

## LINFOMAS PRIMARIOS CUTANEOS

### INTROUCCION

Son un grupo de desórdenes caracterizados por la localización de linfocitos malignos en la piel. Se clasifican de acuerdo con la WHO-EORTC (**Tabla 1**). Los linfomas cutáneos de células T representan aproximadamente el 75 % de los casos (50 % corresponden a micosis fungoides (MF) y 25 % a otros linfomas T no MF), mientras que el 25 % restante está representado por los linfomas cutáneos de células B.

### DIAGNÓSTICO:

- Cuadro clínico
- Histopatología con inmunohistoquímica. Se recomienda realizar varias biopsias cutáneas, especialmente cuando existen lesiones de aspectos diferentes.
- CMF de SP ante la sospecha de células de Sesary.
- Estudio molecular para demostrar estirpe T (sólo en casos seleccionados)

## ESTADIFICACION

### 1. Examen físico

- Descripción de lesiones cutáneas (parches, placas, eritrodermia, lesiones tumorales y/o ulceradas) con estimación del porcentaje de superficie corporal afectada.
- Adenopatías palpables: consignar si son mayores de 1.5 cm de diámetro mayor, irregulares, en conglomerado o fijas.
- Organomegalias

### 2. Laboratorio

### 3. Imágenes

- Sólo Rx de Tórax y ecografía de grupos ganglionares periféricos en estadio IA y en pacientes seleccionados con IB.
- TAC Tórax, Abdomen y Pelvis o PET/Tc en el resto.

4. **Biopsia ganglionar:** en adenopatías mayores de 1.5 cm de diámetro y/o ganglios firmes, irregulares, fijos o en conglomerado. Preferentemente seleccionar adenopatías en sitio de drenaje de lesiones cutáneas o adenopatías con mayor captación en el PET/Tc

5. **Biopsia de médula ósea.** No sería necesaria en estadios iniciales.

## **LINFOMAS PRIMARIOS CUTANEOS DE CÉLULAS T**

### **MICOSIS FUNGOIDES (MF)**

En la forma clásica las lesiones son de lenta evolución y pasan por tres etapas clínico-patológicas: 1: etapa macular (histología puede ser inespecífica), 2: etapa de placa (lesiones más infiltradas e histología diagnóstica de MF), y 3: etapa tumoral (lesiones que frecuentemente se ulceran, pueden coexistir con máculas o placas y pueden sufrir transformación a células grandes).

Las formas no clásicas o variantes de la MF incluyen la MF foliculotrópica (peor pronóstico, suele transformarse), la reticulosis pagetoide (evolución más lenta) y la MF piel laxa granulomatosa.

IF de la MF: CD 3+, CD 45RO+, CD4+ (80 % de casos) con delección de marcadores pan T (CD5, CD2, CD7).

### **SINDROME DE SÉZARY (SS)**

Es la tríada de eritrodermia exfoliativa generalizada (puede tener islotes de piel no comprometida), linfadenopatías generalizadas y células T neoplásicas en piel ganglios y SP. Para su diagnóstico se requiere uno o más de los siguientes criterios:

- Recuento absoluto de células de Sésay de 1000 células por mm<sup>3</sup> o mayor.
- Expansión de células T CD 4 + con una *ratio* CD4/CD8 de 10 o mayor.
- Presencia de células T clonales en SP por biología molecular.
- IF anormal incluyendo pérdida de CD 7 ( $\geq 40\%$ ) o CD26 ( $\geq 30\%$ )

## **DESÓRDENES LINFOPROLIFERATIVOS CD 30+, CUTÁNEOS PRIMARIOS.**

--*LTC anaplásico de células grandes CD30+*: nódulo, tumor, a veces pápulas que luego se ulceran, con localización en tronco o miembros. Diseminación extracutánea a ganglios regionales (10% de casos). Pronóstico favorable (80-90 % sobrevida a los 10 años). Buena respuesta a la RT local.

--*Papulosis linfomatoide*: Pápulas diseminadas en tronco y miembros inferiores, pápulo-nodulares necróticas o nodulares. Escasas o múltiples, y en diferentes estadios evolutivos. Pueden remitir espontáneamente en dos meses, aunque hay casos que duran años. Pueden dejar hipo, hiperpigmentación o cicatrices. Las células CD 30+ (de acuerdo a la variante se presentan en mayor o menor número) se acompañan de linfocitos T, células Sternbergoides, neutrófilos y eosinófilos.

