosis de radiación se deposita en las capas superficiales de la piel, evitando tejidos profundos y por tanto con menor toxicidad. La dosis requerida o con mayor porcentaje de éxito según EORTC es de 30-36 Gy, brindando 1 Gy al día en 6-10 semanas de tratamiento, a una profundidad de 4 mm de la superficie de la piel, dependiendo de las características de las lesiones; esto con energías de 4-5.5MeV. (6)

A pesar de la eficacia de la Radioterapia en el tratamiento de la Micosis Fungoides esta no es ampliamente utilizada,

a causa de dificultades técnicas, pero gracias a nuevas tecnologías la radioterapia se propone en la actualidad como un método seguro y eficaz para el tratamiento de superficies extensas de la piel. (14)

Técnicas de irradiación total a piel con electrones se han propuesto desde 1950, las más recientes son las técnicas estacionarias de 2,4,6 y 8 campos, así como las técnicas rotacionales. La uniformidad de la dosis mejora con el aumento en el número de campos a expensas de mayor complejidad y aumento del tiempo máquina para el tratamiento de cada paciente. El porcentaje de contaminación con fotones no debe exceder el 0.3%. La verificación de la dosis se debe realizar en forma rutinaria utilizando dosímetros de termoluminiscencia en la superficie de la piel. Por lo que ante los diversos requerimientos a cumplir para garantizar la calidad de esta técnica de tratamiento, su uso no esta ampliamente difundido. (3, 31)

En México la irradiación total a piel con electrones es una técnica de tratamiento que solo se realiza en el Instituto Nacional de Cancerología dentro del sector salud.

Debido a que como se menciona anteriormente es una técnica que requiere de infraestructura y adecuada capacitación del personal de físicos médicos, técnicos en radioterapia y radiooncólogos.

Con base en la información anteriormente expuesta, se considera muy importante conocer ¿cuáles han sido los resultados de la técnica de irradiación total a piel con electrones para el tratamiento de las Micosis Fungoides en el Instituto Nacional de Cancerología de México?

### **3. ANTECEDENTES**

#### **A) Epidemiología**

La MF se consideran dentro del grupo de los Linfomas No Hodgkin. De acuerdo a estadísticas de la Secretaria de Salud de México en 2002 de los 108,064 casos de cáncer registrados el 9.6% correspondieron a enfermedades hemato-oncológicas y de ellas, el Linfoma No Hodgkin (LNH) y la leucemia linfoide se

ubicaron dentro de las primeras 15 causas de neoplasias malignas y representaron el 8.2%. (15)

En México no existen datos estadísticos de la epidemiología de las micosis fungoides, a las que se les estima poco frecuentes, pero en la mayor parte de los hospitales ocupan el cuarto lugar de los tumores malignos de la piel.

A nivel mundial de acuerdo a la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) en el periodo de 1998 a 2002, la incidencia anual de Linfomas de Células T Cutáneos fue de 9.6 casos por 1 millón de personas. (16)

La Micosis Fungoides(MF) es el tipo más común de Linfoma de Células T Cutáneo, representando del 50-70% de los casos, mientras que el Síndrome de Sézary representa solo del 1-3% de los casos. (1)

## **B) Factores etiológicos y patogénesis**

Los factores que deben considerarse en el origen de los linfomas cutáneos y de otros linfomas son los siguientes:

1. Factores genéticos, que incluyen anormalidades cromosómicas.
2. Factores ambientales e infecciosos
3. Factores inmunológicos

Factores genéticos, que incluyen anormalidades cromosómicas:

Se les asocia a antígenos de histocompatibilidad; por ejemplo, HLA-DR5 se aprecia con frecuencia en pacientes con linfoma cutáneo de células T en 31.5%.

Se han reportado otras asociaciones similares para HLA-DQB1 \*03. Las variaciones en el cariotipo son características típicas en dicho padecimiento; algunas veces en el gen TCR, localizado en el cromosoma 7 y 14. (17)

Los defectos genómicos en el linfoma cutáneo de células T son heterogéneos y no siguen reglas claras.

Factores ambientales e infecciosos:

El HTVL-1 es un retrovirus que infecta a los linfocitos



CD4+ y que se relacionan con la leucemia y el linfoma. En las últimas dos décadas se ha sospechado que el linfoma de células T, la micosis fungoides y el Síndrome de Sézary pueden relacionarse con infección retroviral.

Algunos argumentos en contra son que en pacientes con Micosis Fungoides(MF) o Síndrome de Sézary sólo un número pequeño de pacientes tiene anticuerpos anti-HTVL-1.

Uno de los argumentos más polémicos es el papel que desempeña el virus de Epstein Barr en la patogénesis del linfoma cutáneo de células T. Las tasas de detección de dicho virus en las lesiones de micosis fungoides van de 0 a 32%. (18)

Factores inmunológicos:

El curso clínico del linfoma cutáneo de células T se acompaña de la falta de regularización en la síntesis de citosinas.

La IL-5 e IL-10 se aprecian sobre todo, en el Síndrome de Sézary, al parecer la clona maligna es del tipo Th2.

Con la utilización de anticuerpos en contra de la cadena variable  $\alpha/\beta$  del TCR, se han identificado clonas de células T malignas en pacientes con Síndrome de Sézary. Su fenotipo fue: CD3+, CD4+, CD45RO.

Es posible que el predominio de las células Th2 explique el fenómeno clínico, muy bien conocido, observado en pacientes con Síndrome de Sézary y en otros linfomas cutáneos de células T, con reacción de hipersensibilidad cutánea reducida, hipereosinofilia y alteraciones en las concentraciones séricas de IgG e IgA. (19,20)

### **C) Abordaje diagnóstico**

De acuerdo a los algoritmos desarrollados por la Sociedad Internacional del Linfoma Cutáneo (ISCL), el diagnóstico de las Micosis Fungoides se basa en la integración de características clínicas, histopatológicas, inmunopatológicas y de biología molecular. (Tabla 1) (21)

Tabla 1. Características para el diagnóstico de Micosis Fungoides

**CRITERIO**  
Clínico

**PUNTUACIÓN**  
2 puntos básicos y 2 criterios adicionales

<b>Básico</b>	1 punto básico y 1 criterio adicional
Placas delgadas o parches persistentes o progresivas	
<b>Adicional</b>	
1) áreas no expuestas al sol	
2) variación de tamaño y forma	
3) poiquiloderma	
<b>Histopatológico</b>	2 puntos básicos y 2 criterios adicionales
<b>Básico</b>	1 punto básico y 1 criterio adicional
Infiltrado linfoide superficial	
<b>Adicional</b>	
1) Epidermotropismo sin espongiosis	
2) Atipia linfoide	
<b>Biología Molecular</b>	1 punto por la clonalidad
1) Rearreglo del gen clonal TCR	
<b>Inmunopatológico</b>	1 punto por uno o más criterios
1) < 50% CD2+, CD3+ y/o CD5+	
2) <10% CD7+	
3) Discordancia epidérmica/dérmica de CD2, CD3, CD5 o CD7	

