



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Rituximab en el tratamiento de los linfomas cutáneos B primarios: revisión

M. Fernández-Guarino<sup>a,\*</sup>, P.L. Ortiz-Romero<sup>b</sup>, R. Fernández-Misa<sup>c</sup> y C. Montalbán<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Central de la Cruz Roja, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Instituto i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 27 de mayo de 2012; aceptado el 25 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Rituximab;  
Linfoma primario  
cutáneo de células B;  
Linfoma folicular;  
Linfoma de la zona  
marginal;  
Linfoma cutáneo  
primario difuso de  
células grandes tipo  
piernas;  
Efectos secundarios

### KEYWORDS

Rituximab;  
Primary cutaneous  
B-cell lymphoma;  
Follicular lymphoma;  
Marginal zone  
lymphoma;  
Primary cutaneous  
diffuse large B-cell  
lymphoma leg type;  
Adverse effects

**Resumen** Rituximab es un anticuerpo quimérico murino-humano dirigido contra el antígeno CD20 presente en los linfocitos B normales y neoplásicos. Su uso en los linfomas cutáneos de células B ha ido en creciente desarrollo en los últimos años. Así se plantea como una alternativa a los tratamientos clásicos de radioterapia y cirugía en los linfomas de curso indolente, el linfoma folicular y el linfoma de la zona marginal. También se utiliza en el tratamiento del linfoma cutáneo primario de células grandes tipo piernas como alternativa a la poliquimioterapia. Su desarrollo como alternativa terapéutica ha llevado a su uso intralesional también con buenos resultados. En este artículo se revisa la literatura publicada del uso de rituximab en los linfomas cutáneos primarios de células B.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Rituximab in the Treatment of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: A Review

**Abstract** Rituximab is a chimeric mouse-human antibody that targets the CD20 antigen, which is found in both normal and neoplastic B cells. In recent years, it has been increasingly used to treat cutaneous B-cell lymphoma and is now considered an alternative to classic treatment (radiotherapy and surgery) of 2 types of indolent lymphoma, namely, primary cutaneous follicle center lymphoma and primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. Rituximab is also administered as an alternative to polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. Its use as an alternative drug led to it being administered intralesionally, with beneficial effects. In the present article, we review the literature published on the use of rituximab to treat primary cutaneous B-cell lymphoma.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [montsefdez@msn.com](mailto:montsefdez@msn.com) (M. Fernández-Guarino).

## Introducción

Los linfomas cutáneos de células B (LCCB) primarios son un grupo de linfomas de estirpe B limitados a la piel en el momento del diagnóstico. La reciente clasificación de la *World Health Organization (WHO)-European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* los divide en 3 subgrupos principales: linfoma folicular (LF), linfoma de la zona marginal (LZM) y linfoma cutáneo de células grandes difuso tipo piernas (LCCGTP)<sup>1</sup>. Representan aproximadamente el 20-25% de todos los linfomas cutáneos primarios. La mayoría de los LCCB (más del 80%) corresponden a las 2 variedades de curso indolente, el LF y el LZM<sup>2</sup>. Las características principales de estas 3 entidades se resumen en la [tabla 1](#)<sup>3</sup>. Tanto el LF como el LZM tienen un curso poco agresivo, con una supervivencia estimada superior al 95% a los 5 años<sup>1</sup>. Sin embargo, aunque el pronóstico es excelente, las tasas de recurrencia tras el tratamiento son altas, y varían del 14 al 62%<sup>3</sup>. La forma más frecuente de presentación del LF y del LZM es en forma de placas o nódulos, en ocasiones con una distribución regional, siendo el tronco la localización más frecuente (48,9%), seguido de la cara (26,4%)<sup>4,5</sup>. El curso benigno de estos linfomas B cutáneos, así como su frecuente distribución multifocal, hace que el tratamiento a aplicar deba ser seleccionado con cautela. Las modalidades más aplicadas son la radioterapia (RT) y la cirugía<sup>4,5</sup>, con riesgo de secuelas y sin ser ideales para

lesiones multifocales y/o recidivantes. Esta situación lleva a la necesidad de explorar otras opciones terapéuticas. En ausencia de ensayos clínicos controlados, no hay un consenso claro del tratamiento de los LCCB indolentes<sup>3</sup>. El LCCGTP sin embargo tiene un curso rápidamente progresivo con altas tasas de recurrencia y tendencia a la diseminación extracutánea, con una supervivencia a los 5 años del 50%<sup>3</sup>. En más del 70% de los pacientes las lesiones están localizadas en las piernas, y se presentan en forma de nódulos o tumores ulcerados. Es esencial establecer el diagnóstico diferencial con un linfoma no Hodgkin (LNH) difuso de célula grande sistémico con afectación cutánea<sup>6</sup>. En el tratamiento del LCCGTP se ha introducido también en los últimos años rituximab sistémico solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos.

## Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, ratón-humano, IgG dirigido contra el antígeno CD20 presente en casi todas las células B neoplásicas y normales. Ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de los LNH de células B sistémicos solo o más frecuentemente en combinación con otros agentes quimioterápicos<sup>7</sup>. En los últimos años el rituximab se ha estado utilizando con buenos resultados en Dermatología en una variedad de dermatosis<sup>8</sup> y en los LCCB.

**Tabla 1** Características de los linfomas cutáneos primarios de células B más frecuentes

	LZM	LF	LCCGTP
Clínica	Adulto joven o adultos Placas o tumores únicos o múltiples en las piernas Recaídas cutáneas frecuentes A veces asociado a infección por <i>Borrelia burgdorferi</i> Afectación extracutánea infrecuente	Adultos Tumores solitarios o agrupados en la cabeza o tronco Recaída cutánea en el 20% Diseminación extracutánea en el 5-10%	Tumores únicos o múltiples en las piernas; raramente en otras localizaciones Recaídas cutáneas frecuentes Diseminación extracutánea frecuente
Histología	Infiltrado difuso o parcheado de células B pequeñas Incluye células de la zona marginal ( <i>centrocito-like</i> ), células linfoplasmocitoides y plasmáticas	Infiltrado folicular o difuso o ambos Centrocitos y centroblastos	Infiltrado monomorfo con predominancia de centroblastos e inmunoblastos
IHQ	CD79a+, Bcl-2+, Bcl-6-, CD10-, ciclina D1-, CD5-	CD20+, CD79a+, Bcl2-, Bcl- 6+, MUM1-, CD10±	CD20+, CD79a+, Bcl-6±, CD10-, Bcl-2+, MUM-1+
Genética	Reordenamiento clonal del IgH 50-60% t(14;18) en un pequeño porcentaje	Reordenamiento clonal IgH t(14;18) ausente	Reordenamiento clonal del IgH en la mayoría de los casos t(9;21)
Tratamiento	RT, cirugía, INF- $\alpha$ , rituximab QT sistémica reservada para lesiones generalizadas o afectación extracutánea (CHOP, CHOP-R)	RT, cirugía, INF- $\alpha$ , rituximab QT sistémica reservada para lesiones generalizadas o afectación extracutánea (CHOP, CHOP-R)	RT en lesiones solitarias Poliquimioterapia: CHOP, R-CHOP Rituximab
Supervivencia a los 5 años	> 95%	95%	50%

Fuente: Willemze et al.<sup>1</sup> y Cerroni et al.<sup>4</sup>

IHQ: inmunohistoquímica; INF- $\alpha$ : interferón alfa; LCCGTP: linfoma cutáneo de células grandes tipo piernas; LF: linfoma cutáneo folicular; LZM: linfoma cutáneo zona marginal; RT: radioterapia.

En estudios *in vitro* rituximab ha demostrado inducir la lisis de las células B del linfoma mediante citotoxicidad mediada por anticuerpos, activación del complemento e inducción directa de la apoptosis. Este mecanismo es independiente del sistema inmunológico y se produce porque la región variable de origen murino se liga con alta afinidad al antígeno CD20 expresado en los linfocitos B malignos, parando su proliferación e induciendo su apoptosis probablemente a través de los canales de calcio transmembrana<sup>6</sup>. Además ha demostrado inducir una respuesta antígeno-específica de las células T actuando como una vacuna<sup>9</sup>. Rituximab también es capaz de sensibilizar las células a los efectos citotóxicos de otros quimioterápicos<sup>10</sup>.

Rituximab actúa además por la vía de la proteína bcl-2. Este marcador se encuentra sobreexpresado en el 85% de los LCGTP y se considera en dichos linfomas un factor de peor pronóstico<sup>11</sup>. En el caso de los linfomas difusos de células grandes sistémicos se ha observado que el añadir rituximab a combinaciones basadas en antraciclinas es especialmente beneficioso para los linfomas bcl-2 positivos, que tenían peor pronóstico cuando no se trataban con rituximab<sup>12</sup>.

## Rituximab en los linfomas cutáneos primarios

### Linfoma folicular y linfoma de la zona marginal

El LF y el LYM primarios cutáneos son linfomas cutáneos de curso indolente a pesar de su alta tasa de recurrencia, por lo que es importante resaltar que en la mayoría de las ocasiones el tratamiento no debe ser agresivo. Las recomendaciones para el tratamiento del LF y del LYM incluyen:

no tratar («esperar y ver»), la RT, la cirugía o el interferón alfa intralesional<sup>3</sup>. Pero en ocasiones las lesiones son múltiples, de gran tamaño, dolorosas, desfigurantes o pruriginosas y requieren tratamiento, lo que hace que la actitud expectante no sea una opción. Además, en estas situaciones las terapias dirigidas a la piel, como la cirugía o la RT, no son convenientes, especialmente en lesiones múltiples o en zonas donde pueden dejar secuelas estéticas importantes como en la cara o en el cuero cabelludo. En estas circunstancias se están utilizando otras alternativas de tratamiento, incluido el rituximab sistémico o intralesional.

