



La Comprensión de Opciones de Tratamiento Para el Linfoma Cutáneo

2da Edición

Un Suplemento a la
Guía del Paciente Para Comprender
Linfoma Cutáneo



Bienvenido

Vivir con linfoma cutáneo y comprender la variedad de tratamientos puede ser un desafío. La buena noticia es que hay muchas opciones de terapia disponibles en la actualidad. Tomar decisiones informadas sobre qué tratamiento es mejor para usted en un momento es la razón por la que se creó este suplemento.

Como su recurso para obtener información valiosa, esperamos que esta información le resulte útil a medida que navega por el panorama del tratamiento. Armado con el conocimiento y la información, puede prepararse de manera proactiva para las conversaciones con sus proveedores de atención médica sobre las mejores opciones para usted.

Además de este suplemento, en nuestro sitio web hay disponibles páginas complementarias de tratamiento. Se agregan nuevas páginas a medida que cambian los tratamientos (www.clfoundation.org). Estas páginas brindan detalles adicionales sobre terapias individuales y le brindan acceso fácil a la información para comprender sus opciones y sentirse cómodo al tomar decisiones de tratamiento informadas.

Usted no está solo. Usted es parte de una comunidad bien informada, solidaria, capaz y compasiva. La Cutaneous Lymphoma Foundation está aquí para apoyarlo.

También proporcionamos un lugar donde puede interactuar con otras personas que enfrentan los mismos desafíos que usted a través de Cutaneous Lymphoma Community Connections. Community Connections es una comunidad en línea exclusivamente para pacientes y sus seres queridos. La plataforma brinda privacidad y fomenta la comunicación abierta con los demás y directamente con el personal de la Fundación. Visite www.clfoundation.org/connections para obtener más información.

Comuníquese en cualquier momento en que necesite ayuda adicional. Lo alentamos a conectarse con nosotros a través de participando en un evento educativo, o directamente por teléfono o correo electrónico.

Deseamos todo lo mejor en tu camino.

El personal y la Junta Directiva de la Cutaneous Lymphoma Foundation

La Comprensión de Opciones de Tratamiento Para el Linfoma Cutáneo

Este suplemento es un recurso educativo publicado por la Cutaneous Lymphoma Foundation, que brinda información general sobre el linfoma cutáneo y las opciones de tratamiento. La publicación de esta información no pretende reemplazar la atención médica o el consejo de su(s) médico(s). Se recomienda que todos los pacientes hablen con sus médicos para obtener información completa sobre cómo debe diagnosticarse, tratarse y seguir su enfermedad. Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes deben discutir los beneficios potenciales y los efectos secundarios de la terapia.



**CUTANEOUS
LYMPHOMA
FOUNDATION**

Telefono 248-644-9014

Fax 248-644-9014

Correo electrónico info@clfoundation.org

Sitio Web www.clfoundation.org

Find us on  **Linked** 

AGRADECIMIENTOS

La Cutaneous Lymphoma Foundation reconoce y agradece a las personas que se enumeran a continuación que han brindado generosamente su tiempo y experiencia. Les agradecemos sus contribuciones, sabiduría editorial y consejos, que han hecho posible la publicación de este suplemento. Con su participación y apoyo, los pacientes, los cuidadores y muchos otros en la comunidad de linfoma cutáneo estarán mejor informados sobre el linfoma cutáneo y recibirán apoyo a lo largo de su viaje personal con la enfermedad.

JUNTA DE REVISIÓN EDITORIAL

Wei Ai, MD, PhD, University of California San Francisco

Anne Beaven, MD, UNC School of Medicine

Steve Horwitz, MD, Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Stuart Lessin, MD, KGL Skin Study Center

Lauren Pinter-Brown, MD, Chao Family Comprehensive Cancer Center

Pierluigi Porcu, MD, Sidney Kimmel Cancer Center

Julia Scarisbrick, MBhons ChB FRCP MD, University Hospitals Birmingham, UK

Marianne Tawa, MSN, RN, ANP, Dana-Farber Cancer Center

TRADUCCIÓN

Traducido por el Spanish Translation Workgroup del Consejo Asesor Médico - Julio de 2023

Miembros del grupo de trabajo disponibles en www.clfoundation.org/spanish-translation-workgroup

Este suplemento es apoyado a través de una beca educativa de:



© 2014, 2019, 2022 Cutaneous Lymphoma Foundation

La información contenida en este documento es propiedad de la Cutaneous Lymphoma Foundation. Se puede reimprimir cualquier parte, siempre que se notifique a la Cutaneous Lymphoma Foundation antes de cualquier reimpresión y se reconozca que es la fuente.

ACERCA DE ESTE FOLLETO

Existen muchas opciones de tratamiento, tanto antiguas como nuevas, para los linfomas cutáneos. Este folleto proporciona una descripción general de las opciones de tratamiento disponibles que puede discutir con su proveedor de atención médica para decidir qué opciones de tratamiento pueden ser más adecuadas para usted. La información de este folleto proporciona una descripción general del linfoma cutáneo, así como secciones detalladas sobre el linfoma cutáneo de células T y el linfoma cutáneo de células B.

Este folleto está estructurado de la siguiente manera:

SECCIÓN 1: COMPRESIÓN DE LOS TIPOS DE TRATAMIENTO.....	1
Decisión de Tratamiento	1
<i>Terapias Locales/Dirigidas a la Piel.....</i>	<i>1</i>
<i>Terapias Sistémicas.....</i>	<i>2</i>
SECCIÓN 2: LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T	3
Subtipos de Linfoma Cutáneo de Células T.....	3
Clasificación/Estadificación de la Enfermedad	3
Opciones de Tratamiento	4
<i>Terapias Dirigidas a la Piel</i>	<i>5</i>
<i>Terapias Sistémicas.....</i>	<i>7</i>
<i>Trasplante de Células Madre</i>	<i>8</i>
SECCIÓN 3: LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B	10
Subtipos de Linfoma Cutáneo de Células B	10
Clasificación de Enfermedades	10
Opciones de Tratamiento	11
<i>Observación y Espera</i>	<i>11</i>
<i>Escisión Quirúrgica.....</i>	<i>12</i>
<i>Radioterapia</i>	<i>12</i>
<i>Terapia Intralesional</i>	<i>12</i>
<i>Quimioterapia.....</i>	<i>12</i>
<i>Terapias Biológicas.....</i>	<i>12</i>
<i>Antibióticos.....</i>	<i>12</i>
SECCIÓN 4: ENSAYOS CLÍNICOS.....	13
REFERENCIAS.....	14

Información adicional sobre el linfoma cutáneo y las opciones de tratamiento, incluida información más detallada sobre tratamientos farmacológicos particulares, está disponible en www.clfoundation.org.

Descargo de responsabilidad: The Cutaneous Lymphoma Foundation no respalda ningún medicamento, tratamiento o producto en este suplemento. La información se proporciona únicamente con fines informativos. Debido a que los síntomas y la gravedad de los linfomas cutáneos varían entre las personas, la Cutaneous Lymphoma Foundation recomienda que todos los medicamentos y tratamientos se analicen con los proveedores de atención médica del lector para una evaluación, tratamiento y atención médica adecuados.

SECCIÓN 1: COMPRENSIÓN DE LOS TIPOS DE TRATAMIENTO

El linfoma es una familia de cánceres de glóbulos blancos llamados linfocitos. Hay dos tipos principales de linfocitos: células B y células T. Ambos linfocitos trabajan para combatir infecciones en el cuerpo. Cuando el material genético (es decir, el ADN) en los linfocitos muta, puede llevar a la transformación de linfocitos normales en células de linfoma.