Se requiere de un total de 4 puntos para el diagnóstico de Micosis Fungoides. (21)

El involucro sanguíneo significativo (B2) se observa en el Síndrome de Sézary definido como la presencia de células T con un rearrreglo génico del receptor clonal de células T (TCR), así como por la cuenta de células de Sézary de 1000 cel/mcL o más, o incremento de CD4+ o CD3+ con una relación CD4/CD8 de 10 o mayor o incremento de CD4+ con fenotipo anormal (>40% CD4+/CD7- o > 30% CD4+/CD26-). (22)

Para poder realizar el diagnóstico se requiere de Biopsia de las lesiones sospechosas en la piel, hacer un panel de inmunohistoquímica (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD25, CD56, TIA1, granzima B,  $\beta$ F1, TCR-CM1), el análisis molecular de la biopsia de piel para determinar los rearrreglos génicos de TCR por métodos de PCR, determinación en sangre periférica de células de Sézary (en el caso en que la biopsia de piel no fue diagnóstica, especialmente en T4), citometría de flujo, biopsia de ganglios linfáticos sospechosos (en ausencia de un diagnóstico definitivo en la piel) y determinación de serología HTLV-1 en poblaciones de riesgo. (Tabla 2) (1,22)

Dentro de las pruebas que se deben de solicitar para obtener la información completa están: (1, 21,22,23,24)

Tabla 2. Algoritmo diagnóstico en Micosis Fungoides

<b>PRUEBAS</b>	<b>HALLAZGOS A BUSCAR</b>
Examen físico completo	% de superficie corporal afectada (palmas,

Examen completo de la piel	plantas, dedos), así como el tipo de lesión
Palpación de ganglios linfáticos	(parches, placas, tumor o eritrodermia)
Palpación de organomegalias/masas	
Estudios de laboratorio	BH con determinación de células de Sézary Citometría de flujo (opcional en T1) Rearreglo génico TCR (si se sospecha de involucro sanguíneo) Panel metabólico DHL
Estudios de imagen	TAC Tórax-abdomen-pelvis o PET/TC (>T2, transformación de células grandes o foliculotropico o cuando adenopatías palpables o anormalidades en estudios de laboratorio)
Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil	
Biopsia de médula ósea	No para estadificar, pero se usa para documentar involucro visceral
Biopsia de ganglios linfáticos sospechosos	Documentar clonalidad en LN2-3
Repetir biopsia si hay transformación de células grandes	

## D) Factores pronósticos

Existen múltiples reportes publicados, que han tratado de identificar factores pronóstico para la supervivencia de pacientes con Micosis Fungoides. (1)

Aunque hay que señalar que es importante distinguir entre las características que resultan impactar sobre la supervivencia de aquellas que causan un impacto en la supervivencia libre de progresión. (25)

Del gran número de trabajos publicados, se ha encontrado que el estado inicial de la T (alude a tumor, de acuerdo al TNM), la presencia de clonas tumorales de células de Sézary en sangre periférica, el aumento de deshidrogenasa láctica (DHL) y la Micosis Fungoide Foliculotrópica son predictores independientes de pobre supervivencia. (1, 25, 26)

La transformación de células grandes y la distribución de tumor son factores independientes para el aumento del riesgo de progresión de la enfermedad. (25)

Sólo la presencia de adenopatías (N), metástasis (M), edad, sexo masculino y poiquilodermia son significativos para la supervivencia. (27)

Al diagnóstico el 80% de los pacientes tienen parches o placas limitadas a la piel. Ellos tienen un pronóstico excelente con una supervivencia media de 15 a 30 años. El 20% restante se presentan con eritrodermia difusa o

tumores con una supervivencia global menor a los 10 años.  
(4)

Los diversos estudios que se enfocaron a las variables que impactan el pronóstico, encontraron que el sistema de estadificación propuesto por ISCL/EORTC y que actualmente es el que se adopta en las guías National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Tabla 3) es capaz de identificar factores pronóstico y se encuentra validado. (1,25,26,27)

Tabla 3. TNMB Sistema de Clasificación y Estadificación de la Micosis Fungoides y Síndrome de Sezary

TNMB	Clasificación de Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary
Piel	
T1	Parches, pápulas o placas limitadas <10%SC
T2	Parches, pápulas o placas >10% SC
T3	1°+tumores>1 cm
T4	eritema confluyente>80% SC
Ganglios	
N0	Sin ganglios anormales
N1	Ganglios anormales Dutch Gr1 o NCI LN 0-2
N2	Ganglios anormales Dutch Gr2 o NCI LN 3
N3	Ganglios anormales Dutch Gr 3-4 NCI LN 4
NX	Ganglios anormales, sin confirmación histológica
Visceral	
M0	Sin involucro visceral
M1	Involucro visceral con confirmación histológica
MX	Sitios viscerales, sin confirmación histológica
SANGRE	
B0	Ausencia de involucro sanguíneo: <5% linfocitos atípicos en sangre periférica (Células de Sézary)
B1	Bajo involucro en sangre: >5% de linfocitos atípicos en sangre periférica (Células de Sézary, pero no cumplen criterios de B2)
B2	Alto conteo en sangre: >1000mcL células de Sézary o CD4/CD8 >10 o >40% CD4+/CD7- o >30% CD4+/CD26-

Tabla 3. TNMB Sistema de Clasificación y Estadificación de la Micosis Fungoides y Síndrome de Sezary

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1-2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

## E) Tratamiento

Como ya se ha tocado en otros apartados, el tratamiento de las Micosis Fungoides en etapas clínicas iniciales consiste en el uso de tratamientos dirigidos directamente a la piel, ya sea para enfermedad localizada o extensa, con la adición de tratamiento sistémico en caso de enfermedad refractaria, persistente o progresiva. (1, 28)

Solo en los pacientes con factores de riesgo desde el diagnóstico se usa el tratamiento sistémico. (1,28)

Las modalidades de tratamiento con radioterapia incluyen rayos X superficiales, Cobalto 60 e irradiación con electrones. (3)

Desde 1951, diferentes métodos de irradiación total a piel han sido desarrollados. Aunque la efectividad dosis-respuesta ha sido cuestionada en numerosas ocasiones. (29)