Las tablas 2 y 3 resumen, respectivamente, los casos publicados de LF y LYM tratados con rituximab sistémico, y la tabla 4 los casos de LF y LYM tratados con rituximab intralesional.

Existen un total de 44 casos publicados de LF cutáneo tratados con rituximab intravenoso (tabla 2)<sup>13-24</sup>, con regímenes que van de las habituales 4 infusiones, una semanal, con la dosis estándar de 375 mg/m<sup>2</sup>, hasta regímenes de 10 infusiones. La tasa de respuesta completa de toda la literatura publicada es de aproximadamente un 77%, con una duración de la respuesta que va de 6 a 57 meses. En el caso del LYM existen un total de 16 casos publicados tratados con rituximab sistémico (tabla 3)<sup>14,18,21,25,26</sup>, con una tasa de respuesta completa del 43% y una duración de la respuesta de entre 6 y 75 meses.

Esta aparente peor respuesta de rituximab de los pacientes con LYM deberá ser confirmada en el futuro con estudios amplios prospectivos, pero puede ser el resultado de varios mecanismos que produzcan resistencia al tratamiento con rituximab. Existe un estudio que publica la falta de eficacia del rituximab en pacientes con quimioinmunoterapia con

**Tabla 2** Casos publicados de linfoma folicular tratado con rituximab intravenoso

Autor/año	Número de pacientes	Número de infusiones	Respuesta	Duración de la respuesta (meses)	Comentarios
Heinzerling 2000 <sup>13</sup>	3	1, 2, 4	2 RP/1 RC	5, 12, 10	Reacción urticarial en los tumores Desaparición de las células B en sangre periférica
Gellrich 2001 <sup>14</sup>	2	4-8	RP	9	
Kennedy 2004 <sup>15</sup>	2	4	RP, RC	6,7	
Lacouture 2005 <sup>16</sup>	1	4	RC	24	Trata una recidiva tras RT
Fink-Puches 2005 <sup>17</sup>	2	3, 4	RC, RC	24, 14	Un paciente recurrencia cutánea en otra localización
Gellrich 2005 <sup>18</sup>	8	8-10	6 RC, 2 RP	7-30	Demuestra curación histológica
Errante 2006 <sup>19</sup>	1	8	RC	NE	Reacción urticarial
Gitelson 2006 <sup>20</sup>	2	4	RC	17-39	Uno de ellos terapia de mantenimiento cada 2 meses, 8 meses
Kerl 2006 <sup>21</sup>	1	4	RC	18	Sin recaída
Morales 2008 <sup>22</sup>	10	4	8 RC, 2 RP	6-31	Mantenimiento, variable en cada paciente
Valencak 2009 <sup>23</sup>	11	6	RC	6-57	Trata lesiones multifocales, no candidatas a RT o cirugía
Brunet-Posenti 2011 <sup>24</sup>	1	4	RC	NE	Reacción edematosa en la infusión
Total	44	1-10	34 RC/10 RP RC del 77%	6-57	

Fuente: Heinzerling et al.<sup>13</sup> y Brunet-Posenti et al.<sup>24</sup>

NE: no especificado; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia.

**Tabla 3** Casos publicados de linfoma de la zona marginal tratado con rituximab intravenoso

Autor/año	Número de pacientes	Número de infusiones	Respuesta	Duración de la respuesta (meses)	Comentarios
Soda 2001 <sup>25</sup>	1	4	RP	6	Múltiples lesiones, usan rituximab como primera opción
Gellrich 2001 <sup>14</sup>	2	4-8	RP	9	Tratamiento de mantenimiento
Gellrich 2005 <sup>18</sup>	1	8	RP	23	Recaída a los 23 meses
Kerl 2006 <sup>21</sup>	1	4	RC	24	Sin recaída, sin mantenimiento
Morales 2008 <sup>22</sup>	5	4-6	1 RC, 2 RP, 1 EE, 1 RI	6-23	Utilizan tratamiento de mantenimiento en 3 de los pacientes
Valencak 2009 <sup>23</sup>	5	4-6	4 RC, 1 RP	17-75	Dos de ellos tratamiento adicional
Seker 2010 <sup>26</sup>	1	8	RC	13	Todos multinodulares

Fuente: Gellrich et al.<sup>14</sup>; Gellrich et al.<sup>18</sup>; Kerl et al.<sup>21</sup>; Morales et al.<sup>22</sup>; Valencak et al.<sup>23</sup>; Soda et al.<sup>25</sup>; y Seker et al.<sup>26</sup>  
 EE: enfermedad estable; RC: Respuesta completa; RI: respuesta incompleta; RP: respuesta parcial.