## **LINFOMA DE CÉLULAS T, TIPO PANICULÍTICO SUBCUTÁNEO**

Se origina primariamente en tejido celular subcutáneo. Placas infiltradas, induradas, tumores, que pueden ulcerarse. Más habitualmente en piernas. En más del 20 % se asocia a enfermedades autoinmunes. Dos formas evolutivas: una indolente y crónica, la otra rápida y agresiva que tiende a comprometer hígado, médula ósea y pulmón, y puede asociarse a síndrome hemofagocítico.

## **LINFOMA CUTÁNEO A CÉLULAS T, SIMIL HYDROA VACCINIFORME.**

Infrecuente. Se asocia al virus de EB. Casi exclusivo de niños en Asia y América latina: erupción polimorfa con pápulas, vesículas, edema, ampollas, úlceras y costras en áreas fotoexpuestas. Mal pronóstico.

## **LINFOMA T/ NK EXTRANODAL, TIPO NASAL:**

Compuesto por células NK CD 56 +. Placas o tumores en tronco y extremidades con tendencia a la ulceración. Puede ser destructivo en la zona centrofacial. Curso agresivo, con sobrevida de 12 a 17 meses. El compromiso extracutáneo agrava el pronóstico.

## **LINFOMAS CUTÁNEOS T PERIFÉRICOS NO ESPECIFICADOS (NOS)**

Incluye tres entidades en la clasificación de la WHO-EORTC:

*Linfoma de células T epidermotrópico CD 8 + agresivo (provisional)*

Linfoma cutáneo de células gama /delta (entidad definitiva)

*Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórfico de células de pequeño y mediano tamaño (provisional).*

## **TRATAMIENTO DE LA MICOSIS FUNGOIDES**

Requiere del manejo interdisciplinario de patólogos, dermatólogos, radioterapeutas y hematólogos, todos ellos familiarizados con la entidad.

La MF es una enfermedad indolente en estadios iniciales, con gran variabilidad en la presentación clínica. Afecta la calidad de vida por los cambios en la apariencia de la piel, el prurito o las deformidades de la piel, incluso en etapas iniciales. En estadios avanzados, los problemas cutáneos locales se asocian a alteraciones sistémicas con aumento de infecciones y segundas neoplasias.

Al momento actual no existe ninguna opción curativa, por ello el tratamiento deber estar dirigido a lograr una remisión tan larga como sea posible, con drogas que puedan usarse en forma prolongada y con adecuado margen de seguridad terapéutica.

La elección del tratamiento deberá basarse primordialmente en el estadio (Tablas N°2, 3 y 4), además de considerar otros factores tales como el compromiso foliculotrópico, la posibilidad de transformación a células grandes, la severidad de los síntomas asociados (prurito, ulceración del tumor, etc), el tiempo y duración de la respuesta terapéutica, las comorbilidades del paciente, la toxicidad vinculable al tratamiento, la accesibilidad y el costo-beneficio de las diversas alternativas terapéuticas.

Los pacientes con estadios iniciales (65 a 85 % de los ptes de reciente diagnóstico), generalmente sólo requieren tratamientos dirigidos hacia la piel, y pueden no requerir nunca tratamientos sistémicos. El tratamiento sistémico tiene una eficacia moderada y riesgo de toxicidad, por lo que debe ser racionalmente reservado para ptes con estadios avanzados (II B a IV B) o pacientes con estadios precoces (I A y II A) pero con enfermedad recaída o refractaria luego de múltiples terapias cutáneas.

Las opciones terapéuticas incluyen terapias dirigidas a la piel y tratamientos sistémicos.

## **TERAPIAS DIRIGIDAS A LA PIEL**

La elección depende de la extensión y el tipo de las lesiones cutáneas.