La técnica de irradiación total a piel con electrones para el tratamiento de la Micosis Fungoides de Stanford fue descrita por primera vez por Karzmark et al, empleando cuatro orientaciones del cuerpo, campos anterior, posterior y laterales de un paciente de pie. Esta técnica fue modificada posteriormente para obtener una mejor uniformidad de la dosis y se sustituyó por la técnica de seis campos. (30)

Fue en 1952 cuando se utilizó por primera vez un acelerador lineal para el tratamiento total a piel con electrones en Stanford. Trump et al, usaron un haz de electrones bien colimado (haz de rayos catódicos) generado por un acelerador Van de Graff dirigido hacia abajo, con el paciente en una mesa monitorizada, para irradiar toda la piel. (14)

Con la irradiación total a piel con electrones el volumen blanco comprende la epidermis, las estructuras de los anexos y la dermis. La forma del cuerpo humano representa un desafío tecnológico para cualquier técnica de irradiación total a piel con electrones. La heterogeneidad de la dosis en el volumen blanco, se puede minimizar utilizando múltiples haces que se intersectan. Así mismo es necesario que la posición del paciente logre que no se formen pliegues cutáneos en donde la dosis pueda ser menor. En algunas áreas deberá utilizarse una

sobreimpresión. (4)

De las técnicas para irradiación total a piel con electrones existen 3 modalidades que son: (31)

\*Técnicas Traslacionales: el paciente es trasladado en una camilla a través de un haz de electrones del ancho suficiente para cubrir las dimensiones del paciente.

\*Técnicas estacionarias: el paciente es tratado a una larga distancia fuente piel (SSD) con un haz de electrones o una combinación de haces.

\*Técnicas rotacionales: el paciente se coloca en una plataforma rotatoria en un gran campo de electrones.

Se han estudiado las diversas técnicas, encontrando que la técnica de Stanford es la menos tóxica. La combinación de técnicas, como por ejemplo la de Stanford con diferentes posiciones del paciente son muy comunes y muchos clínicos han desarrollado sus propias variantes. (30)

La técnica de seis campos o de Stanford y sus variantes se utiliza en más del 80% de los centros de radioterapia, con una duración de cada ciclo que va entre 2 a 3 días.

El amplio uso de la técnica de Stanford se debe a sus resultados dosimétricos que se pueden obtener aún en cuartos pequeños (SSD=2.85 a 4.25 metros) (32)

De acuerdo a las recomendaciones de la EORTC la distancia fuente piel (SSD) debe encontrarse entre 3 a 8 metros. La distribución de la dosis debe ser homogénea en el aire, dentro del 10% en las dimensiones verticales y laterales. A cortas distancias se necesita de dispositivos dispersores, aunque estos pueden causar contaminación con fotones.

La contaminación con fotones a nivel de la médula ósea debe ser menor a 0.7 Gy durante todo el curso de tratamiento para evitar secuelas hematológicas. (4)

El 80% de la isodosis debe localizarse a 4 mm de profundidad con una energía de 4 MeV o mayor. La dosis a una profundidad de 20mm debe ser de menos del 20% de la dosis máxima. (33)

Existen zonas del cuerpo que recibirán una dosis menor como son las plantas de los pies, pliegues

inframamarios, paniculares, región perianal y vertex, por lo que deberán hacerse mediciones constantes de la heterogeneidad de la irradiación total a piel, generalmente se hacen mediciones con dosímetros de termoluminiscencia. (3)

El objetivo es que el final del tratamiento se den tratamientos en parche, para alcanzar una dosis adecuada, lo que genera una mejoría en la supervivencia libre de progresión que va del 10 a 20%. (6)

El objetivo principal es administrar al menos 26 Gy a una profundidad de 4mm a la piel del tronco, con una energía de 4 a 5.5 MeV.

Para un tratamiento con intento curativo se espera que la dosis a recibir sea de 31 a 36 Gy. El tratamiento en parches a zonas que comúnmente reciben una dosis menor debe estar en al menos 26 Gy. (4,5)

En cuanto a la tolerancia del tratamiento, se ha visto en la bibliografía que generalmente se presenta eritema menor y descamación en las zonas sanas de la piel, mientras que las lesiones de Micosis Fungoides pueden observarse más eritematosas. Se presenta en forma temporal en el 100% de los casos alopecia y estasis de las uñas. Los síntomas pueden ser más severos cuando el paciente se mantiene muy activo durante el tratamiento o si tiene comorbilidades como son Diabetes Mellitus.

Los hombres pueden sufrir de infertilidad por la dosis recibida a los testículos, por lo que habrá de recomendarse el uso de bancos de esperma antes del tratamiento. Las infecciones de la piel que requieren de uso de antibióticos son poco frecuentes, sin embargo generalmente se relacionan con la etapa clínica y la extensión de la enfermedad. (4,5, 34)

En las etapas clínicas tempranas (IA, IIA) la irradiación total a piel con electrones alcanza un 95% de respuestas clínicas y patológicas completas, sin embargo la supervivencia libre de progresión es de 50%. En etapas clínicas IB y IIB las respuestas clínicas y patológicas disminuyen a 90% y la supervivencia libre de progresión a 30%.

Mientras que en etapas clínicas III las tasas de remisión bajan a 75% con una supervivencia libre de

progresión de 25%. Para las etapas clínicas IV el beneficio se encuentra sobre todo en el alivio de los síntomas. (1,4, 5, 35)

#### 4. JUSTIFICACIÓN:

En México no existen datos estadísticos de la epidemiología de las micosis fungoides, a las que se les estima poco frecuentes, pero en la mayor parte de los hospitales ocupan el cuarto lugar de los tumores malignos de la piel.

Sólo se sabe que a nivel mundial la Micosis Fungoide es el tipo más común de Linfoma de Células T Cutáneo, representando del 50-70% de los casos, mientras que el Síndrome de Sézary representa solo del 1-3% de los casos. (1)

Al realizar una revisión de las publicaciones en México de Micosis Fungoides solo se observó lo siguiente:

En la revista del Centro Dermatológico Pascua de 1993 a 2003, sólo se encuentran publicaciones de casos aislados. (18)

En el Instituto Nacional Cancerología en 1986 hay un artículo publicado, acerca de la experiencia del tratamiento de 3 casos de Micosis Fungoides y en 1995 existe un artículo publicado acerca de modalidades de tratamiento con quimioterapia. (36)

Mientras que en el Hospital General de México se encontró una tesis en 1989 titulada: Manifestaciones cutáneas de los linfomas, estudio de 30 pacientes. (18)

Por lo que existe en general escasa información acerca de factores epidemiológicos, de pronóstico y tratamiento respecto a Micosis Fungoides en México y aún más importante el mencionar que en México la irradiación total a piel con electrones es una técnica de tratamiento que solo se realiza en el Instituto Nacional de Cancerología dentro del sector salud.