LZM no cutáneo<sup>27</sup>. Una de las hipótesis es que las células B malignas adquieran nuevas mutaciones que les confieran resistencia a la apoptosis inducida por rituximab. Así, en un estudio sobre 4 pacientes con enfermedad recurrente se demostró el aumento de la actividad de bcl-2 tras el tratamiento con rituximab<sup>28</sup>. También se han encontrado variaciones en el lugar de unión de las células B al rituximab, así pacientes con determinados genotipos en la zona de unión al anticuerpo parecen tener mejor respuesta al tratamiento con rituximab y periodos más largos libres de enfermedad. Este polimorfismo en la expresión del antígeno CD20 en las células B malignas puede determinar la existencia de un subgrupo de pacientes con resistencia innata al tratamiento con rituximab<sup>29</sup>.

Las recaídas tras el tratamiento con rituximab intravenoso, tanto en el LF como en el LZM son frecuentes, del 20 y del 50% respectivamente. Sin embargo, las recaídas en los LCCB son frecuentes con todos los tratamientos a excepción de la cirugía y la RT<sup>3</sup>. Por esta razón algunos autores como Gellrich proponen tratamientos más prolongados de 8 ciclos en vez de 4, ya que así obtienen mejores tasas de respuesta y de remisión en sus pacientes (Tasa de Respuesta: 90%)<sup>18</sup>; sin embargo, los beneficios de prolongar el tratamiento no están claramente demostrados debido al pequeño número de pacientes publicados. Valencak en otro

estudio posterior que incluye 16 pacientes obtiene respuesta completa en el 62% de los LCCB indolentes tratados con rituximab intravenoso, y propone tratamientos de 4 ciclos como suficientes, recalando la ausencia de estudios que confirmen la necesidad de alargar el tratamiento<sup>23</sup>. Tampoco está claro en los trabajos publicados si la posibilidad de retratar a los pacientes con rituximab tras la recidiva ofrece algún beneficio, como ha sido demostrado en los linfomas foliculares sistémicos<sup>30,31</sup>.

La mayoría de los trabajos considera la respuesta completa como la desaparición de todas las lesiones cutáneas y lo evalúan de forma clínica y seguimiento periódico de los pacientes. Existen algunos trabajos en los que además se evalúa la respuesta histológica de las lesiones<sup>14,18,25</sup> mediante una biopsia cutánea tras el tratamiento. En estos trabajos se describe la presencia de un infiltrado de células T CD8 positivas<sup>14</sup>, y una disminución de la expresión de CD20<sup>25</sup>. Gellrich<sup>18</sup> toma biopsias en 8 de sus pacientes tratados en respuesta completa y encuentra que a pesar de obtener respuesta clínica completa en 8 pacientes, solo en 6 encuentra respuesta histológica completa.

El tratamiento con rituximab intravenoso es seguro y en general bien tolerado, especialmente si se compara con otros agentes quimioterápicos clásicos. Los efectos adversos se resumen en la [tabla 5](#)<sup>32</sup>. Entre los efectos adversos

**Tabla 4** Casos publicados de linfoma folicular y linfoma de la zona marginal tratados con rituximab intralesional

Autor	Número de lesiones/tipo	Tratamiento previo	Respuesta	Duración de la respuesta (meses)	Recaída
Heinzerling 2000 <sup>13</sup>	2 LF	2/2	2 RP	0-12	2/2
Paul 2001 <sup>36</sup>	2 LF	1/2	2 RC	12	0/2
Fink-Puches 2005 <sup>17</sup>	3 LF/4 LZM	1/7	6 RC/1 RP (LZM)	12-27	4 (3 LZM, 1 LF)/7
Roguedas 2005 <sup>37</sup>	1 LF	1/1	RC	12	1/1
Kerl 2005	3 LF/3 LZM	4/6	6 RC	3-14	2 (1 LF, 1 LZM)/6
Kyrtsonis 2006 <sup>38</sup>	2 LZM	0/2	2 RC	36-44	2/2
Park 2010 <sup>39,a</sup>	1 LZM	0/1	RC	26	0/1
Peñate 2012 <sup>40</sup>	18 LF/17 LZM	25/35	14/18 RC en LF 11/17 RC en LZM	3-48	6/14 RC en LF 4/11 RC en LZM

Fuente: Fink-Puches et al.<sup>17</sup>; Kerl et al.<sup>21</sup>; Heinzerling et al.<sup>35</sup>; Paul et al.<sup>36</sup>; Roguedas et al.<sup>37</sup>; Kyrtsonis et al.<sup>38</sup>; Park et al.<sup>39</sup>; y Peñate et al.<sup>40</sup>

LF: linfoma folicular; LZM: linfoma zona marginal; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

<sup>a</sup> Caso pediátrico.