A. **Lesiones cutáneas localizadas**, las opciones se detallan en la Tabla N° 5.

**B. Lesiones cutáneas más extensas.** Opciones en Tabla N° 6.

## **TRATAMIENTOS SISTEMICOS**

**A. Terapias Biológicas.** Tabla 7

**B. Mono y poliquimioterapia.**

Comparados con los agentes biológicos, suelen mostrar respuestas más rápidas y en un porcentaje mayor de pacientes. No obstante, se asocian frecuentemente a inmunosupresión, alta tasa de infecciones, secundarias a la colonización de la piel y a las puertas de entrada cutáneas y tienen toxicidad acumulativa. Ello hace que queden reservados a estadios avanzados de la enfermedad o casos refractarios. Se sugiere asociarlos a antibióticos profilácticos. Las opciones con agentes quimioterápicos se detallan en la Tabla 8.

## **SINDROME DE SESARY. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**

**Terapias combinadas: terapias sistémicas + terapias dirigidas a la piel**

- Interferon alfa o gamma + PUVA.
- Metotrexate en bajas dosis + PUVA.
- Bexarotene + PUVA



- Inmunomoduladores: fotoféresis extracorpórea, interferon alfa o gamma, bexarotene solo o en combinación) + irradiación cutánea total con electrones.

### **Terapias combinadas: sistémicas + sistémicas**

- Interferon alfa + Bexarotene
- Fotoféresis extracorpórea + otros inmunomoduladores (bexarotene, interferon alfa o gamma, metotrexate en dosis bajas solo o en combinación)
- Metotrexate en dosis bajas + interferon alfa

En síntesis:

- El tratamiento inicial de la MF deberá estar dirigido hacia la piel
- Si la enfermedad no pudiese ser suficientemente controlada, se agregará “terapia biológica” sistémica
- La poliquimioterapia agresiva raramente resulta adecuada

Una propuesta de tratamiento según estadio puede observarse en el **Gráfico 1**

### **TRANSFORMACION DE LA MICOSIS FUNGOIDES**

La transformación de la MF a un linfoma T de células grandes ocurre en el 8 al 39 % de los casos. Desde el punto de vista anatomopatológico se diagnostica cuando aparecen células grandes (más de 4 veces el

tamaño de los linfocitos pequeños) en más del 25 % del infiltrado, o si dichas células forman nódulos microscópicos.

La transformación debe ser siempre sospechada, por lo que se recomienda biopsiar toda lesión tumoral de MF a fin de descartarla. Son factores de riesgo para la transformación: la edad, y la elevación de LDH y beta 2 microglobulina.

La transformación es un evento que confiere mal pronóstico, siendo factores desfavorables para sobrevida la transformación precoz y multifocal.

Si la enfermedad es unifocal, puede ser tratada con radioterapia local, pero en pacientes jóvenes y con enfermedad extensa se recomienda el tratamiento similar al de un linfoma T nodal: poliquimioterapia sistémica y consolidación con autotrasplante en primera remisión completa.

## **BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA**

- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris N et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017.

- Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *European J of Cancer* 2006; 42: 1014-1030.
- Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009; 114: 4337-4353.
- Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6: 436-442.
- Dummer R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19: 72-76.
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force for the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713-1722.
- Gniadecki R, Assaf C, Bagot M et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2007; 157: 433-440.
- Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2603-2606.

- Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T cell lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 993-1001.
- Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T cell lymphoma. *Oncologist* 2007; 12: 1247-1252.
- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. *Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T cell lymphoma. J Clin Oncol* 2007; 25: 3109-3115.
- Whittaker SJ, Foss FM. *Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sezary syndrome variants of cutaneous T cell lymphoma. Cancer Treat Rev* 2007; 33: 146-160.
- Duarte RF, Schmitz Nm, Servitje O, et al. *Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T cell lymphoma. Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 597-604.
- Trautinger F, Eder J, Assaf C et al. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. Update 2017. Eur J Cancer* 2017; 77: 57-74.
- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. *Committee EG. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for*

*diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4); iv 30-iv 40.*

- *O'Connor OA. Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T cell lymphoma. Curr Opin Oncol 2006; 18: 591-597.*
- *Vergier B, de Muret A, Beylot Barry M et al. Transformation of mycosis fungoides: clinico-pathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood 2000; 95: 2212-2218.*
- *Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M, et al. Prognostic factors in Sezary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. Ann Oncol 1999; 9: 857-863.*
- *Prince H.M. et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017; 17: 31266-7.*
- *Duvic M. et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. Journal of Clinical Oncology. 2015; 33(32):3759-65.*
- *Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T cell lymphomas. An update 2021. Hematological Oncology 2021; 39:46-51.*