La mayoría de los tipos de linfomas se desarrollan en los ganglios linfáticos o la médula ósea, donde los linfocitos suelen funcionar. Sin embargo, los linfocitos viajan a muchos sitios en el cuerpo durante su función normal, incluida la piel. Cuando los linfocitos que residen en la piel desarrollan mutaciones en su ADN que resultan en cáncer, se llama linfoma cutáneo. Hay varios subtipos de linfomas cutáneos, dependiendo del tipo de glóbulos blancos que desarrollaron las mutaciones cancerosas originales. Los linfomas cutáneos de células T (CTCL) se desarrollan de mutaciones portadoras de transformaciones. De manera similar, los linfomas cutáneos de células B (CBCL) se desarrollan a partir de células B alteradas y son menos comunes que los CTCL. Tanto las CTCL como las CBCL se dividen en varios subtipos, como se explica en las secciones correspondientes a cada una de estas enfermedades.

Decisión de Tratamiento

Los tratamientos para los linfomas cutáneos varían según varios factores. Estos incluyen si es un CTCL o CBCL, un estadio temprano o avanzado, y cualquier tratamiento previo para el linfoma. Como resultado, los tratamientos son personalizados y adaptados a la situación particular de cada paciente.

El objetivo del tratamiento del linfoma cutáneo es:

- Limpiar todos los parches, placas o tumores
- Eliminar o reducir el número de linfocitos cancerosos en la piel y la sangre
- Prevenir la migración de células malignas de la piel a otros órganos
- Bloquear el crecimiento de células tumorales
- Restaurar el equilibrio inmunológico y la competencia
- Mejorar la calidad de vida del paciente aliviando síntomas como dolor, picazón, ardor y enrojecimiento

A pesar de que este folleto presenta temas comunes en los enfoques de tratamiento, el plan de tratamiento de un paciente en particular puede variar según los detalles de su linfoma, los tratamientos y experiencias anteriores, la salud y situación particular del paciente y las necesidades generales. Debido a la falta de tratamientos disponibles a lo largo de las décadas que han sido aprobados por las autoridades reguladoras (EE.UU., Canadá y Europa principalmente), algunos de los primeros tratamientos aprobados por la FDA nunca se aprobaron para su uso en otros países, lo que dificulta los estudios clínicos comparativos. Como resultado, se han realizado muy pocos estudios comparando la efectividad de una terapia para el linfoma cutáneo con otra, por lo que a menudo es cuestión de ensayo y error hasta que su equipo de atención médica encuentre el tratamiento adecuado o la combinación de tratamientos que funcionen para usted. Es necesario hablar de los riesgos, beneficios y alternativas de las opciones de tratamiento con su equipo de atención médica antes de tomar una decisión sobre su curso de tratamiento individual. Para las formas menos comunes de linfomas cutáneos, los médicos pueden seleccionar un tratamiento que se haya utilizado con éxito en otros tipos más comunes de linfomas cutáneos.

Es importante entender que algunos linfomas cutáneos responderán a un tratamiento temporalmente, pero el paciente puede no mantener una remisión permanente. Es posible que se requiera monitoreo y mantenimiento a largo plazo, pero la terapia de mantenimiento también puede ser suficiente para prevenir la progresión. Para los pacientes cuyo linfoma ha vuelto, el tratamiento utilizado anteriormente aún puede ser eficaz para controlar la enfermedad. Para otros, el tratamiento anterior puede no ser eficaz y es necesario un nuevo enfoque terapéutico.

Terapias Locales/Dirigidas a la Piel

Generalmente, la enfermedad local en estadio temprano se trata con terapias dirigidas a la piel que se administran directamente al área afectada. El tratamiento local o dirigido a la piel incluye terapias tópicas como esteroides tópicos, retinoides, mecloretamina, fototerapia, radiación, inyección intralesional y extirpación quirúrgica (escisión) de lesiones. Este tipo de tratamientos se aplican a áreas de la piel con poco o ningún efecto en otras regiones del cuerpo. De este modo se puede limitar los efectos secundarios de los tratamientos.

Terapias Sistémicas

Las terapias sistémicas, administradas por vía oral, intravenosa o subcutánea (inyectadas bajo la piel), se distribuyen por todo el cuerpo, llegando y afectando a las células de todo el cuerpo para destruir las células cancerosas dondequiera que se encuentren, incluyendo la piel, la sangre y los órganos. Estos suelen administrarse a las enfermedades más avanzadas. Hay varios tipos diferentes de terapias sistémicas.

Terapias Dirigidas

Las terapias dirigidas son agentes que actúan directa y específicamente contra moléculas particulares que son necesarias para el crecimiento del cáncer. Las terapias dirigidas suelen afectar menos células normales y, por lo tanto, pueden resultar en menos efectos secundarios. Sin embargo, no todos los linfomas cutáneos se desarrollan de la misma manera y la enfermedad de los pacientes puede desarrollarse de diferentes maneras. Si la enfermedad de un paciente en particular no tiene un blanco específico para ser atacado por el medicamento (por ejemplo, un marcador específico en la superficie de la célula cancerosa) debido a la vía a en la cual se desarrolló, entonces el medicamento no será efectivo. Las terapias dirigidas representan una nueva área de interés en los tratamientos de linfoma cutáneo que puede llevar a tratamientos cada vez más individualizados donde cada paciente pueda recibir terapia específica para su enfermedad individual.

Terapias Biológicas

La terapia biológica es un tipo de terapia sistémica dirigida que trabaja con las funciones celulares normales del cuerpo para combatir el cáncer. Estos medicamentos reparan, estimulan o mejoran la acción de las células inmunitarias que están sanas en el paciente. Los agentes biológicos específicos se dirigen a las características específicas de las células cancerosas.

Las terapias utilizadas para CTCL y CBCL se describen con más detalle en las secciones para cada enfermedad. La información detallada sobre terapias específicas está disponible en el sitio web de la Fundación para el Linfoma Cutáneo en www.clfoundation.org.

SECCIÓN 2: LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T

Subtipos de Linfoma Cutáneo de Células T

El linfoma cutáneo de células T (CTCLs – por sus siglas en inglés) representa de un 75%-80% de todos los linfomas cutáneos. La micosis fungoide crece lentamente y es el más común, representando alrededor del 44% de todos los CTCLs. Los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios tipo CD30+ son el segundo grupo más común de CTCLs, representando alrededor de un 20% de todos los casos; pueden ser benignos (papulosis linfomatoide, enfermedades linfoproliferativas) o de crecimiento acelerado (linfoma anaplásico primario de células grandes). El síndrome de Sézary es el CTCL de crecimiento acelerado más común y representa alrededor de un 3% de todos los CTCLs. La **Tabla 1** muestra los diferentes tipos de CTCLs.

Tabla 1. Tipos de CTCLs

Linfoma cutáneo de células T (75%-80% de los linfomas cutáneos)	Micosis fungoide
	Síndrome de Sézary
	Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios tipo CD30+
	Micosis fungoide foliculotrópica (FMF – por sus siglas en inglés)
	Papulosis linfomatoide
	Linfoma anaplásico primario de células grandes
	Linfoma subcutáneo tipo paniculitis de células T ($\alpha\beta$)
	Linfoma cutáneo primario de células asesinas/células T extra ganglionares, tipo nasal
	Linfoma cutáneo periférico de células T
	Linfoma cutáneo primario de células CD4+/células medianas pleomórficas tipo T
	Linfoma cutáneo agresivo de células CD8+ T
	Linfoma cutáneo de células γ/δ T

Información adicional sobre los subtipos de CTCLs se puede encontrar en www.clfoundation.org.