**Tabla 5** Efectos adversos de rituximab sistémico

Efectos	Rash
Efectos cutáneos	Prurito
	Urticaria
Efectos sistémicos	Infecciones bacterianas
	Reacciones liquenoides
	Pénfigo paraneoplásico
	Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica
	Dermatitis vesículo-ampollosas
	Reacción infusional fatal (primeras 24 h)
	Síndrome de lisis tumoral
	Reactivación de hepatitis B (puede ser fulminante)
	Arritmias cardíacas severas
	Fallo renal (puede llegar a ser fatal)
	Reacciones de hipersensibilidad
	Otras: enfermedad del suero, síndrome inflamatorio artritis-reumatoide-like, vasculitis, mucositis

Fuente: Scheinfeld<sup>32</sup>.

cutáneos los más frecuentes son leves, en forma de *rash* o urticaria, presentes en aproximadamente un 15% de los pacientes. Los efectos secundarios cutáneos graves descritos como el pénfigo paraneoplásico o el síndrome de Steven-Johnson aparecen en menos del 2%. Es curioso cómo algunos autores describen la aparición de habones alrededor de las lesiones cutáneas en el LF tratado con rituximab sistémico; se cree que es debido a la liberación de citoquinas inflamatorias<sup>13,19</sup>. Es de especial interés el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con infección crónica, ya que puede llegar a ser fulminante<sup>26,33</sup>.

Las guías americanas de hepatología recomiendan el uso de lamivudina como profilaxis hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento con rituximab intravenoso en pacientes portadores del AgHbs<sup>34</sup>, que algunos autores prolongan hasta 2 años después de finalizar el tratamiento al haberse descrito reactivaciones tardías de la hepatitis B<sup>26</sup>.

En la mayoría de los trabajos se considera el rituximab intravenoso como tratamiento de elección para lesiones multifocales y también para lesiones situadas en la cara o cuero cabelludo, ya que la RT puede producir alopecia y efectos cutáneos irreversibles, como poiquilodermia o atrofia<sup>19,26</sup>.

En los últimos años se ha generalizado el uso del rituximab intralesional para el LF y el LZM con la intención de hacer el tratamiento más cómodo y asequible minimizando efectos secundarios (figs. 1 y 2). Los casos publicados de LF y LZM tratados con rituximab intralesional se resumen en la tabla 6<sup>17,21,35-40</sup>. Las tasas de respuesta completa con este tratamiento en los linfomas B indolentes son algo superiores a las de su uso intravenoso, con cifras del 83 al 89%, pero de nuevo con una alta tasa de recaídas tras el tratamiento (40-62%)<sup>3</sup>. En la mayoría de los estudios aplican regímenes de entre 10 y 30 mg por lesión (en dilución de 10 mg/ml), hasta 3 veces en semana y en ciclos de hasta 12 semanas, según respuesta. El efecto secundario más frecuente descrito es el dolor a la inyección<sup>17,21,35-39</sup>. Destaca por su número de pacientes un estudio recientemente publicado del Grupo Español de Linfomas Cutáneos, en el que se recopilan de manera retrospectiva los resultados de varios hospitales en el tratamiento de linfomas cutáneos B indolentes con rituximab intralesional<sup>40</sup>. Se recopilaron un total de 35 pacientes, 17 con LZM y 18 con LF con una media de 2 lesiones tratadas por paciente. La mayoría fueron tratados con 3 inyecciones semana-

**Tabla 6** Linfoma cutáneo difuso de células grandes tipo piernas tratado con rituximab en monoterapia

Autor/año	Número de pacientes	Número de infusiones	Respuesta	Duración de la respuesta (meses)	Comentarios
Heinzerling 2000 <sup>13</sup>	5	4	1 RC/2 RP/2 PE	6-13	No efectos secundarios importantes
Sabroe 2000 <sup>42</sup>	1	4	RP	3 meses	Repiten el ciclo, pero recaída a las 3 semanas
Aboulafia 2001 <sup>43</sup>	1	4	RC	NE	No efectos secundarios (evitan RT y poliQT)
Garbea 2002 <sup>44</sup>	1	7	PE	0 meses	Efectos adversos: fiebre, herpes zóster
Bonnekoh 2002 <sup>45</sup>	1	8	RC	8 meses	No efectos secundarios (evitan RT y poliQT)
Viguier 2002 <sup>46</sup>	1	4	RC	15 meses	Recaída, tratan con CHOP-R
Zinzani 2003 <sup>47</sup>	1	4	RC	8 meses	No efectos secundarios
Brogan 2003 <sup>48</sup>	3	4	1 RC/2 PE	6 meses	Combinan con RT
Gellrich 2005 <sup>18</sup>	1	8	PE	0 meses	
Lacouture 2005 <sup>16</sup>	1	4	RC	17 meses	Recaída tras RT
Pedraz 2005 <sup>49</sup>	1	4	RC	no especificada	
Fenot 2010 <sup>50</sup>	8	4	3 RC/3 RP/3 PE	26-28 meses	5 pacientes retratados con CHOP-R