Por lo que se considera de suma importancia conocer



cual es la incidencia, el pronóstico y sobre todo los resultados de la técnica de tratamiento con irradiación total a piel que se realiza en este Instituto, el cual es el principal centro de referencia en el país y de América Latina.

## **5. OBJETIVOS**

### **Principal:**

Conocer los resultados, en cuanto a supervivencia global de pacientes tratados con irradiación total a piel en pacientes con Micosis Fungoides en diversas etapas clínicas de la enfermedad.

### **Específicos:**

Determinar si existen factores pronóstico que influyen en la supervivencia global de los pacientes con Micosis Fungoides tratados con irradiación total a piel en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Aportar datos epidemiológicos que originen un registro de Micosis Fungoides tratados en el servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Cancerología.

Comparar los resultados obtenidos, con los publicados en la literatura mundial.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Tipo de proyecto:**

Proyecto de investigación que pretende evaluar los resultados obtenidos, en los pacientes tratados con irradiación total a piel con electrones en pacientes con Micosis Fungoides en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

### **Diseño del estudio:**

De acuerdo a la ocurrencia del estudio, se considera un estudio retrospectivo. En relación al periodo y secuencia es de corte transversal y por el análisis y los resultados es descriptivo y observacional.

### **Periodo y lugar donde se desarrolló el proyecto:**

Estudio realizado en el periodo comprendido de Abril de 2008 a Mayo de 2015, en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

### **Universo y muestra:**

De Abril de 2008 a Mayo de 2015 se registraron 17 pacientes con Micosis Fungoides que recibieron tratamiento con irradiación total a piel con electrones. Se analizó el expediente físico y electrónico. Para detalles acerca de la técnica se revisaron las hojas amarillas de tratamiento de radioterapia, así como los registros del tratamiento, que se encuentran en el departamento de Física

Médica.

### **Criterios de Inclusión:**

Pacientes mayores de 18 años de edad, cuyo expediente se encontrara completo al momento de la realización de la base de datos (Historia clínica, reporte histopatológico y hoja amarilla de tratamiento con radioterapia).

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes menores de 18 años, en quienes se hubiera planeado brindar el tratamiento de irradiación total a piel con electrones, pero que por algún motivo no lo hubieran recibido (Ej.: paciente visto en consulta de primera vez y considerado candidato al tratamiento, pero que no hubiera acudido a recibir el tratamiento).

### **Métodos:**

Se utilizó estadística descriptiva, para organizar y clasificar indicadores cuantitativos obtenidos en esta medición, revelando a través de ellos las propiedades relaciones y tendencias de la Micosis Fungoides en un grupo de ¿ pacientes mexicanos. La información obtenida de esta tesis, se organizó mediante tablas de distribución de frecuencias, gráficos y medidas de tendencia central como: mediana, media, moda y otros.

### **Procedimiento:**

Revisión de expedientes físicos, electrónicos, hojas amarillas de tratamiento de radioterapia y archivos del departamento de Física Médica para almacenar la información obtenida en la base de datos electrónica.

### **Métodos de procesamiento de la información:**

Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante

método de Kaplan-Meyer. Los posibles factores pronóstico fueron evaluados por log Rank test.

El análisis multivariado se realizó utilizando el modelo de regresión de Cox. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Mac versión 22.

Empleo de una Laptop MacBook Air. Los textos se procesaron en Word 2011 y las tablas y gráficos se realizaron en Excel 2011.

## **7. CONSIDERACIONES ETICAS**

De acuerdo a la Secretaría de Salud y de su reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo No. 17, esta investigación es considerada de riesgo mínimo, por lo cual no se requirió de la firma de consentimiento informado.

## **8. RESULTADOS**

### **8.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.**

Se realizó un análisis retrospectivo de 17 Pacientes con diagnóstico de Micosis Fungoides. Todos los pacientes fueron tratados con irradiación total a piel con electrones, ya sea como única modalidad o en combinación con otras estrategias de tratamiento, en el periodo de Abril de 2008 a Mayo de 2015.

Las características clínicas de los 17 pacientes con Micosis Fungoides se muestran a continuación.

En la Tabla 4 y 5 se describen las características de la edad de la población, en la cual se observa que la mediana fue de 55 años, con un rango de 16 a 72 años.

Por grupos de edad el más afectado fue el de 41 a 60 años, representando el 35.3% de la población.

Tabla 4. Edad de los pacientes con Micosis Fungoides.

		Edad
N	Válido	17
	Perdidos	0
Media		49,71
Mediana		55,00
Rango		56
Mínimo		16
Máximo		72

Tabla 5. Distribución de la población por grupos de edad.

GRUPOS DE EDAD					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<20 años	1	5,9	5,9	5,9
	21 a 40 años	5	29,4	29,4	35,3
	41 a 60 años	6	35,3	35,3	70,6
	61 años o más	5	29,4	29,4	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

El género masculino estuvo presente en el 58.8% y el femenino en 41.2%.

Tabla 6. Distribución por género.

GENERO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	7	41,2	41,2	41,2
	Masculino	10	58,8	58,8	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

Como se ha dicho previamente esta patología es poco frecuente, por lo que en muchas ocasiones el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es prolongado, ya que con frecuencia es confundido este padecimiento con un gran número de enfermedades dermatológicas de etiología benigna.

En esta población de 17 pacientes la mediana a la presentación de síntomas y el diagnóstico fue de 9 años, con un rango de 3 a 40 años.

Tabla 7. Tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.

		Tiempo entre Síntomas y el diagnóstico
N	Válido	17
	Perdidos	0
Media		12,12
Mediana		9,00
Rango		37
Mínimo		3
Máximo		40

Se recabaron los valores de Deshidrogenasa Láctica (DHL) y eosinófilos al diagnóstico, ya que se ha visto que estas dos variables, son consideradas como factores independientes de pobre supervivencia.

En la Tabla 8 se muestra, la mediana de DHL, la cual fue de 175 U/dL con un rango de 132-472 U/dL y la mediana de cuenta de eosinófilos al diagnóstico fue de 300 células/mL, con un rango de 100 a 9800 células/mL.

Tabla 8. Cifra de Deshidrogenasa Láctica y Eosinófilos al diagnóstico.

		Eosinofilos	DHL
N	Válido	14	14
	Perdidos	3	3
Media		1307,14	190,86
Mediana		300,00	175,00
Rango		9700	330
Mínimo		100	132
Máximo		9800	462

El 100% de nuestra población tuvo confirmación histológica de Micosis Fungoides.

