

Tratamiento de linfomas cutáneos de células T con bexaroteno

Olatz Lasa, Rosa Izu, Elvira Acebo, Patricia Eguino y José L. Díaz-Pérez

Servicio de Dermatología. Hospital de Cruces. Bilbao. España.

Resumen.—*Introducción.* La elección del tratamiento en los linfomas cutáneos de células T (LCCT) depende del estadio clínico de la enfermedad y del estado general del paciente. Hasta hoy no existe ningún tratamiento curativo para esta enfermedad y el objetivo es controlar los síntomas y prevenir la progresión de la enfermedad. El bexaroteno es un retinoide agonista específico de los receptores X de los retinoides con actividad antitumoral. Su uso fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento de LCCT refractarios a al menos una terapia sistémica previa.

Pacientes y métodos. Realizamos un estudio descriptivo de 9 pacientes que han sido tratados con bexaroteno en la Unidad de Linfomas de nuestro servicio. Analizamos las características clínicas de los pacientes y eficacia del tratamiento y recogemos los efectos secundarios presentados.

Resultados. La respuesta global al tratamiento fue del 44,4% (4/9). Un total de 2 pacientes presentaron una remisión completa y los otros dos, una remisión parcial. La tolerancia al tratamiento fue buena y los efectos secundarios más frecuentes fueron la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y el hipotiroidismo central.

Conclusiones. Aunque se trata de una serie de únicamente 9 pacientes los resultados que obtuvimos son similares a los descritos previamente. El bexaroteno es una opción terapéutica eficaz en este grupo heterogéneo de enfermedades.

Palabras clave: linfoma cutáneo de células T, bexaroteno, tratamiento.

TREATMENT OF CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMAS WITH BEXAROTENE

Abstract.—*Introduction.* The choice of treatment in cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs) depends on the clinical stage of the disease and the patient's general condition. To date, there is no curative treatment for this disease, and the objective is to control the symptoms and prevent the disease from progressing. Bexarotene is an X receptor-specific retinoid with anti-tumor activity. Its use as treatment for CTCLs refractory to at least one prior systemic therapy has been approved by the FDA.

Patients and methods. We carried out a descriptive study of 9 patients treated with bexarotene in the Lymphoma Unit of our department. We analyzed the clinical characteristics of the patients and the efficacy of the treatment, and we collected data on the side effects that appeared.

Results. The overall response to the treatment was 44.4% (4/9). 2 patients had full remission and 2 had partial remission. Tolerance to the treatment was good, and the most frequent side effects were hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and central hypothyroidism.

Conclusions. Even though this is a series of only 9 patients, the results that we obtained are similar to ones previously described. Bexarotene is an effective therapeutic option in this heterogeneous group of diseases.

Key words: cutaneous T-cell lymphoma, bexarotene, treatment.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) son neoplasias de linfocitos T en las que se agrupan varias entidades clínico-patológicas que difieren en sus características clínicas y pronóstico, y que suelen requerir un tratamiento y seguimiento crónicos. Las formas clínicas más frecuentes son la micosis fungoide y el síndrome de Sézary, que conforman el 75 % de los LCCT y el 50 % de todos los linfomas cutáneos¹. El pronóstico depende del estadio clínico de la enfermedad en el momento de la presentación inicial. Así, mientras que los pacientes en estadios iniciales (IA) tienen una supervivencia equivalente a la de los individuos control, a partir de los estadios tumorales el

pronóstico empeora y la supervivencia a los 5 años disminuye hasta el 40 %² (tabla 1).

Hoy por hoy no existe ningún tratamiento curativo para la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. Ninguna de las opciones terapéuticas con las que contamos para el tratamiento de este grupo de enfermeda-

TABLA 1. PRONÓSTICO DE LOS LCCT

Estadio	Clínica	Supervivencia a los 5 años (%)
IA	< 10 % mácula/placa	96-100
IB	> 10 % mácula/placa	73-86
IIA	Adenopatía clínica	49-73
IIB	Tumor	40-65
III	Eritrodermia	40-57
IVA	Adenopatía (+)	15-40
IVB	Metástasis visceral	0-15

LCCT: linfomas cutáneos de células C.