Fuente: Lacouture et al.<sup>16</sup>; Gellrich et al.<sup>18</sup>; Heinzerling et al.<sup>35</sup>; Sabroe et al.<sup>42</sup>; Aboulafia<sup>43</sup>; Garbea et al.<sup>44</sup>; Bonnekoh et al.<sup>45</sup>; Viguier et al.<sup>46</sup>; Zinzani et al.<sup>47</sup>; Brogan et al.<sup>48</sup>; Pedraz et al.<sup>49</sup>; y Fenot et al.<sup>50</sup>

EE: enfermedad estable; NE: no especifica; PE: progresión de la enfermedad; QT: quimioterapia; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia.



**Figura 1** Imagen de un paciente con un linfoma de la zona marginal en la pierna.

les una semana de cada mes. Se obtuvo una tasa de respuesta completa del 74%, ligeramente inferior a los estudios anteriores<sup>3</sup>, y una mediana libre de enfermedad de 114 semanas. Se detectaron efectos secundarios en el 54% de los pacientes, siendo el más frecuente el dolor a la inyección. En un pequeño número de pacientes aparecía febrícula en las 6-12 h siguientes a la inyección, transitoria y más frecuente en las primeras inyecciones. Algunos de los hallazgos más importantes de este trabajo es que no se encuentran aparentes factores predictores de respuesta ni diferencias en las respuestas del LZM y del LF, en contraposición a cuando se usa por vía sistémica.

De todos estos estudios podemos concluir que el uso intralesional de rituximab comienza a generalizarse por su comodidad, necesidad de menos dosis y menos efectos secundarios en casos seleccionados de pacientes con LCCB de bajo grado.

### Linfoma primario cutáneo B de células grandes tipo piernas

El LCGTP es un LCCB más infrecuente que los 2 anteriores. Representa aproximadamente un 1-3% de todos los linfomas primarios cutáneos y a diferencia del LF y del LZM cutáneos tiene un curso más agresivo, con frecuente diseminación extracutánea y recurrencias tras el tratamiento. El pronóstico es intermedio con una tasa de supervivencia a los 5 años del 50% aproximadamente<sup>3</sup>. Se han descrito como



**Figura 2** Resolución tras 3 inyecciones, una semanal, de rituximab intralesional (10 mg/ml).

factores de mal pronóstico en los linfomas cutáneos de células grandes el inicio a edades avanzadas, la ulceración y la tinción positiva para MUM-1 y bcl-2, así como de buen pronóstico la expresión de bcl-6<sup>41</sup>. Sin embargo, esto puede ser controvertido, ya que al describir estos factores en los linfomas cutáneos de células grandes incluyen algunas formas de LF, que es típicamente bcl-6 positivo y de mejor pronóstico. Por el contrario, el LCGTP es típicamente MUM-1 positivo y de peor pronóstico, por lo que puede que la expresión de una u otra proteína no sea un factor pronóstico en sí, sino derivada del diagnóstico de 2 linfomas distintos con diferente pronóstico.

Las guías de manejo de los LCCB de la EORTC recomiendan el tratamiento del LCGTP con poliquimioterapia con o sin rituximab (regímenes CHOP-like o R-CHOP). En el caso de formas localizadas el tratamiento recomendado es la RT con buenas tasas de respuesta<sup>3</sup>. Existen 25 casos en la literatura de LCGTP tratados con rituximab en monoterapia (se resumen en la tabla 6)<sup>13,16,42-50</sup>. Se utilizaron regímenes de 4 a 8 infusiones con o sin combinación con RT local en los tumores. La tasa de respuesta completa de los casos publicados es de un 48%, pero esa respuesta solo se mantiene más de 6 meses en 4 de los pacientes, lo que supone un 18%, por lo tanto las recaídas tras el tratamiento son frecuentes (82%). En todos los casos el tratamiento fue bien tolerado, sin efectos secundarios importantes.

El papel del rituximab en monoterapia en el LCGTP no está bien definido, los datos de la literatura sugieren que produce una marcada respuesta inicial, pero con recaídas frecuentes y progresión de la enfermedad.

El tratamiento recomendado con poliquimioterapia CHOP o CHOP-like en el LCGTP obtiene tasas de respuesta completa del 81%, pero de nuevo las recaídas son del 54%<sup>3</sup>. Es por ello que algunos autores recomiendan el uso de rituximab intravenoso por ser menos agresivo y más adaptado a pacientes de edad avanzada<sup>16,43,45,49</sup>. A pesar de las recomendaciones de la WHO-EORTC algunos autores se plantean si tratamientos intensificados con mayor toxicidad realmente mejoran el pronóstico de estos pacientes. La mayoría sugiere la elección del tratamiento de forma individualizada, adaptado a la edad del paciente, y consideran la opción de rituximab intravenoso como tratamiento paliativo.