Clasificación de la Enfermedad/Etapa

Los CTCLs están clasificados en etapas IA hasta IVB usando la T (tumor, representa parches o placas en los CTCLs), la N (ganglio linfático), la M (presencia de metástasis) (TNM – por sus siglas en inglés)². El nivel de la enfermedad es evaluado basándose en el tamaño de las placas o los parches de la piel afectada (T1-T4); la presencia o número de células cancerosas en los ganglios linfáticos (N0-N3); y la presencia de metástasis (M0-M1) (**Tabla 2**). Las etapas IA, IB, and IIA son consideradas etapas tempranas de la enfermedad, esto significa que el cáncer aun no se ha diseminado. Las etapas IIB hasta la IVB son consideradas etapas avanzadas de la enfermedad, donde el cáncer esta diseminado y/o se ha movido hacia afuera de la piel hacia otras áreas del cuerpo como puede ser los ganglios linfáticos.

Ya que la micosis fungoide y el síndrome de Sézary pueden presentarse en la sangre, las etapas de estos linfomas cutáneos incluyen clasificación de la sangre (TNMB), este criterio adicional se basa en la presencia de células de Sézary en la sangre². B₀ representa que la sangre no está afectada, B₁ representa una baja presencia de tumor en la sangre, y B₂ representa una alta presencia de tumor en la sangre a causa del síndrome de Sézary.

Tabla 2. Etapas de los CTCLs por el Sistema TNM^a

		Tumor (T)			
Ganglios linfáticos (N)		T1: Parches/placas limitadas (<10% BSA)	T2: Parches/placas generalizadas con límite a 1 o 2 partes contiguas del cuerpo (≥10% BSA)	T3: Presencia generalizada en la piel o 1–2 tumores ≥1 cm de diámetro	T4: ≥80% del BSA afectado
Presencia de metástasis (M)					
N0: No ganglios linfáticos han sido afectados	M0	IA	IB	IIB	IIIA
N1: Ganglios linfáticos hinchados, no involucrados histológicamente	M0	IIA			IIIB
N2-3: Ganglios clínicamente normales (N2) o hinchados (N3), histológicamente involucrados	M0	IVA			
N0-3: Presencia visceral	M1	IVB			

^a Las áreas marcadas en gris oscuro indican que la enfermedad está en una etapa temprana, mientras que las áreas marcadas en gris claro indican enfermedad avanzada.²

BSA (por sus siglas en inglés), área superficial del cuerpo.

Opciones de Tratamiento

Los pacientes con CTCL en etapa temprana de la enfermedad pueden ser tratados efectivamente con terapias dirigidas a la piel. Tratamientos dirigidos a la piel para tratar los CTCL incluyen terapias de esteroides tópicos, fototerapia, y radiación. Los tratamientos tópicos se aplican directamente en la piel y se mantienen activos en la superficie de la piel sin ser absorbidos hacia la sangre. Esto puede limitar la presencia de efectos secundarios. Los pacientes pueden usar terapias dirigidas a la piel por un largo período de tiempo. A pesar de que la enfermedad probablemente regresará, el mismo tratamiento que funcionó anteriormente puede funcionar nuevamente. Las terapias dirigidas a la piel son recomendadas solamente o en combinación para el tratamiento de micosis fungoide y otros CTCLs de etapa temprana (**Tabla 3**).

Tabla 3. Terapias Combinadas Comunes^a

Terapias Combinadas Comunes	
Dirigidas a la piel + Sistemáticas	Sistemática + Sistemática
Fototerapia + retinoides	Retinoides + interferón
Fototerapia + interferón	Fotoféresis + retinoides
Fototerapia + fotoféresis	Fotoféresis + interferón
Rayo de electrones total hacia la piel + fotoféresis	Fotoféresis + retinoides + interferón

^aEsta lista no debe considerarse exhaustiva. Los pacientes y médicos pueden decidir otras combinaciones que sean apropiadas para su situación.

Para pacientes con con abundante afectación de la piel o con linfoma que se hay expandido más allá de la piel o que haya relapsado, se pueden usar terapias sistémicas que se mueven a través de la sangre y se extienden a todo el cuerpo para alcanzar las células cancerosas. Estas terapias pueden ser retinoides orales, interferones, o fotoféresis corporal y pueden ser usadas tempranamente en combinación con otros tratamientos dirigidos al tratamiento de la piel,^{6,7} dependiendo de las circunstancias de cada paciente.

Por favor visite la página web de la Fundación de Linfoma Cutáneo para obtener información adicional sobre tratamientos: www.clfoundation.org/treatment-basics.

La Red Nacional Exhaustiva del Cáncer (NCCN® - por sus siglas en inglés; www.nccn.org), es una alianza sin fines de lucro compuesta por 25 centros mundiales de cáncer, que desarrolla guías en el tratamiento de cáncer, incluyendo linfoma cutáneo. Un resumen de las recomendaciones del NCCN CTCL están presentadas en la **Tabla 4**.⁵

Tabla 4. Tratamiento de CTCLs Basado en la guías de la NCCN^a

Etapa	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
Terapias dirigidas a la piel^b →								
<ul style="list-style-type: none"> • Pomadas, cremas o lociones • Fototerapia • Radiación 								
				Sistémicas/Terapias Novedosas →				
				<ul style="list-style-type: none"> • Fotoféresis extra corporal • Retinoides • Inhibidores HDAC • Interferón • Denileukin diftitox • Quimioterapia simple-agente/ multiagente • Anticuerpos monoclonales 				
				Transplante de Células Madre →				
Ensayos Clínicos →								

^aObtenido de las guías de La Red Nacional Exhaustiva del Cáncer en Oncología; linfoma no-Hodgkin, V3.2011.

^bPacientes con etapa IA, IB, or IIA que tienen enfermedad refractoria pueden recibir otros tipos de tratamientos.

HDAC, histona desacetilasa.

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC – por sus siglas en inglés), una organización de investigaciones independiente, no gubernamental, sin fines de lucro, estableció recomendaciones para el tratamiento de los linfomas cutáneos en colaboración con la Sociedad Internacional de los Linfomas Cutáneos. El EORTC-Grupo de Trabajo de los Linfomas Cutáneos revisa, recomienda y publica revisiones de las guías de tratamientos (www.eortc.org/research_field/cutaneous-lymphoma/).

Terapias Dirigidas a la Piel

Corticosteroides Tópicos

Los corticosteroides (también conocidos como esteroides) son frecuentemente usados en linfomas de la piel y ayudan aliviar síntomas como el dolor, el enrojecimiento, la picazón, y también pueden tratar las lesiones tempranas. Estos agentes ayudan al sistema inmune a estar más activo y también tienen efectos antiinflamatorios. Hay muchas opciones de tratamientos con esteroides, y múltiples combinaciones están disponibles incluyendo cremas, geles, pomadas, y lociones. Con una eficacia modesta,^{8,9} los esteroides pueden ser particularmente útiles en alcanzar áreas de la piel que son más difíciles con otros tratamientos, como debajo de los brazos. Ellos también ayudan a aliviar síntomas de picazón. Sin embargo, los esteroides están asociados con varios efectos secundarios como la piel fina (atrofia), marcas de estiramiento de la piel/estrías (áreas irregulares que lucen en la piel que lucen como bandas, o líneas), acné/granos, y crecimiento de bello, que deberían ser considerados cuando se evalúen estas opciones. A pesar de ser usados independientemente, los esteroides son frecuentemente usados en combinación con otros tratamientos.

