



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



## RESÚMENES DE LAS COMUNICACIONES DE LAS REUNIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE LINFOMAS CUTÁNEOS

### VII Reunión del Grupo Español de Linfomas Cutáneos

#### 1. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON MICOSIS FUNGOIDE Y SÍNDROME SEZARY AVANZADOS: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 70 CASOS

V. Paredes<sup>a</sup>, E. González-Barca<sup>a</sup>, E. Domingo<sup>a</sup>, S. Mercadal<sup>a</sup>, E. de la Banda<sup>a</sup>, F. Climent<sup>a</sup>, A. Fernández de Sevilla<sup>a</sup>, T. Estrach<sup>b</sup> y O. Servitje<sup>a</sup>

<sup>a</sup>ICO/Hospital Universitari de Bellvitge (IDIBELL). <sup>b</sup>Hospital Clínic. Universitat de Barcelona (IDIBAPS). Barcelona. España.

**Introducción:** Los Linfomas Cutáneos de Células T (LCCT) constituyen el grupo más importante de linfomas cutáneos primarios representando el 75% del total de casos. Constituyen un grupo amplio y heterogéneo de procesos siendo la Micosis Fungoide (MF) y el Síndrome de Sézary (SS) las entidades más frecuentes y conocidas. No existe un tratamiento sistémico establecido y la ausencia de ensayos controlados aleatorizados se refleja en la falta de evidencia acerca de la tasa de respuesta y supervivencia de pacientes tratados con quimioterapia. Las formas iniciales de MF pueden controlarse durante largos periodos de tiempo, sin embargo las formas avanzadas y el SS presentan escasa respuesta al tratamiento sistémico con un pronóstico desfavorable.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es evaluar las características clínicas, las tasas de respuesta y la supervivencia de los pacientes diagnosticados de MF y SS tratados con quimioterapia sistémica.

**Materiales y métodos:** Se revisaron las historias clínicas y se analizó la información obtenida de la red de LCCT de Barcelona, de los pacientes diagnosticados de MF y SS en el Hospital de Bellvitge-Institut Català d'Oncologia y Hospital Clínic desde mayo de 1980 hasta abril de 2011, para la obtención de datos clínicos, demográficos y biológicos. Se aplicó el nuevo sistema de estadiaje de EORTC/ISCL y los criterios de respuesta cutánea y hematológica de la ISCL. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test de Log-Rank.

**Resultados:** Los resultados son preliminares pues la población de MF no se ha revisado en su totalidad. Se identificaron inicialmente 70 pacientes tratados con quimioterapia sistémica, de los cuales 64 fueron finalmente aptos para ser incluidos en el estudio (38 Hospital de Bellvitge, 26 Hospital Clínic). Treinta y cinco (55%)