### Otros procesos linfoproliferativos B

Existe un caso de linfoma cutáneo intravascular de células B grandes tratado con CHOP-R con respuesta completa clínica e histológica mantenida durante 6 meses. Estos resultados parecen prometedores, ya que se trata de un linfoma muy agresivo, aunque muy infrecuente, por lo que establecer protocolos de tratamiento es muy difícil<sup>51</sup>.

Existe un caso publicado de pseudolinfoma B refractario a tratamientos habituales tratado con rituximab intralesional con buen resultado<sup>52</sup>.

### Conclusiones

Rituximab es un anticuerpo anti-CD20 de uso creciente en el tratamiento de los LCCB. Presenta buenas tasas de respuesta en los linfomas B indolentes, el LF y el LZM, tanto intravenoso como intralesional, aunque con frecuentes recidivas.

Su uso no es de primera elección, pero se debe considerar en pacientes con lesiones múltiples y/o recidivantes o lesiones en localizaciones visibles donde la radioterapia o la cirugía puedan dejar secuelas y cicatrices. Su uso intralesional se está generalizando en los últimos años con resultados similares a su uso intravenoso, pero con menores efectos secundarios y menor coste. La utilidad y protocolo del rituximab en otros linfomas cutáneos B aún no están aclarados y son necesarios más estudios. Es posible que en el futuro la determinación de predictores moleculares de respuesta, el desarrollo de nuevos ensayos clínicos, así como nuevas combinaciones con otros tratamientos u otros anticuerpos monoclonales ayude a determinar su papel como tratamiento en los LCCB.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swendlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768–85.
2. Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment. *Curr Opin Oncol*. 2006;16:425–31.
3. Senff N, Noordijk E, Kim Y, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society of Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112:1600–9.
4. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. *The illustrated guide of skin lymphoma*. 3rd ed. Wiley-Blackwell; 2011.
5. Bogle MA, Riddle CC, Triana EM, Jones D, Duvic M. Primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:479–84.
6. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood*. 1998;91:1644–52.
7. Molina A. A decade of rituximab. Improving survival outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med*. 2008;59:237–50.
8. España A, Ornilla C, Panizo C. Rituximab en dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2012. En prensa.
9. Selenko N, Moiddic O, Draixier S, Berer A, Jager U, Knapp W, et al. CD20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promoted phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells. *Leukemia*. 2001;15:1619–26.
10. Bello C, Sotomayor EM. Monoclonal antibodies for B-cell lymphomas: rituximab and beyond (ASCO meeting). *Hematology*. 2007;233–42.
11. Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, Joly P, D'Incan M, Delaunay N, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B cell lymphomas. *Blood*. 2004;103:3662–8.
12. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large-B-cell lymphoma leg-type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143:1144–50.
13. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, Pekar S, Bleck O, Neuber K, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer*. 2000;89:1835–44.
14. Gellrich S, Muche JM, Pelzer K, Audring H, Sterry W. Anti-CD20 antibodies in primary cutaneous B-cell lymphoma. Initial results in dermatologic patients. *Hautarzt*. 2001;52:205–10.
15. Kennedy GA, Blum R, Mc Cormack C, Prince HM. Treatment of primary cutaneous follicular center lymphoma with rituximab: a report of two cases. *Australas J Dermatol*. 2004;45:34–7.
16. Lacouture ME, Baron JM, Jani AB, Laumann AE, Soltani K. Treatment of radiation-relapsing primary cutaneous B-cell lymphoma with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:46–8.
17. Fink-Puches R, Wolf IG, Zalaudek I, Kerl H, Cerroni L. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:847–53.
18. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, Jash KC, Voit C, Fisher T, et al. Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas—an applicational observation. *Br J Dermatol*. 2005;153:167–73.
19. Errante D, Bernadi D, Bianco A, de Nardi S, Salvagno L. Rituximab-related urticarial reaction in a patient treated for primary cutaneous B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2006;17:1720–1.
20. Gitelson E, Al-Saleem T, Millenson M, Lessin S, Smith MR. Cutaneous B-cell lymphoma responds to rituximab: a report of five cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1902–7.
21. Kerl K, Prins C, Saurat JH, French LE. Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphoma with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol*. 2006;155:1197–200.
22. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, Riaz N, Reddy S, Hoppe RT, et al. Indolent cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:953–7.
23. Valencak J, Wehsengruber F, Rappersberger K, Trautinger F, Chott A, Streubel B, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol*. 2009;20:326–30.
24. Brunet-Posenti F, Franck N, Tamburini J, Jacobelli S, Avril MF, Dupin N. Focal rituximab induced edematous reaction at primary cutaneous follicle lymphoma lesions: case report and literature review. *Dermatology*. 2011;223:200–2.
25. Soda R, Costanzo A, Cantonetti M, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:207–8.
26. Seker M, Ustaalioglu BB, Bilici A, Yildirim ME, Kefeli U, Barisik NO, et al. Eight-cycle rituximab therapy resulted in com-