Quimioterapia Tópica

Los agentes alquilantes son una clase de quimioterapia que químicamente modifica el ADN y previene el crecimiento de células cancerosas. Ellos han sido mezclados en una solución o añadidos a pomadas para el tratamiento tópico de los CTCL.¹⁰⁻¹² Durante el periodo de quimioterapia, los pacientes a veces sufren de enrojecimiento, irritación, y/o de alergias (dermatitis), el desarrollo de vasos sanguíneos (telangiectasia), o el oscurecimiento de la piel (hiperpigmentación) en las áreas tratadas. La dermatitis y la hiperpigmentación pueden hacer que los médicos y pacientes escojan otros tratamientos cuando el área afectada es fácilmente vista, como la cara.

Retinoides

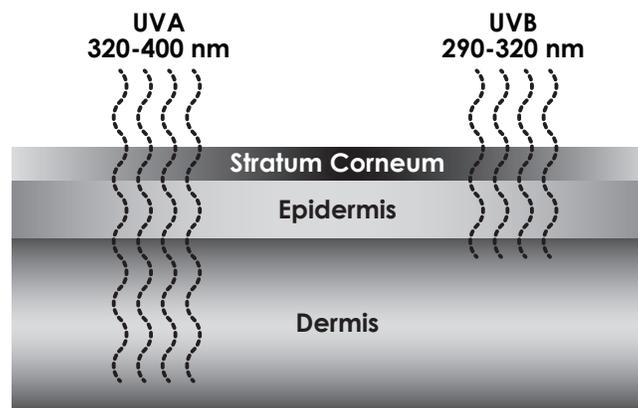
Los retinoides son una nueva clase de agentes disponibles tópicos y oralmente. Estos agentes derivados de la vitamina A regulan una gran variedad de procesos biológicos, incluyendo el crecimiento y muerte de las células.¹⁶ Los retinoides han demostrado ser efectivos en la eliminación de células cancerosas y en inhibir la habilidad de las células cancerosas de moverse hacia la piel, ayudando a reducir la picazón y el enrojecimiento.¹⁷ El bexaroteno tópico está aprobado por la FDA para el tratamiento de CTCLs en etapa 1A y 1B en pacientes que no hayan respondido o tolerado otras terapias.¹⁸ También hay formas orales disponibles (ver Terapias sistémicas en la página 7). Efectos secundarios comunes visto con la forma tópica de bexaroteno incluye el enrojecimiento, picazón, calenta-

miento de la piel, inflamación, quemazón, y otras irritaciones de la piel. Las áreas tratadas deben ser protegidas de la exposición a la luz solar y de otros recursos de luz ultravioleta (UV), como las lámparas para broncearse.

Fototerapia

La fototerapia incluye el uso de luz ultravioleta, los mismos rayos que se encuentran en la luz solar – para tratar la piel.¹⁹ La fototerapia es usada generalmente para pacientes con CTCL que tienen lesiones clasificadas como T2 (parches o placas generalizadas, limitadas a 1 o 2 regiones contiguas del cuerpo).⁵ Existen diferentes tipos de fototerapia, incluyendo: 1) psoralen-luz ultravioleta A (PUVA – por sus siglas en inglés), que utiliza rayos ultravioletas A;¹⁹ 2) rayos ultravioleta B de banda ancha (bbUVB – por sus siglas en inglés), que utiliza rayos ultravioleta B; 3) rayos ultravioleta B de banda estrecha, que también usa rayos ultravioleta B.^{20,21} La radiación de rayos ultravioleta A es considerada menos poderosa que los rayos ultravioleta B, pero los rayos ultravioleta A penetran más profundo en la piel que los rayos ultravioleta B (**Figura 1**). Los rayos ultravioleta A y rayos ultravioleta B ambos causan la autodestrucción de las células T.

Figura 1. Penetración de la Piel por Rayo ultravioleta A y B



Psoraleno con UVA (320-400nm) (PUVA)

Los psoralenos son agentes fotosensibilizantes que se encuentran en las plantas. El psoraleno se toma por vía oral antes de la exposición a la luz ultravioleta. La exposición a la luz ultravioleta hace que el psoraleno ingerido se vuelva tóxico para las células malignas.

La fototerapia PUVA es efectiva en la enfermedad en etapa temprana, pero es más efectiva para lesiones cutáneas más gruesas que involucran áreas de superficie grandes. Por lo general, se necesitan de 20 a 40 tratamientos administrados de 2 a 3 veces por semana para producir una mejoría. Para proteger los ojos de las reacciones fotosensibles, los pacientes deben usar protectores oculares con protección UV durante 24 horas después de cada tratamiento. Los psoralenos orales pueden causar malestar estomacal en algunos pacientes. Las complicaciones a largo plazo de la fototerapia PUVA incluyen el desarrollo de cánceres de piel. La fototerapia PUVA se puede combinar con otras formas de terapia sistémica.^{22,23}

UVB de banda estrecha (nbUVB) y UVB de banda ancha (bbUVB)

Se ha demostrado que la fototerapia UVB es eficaz en lesiones cutáneas más delgadas o “parches”.^{20,24} Los tratamientos generalmente se realizan en un consultorio de dermatología con el uso de una caja de luz especialmente calibrada; sin embargo, estas cajas se pueden adquirir para el tratamiento en el hogar. La mejoría en las lesiones de la piel a menudo no se observa hasta que el paciente ha recibido aproximadamente de 20 a 40 tratamientos. La fototerapia UVB comienza con pequeñas dosis de luz administradas de 2 a 3 veces por semana, con aumentos graduales de la dosis con el tiempo. Los efectos secundarios de la fototerapia incluyen quemaduras solares o enrojecimiento temporal o ardor en la piel. La administración prolongada de fototerapia puede aumentar el riesgo general de cáncer de piel.

Terapia de luz fluorescente

La terapia con luz fluorescente es un tratamiento que utiliza un nuevo agente fotosensibilizante tópico (hipericina sintética) y luz fluorescente. Se anunciaron resultados positivos en el estudio FLASH, un ensayo clínico de fase 3 en CTCL. SGX301 es una nueva terapia fotodinámica de primera clase que utiliza luz visible segura para la activación. El ingrediente activo de SGX301 es la hipericina sintética, un potente fotosensibilizador que se aplica tópicamente en las lesiones de la piel, es captado por las células T malignas y luego activado por la luz fluorescente entre 16 y 24 horas después. Este enfoque de tratamiento evita el riesgo de neoplasias malignas secundarias (incluido el melanoma) inherentes a los fármacos quimioterapéuticos que dañan el ADN y otras terapias foto-

dinámicas que dependen de la exposición ultravioleta. En un estudio clínico de fase 2 publicado para el tratamiento del CTCL, los pacientes experimentaron una mejora estadísticamente significativa ($p = 0,04$) con el tratamiento de hipericina tópica en comparación con el placebo. SGX301 ha recibido designaciones de medicamento huérfano y aprobación rápida por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA), así como la designación de medicamento huérfano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).^{45,46}

Radioterapia

La radioterapia se considera el tratamiento individual más efectivo para el linfoma cutáneo primario.^{25,26} Los avances en la radioterapia han promovido al uso de rayos X de ortovoltaje de baja energía y la radioterapia con haz de electrones. Las radiografías de ortovoltaje pueden tratar con éxito las lesiones recurrentes; sin embargo, estos rayos también penetrarán y dañarán los tejidos subyacentes, como los vasos sanguíneos, los músculos y la médula ósea. La radioterapia local generalmente se usa para pacientes con tumores de extensión limitada (T3) con o sin parches y/o placas.