Correspondencia: Olatz Lasa. Hospital de Cruces. Servicio de Dermatología. Pl. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Bilbao. España. olatz@aedv.es

Recibido el 28 de junio de 2005.

Aceptado el 27 de septiembre de 2005.

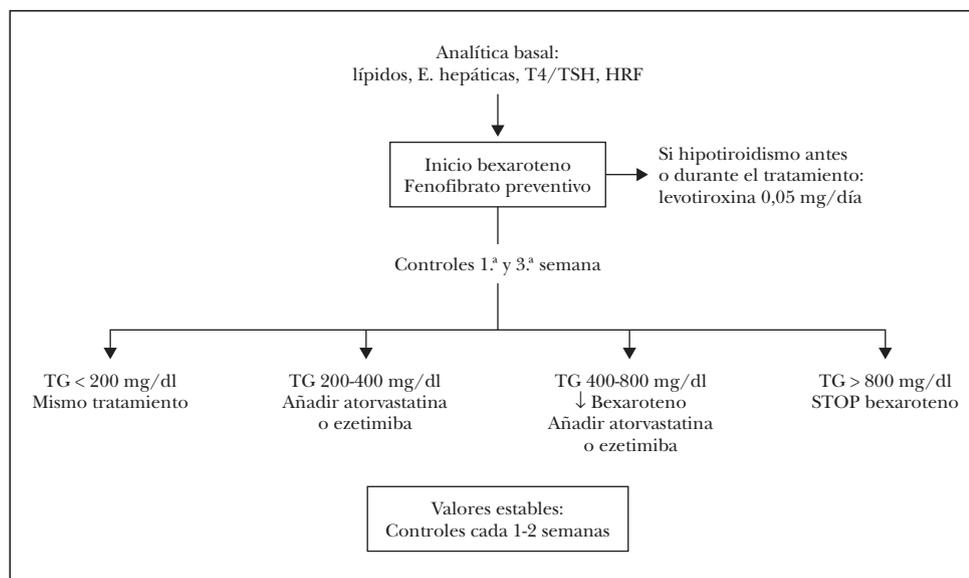


Fig. 1.—Algoritmo de manejo del bexaroteno.

des ha demostrado una prolongación en la supervivencia global por lo que el objetivo del tratamiento es el control de los síntomas y prevenir o lentificar la progresión de la enfermedad³. La elección del tratamiento depende del estadio clínico y del estado general del paciente, y adquirir actitudes terapéuticas más agresivas en estadios iniciales no ofrece ninguna ventaja en cuanto a supervivencia⁴.

El bexaroteno es un fármaco que forma parte de los llamados rexinoides, grupo de retinoides sintéticos agonistas de los receptores X de los retinoides. Aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto, se sabe que actúa a través de los heterodímeros formados entre receptores X de los retinoides y los diversos receptores hormonales nucleares. Estos heterodímeros modulan la expresión de genes vitales, que desempeñan su función de tal forma que se inhibe la proliferación de células tumorales, induce su diferenciación y fomenta la apoptosis⁵. La dosis óptima recomendada es de 300 mg/m²/día y los efectos adversos más frecuentes son la hipertrigliceridemia y el hipotiroidismo central, que son dependientes de la dosis y reversibles una vez suspendido el tratamiento⁶. El bexaroteno fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en diciembre de 1999 para el tratamiento de LCCT refractarios a al menos un tratamiento sistémico previo. Más allá de su aplicación en los LCCT, el papel del bexaroteno se ha estudiado en otras enfermedades, en especial los cánceres de mama y pulmón.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo de los pacientes que han sido tratados con bexaroteno en la Unidad de Linfomas de nuestro servicio. Se trata de 9 pacientes diagnosticados de micosis fungoide y síndrome de