- plete remission in primary cutaneous marginal zone lymphoma. *Leuk Res.* 2010;34:160–3.
27. Lossos IS, Morgensztern D, Blaya M, Alencar A, Pereira D, Rosenblatt J. Rituximab for treatment of chemotherapy naïve marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:1630–2.
  28. Jaziheri AR, Vega MI, Bonabid B. Development of rituximab resistant lymphoma clones with altered cell signalling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res.* 2007;67:1270–81.
  29. Weng WK, Lewy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:3940–7.
  30. Hainsworth JD. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol.* 2004;31:17–21.
  31. Fierro MT, Savoia P, Quaglino P, Novelli M, Barberis M, Bernengo MG. Systemic therapy with cyclophosphamide and anti-CD20 antibody (rituximab) in relapsed primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:231–87.
  32. Scheinfeld N. A review of rituximab in cutaneous medicine. *Dermatol Online J.* 2006;12:3.
  33. Ozguroglu M, Bilici A, Turna H, Sendengecti S. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin lymphoma. *Med Oncol.* 2004;21:67–72.
  34. Idilman R. Lamivudine prophylaxis in HBV carriers with haematological malignancies who receive chemotherapy. *Antimicrob Chemother.* 2005;55:828–31.
  35. Heinzerling LM, Dummer R, Kempf W, Schimid MH, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2000;136:374–8.
  36. Paul T, Radny P, Koder SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2001;144:1239–40.
  37. Roguedas AM, Watier H, Paintaud A, de Muret A, Vaillant L, Machet L. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: local and systemic efficacy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2005;152:541–4.
  38. Kyrtsolis MC, Siakantaris MP, Kalpadakis C, Dimopoulou MN, Vasilakopoulos TP, Kontopidou FN. Favorable outcome of primary cutaneous marginal zone lymphoma treated with intralesional rituximab. *Eur J Haematol.* 2006;77:300–3.
  39. Park MY, Jung HJ, Park JE, Kim YG. Pediatric primary cutaneous marginal B-cell lymphoma treated with intralesional rituximab. *Eur J Dermatol.* 2010;20:533–4.
  40. Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez LL, Santiago F, Rosales B, Servitje O, et al. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas. An epidemiologic observational multicenter study: the Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol.* 2012;167:174–9.
  41. Hallerman C, Niermann C, Fisher RJ, Schulze HJ. New prognostic relevant factors in primary cutaneous diffuse large-B-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:588–9.
  42. Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, Spittle MF, Russel-Jones R. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol.* 2000;143:157–61.
  43. Aboulafia DM. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the legs: a distinct clinical pathologic entity treated with CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Am J Clin Oncol.* 2001;24:237–40.
  44. Garbe A, Dippel E, Hildenbrand R, Bleyl U, Schadendorf D, Goerdt S. Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg masquerading as a chronic venous ulcer. *Br J Dermatol.* 2002;146:144–7.
  45. Bonnekoh B, Schulz M, Franke I, Gollnick H. Complete remission of a primary cutaneous B-cell lymphoma of the lower leg by first line monotherapy with de CD20 antibody rituximab. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002;128:161–6.
  46. Viguier M, Bachelez H, Brice P, Rivet J, Dubertret L. Cutaneous B-cell lymphoma treatment with rituximab: two cases. *Ann Dermatol Venerol.* 2002;129:1152–5.
  47. Zinzani PL, Stefoni V, Alinari L, Vianelli N, Baccarani M. Rituximab in heavily pretreated cutaneous B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:1637–8.
  48. Brogan BL, Zic JA, Kinney MC, Hu JY, Hamilton KS, Greer JP. Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathological characteristics in a North American series. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:223–8.
  49. Pedraz J, Delgado Y, Ballesteros M, Fraga J, Carcía-Díez A, Fernández-Herrera J. Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:237–40.
  50. Fenot M, Quereux G, Brocard A, Renaut J, Dreno B. Rituximab for cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg-type. *Eur J Dermatol.* 2010;20:753–7.
  51. Park GH, Kim CH, Chung WK, Won CH, Chang SE, Lee MW, et al. Primary cutaneous intravascular large B-cell lymphoma treated with combination chemotherapy and complicated by rituximab-induced interstitial lung disease. *Acta Derm Venerol.* 2010;90:296–8.
  52. Martin SJ, Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Dermatology.* 2011;223:200–2.