La terapia con haz de electrones de piel total (TSEB) es un tipo de radioterapia que ha mostrado altas tasas de respuesta, particularmente en la enfermedad en etapa temprana.²⁷⁻³¹ Este tratamiento penetra solo en las porciones superficiales de la piel, lo que limita el daño a los tejidos subyacentes. Aunque el tratamiento suele ser muy eficaz, muchos pacientes presentan nuevamente la enfermedad lentamente con el tiempo.

TSEB es un tratamiento complicado que requiere un equipo multidisciplinario de oncólogos, físicos, radiólogos, enfermeras y dermatólogos capacitados con experiencia en el manejo del linfoma cutáneo. También existen riesgos que incluyen infección, ampollas, cambios en la coloración de la piel y dolor.³² La terapia TSEB se puede usar sola o como parte de un protocolo para el trasplante de células madre. La terapia TSEB también se usa comúnmente en combinación con quimioterapia.³³⁻³⁵

La braquiterapia, también conocida como radioterapia interna, es un método más nuevo para administrar radiación en el tratamiento del cáncer. El término “brachy” proviene de la palabra griega “brachys”, que significa distancia corta. Fuentes radiactivas muy pequeñas llamadas implantes se colocan en el tumor o cerca de él mediante la administración controlada por computadora, a través de un catéter de plástico delgado o un tubo de metal llamado aplicador. Los implantes son del tamaño de un grano de arroz. Una computadora controla dónde se entregan las fuentes y cuánto tiempo permanecen en cualquier lugar. Están ubicadas para dañar la menor cantidad posible de células sanas. El material radiactivo se puede dejar por un corto tiempo o más periodos prologados. El aplicador se puede dejar hasta que se completen todos los tratamientos. El procedimiento, que se realiza en el quirófano de un hospital, puede durar solo unos minutos. Ubicar la fuente de radiación tan cerca del tejido canceroso ayuda a evitar que el tejido sano circundante se exponga a la radiación. Se utilizan fuentes de radiación de corto alcance. Puede usarse solo o en combinación con otras terapias como cirugía, radioterapia de haz externo o quimioterapia. Un ensayo que investigó el uso de braquiterapia en el tratamiento de pacientes con micosis fungoide analizó 23 lesiones faciales en 10 pacientes. Este ensayo informó una mejoría clínica importante y ninguna recurrencia en estos pacientes durante el período de seguimiento de 6,3 meses; sin embargo, aún se necesita un seguimiento a largo plazo.³⁶

Terapias Sistémicas

Fotoféresis extracorpórea

La fotoféresis extracorpórea es un tratamiento para la enfermedad que ha extendido más allá de la piel, al torrente sanguíneo. Este tratamiento tiene similitudes con la fototerapia. Es un procedimiento de 1,5 a 5 horas, según el equipo utilizado, durante el cual se extrae una porción de la sangre del paciente vía venosa y se coloca en una máquina portátil que separa los glóbulos blancos y los mezcla con un fármaco fotosensibilizante (metoxsaleno) y los expone a la luz UVA. Las células que se devuelven al cuerpo son más capaces de combatir la enfermedad. Los pacientes suelen ser tratados en dos días sucesivos, con 3 a 4 semanas de diferencia.

Biológicos

Interferón

El interferón es una citoquina, una proteína natural en el cuerpo que normalmente está presente en cantidades muy pequeñas. El interferón también se puede fabricar en un laboratorio y usarse como medicamento. El interferón se puede administrar como una inyección en una vena o músculo, o debajo de la piel. El interferón alfa o gamma estimula el sistema inmunológico del cuerpo para combatir algunos tipos de cáncer. Aunque no se comprende completamente cómo funciona, se cree que estas moléculas interactúan con los receptores en la superficie de las células, donde pueden interferir con la capacidad de las células cancerosas para dividirse o reducir la capacidad de las células cancerosas para protegerse del sistema inmunitario, y también puedes fortalecer el sistema inmunológico del paciente. Los efectos secundarios más comunes son síntomas similares a los de la gripe, fatiga, recuentos bajos de glóbulos, calcio bajo o glucosa o triglicéridos altos, cambios en los niveles de enzimas hepáticas, pérdida de peso y pérdida de cabello.^{37,38}

Algunos pacientes, especialmente los mayores, pueden experimentar efectos cognitivos que pueden incluir dificultad para concentrarse y problemas de memoria. También puede ocurrir neuropatía periférica (entumecimiento y hormigueo en manos y pies y, a veces, pérdida del gusto), que generalmente se resuelve lentamente cuando se suspende el medicamento.

Retinoides

El bexaroteno es un retinoide que está disponible en forma de cápsula que se ingiere por vía oral, además de usarse como una crema para la piel. El bexaroteno oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con CTCL refractario o persistente después de probar al menos otra terapia. Los efectos secundarios más comunes con el uso de bexaroteno oral son un aumento de los lípidos en sangre y reducción en la actividad de la glándula tiroides. Al tomar bexaroteno oral, su piel puede volverse más sensible a la luz solar, por lo que debe usar protector solar y ropa protectora mientras esté expuesto al sol. La toronja o el jugo de toronja pueden interactuar con el bexaroteno y causar efectos secundarios adicionales. Otros medicamentos también pueden interactuar con el bexaroteno oral. Los pacientes deben consultar con su médico o farmacéutico para asegurarse de que están evitando los productos que contienen ketoconazol, itraconazol, gemfibrozil o eritromicina, o cualquier otro medicamento que pueda interactuar con el bexaroteno.

Anticuerpos

Los anticuerpos monoclonales son los agentes biológicos más comunes usados para la terapia del linfoma. El sistema inmunitario utiliza anticuerpos para reconocer y destruir a los invasores extraños, como las bacterias y los virus. Los científicos ahora pueden producir “anticuerpos monoclonales” en el laboratorio que reconocen ciertos tipos de células cancerosas. Una vez en la sangre, los anticuerpos monoclonales viajan por todo el cuerpo y se adhieren a su objetivo específico. Se cree que los anticuerpos actúan deteniendo o retardando el crecimiento de las células cancerosas, o facilitando que el sistema inmunitario del paciente destruya la célula tumoral. Las células sanas también pueden verse afectadas por el anticuerpo, pero el cuerpo generalmente puede reemplazar estas células después de que se detiene el tratamiento con terapia biológica. Sin embargo, los pacientes que toman un tratamiento biológico pueden ser susceptibles a infecciones.

Los anticuerpos monoclonales también pueden combinarse con un fármaco de quimioterapia, una partícula radiactiva o una toxina adjunta. Estos anticuerpos llevan el fármaco, la partícula radiactiva o la toxina a su objetivo en la célula maligna.

Terapia Dirigida

Histona desacetilasas

Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés) son un grupo nuevo de medicamentos que se cree que funcionan bloqueando las enzimas en las células llamadas histonas desacetilasas. Detener estas enzimas cambia la cantidad de proteínas producidas en las células, lo que afecta la velocidad a la que estas células pueden crecer y dividirse.