Sézary refractarios a al menos un tratamiento sistémico previo. El tratamiento con bexaroteno se inicia en dosis de 300 mg/m²/día, y desde el principio todos los pacientes reciben tratamiento hipolipemiante concomitante con fenofibrato. El algoritmo de tratamiento del bexaroteno que seguimos con nuestros pacientes está ilustrado en la figura 1. En un principio se realiza una analítica basal que determina los perfiles lipídicos y hepáticos, hormonas tiroideas y hematimetría. Una vez iniciado el tratamiento, se realizan controles analíticos a la semana y a las 3 semanas de iniciar el tratamiento y se analizan las concentraciones de triglicéridos, ajustando la dosis de bexaroteno y/o añadiendo un segundo agente hipolipemiante dependiendo de los resultados. Si el paciente desarrolla hipotiroidismo antes del tratamiento (frecuentemente precipitado por el interferón (IFN) con el que han sido tratados con anterioridad) o durante el tratamiento, se inicia terapia sustitutiva con levotiroxina hasta conseguir una cifra de T4 normal. Una vez conseguidos valores analíticos estables se realizan controles periódicos cada 1 o 2 meses.

Describimos las características clínicas, tratamientos previos recibidos, eficacia del tratamiento, evolución y efectos adversos registrados en los pacientes tratados con bexaroteno.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 2. Hasta 9 pacientes han sido tratados con bexaroteno desde noviembre de 2002 hasta hoy, cinco de ellos mujeres y 4 hombres. La edad media de los pacientes era de 54 años con un rango de edad entre 25 y 73 años. El diagnóstico en 7 pacientes era de micosis fungoide y en los 2 casos restantes era de síndrome de Sézary. To-

TABLA 2. PACIENTES TRATADOS CON BEXAROTENO

Caso	Sexo	Edad	Diagnóstico	Estadio	N.º de tratamientos previos	Inicio del tratamiento	Tratamiento inicial	Respuesta	Evolución	Efectos adversos
1	M	48	MF	III	2	Ene 2005	Bexaroteno Fenofibrato Levotiroxina	RP	En remisión 3 meses	↑ TG ↑ colesterol
2	V	59	MF	IVA	2	Nov 04	Bexaroteno Fenofibrato	EP (cumpl?)	-	-
3	M	71	SS	III	2	Dic 04	Bexaroteno Fenofibrato	RP	En remisión 4 meses	↑ TG ↑ colesterol
4	M	73	SS	III	3	Jun 04	Bexaroteno Fenofibrato	RC	En remisión 10 meses	↑ TG ↑ colesterol
5	M	49	MF	IIB	3	Jun 04	Bexaroteno Fenofibrato	EP	Fallecida	↑ TG
6	M	25	MF	IVA	6	Ene 03	Bexaroteno Fenofibrato	RC	En remisión 22 meses	↑ TG
7	V	55	MF	IVB	6	Mayo 04	Bexaroteno Fenofibrato Atorvastatina	EP	Fallecido	↑ TG
8	V	53	MF	IIB	4	Nov 02	Bexaroteno Fenofibrato Disfunción eréctil	EE	Progresión a los 22 meses	↓ T4
9	V	54	MF	IVB	4	Oct 04	Bexaroteno Fenofibrato Levotiroxina	EP	Fallecido	↑ TG ↑ colesterol

MF: micosis fungoide; SS: síndrome de Sézary; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad en progresión; TG: triglicéridos.



Fig. 2.—Paciente con micosis fungoide tumoral (estadio IIB).



Fig. 3.—Micosis fungoide con afectación de ganglioma (estadio IVA).

dos los pacientes correspondían a estadios avanzados de la enfermedad, dos micosis fungoides tumorales (estadio IIB) (fig. 2), dos síndrome de Sézary y una micosis fungoide eritrodérmica (estadio III), 2 pacientes con afectación ganglionar (estadio IVA) (fig. 3) y otros 2 pacientes con metástasis viscerales (estadio IVB) (fig. 4).