eran hombres con una mediana de edad de 62 años (30-90). Veintiuno pacientes (33%) correspondían a MF, (19 MF clásica; 2 MF foliculotropa) y 43 (67%) correspondían a SS. La gran mayoría de pacientes (60 casos, 93%) presentaban estadio tumoral (IIB) o superior en el momento de recibir QMT. La distribución concreta por estadios fue la siguiente: Pacientes con MF (21): IB, 2 casos; IIB, 6 casos; IIIA, 1 caso; IIIB, 2 casos; IVA2, 7 casos; IVB, 1 caso; MF foliculotropa, 2 casos. Pacientes con SS: IIIB, 6 casos; IVA1, 22 casos; IVA2, 12 casos; IVB, 3 casos. Veinte pacientes (31,3%) presentaron transformación a célula grande (12 MF y 8 SS). Cuarenta y nueve pacientes (76,6%) presentaron LDH elevada, (33 con SS (51,6%) y 16 con MF (25%)). Se determinó la beta 2-microglobulina en 44 pacientes, de los cuales 10 (15%) la tenían elevada. Con respecto al tratamiento quimioterápico, de los 21 pacientes diagnosticados de MF, 11 (52,3%) recibieron tratamiento sistémico en 1º línea, 5 (23,8%) en 2º línea y 4 (19%) a partir de la tercera línea incluyendo básicamente IFN o retinoides como tratamientos sistémicos previos; y de los 43 pacientes diagnosticados de SS, 37 (86%) recibieron tratamiento en 1º línea, 4 (9,3%) en 2º línea y 2 (4,6%) a partir de la tercera línea de terapia sistémica. El esquema de QMT fue diferente en los 2 grupos de pacientes. En los pacientes con MF la QMT más utilizada fue CHOP y/o derivados (11 casos, 52,3%) seguida de Metotrexate 7 (33,3%), Clorambucilo, 2 (9,52%) y Gemcitabina, 1 (4,7%). En el grupo de SS, la mayoría de pacientes recibieron tratamiento con Clorambucilo 31 (72%), seguido de CHOP y/o derivados 10 (23,2%), Metotrexate 1 (2,3%) y Ciclofosfamida 1 (2,3%). La respuesta global (RC+RP) en sangre periférica de los pacientes diagnosticados de SS fue del 41,7%, (3 pacientes (6,9%) alcanzaron remisión completa, 15 (34,8%) respuesta parcial); 12 pacientes (27,9%) mostraron enfermedad estable. En la piel 2 pacientes (4,6%) alcanzaron la remisión completa, 18 (41,8%) respuesta parcial, 13 (30,2%) enfermedad estable. Solamente 2 pacientes (4,6%) alcanzaron remisión completa tanto en piel como en sangre periférica; 13 (30,2%) presentaron respuesta parcial en ambas localizaciones. En los pacientes con MF las respuestas por intención de tratamiento fueron: 3 pacientes (14,2%) respuesta completa, 7 (33,3%) respuesta parcial, 5 (23,8%) enfermedad estable. La respuesta global en pacientes con MF fue del 47,5%. La tasa de respuestas de acuerdo a los estadios tanto en sangre periférica como en piel no fue estadísticamente significativa, considerando el grupo total de pacientes.

Del grupo total, 50 pacientes (17 MF, 33 SS) 78% recayeron o progresaron, (73% progresaron, 5% recayeron) y 1 paciente (1,6%) cambió de estadio. Cincuenta y uno pacientes (79,7%) fallecieron, de los cuales 64% fue por causa de su enfermedad. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 28 meses no apreciándose diferencias significativas entre MF y SS. La mediana de supervivencia en pacientes tratados con CHOP y/o derivados fue 46 meses con MF y 14 meses con SS. La supervivencia de pacientes con SS tratados con Clorambucilo fue de 31 meses. El grupo de pacientes con SS en estadio (IVA1) presentó mejor supervivencia global siendo la diferencia estadísticamente significativa en comparación con estadios más avanzados. La mediana de supervivencia libre de evento (SLE) fue de 10 meses (11 meses para MF y 8 meses para SS) no encontrando diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a los estadios.

**Conclusiones:** Los esquemas de QMT más utilizados en MF y SS son CHOP y/o derivados para MF y el Clorambucilo para SS. En general el CHOP se reserva a estadios avanzados de MF mientras que el Clorambucilo se utiliza más precozmente en SS. La respuesta parece independiente del estadio en pacientes con MF aunque el número de pacientes en este estudio es todavía limitado. En los pacientes con SS la presencia de enfermedad ganglionar o visceral (estadio IVA2 y IVB) se asocia a una peor respuesta a la QMT. En SS la tasa de respuesta en SP y en piel son similares y la mayoría alcanza respuesta parcial. Con respecto a la supervivencia, los pacientes con MF tratados con CHOP viven más; al parecer los pacientes diagnosticados SS tratados con Clorambucilo presentan mejor supervivencia en comparación con los pacientes tratados con CHOP. Aunque en general más de la mitad de los pacientes alcanzan una remisión parcial o estabilización de la enfermedad en la mayoría de casos la respuesta es inferior a un año y se asocia a una pobre supervivencia global y supervivencia libre de evento.