Quimioterapia

La quimioterapia tiende a reservarse para los linfomas cutáneos más agresivos o resistentes. Las inmunoterapias suelen utilizarse antes. La mayoría de los medicamentos de quimioterapia para CTCL se han utilizado durante décadas, pero varios se han desarrollado más recientemente. Si bien estos agentes se usan con frecuencia en combinación para el tratamiento de muchos tipos de cáncer, se usan principalmente en CTCL como “agentes únicos”, lo que significa que se administran de forma independiente.

Las quimioterapias combinadas se reservan para pacientes cuya enfermedad no responde a agentes únicos o para pacientes seleccionados que tienen afectación de órganos sólidos. Se puede encontrar más información sobre los detalles de cada agente en www.clfoundation.org.

Trasplante de Células Madre

Si el linfoma cutáneo reaparece después del tratamiento y se han probado muchos otros tratamientos y ya no son efectivos, se puede considerar un trasplante de células madre. Una célula madre es una célula inmadura de la médula ósea que puede convertirse en células sanguíneas maduras. Los trasplantes de células madre son tratamientos serios que no deben tomarse a la ligera ni considerarse al comienzo de la enfermedad de un paciente y pueden no ser adecuados para todos los pacientes. Para un trasplante de células madre, los pacientes reciben altas dosis de quimioterapia o radiación, que destruye las células madre en la médula ósea que se convierten en células sanguíneas. Luego, las células de la médula ósea se reemplazan con las propias células madre sanas del paciente almacenadas antes del tratamiento (trasplante autólogo de células madre) o aquellas de un donante genéticamente compatible (trasplante alogénico de células madre). De estos 2 tipos de trasplantes, el alotrasplante de células madre es el único procedimiento que se usa para pacientes con CTCL. Estas células madre formarán glóbulos blancos nuevos y saludables.

La capacidad de trasplantar células madre permite a los médicos usar dosis más altas de quimioterapia para tratar el cáncer de lo que el paciente normalmente podría tolerar. La quimioterapia de dosis alta puede destruir no solo las células cancerosas, sino también la médula ósea sana necesaria para mantener las células sanguíneas del paciente. Después de la quimioterapia de dosis alta, que a veces se administra con radiación, los recuentos de células sanguíneas son bajos, lo que aumenta el riesgo de infección del paciente, y se reduce la capacidad de coagulación de la sangre, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Además, debido a que las dosis de quimioterapia son más altas, los efectos secundarios de la quimioterapia pueden ser más intensos, especialmente inmediatamente después del trasplante y durante algunas semanas después. Los pacientes con condiciones de salud adversas o aquellos que tienen una edad más avanzada pueden tener un mayor riesgo al someterse a este procedimiento.³⁹

Debido a que los pacientes con condiciones de salud adversas y/o aquellos con una edad más avanzada corren un mayor riesgo cuando se destruye su médula ósea, pueden ser candidatos para un trasplante de intensidad reducida (también llamado trasplante de células madre no mieloablativo o mini-alogénico). Durante este procedimiento, el tratamiento de intensidad reducida mata algunas de las células cancerosas y parte de la médula ósea, suprimiendo el sistema inmunitario lo suficiente como para permitir que se absorban las células madre del donante. Las células del donante y del paciente existen juntas en el cuerpo del paciente. Lentamente, las células del donante se apoderan de la médula ósea del paciente. Estas nuevas células del donante pueden ser capaces de responder al linfoma cutáneo ayudando al sistema inmunitario del paciente a eliminar las células cancerosas. Este es un enfoque menos intenso que un trasplante completo de células madre. Este enfoque se está investigando más a fondo y puede ser adoptado por más médicos para el tratamiento de una gama más amplia de pacientes si demuestra ser lo suficientemente eficaz en pacientes más sanos.

Con el alotrasplante de células madre, existe el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Las células inmunitarias pueden detectar tejidos “extraños”. La EICH ocurre cuando las nuevas células madre del donante ven las células del cuerpo del receptor como extrañas y las atacan. La EICH es una afección común que puede ser un problema menor o muy grave. Por lo general, se controla con medicamentos que suprimen las células inmunitarias para evitar que ataquen las células del receptor.

El trasplante de células madre es un área de gran interés para muchos líderes en el campo. Existe una discusión e investigación significativas para determinar el mejor enfoque para tratar a los pacientes con CTCL.

SECCIÓN 3: LINFOMAS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B

Subtipos de Linfoma Cutáneo de Células B

Los linfomas cutáneos de células B ocurren con menos frecuencia que los linfomas cutáneos de células T y representan el 20% al 25% de todos los linfomas. Hay tres tipos principales de CBCL. El más común es el linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (PCMZL), seguido por el linfoma primario cutáneo del centro folicular (PCFCL) y el linfoma primario de células B grandes difusas, el tipo que se produce en la pierna (PCDLBCL-LT) (**Tabla 5**). Tanto PCMZL como PCFCL son formas de CBCL de crecimiento lento, con una tasa de supervivencia estimada a 5 años de más del 95 % con terapia de baja intensidad.⁴⁰ Por otra parte, aunque PCDLBCL-LT es un tipo raro de CBCL, se convierte en tumores grandes y es más probable que se propague a otras partes del cuerpo. A pesar de su nombre, el 10-15% de los casos aparecen primero en sitios cutáneos distintos a las piernas. Tiene una tasa de supervivencia estimada a 5 años de aproximadamente 74 % con quimioterapia intensiva que contiene rituximab.¹³

Tabla 5. Tipos de CBCLs

Linfoma cutáneo de células B	Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (PCMZL)
	Linfoma cutáneo primario del centro folicular (PCFCL)
	Linfoma cutáneo primario de células B grandes difusas, el tipo que se produce en la pierna (PCDLBCL-LT)
	Linfoma cutáneo primario de células B grandes, tipo no-pierna

Clasificación de Enfermedades

La International Society for Cutaneous Lymphomas y la Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer desarrolló un sistema para clasificar las 3 entidades principales CBCL (PCMZL, PCFCL, and PCDLBCL-LT). Este sistema TNM considera la cantidad de compromiso de la piel del tumor (T), compromiso de los ganglios linfáticos (N) y si el tumor ha hecho metástasis (M) para afectar sitios distintos de la piel y los ganglios linfáticos (**Tabla 6**).^{1,41} Dependiendo de la presentación del paciente, se puede realizar una estadificación integral del linfoma con análisis de sangre, imágenes radiográficas y biopsia de médula ósea.