El tipo de involucro en la piel (Clasificación de la T) es uno de los factores más importantes para la supervivencia y el riesgo de progresión de la enfermedad.

La distribución del tipo de involucro en la piel fue la que sigue: 64.7% (T4), 23.5% (T3) y 11.8% (T2).

Tabla 9. Distribución por Tipo de involucro en la piel

(Clasificación de la T).

T INICIAL					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	T2	2	11,8	11,8	11,8
	T3	4	23,5	23,5	35,3
	T4	11	64,7	64,7	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

La distribución de las etapas clínicas de la AJCC fue como sigue: 58.8% (EC III), 35.3% (EC IIB) y 5.9% (EC IB).

Tabla 10. Distribución por Etapa Clínica.

ETAPA CLÍNICA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	IB	1	5,9	5,9	5,9
	IIB	6	35,3	35,3	41,2
	III	10	58,8	58,8	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

## 8.2 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO.

El tratamiento de Micosis Fungoides con irradiación total a piel con electrones en el Instituto Nacional de Cancerología de México, se hace con una técnica de 4 campos estáticos con una energía de 4 MeV.

Debido al tamaño de campo que se necesita para lograr la irradiación corporal total, el paciente es tratado de pie, utilizando angulaciones de gantry cercanas a los 90°.

Se realizan dosimetrías personalizadas, lo que implica cambios en los parámetros de campo, como son el tamaño, la forma y lo plano del campo.

Así mismo se utiliza dosimetría por rango de dosis extendida (EDR) para realizar estas mediciones.

El procedimiento de medición involucra el uso de un maniquí de agua de 180 centímetros de longitud y 20 centímetros de profundidad.

Se coloca el maniquí a una distancia de acuerdo al área del paciente requerida para irradiar. Esta distancia es medida

con el paciente, en el proceso de simulación, realizando los movimientos de gantry, colimador y tamaño de campo necesarios.

Posteriormente se estima la tasa de dosis a 300 cm de la fuente y se calcula el número de unidades monitor (UM) necesarias para lograr 1 Gy en todo el campo.

Al término de la irradiación total a piel con electrones las zonas que hayan recibido menor dosis, ya sea por la concavidad o lo oblicuo de algunas superficies en la piel o las zonas de menor accesibilidad como son los pliegues se evalúan tanto dosimétrica como clínicamente para proporcionar una sobreimpresión de tratamiento con campos de electrones más pequeños a dichas áreas.

La mediana de dosis utilizada para la irradiación total a piel con electrones en este grupo de pacientes fue de 36 Gy, proporcionándolo de la siguiente forma: 1Gy al día (Lunes y Jueves campos anterior y posterior, Martes y Viernes campos laterales). La mediana de protracción fue de 63 días (9 semanas).

Tabla 11. Protracción y Dosis Total de Irradiación Total a Piel con Electrones.

		Protracción	Dosis TSEBT
N	Válido	17	17
	Perdidos	0	0
Media		65,12	31,971
Mediana		63,00	36,000
Rango		59	22,0
Mínimo		45	18,0
Máximo		104	40,0

El 58.8% de los pacientes tenían progresión de la enfermedad a otras modalidades de tratamiento, al momento de ser enviados a valoración de tratamiento con Irradiación Total a Piel con Electrones y 1 paciente, que correspondió al 5.9% de la población recibió en dos ocasiones Irradiación Total a Piel con Electrones.

Previo al tratamiento de irradiación total a piel con electrones el 82.2% de los pacientes recibieron otras modalidades de tratamiento, entre las que se encontraron: PUVA (11.8%), RT con campos focalizados, ya sea con fotones o electrones (23.5%), Esteroides vía oral (5.9%), Esteroides tópicos ( 52.9%), Quimioterapia (35.3%),



Hidralazina (5.9%), Interferon (5.9%), Metrotexate (5.9%) y Talidomida (5.9%).

A la par del tratamiento de irradiación total a piel con electrones, el 76.5% de los pacientes recibieron otra modalidad de tratamiento. (Tabla 12).

En la Tabla 13 se representan los tratamientos que recibieron en conjunto: Quimioterapia (69.2%), Hidralazina y Valproato (15.4%) y Talidomida (15.4%).

Tabla 12. Pacientes que recibieron otra modalidad de tratamiento a la par de Irradiación Total a Piel con electrones.

TRATAMIENTO A LA PAR TSEBT					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	13	76,5	76,5	76,5
	NO	4	23,5	23,5	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

Tabla 13. Modalidad de Tratamiento que se dio a la par de Irradiación Total a Piel con electrones.

MODALIDAD DE TRATAMIENTO A LA PAR TSEBT
---

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	QT	9	52,9	69,2	69,2
	HIDRALAZINA Y VALPROATO	2	11,8	15,4	84,6
	TALIDOMIDA	2	11,8	15,4	100,0
	Total	13	76,5	100,0	
Perdidos	Sistema	4	23,5		
Total		17	100,0		

El 88.2% de los pacientes recibieron el tratamiento completo, solo 11.8% no completó el tratamiento. De los pacientes que tuvieron tratamiento incompleto 1 paciente (5.9%) se debió a poca tolerancia al tratamiento debido a molestias de predominio cutáneo y 1 paciente (5.9%) para el momento de este análisis aún se encontraba en tratamiento. (Tabla 14 y 15)

Tabla 14. Pacientes que recibieron Tratamiento Incompleto.

TRATAMIENTO INCOMPLETO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	2	11,8	11,8	11,8
	no	15	88,2	88,2	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

Tabla 15. Motivo de Interrupción del Tratamiento.

MOTIVO DE INTERRUPCIÓN DE TRATAMIENTO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	POCA TOLERANCIA DEL PACIENTE	1	5,9	50,0	50,0
	EN TX ACTUAL	1	5,9	50,0	100,0
	Total	2	11,8	100,0	
Perdidos	Sistema	15	88,2		
Total		17	100,0		

En la Tabla 16 y 17 se observa que el número de pacientes que al termino de la Irradiación Total a Piel con Electrones, recibieron sobreimpresión con campos localizados con electrones fue del 52.9%, recibiendo las siguientes dosis de

sobreimpresión: 20 Gy (55.6%), 10 Gy (22.2%), 16 Gy (11.1%) y 30 Gy (11.1%).

Tabla 16. Pacientes que recibieron sobreimpresión con electrones.

SOBREIMPRESIÓN					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	9	52,9	52,9	52,9
	NO	8	47,1	47,1	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

Tabla 17. Dosis de sobreimpresión con electrones.