Los pacientes habían recibido entre 2 y 6 tratamientos previos, entre los que se encuentran los corticoides tópicos, mostazas nitrogenadas, la fototerapia, las diferentes modalidades tópicas, el interferón y la radioterapia convencional entre los más frecuentes (tabla 3). Además, 3 pacientes habían sido tratados con tratamiento combinado con clorambu-



Fig. 4.—Paciente con metástasis viscerales (estadio IVB).

TABLA 3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO (N = 9)

	Número de casos	Porcentaje
Remisión completa	2	22,4
Remisión parcial	2	22,4
Enfermedad en progresión	3	33,3
Enfermedad estable	1	11,1
No valorable	1	11,1
Respuesta global	4	44,4

TABLA 4. EFECTOS ADVERSOS

	Nosotros (%)	Targretin®*
Hipertrigliceridemia	7 (77,7)	80
Hipercolesterolemia	4 (44,4)	32
Hipotiroidismo	1 (11,1)	30
Leucopenia	—	17
Prurito	—	25
Alopecia	—	4
↑ enzimas hepáticas	—	—
Disfunción eréctil	1 (11,1)	—

*Ligand Pharmaceuticals, Feb. 2000.

cilo y prednisona, dos con acitretina, uno con metotrexato y la paciente más joven de nuestra serie había sido sometida previamente a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y quimioterapia coadyuvante.

De acuerdo con la reducción de la masa tumoral y de la superficie corporal afectada, la respuesta al tratamiento se clasifica como remisión completa (resolución de más del 80 % de las lesiones), remisión parcial (mejoría de al menos el 50 %), enfermedad es-

table y enfermedad progresiva. La respuesta obtenida en nuestros pacientes está reflejada en la tabla 3. Presentaron una remisión completa 2 pacientes y otros dos, una remisión parcial. La tasa global de respuesta es de 4 pacientes, lo que en nuestra pequeña serie corresponde al 44,4 %. En lo que refiere al resto de pacientes, uno se mantuvo estable mientras estaba en tratamiento y en tres la enfermedad progresó a pesar del tratamiento. Consideramos no valorable la respuesta de uno de los casos porque dudamos del cumplimiento de la terapia por parte del paciente.

En cuanto a la evolución, los pacientes que tuvieron una respuesta completa al tratamiento se mantienen en remisión a los 22 y 10 meses de seguimiento. El primer caso es una mujer de 25 años diagnosticada de micosis fungoide estadio IVA y tratada previamente con 6 modalidades terapéuticas entre las que se incluye el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Durante el tratamiento con bexaroteno se ha mantenido asintomática y no ha desarrollado nuevas lesiones tumorales. El segundo caso que obtuvo una remisión completa es una mujer de 73 años, diagnosticada de síndrome de Sézary, a la cual se le suspendió el tratamiento previo con clorambucilo y prednisona por los efectos adversos que desarrolló. Desde que inició el tratamiento con bexaroteno se mantiene asintomática y la alopecia secundaria que había desarrollado ha revertido completamente. Los pacientes que obtuvieron una respuesta parcial se mantienen en remisión a los 3 y 4 meses de seguimiento. El paciente con enfermedad estable ha presentado progresión de la enfermedad a los 22 meses de seguimiento. Por último, todos los pacientes que no respondieron al tratamiento fallecieron, dos de ellos por sepsis y otro por un accidente cerebrovascular agudo.

En cuanto a los efectos adversos registrados, los más frecuentes fueron la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y el hipotiroidismo central (tabla 4). En comparación con los efectos adversos registrados por Ligand Pharmaceuticals, nosotros no hemos tenido ningún caso de leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, alopecia ni prurito por bexaroteno. Por el contrario, debemos destacar un caso de disfunción eréctil, efecto adverso que no está registrado hasta el momento. Es el caso de un varón con micosis fungoide tumoral, que presenta disfunción eréctil claramente relacionada con el inicio del tratamiento, y que persiste a pesar de cambiar los agentes hipolipemiantes concomitantes al tratamiento.