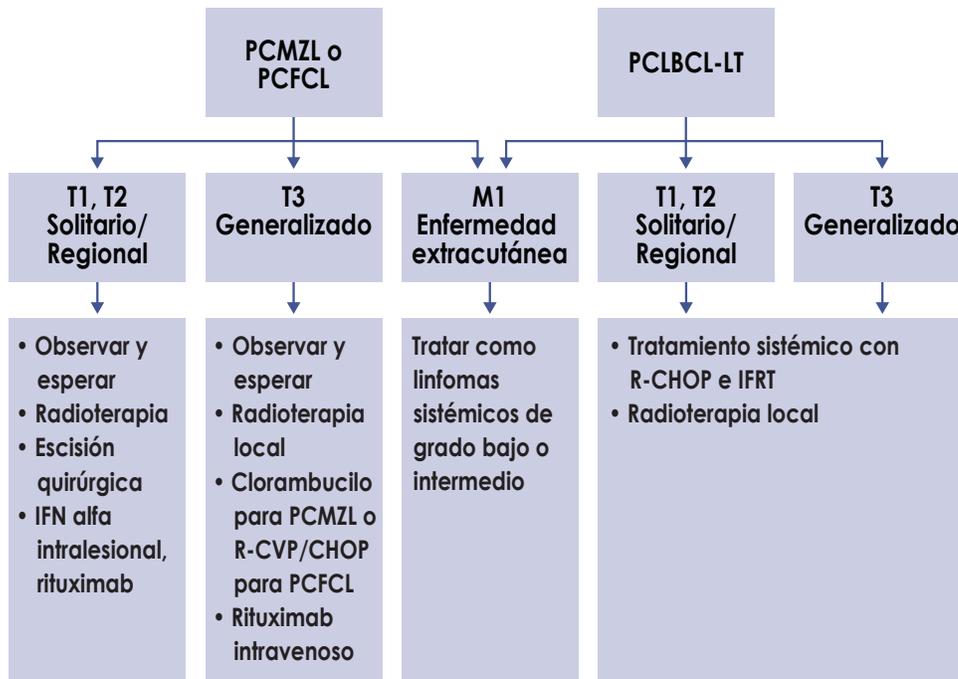
Tabla 6. Sistema TNM para CBCLs⁴¹

Tumor (T)
T1: Sitios únicos de implicación de la piel
T2: Compromiso regional de la piel, lesiones múltiples limitadas a 1 región del cuerpo o 2 regiones corporales adyacentes
T3: Compromiso cutáneo generalizado de 2 regiones corporales no contiguas o ≥ 3 regiones del cuerpo
Compromiso de ganglios linfáticos (N)
N0: Sin compromiso de ganglios linfáticos
N1: Compromiso de 1 ganglio linfático en el área de implicación de la piel
N2: Compromiso de ≥ 2 regiones de ganglios linfáticos o cualquier ganglio linfático que no esté en el área de implicación de la piel
N3: Compromiso de los ganglios linfáticos centrales
Metástasis (M)
M0: Sin evidencia de enfermedad extracutánea no ganglionar
M1: Enfermedad extracutánea no ganglionar presente

Opciones de Tratamiento

El tratamiento para CBCL se basa en la histología (cómo se ven las células bajo el microscopio), dónde están ubicadas las lesiones en el cuerpo y el tamaño y la cantidad de lesiones.⁴⁰ Dependiendo de estos factores, los tipos de terapias pueden variar desde un enfoque de “observar y esperar” hasta la escisión quirúrgica de la lesión, terapia intralesional (inyecciones en la lesión), radiación, agentes biológicos o quimioterapia. Las opciones de tratamiento para los CBCL dependen de qué enfermedad específica de crecimiento lento o rápido que se diagnostique y de la clasificación TNM de la enfermedad (**Figura 2**).

Figura 2. El tratamiento de los CBCL se basa en el tipo de linfoma y la clasificación TNM^{40,42}



IFN, interferón; IFRT, radioterapia a campos comprometidos; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; R-CVP, rituximab, ciclofosfamida, vincristina, y prednisona.

Las terapias más utilizadas para los CBCL de crecimiento lento (PCMZL, PCFCL) incluyen la escisión quirúrgica, la radioterapia o la observación. Es relativamente común (30-46%)¹⁴ que los pacientes desarrollen lesiones recurrentes en otras áreas de la piel, a menudo cerca de los sitios iniciales de afectación. Cuando se produce una recaída, se trata con las mismas opciones terapéuticas y el pronóstico sigue siendo excelente.

El linfoma cutáneo primario de células B grandes difusas, el tipo que se produce en la pierna (PCLBCL-LT), es un linfoma más agresivo que se trata con quimioterapia de múltiples agentes, como R-CHOP. A menudo, es seguido con radiación localizada hacia el sitio afectado por la enfermedad. El objetivo del tratamiento es la cura y cualquier recaída requiere una quimioterapia más agresiva.

Visite el sitio web de la Cutaneous Lymphoma Foundation para obtener más información sobre tratamientos en www.clfoundation.org/treatment-options-cutaneous-b-cell-lymphoma

Observación y Espera

Para pacientes con CBCL de crecimiento lento (PCMZL o PCFCL) que no presentan síntomas y que tienen una carga tumoral baja, es razonable observarlos sin tratamiento inmediato. Este enfoque se llama “espera observativa” o “observar y esperar”. Aunque los pacientes inicialmente no reciben tratamiento contra el linfoma, el linfoma no está siendo ignorado. Por el contrario, la salud general y la enfermedad del paciente se controlan a través de visitas regulares de seguimiento mediante una estrategia de observación activa para seguir de cerca la enfermedad. Se realizan pruebas de laboratorio e imágenes con la misma frecuencia que las evaluaciones de seguimiento para el tratamiento activo. Cuando y si el paciente comienza a desarrollar síntomas, o hay signos de que la enfermedad está progresando, se inicia el tratamiento activo.

Las ventajas de esperar y observar en lugar de un tratamiento activo para una enfermedad que no está progresando son que los pacientes no experimentan los muchos posibles efectos secundarios asociados con los tratamientos contra el cáncer, que pueden afectar

negativamente la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos también están asociados con gastos y cargas de estilo de vida para el paciente.

Este enfoque no se utiliza para PCDLBCL-LT.

Excisión Quirúrgica

Si solo hay algunas lesiones cutáneas presentes, se puede realizar una cirugía para eliminar las lesiones. La excisión quirúrgica es un tratamiento comúnmente utilizado para CBCL de crecimiento lento (PCMZL, PCFCL)^{42,43} y suele ser suficiente para controlar la enfermedad en etapas T1 y T2.⁴⁰ La eliminación quirúrgica de las lesiones puede eliminar completamente la lesión y puede prevenir que la misma lesión vuelva a aparecer. Sin embargo, hay hasta un 43% de posibilidades de que el tumor vuelva a aparecer o se desarrolle un nuevo tumor en otra parte.⁴² En pacientes con una lesión cutánea solitaria o localizada, la excisión quirúrgica sigue siendo considerada una opción simple y efectiva de tratamiento.

Radioterapia

La radioterapia tiene una alta tasa de efectividad para el CBCL de crecimiento lento (PCMZL o PCFCL), con la mayoría de los pacientes teniendo una respuesta completa (100% de eliminación de lesiones cutáneas).^{42,43} Sin embargo, alrededor de la mitad de los pacientes experimentarán una recurrencia del tumor, generalmente en otra ubicación.⁴³ Los pacientes que tienen más de una lesión tienen un mayor riesgo de recurrencia que aquellos con una sola lesión.

La radioterapia de haz externo es un tipo de radiación en el que un haz especial de radiación se dirige directamente a la lesión. Este tipo de terapia es una terapia local que solo trata una área específica del cuerpo. A los pacientes se les administra una dosis de radiación a través de una máquina especial que gira alrededor del paciente. Esta rotación permite acceder a la lesión desde diferentes ángulos, lo que proporciona un tratamiento más completo. En un estudio de 18 pacientes, casi tres cuartas partes de los pacientes respondieron a un tratamiento de dosis baja.⁴⁴ Sin embargo, algunos pacientes tuvieron que ser tratados de nuevo después de unos meses porque la lesión permaneció o se produjo de nuevo.

Terapia Intralesional

Cuando está presente el CBCL indolente, se puede inyectar una pequeña cantidad de un medicamento, generalmente corticosteroide, interferón o un medicamento antitumoral, directamente en la lesión.