## 2. EN LA FRONTERA: VORINOSTAT Y OTROS INHIBIDORES DE LA HDAC

M.T. Estrach

*Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. España.*

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) representan un grupo de neoplasias linfoides de comportamiento clínico y biológico muy heterogéneo. Durante la última década se han identificado alteraciones epigenéticas implicadas en la patogenia de los LCCT. Dentro de dichas anomalías, en los LCCT existe una actividad anómala de las histonas deacetilasas (HDAC), lo que supone: una sobreexpresión de oncogenes, supresión de genes tumorales supresores y supresión de moléculas antiproliferativas. El diseño de nuevas dianas terapéuticas epigenéticas se basa en el concepto de la «Adicción Oncogénica» que significa que las células neoplásicas dependen de vías de señalización oncogénicas específicas que se activan para permitir que sobrevivan las células tumorales. Entre los fármacos dianas epigenéticas se encuentran: 1. Inhibidores de las deacetilasas (HDACi): ácido hidroxámico suberoanilida (Vorinostat); ácido valproico; depsipéptido; romidepsina; panobinostat; belinostat. 2. Agentes desmetilantes: análogos nucleosídicos; síndromes mielodisplásicos; 5' azacitidina (Vidaza); 5' aza-2' doxicitidina (Decitabine). El Vorinostat o ácido hidroxámico suberoanilida (SAHA) es un inhibidor de las HDAC que se ha empleado en ensayos clínicos para el tratamiento de los LLCT, con unas tasas de respuesta global de un 30% mejorando especialmente el prurito pero con efectos secundarios destacables en más del 50% de los casos en forma de astenia, náuseas, vómitos, anemia y trombopenia. En el futuro, el desarrollo de nuevas moléculas permitirá la administración de fármacos más eficaces y con una menor toxicidad para algunos casos de LCCT refractarios a los tratamientos habituales: PUVA, bexaroteno, etc.

## 3. LINFOMA PRIMARIO CUTÁNEO NK/T EXTRANODAL, NASAL Y TIPO NASAL: RECOPIACIÓN DE CASOS ESTUDIADOS EN DIFERENTES HOSPITALES NACIONALES Y COMPARACIÓN CON LOS DATOS PUBLICADOS EN LA LITERATURA

M.P. García Muret<sup>a</sup>, A. López Ferrer<sup>a</sup>, A. Pérez Ferriols<sup>b</sup>, F. Gallardo Hernández<sup>c</sup>, J. Bastida Inarrea<sup>d</sup>, R.M. Martí Laborda<sup>e</sup>, L. Palacio Aller<sup>f</sup>, O. Servitje Bedate<sup>g</sup>, R. Pujol Vallverdú<sup>c</sup> y M.T. Estrach Panella<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>b</sup>Hospital General. Valencia. <sup>c</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>d</sup>Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>e</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. <sup>f</sup>Hospital de Cabueñes. Gijón. <sup>g</sup>Hospital de Bellvitge. Barcelona. <sup>h</sup>Hospital Clínic. Barcelona. España.

**Introducción:** El linfoma primario cutáneo NK/T extranodal tipo nasal es un tipo de linfoma cutáneo muy excepcional y muy agresivo, asociado a la infección por el virus Epstein Barr (VEB) que se encuentra incluido dentro del grupo de neoplasias de células T y NK maduras. Aunque las formas clásicas descritas en la literatura se caracterizan por la afectación de la mucosa nasal, la piel es el segundo órgano más afectado, dando lugar a la aparición de placas y nódulos en el tronco y en las extremidades y cuyo diagnóstico debe distinguirse de otras entidades como la granulomatosis linfomatoide, la sarcoidosis, y de otros linfomas cutáneos como el linfoma T paniculitis-like, el linfoma CD8 citotóxico o el linfoma T gam-madelta.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio retrospectivo de las historias clínicas de pacientes diagnosticados de linfoma primario cutáneo NK/T extranodal, tipo nasal (LPCNK/T), en los servicios de Dermatología de 8 hospitales nacionales, entre los años 1994 y 2012.