DISCUSIÓN

Ninguna de las múltiples opciones terapéuticas que existen para el tratamiento de los LCCT ha mostrado un aumento de la supervivencia global. La elección del tratamiento dependerá del estadio clínico y la ex-

tensión de la enfermedad; además tendremos que tener en cuenta otros factores como son la edad del paciente, su estado general, la disponibilidad de tratamiento y el grado de cumplimiento esperado para cada paciente. Los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad generalmente presentan un curso crónico y benigno, por lo que son tratados con modalidades terapéuticas tópicas como corticoides, mecloretamina o carmustina, fototerapia (psoraleno y radiación ultravioleta A [PUVA] o radiación ultravioleta B [UVB] TL01) y radioterapia con emisión de electrones. Sin embargo, a partir de estadios tumorales el pronóstico empeora y son necesarios tratamientos sistémicos que controlen la enfermedad como el IFN, radioterapia convencional, quimioterapia o combinaciones de las previas. El bexaroteno está indicado a partir de estadios IB-IIA previo fracaso de otro tratamiento sistémico.

Los resultados obtenidos en dos ensayos multicéntricos^{7,8} hicieron que la FDA aprobara el uso del bexaroteno en el tratamiento de los LCCT. El primero de ellos se llevó a cabo en 58 pacientes con estadios I-IIA y el segundo en 94 pacientes con estadios IIB-IVB, y la tasa global de respuesta fue del 54 y 45 %, respectivamente. Aunque nuestra experiencia está limitada a una pequeña serie de 9 pacientes, los resultados que hemos obtenido son similares a los descritos antes. Los efectos adversos más frecuentes que presentaron nuestros pacientes también se corresponden con los registrados, salvo un único caso de disfunción eréctil en uno de nuestros pacientes que constituye un hallazgo por el momento no descrito.

El bexaroteno constituye una modalidad terapéutica eficaz en todos los estadios de LCCT. Ofrece la ventaja de una administración cómoda por vía oral, no invasiva y en general se tolera muy bien. Los efectos adversos más frecuentes son analíticos y fácilmente tratables con agentes hipolipemiantes, terapia sustitutiva con hormona tiroidea y ajuste de dosis⁹. Por otro lado, que no produzca inmunosupresión y de que sus efectos tóxicos se solapen mínimamente con los de otras opciones terapéuticas hacen que sea posible combinarlo con otros tratamientos, disminuyendo las dosis y, con ello, los posibles efectos adversos. De hecho, existen ya numerosos trabajos que describen combinaciones del bexaroteno con PUVA, IFN, fotoféresis y denileukin difitox (Ontak®)¹⁰⁻¹³. En el caso de este último, estudios *in vitro* han demostrado un efecto sinérgico del empleo conjunto de estos dos productos¹⁴. Aunque no se ha demostrado que ningún tratamiento sea por sí solo curativo en el LCCT, el tratamiento combinado

puede actuar de manera sinérgica e inducir una remisión mantenida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foss F. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Curr Opin Oncol.* 2004;16:421-8.
2. Zacheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:418-25.
3. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma. Current status and future directions. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:193-215.
4. Kaye FJ, Bunn PA, Steimberg SM, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med.* 1989;321:1784-90.
5. Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res.* 2002;8:1234-40.
6. Farol LT, Hymes KB. Bexarotene: a clinical review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4:180-8.
7. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Woods GS, Crowley CA. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early stage cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581-93.
8. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced stage cutaneous T cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001;19:2456-71.
9. Lowe MN, Plosker GL. Bexarotene. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:245-50.
10. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-McHam J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:672-84.
11. Singh F, Lebwohl MG. Cutaneous T-cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: A case series. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:570-3.
12. McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford G, Shapiro M, Rook AH, Vittorio CC. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:375-9.
13. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, Rook AH, Junkins-Hopkins JM. Psoralen plus long-wave UVA (PUVA) and bexarotene therapy. *Arch Dermatol.* 2003; 39:771-5.
14. Gorgun G, Foss F. Immunomodulatory effects of RXR rexinoids: modulation of high affinity IL-2R expression enhances susceptibility to denileukin difitox. *Blood.* 2002;100:1399-403.