DOSIS DE SOBREIMPRESIÓN					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	10	2	11,8	22,2	22,2
	16	1	5,9	11,1	33,3
	20	5	29,4	55,6	88,9
	30	1	5,9	11,1	100,0
	Total	9	52,9	100,0	
Perdidos	Sistema	8	47,1		
Total		17	100,0		

### 8.3 ESTADÍSTICA ANALÍTICA.

Posterior a finalizar el tratamiento de Irradiación Total a Piel con Electrones, así como la sobreimpresión con campos localizados de electrones, los pacientes fueron evaluados mediante exploración física y estudios de extensión, como: biometría hemática, DHL, frotis de sangre periférica, en algunos pacientes, de acuerdo a síntomas y etapa clínica inicial, Tomografía, PET-CT y biopsia de piel, esta última en caso de no tener certeza mediante la exploración física si la lesión observada en piel correspondía o no a una lesión activa de Micosis

Fungoides.

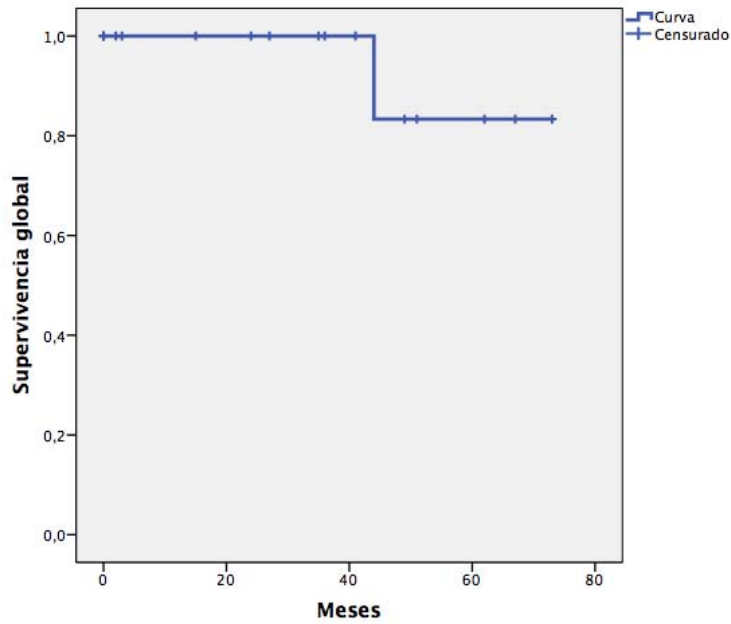
La mediana de seguimiento para los pacientes con Micosis Fungoides tratados con Irradiación Total a Piel con Electrones fue de 46 meses.

Tabla 18. Seguimiento en Meses.

		Seguimiento (meses)
N	Válido	17
	Perdidos	0
Media		47,47
<b>Mediana</b>		46,00
Rango		113
Mínimo		2
Máximo		115

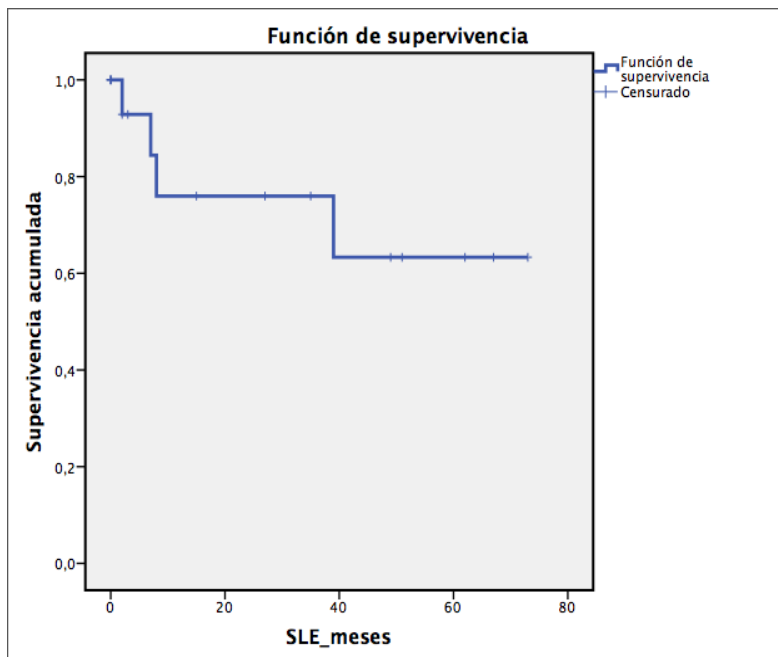
En la Figura 1 se observa que a 44 meses el 83.3% de los pacientes se encontraban vivos, con una mediana de Supervivencia Global de 35 meses.

Figura 1. Supervivencia Global.



La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 15 meses. Encontrando que a los 39 meses, el 63.3% de la población estaba libre de enfermedad. (Figura 2).

Figura 2. Supervivencia Libre de Enfermedad.



Al termino del tratamiento, se encontró que hubo un 100% de respuestas, de las cuales 41.2% fueron respuestas completas y 58.8% respuestas parciales.

Tabla 19. Tipos de Respuesta alcanzadas posterior a Irradiación Total a Piel con Electrones.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Respuesta Completa	7	41,2	41,2	41,2
	Respuesta Parcial	10	58,8	58,8	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

Durante el seguimiento de los pacientes, se presentó la

muerte de 1 paciente, a causa de la progresión de Micosis Fungoides, lo cual ocurrió a los 44 meses.

Tabla 20. Tabla de Supervivencia.

TABLA DE SUPERVIVENCIA						
	Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
			Estimación	Error estándar		
1	,000	vivo	.	.	0	16
2	,000	vivo	.	.	0	15
3	,000	vivo	.	.	0	14
4	2,000	vivo	.	.	0	13
5	3,000	vivo	.	.	0	12
6	15,000	vivo	.	.	0	11
7	24,000	vivo	.	.	0	10
8	27,000	vivo	.	.	0	9
9	35,000	vivo	.	.	0	8
10	36,000	vivo	.	.	0	7
11	41,000	vivo	.	.	0	6
<b>12</b>	<b>44,000</b>	<b>muerto</b>	<b>,833</b>	<b>,152</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
13	49,000	vivo	.	.	1	4
14	51,000	vivo	.	.	1	3
15	62,000	vivo	.	.	1	2
16	67,000	vivo	.	.	1	1
17	73,000	vivo	.	.	1	0

El 23.5% de los pacientes presentaron recurrencias posterior al tratamiento.

Tabla 21. Recurrencias durante el seguimiento.

RECURRENCIAS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	4	23,5	23,5	23,5
	no	13	76,5	76,5	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

En cuanto a la toxicidad por la Irradiación Total con Electrones, no se encontraron muertes relacionadas al tratamiento.