**Resultados:** Se recogieron 9 mujeres y 1 varón, de edad media de 59 años, que fueron diagnosticados de LPCNK/T, que tuvieron una supervivencia de entre 1 y 5 meses. La localización de lesiones cutáneas fueron en cabeza y mucosas (7/10), en extremidades (5/10), tronco (4/10). En 3/10 casos existían adenopatías palpables confirmadas mediante técnicas de imagen. El segundo órgano más afectado fue el pulmón en 3/10 casos, y en sólo uno la afectación fue multiorgánica en el momento del diagnóstico. Las alteraciones analíticas detectadas con mayor frecuencia fueron las del hemograma (5/10), los niveles elevados de LDH (4/10), de la función hepática (3/10), los niveles altos de beta2 microglobulina (4/10). A todas las pacientes se les realizó una tomografía axial computerizada (TAC), mientras que en 8/10 casos se hizo también una biopsia de la médula ósea, en 5/10 casos una radiografía simple de tórax y en casos aislados, ecografía abdominal o RMN. En 5 casos se realizaron biopsias de otros órganos como el pulmón o bien punción lumbar. Las características histopatológicas encontradas con más frecuencia fueron la presencia de un infiltrado inflamatorio superficial y profundo (10/10), la presencia de necrosis se detectó en 5/10 y las alteraciones vasculares y el epidermotropismo en 4/10. Entre los marcadores de inmunohistoquímica, CD3 y CD56 fueron positivos en 9/10 casos y los marcadores de citotoxicidad granzyma B y TIA-1 se detectaron en 4/10 y 5/10 casos, respectivamente. La detección del RNA del virus de Epstein Barr fue positiva en 7/10 casos, negativa en 1 caso y no se determinó en los 2 casos restantes.

**Conclusiones:** El LPCNK/T extranodal tipo nasal es un linfoma cutáneo de gran agresividad y mal pronóstico, muy excepcional, que afecta principalmente a mujeres de mediana edad. La afectación cutánea es clave para su diagnóstico. Aunque en la mayoría de casos la detección del marcador CD56 es importante para el diagnóstico, este debe ser confirmado mediante detección del RNA del virus EB, dado que en algunos casos el marcador de células NK CD56 puede ser negativo.

#### 4. CAMBIO DE ESTRATEGIA: QUIMIOTERAPIA E INMUNOTERAPIA

J.C. García-Ruiz

*Servicio de Hematología y Hemoterapia. BioCruces Health Research Institute. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.*

Los tratamientos dirigidos exclusivamente a la piel se han mostrado insuficientes para controlar las formas avanzadas de la micosis fungoide/síndrome de Sézary. Según la reciente validación pronóstica de las ISCL/EORTC, solamente podemos ofrecer a nuestros pacientes en esta situación una supervivencia mediana de entre 1 a 5 años en el mejor de los casos. Es, al menos, en este momento donde el tratamiento sistémico tendría sentido y estaría justificada su utilización. Pero ¿cuál elegir? EL Instituto Nacional del Cáncer norteamericano ha mostrado en sus múltiples estudios controlados que la quimio-radio-terapia no ofrece beneficio en supervivencia si comparamos sus resultados con otros tratamientos secuenciales más conservadores en estas fases avanzadas de la enfermedad. No obstante, se están produciendo innegables avances en el conocimiento de estos linfomas con la identificación de nuevas dianas terapéuticas y medicamentos dirigidos contra ellas. Además el trasplante de progenitores hematopoyéticos, procedimiento exitoso en otras neoplasias hematológicas, sugiere que podríamos curar algunos pacientes. La elección del tra-

tamiento sistémico debe tener en cuenta la edad de los pacientes, las comorbilidades y el estado general que presenten, el tiempo de desarrollo de la enfermedad y, sobre todo, el objetivo que persigamos con su utilización. Si nuestro objetivo es el control eficiente de la enfermedad durante el mayor tiempo posible (intención paliativa) nuestra estrategia será distinta de si se trata de un paciente joven, sin comorbilidades relevantes, en el que podríamos realizar un trasplante (intención curativa). Muchos son los tratamientos sistémicos discutidos en esta revisión, unos más conocidos y otros de más reciente presentación. Abarcan desde algunas inmunotoxinas (denileukin difitox) hasta anticuerpos monoclonales (alemtuzumab o zanolimumab), antimetabolitos (pentostatina, forodesina, pralatrexato y gemcitabina) o fármacos probados con éxito en otros síndromes linfoproliferativos como doxorubicina liposomal pegilada, bortezomib o lenalidomida. Se ha analizado su utilización tanto en solitario como, algunos de ellos, en combinación y también formando parte de tratamientos con intención paliativa o persiguiendo una intención curativa, encaminados a la realización posterior de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Si bien la experiencia es escasa y preliminar, los resultados que ofrecen son prometedores con un perfil de toxicidad muy asumible. Todo este desarrollo dará sus frutos en los próximos años en los que el trabajo conjunto y multidisciplinar de dermatólogos, oncólogos y hematólogos conseguirá cambiar la terrible historia natural de la micosis fungoide/síndrome de Sézary en sus fases avanzadas.