Las toxicidades que se presentaron con mayor frecuencia

fueron: Prurito (70.6%), Radiodermatitis (47.1%) y xerosis (35.3%). Se desglosan en el resto de las Tablas (22-29) la toxicidad que se presentó derivada del tratamiento.

<b>Tabla 22. EDEMA DE PIES Y MANOS</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	2	11,8	11,8	11,8
	no	15	88,2	88,2	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

<b>Tabla 23. XEROSTOMIA</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	3	17,6	17,6	17,6
	no	14	82,4	82,4	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

<b>Tabla 24. ERITEMA</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	5	29,4	29,4	29,4
	no	12	70,6	70,6	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

<b>Tabla 25. XEROSIS</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	6	35,3	35,3	35,3
	no	11	64,7	64,7	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

<b>Tabla 26. RADIODERMITIS</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	8	47,1	47,1	47,1
	no	9	52,9	52,9	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

<b>Tabla 27. PRURITO</b>					
--------------------------	--	--	--	--	--



		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	12	70,6	70,6	70,6
	no	5	29,4	29,4	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

<b>Tabla 28. TOXICIDAD OCULAR</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	1	5,9	5,9	5,9
	no	16	94,1	94,1	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

<b>Tabla 29. DISFAGIA</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	1	5,9	5,9	5,9
	no	16	94,1	94,1	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

## 9. DISCUSIÓN

El presente trabajo representa la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de México, el cual es uno de los principales centros de referencia para padecimientos Hemato-oncológicos en América Latina.

A pesar de que la población del estudio consta de 17 pacientes y que pareciera ser un número muy limitado, en la literatura existen trabajos publicados que hablan al igual de la experiencia de la Irradiación Total a Piel con Electrones en diversos centros alrededor del mundo, con números de pacientes que van desde los 10 hasta los 40 pacientes en la mayor parte de las publicaciones.

Solo existen pocas series con gran número de pacientes como son la de Navi D, et al. (37) de la Universidad de Standford que reportan la experiencia del tratamiento en 180 pacientes y la de Jones et al. en la Universidad de MacMaster en Ontario Canada con 143 pacientes. (6).

Aunque cabe hacer mención que el tiempo de reclutamiento en estas dos grandes series fue de 37 y 15 años respectivamente.

Por lo cual nuestra serie representa un número importante de pacientes tratados con Irradiación Total a Piel con

Electrones en un periodo de 8 años.

En cuanto a las características epidemiológicas de nuestra población, son similares a las publicadas en la diversa literatura (1,4), siendo el género masculino el más afectado y la mediana de edad al diagnóstico de 55 años.

Autores como Gómez de la Fuente, et al. (38) reportan que el tiempo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico es en promedio de 8 años, lo cual coincide en nuestra población, donde la mediana de duración de los síntomas y el diagnóstico fue de 9 años, con rangos que fueron de los 3 a 40 años. Sin embargo hay que hacer notar que se ha visto que este factor no influye como una variable pronóstica.

Hay variables que se reconocen como factores de mal pronóstico sobre la Supervivencia Global y Riesgo de progresión de la enfermedad, como son: Eosinófilos >300 células/mL, DHL > 600 U/dL y Tipo de involucro en la Piel (clasificación T) (1, 38, 39).

En este estudio por el número de pacientes, no es posible realizar un análisis univariado y/o multivariado para determinar cuales son las variables que impactan sobre la Supervivencia y el Riesgo de progresión de la enfermedad, sin embargo se recabaron estos datos con la finalidad de estudiar la frecuencia de estos factores en la población mexicana, encontrando que en nuestros pacientes la eosinofilia es frecuente, con una mediana de 300 células/mL. El 64.7% de los pacientes eran T4 con una etapa clínica III en el 58.8%.

Cabe destacar que en nuestro Instituto el 82.2% de los pacientes enviados a la consulta para valoración de Irradiación Total a Piel con Electrones han recibido previamente otras modalidades de tratamiento y que el motivo de envío a este tratamiento es debido a progresión de la enfermedad en el 58.8% de los casos.

En cuanto a la tolerancia del tratamiento, se ha visto en la bibliografía que generalmente se presenta eritema menor y descamación en las zonas sanas de la piel, mientras que las lesiones de Micosis Fungoides pueden observarse más eritematosas. Se presenta en forma temporal en el 100% de los casos alopecia y estasis de las uñas.

Los síntomas pueden ser más severos cuando el paciente se mantiene muy activo durante el tratamiento o si tiene

comorbilidades como son Diabetes Mellitus. (4,5, 34)

Los pacientes tratados en nuestro Instituto presentaron una buena tolerancia al tratamiento, presentándose al final de análisis 88.2% pacientes con tratamiento completo, 1 paciente (5.9%) que aún se encontraba en tratamiento y únicamente 1 paciente (5.9%) que no termino el tratamiento como estaba programado por molestias cutáneas.

En las etapas clínicas tempranas (IA, IIA) la irradiación total a piel con electrones alcanza un 95% de respuestas clínicas y patológicas completas, sin embargo la supervivencia libre de progresión es de 50%.

En etapas clínicas IB y IIB las respuestas clínicas y patológicas disminuyen a 90% y la supervivencia libre de progresión a 30%. Mientras que en etapas clínicas III las tasas de remisión bajan a 75% con una supervivencia libre de progresión de 25%. Para las etapas clínicas IV el beneficio se encuentra sobre todo en el alivio de los síntomas. (1,4, 5, 35)

De los 17 pacientes que se presentan en este estudio la mediana de seguimiento fue de 46 meses, con 100% de respuestas, de las cuales 41.2% fueron respuestas completas y 58.8% respuestas parciales. Con una mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 15 meses. Encontrando que a los 39 meses, el 63.3% de la población estaba libre de enfermedad. Lo cual es un excelente resultado ya que se estima en la bibliografía que la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es de 26%. (1, 4).

Respecto a la Supervivencia Global existen reportes publicados con medianas de supervivencia que van de los 19 a los 36 meses. (1,7). Sin embargo en un reciente estudio, basado en una gran base de datos de linfomas cutáneos (25), la supervivencia global a 5 años fue del 63%. Lo cual coincide con los resultados encontrados, donde a 44 meses el 83.3% de los pacientes se encontraban vivos, con una mediana de Supervivencia Global de 35 meses.

## 10. CONCLUSIONES

Los linfomas de células T cutáneos (LCTC) corresponden a un grupo de neoplasias que afectan la piel y que pueden progresar e involucrar ganglios linfáticos, sangre y diversos

órganos.

La Micosis Fungoides (MF), es la forma más común de Linfoma de células T cutáneo, representando el 50-70% de los casos.

En México la irradiación total a piel con electrones es una técnica de tratamiento que solo se realiza en el Instituto Nacional de Cancerología dentro del sector salud.

Debido a que es una técnica que requiere de infraestructura y adecuada capacitación del personal de físicos médicos, técnicos en radioterapia y radiooncólogos.

Aunque por las características retrospectivas este análisis carece de poder para formular conclusiones, si manifiesta tendencias concordantes con la literatura actual y es relevante ya que aporta datos epidemiológicos de la población mexicana con Micosis Fungoides tratada con Irradiación Total a piel con Electrones. Lo cual hasta el momento no existía ya que no hay estudios publicados acerca de esta técnica de tratamiento y sus resultados en México.

Es necesario realizar un mayor seguimiento de los pacientes que han recibido tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología de México, así como captar a un mayor número de pacientes, que permitan contar con una cohorte más grande para poder hacer análisis univariado y multivariado de factores pronóstico que puedan causar un impacto sobre la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y el riesgo de progresión, para así determinar cuales serán los subgrupos de pacientes en los cuales se espera un mayor beneficio al utilizar esta técnica de tratamiento.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) NCCN Guidelines Version 5. 2014 Non Hodgkin's Lymphomas.
- (2) Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113: 5064-5073.
- (3) F. Herrera-Martínez, M. Rodríguez-Ponce, D.

Toledano-Cuevas. Dose Determination for a micosis fungoides disease Treatment using EDR Film Dosimetry for a TSEI Technique. *Physica Medica* 30 (2014) e75-e121

- (4) Glenn W. Jones, Barry M, Kacinnski, Lynn D. Wilson, Rein Willemze, Margaret Spittle, Gerda Hohenberg et al. Total skin electron radiation in the management of micosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 364-70.
- (5) Franz Trautinger, Robert Knobler, Rein Willemze, Ketty Peris, Rudolph Stadler, Liliane Laroche, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of micosis fungoides/Sézary syndrome. *European Journal of Cancer* (2006) 1014-1030.
- (6) Jones GW, Hoppe RT, Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 1057-76.
- (7) Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 1996; 88: 2385-409.
- (8) Kim YH, Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Semin Oncol* 1999; 26: 276-89.
- (9) EORTC Guidelines Workshop for the management of Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome. EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Meeting, Madrid, Spain, 24 September 2004.
- (10) Fabio Ynoe Moraes, Heloisa de Andrade Carvalho, Samir Abdallah Hanna, Joao Luis Fernandes da Silva, Gustavo Nader Marta. Literature review of clinical results of total skin electron irradiation (TSEBT) of micosis fungoides in adults. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 19 (2014) 92-98.
- (11) Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston*

Park) 2007; 21:18-23.

- (12) Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, et al. The diagnosis, staging and treatment options for micosis fungoides. *Cancer Control* 2007; 14: 102-111.
- (13) Whittaker S. Primary cutaneous T-cell lymphoma. In: Williams HC, Bigby M, Diepgen T, et al. Editors. *Evidence-based dermatology*. BMJ Books; 2003. P 346-72.
- (14) Ercole Mazzeo, Laura Rubino, Michela Buglione, Paolo Antognoni, Stefano Maria Magrini, Francesco Bertoni. The current management of micosis fungoides and Sézary syndrome and the role of radiotherapy: Principles and indications. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 19(2014) 77-91.
- (15) Morbilidad y Mortalidad por Neoplasias Hemato-Oncológicas, México 2002. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2002.
- (16) Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007; 143:854-859.
- (17) Reinhard D, Jorg W, Jivko K, et al. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19 (2): 78-86.
- (18) Juárez Navarrete L, Rincón Pérez C. Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación. *Dermatología Rev Mex* 2005; 49:109-22.
- (19) Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of micosis fungoides. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1978-88.
- (20) Jaffe ES, Harris NL, Stein H. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
- (21) Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S. Defining early micosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1053-63.

- (22) Zhang B, Beck AH, Taube JM et al. Combined use of PCR-based TCRG and TCRB clonality test on paraffin-embedded skin tissue in the differential diagnosis of mycosis fungoides and inflammatory dermatoses. *J Mol Diagn* 2010; 12: 320-327.
- (23) Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005; 115: 798-812.
- (24) Thurber SE, Zhang B, Kim YH et al. T cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested micosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 782-790.
- (25) Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in micosis fungoides/Sezary syndrome: validations of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4730-4739.
- (26) Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long term outcome of 525 patients with micosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progresión. *Arch Dermatol* 2003; 139:857-866.
- (27) Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long term outcomes of 1263 patients with micosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009, *Clin Cancer Res* 2012; 18:5051-5060.
- (28) Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th Edition Lippincott Williams & Wilkins.
- (29) Kazmierska J. Clinical results of the total skin electron irradiation of the micosis fungoides in adults. Conventional fractionation and low dose schemes. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 19 (2014) 99-103.
- (30) Tarek Shouman, Zeinab El-Taher. Total Skin

Electron Therapy: A Modified Technique for Small Room Linear Accelerator. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst* 2004; 16:202-209.

- (31) Podgorsak E. Review of radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. Vienna, Austria: I.A.E. Agency; 2003.
- (32) Chen Z, Agostinelli AG, Wilson LD, et al. Matching the dosimetry characteristics of a dual field Stanford technique to a customized single field Stanford technique for total skin electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:872-85.
- (33) Phantoms and computational models in therapy, diagnosis and protection. Bethesda (MD): International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993. Publication No. 48.
- (34) Rosenblatt E, Kuten A, Leviov M, Cederbaum M. Total skin electron irradiation in mycosis fungoides dose and fractionation considerations. *Leuk Lymphoma* 1998; 30:143-51.
- (35) Becker M, Hoppe RT, Knox SJ. Multiple courses of high dose total skin electron beam therapy in the management of mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1995;32; 1445-9.
- (36) Sobrevilla Calvo P, Alam Lora N. Micosis Fungoides. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Rev del INC Vol 32 No. 3 y 4.* 1986
- (37) Navi D, Riaz N, Levin YS, et al. The Stanford University experience with conventional dose, total skin electron beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011; 147 (5): 561-7
- (38) Gómez de la Fuente E, Ortiz P, Vanaclocha F, Rodríguez-Vázquez M, Piris MA, Algara P, et al. Factores clínicos y analíticos de progresión y supervivencia en linfomas cutáneo de células T (micosis fungoides/síndrome de Sézary). *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(6):356-67.



- (39) Cortés-Peralta E, Lacy-Niebla RM, Aguilar-Donis A, Vega Memije MA. Frecuencia de eosinofilia periférica y tisular en pacientes mexicanos con diagnóstico de micosis fungoides. *Dermatol Rev Mex* 2014; 58:423-431.