En los estudios limitados que se han realizado con terapias intralesionales para el CBCL indolente, los pacientes no experimentaron reacciones adversas excepto dolor en el lugar de la inyección. Las tasas de remisión completa con este tratamiento son altas y, en algunos casos, las lesiones que no fueron inyectadas también mostraron regresión.¹⁵ Sin embargo, como con otros tratamientos, las recurrencias también fueron comunes.

Quimioterapia

La quimioterapia clásica tiende a reservarse para los linfomas cutáneos más agresivos (PCDLBCL-LT) o resistentes. El régimen más utilizado para el PCDLBCL-LT es R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Terapias Biológicas

La terapia biológica es una especie de terapia dirigida que trabaja con las funciones celulares normales del cuerpo para combatir el cáncer. Estos medicamentos reparan, estimulan o mejoran la acción de las células inmunitarias sanas del paciente. Agentes biológicos específicos atacan características específicas de las células cancerosas. Rituximab es probablemente la terapia biológica más comúnmente utilizada en el tratamiento de CBCL. Este es un medicamento muy bien tolerado que generalmente se administra por vía intravenosa o como una inyección. Esto se usaría más comúnmente como un único agente en un paciente con un CBCL de crecimiento lento (PCFCL, PCMZL) que ha recaído múltiples veces o tiene una mayor participación de la piel.

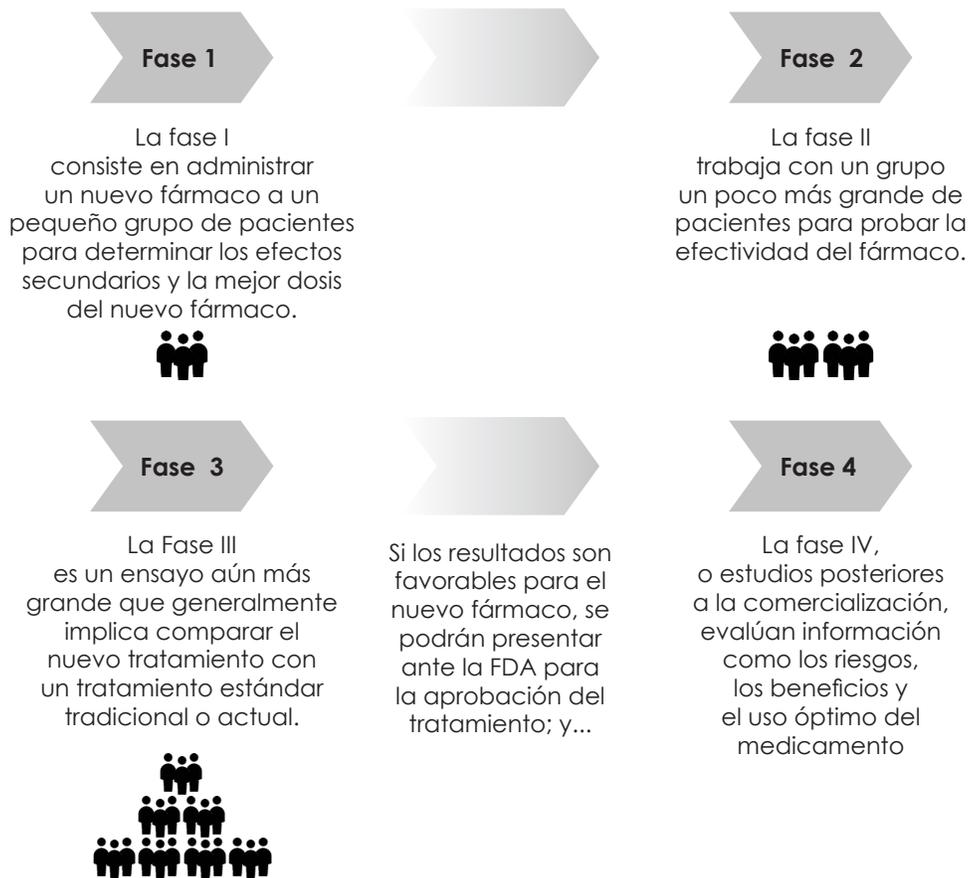
Antibióticos

Se ha considerado la posibilidad de tratar el PCMZL asociado con antibióticos. Sin embargo, la eficacia del tratamiento con antibióticos está mal documentada.^{42,43} Algunos pacientes informaron haber logrado una respuesta después de un régimen de antibióticos.

SECCIÓN 4: ENSAYOS CLÍNICOS

La investigación científica está en constante evolución y las mejores opciones de tratamiento pueden cambiar a medida que se descubren nuevos medicamentos y estrategias de combinación de medicamentos. Es importante que los pacientes consulten con su médico sobre cualquier actualización de tratamiento que pueda haber surgido recientemente. A los pacientes que se unen a los ensayos clínicos se les hace un seguimiento exhaustivo y evaluaciones de la enfermedad más frecuentes. Los pacientes tendrán la oportunidad de recibir un nuevo tratamiento y contribuir con información valiosa para mejorar el manejo del cáncer. Las píldoras de azúcar (también llamadas placebos) rara vez se usan en ensayos clínicos de cáncer y nunca se usan en lugar del tratamiento.

Fases de los Ensayos Clínicos



La investigación científica está en constante evolución y las mejores opciones de tratamiento pueden cambiar a medida que se descubren nuevos medicamentos y estrategias de combinación de medicamentos. Es importante que los pacientes consulten con su médico sobre cualquier actualización de tratamiento que pueda haber surgido recientemente. A los pacientes que se unen a los ensayos clínicos se les hace un seguimiento exhaustivo y evaluaciones de la enfermedad más frecuentes. Los pacientes tendrán la oportunidad de recibir un nuevo tratamiento y contribuir con información valiosa para mejorar el manejo del cáncer. Las píldoras de azúcar (también llamadas placebos) rara vez se usan en ensayos clínicos de cáncer y nunca se usan en lugar del tratamiento.

A medida que los científicos aprenden más sobre los cambios que ocurren en las células de los pacientes con diferentes linfomas cutáneos, se están desarrollando y probando medicamentos que potencialmente pueden atacar y detener o revertir estos cambios. Hay una serie de agentes que se están investigando para el tratamiento del linfoma cutáneo. También hay estudios que investigan nuevas combinaciones de tratamientos y nuevas formulaciones de tratamientos existentes, y hay ensayos clínicos para estudiar la eficacia de los medicamentos actualmente aprobados para tratar otros tipos de cáncer.

A medida que los investigadores aprenden más sobre cómo funcionan las células cancerosas, otras clases de agentes novedosos que se dirigen a vías específicas de señalización, transducción, proliferación y supervivencia de células tumorales, como los agentes que se dirigen a la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR), también se están desarrollando y evaluando en ensayos preclínicos y clínicos.

Los ensayos clínicos no pueden realizarse sin la participación de los pacientes. La participación en un ensayo clínico puede contribuir en gran medida a la investigación médica, ayudando tanto al paciente participante como a otras personas con la misma enfermedad. Los pacientes pueden tener acceso a terapias que no están fácilmente disponibles y desempeñar un papel más activo en su propio tratamiento.

Para obtener más detalles sobre los ensayos clínicos activos en linfoma cutáneo, visite la página de ensayos clínicos en la sección de investigación y publicaciones en el sitio web de la Cutaneous Lymphoma Foundation en www.clfoundation.org/directory.

REFERENCIAS

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-3785.
2. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713-1722.
3. Lansigan F, Foss FM. Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs*. 2010;70(3):273-286.
4. Bloom T, Kuzel TM, Querfeld C, Guitart J, Rosen ST. Cutaneous T-cell lymphomas: a review of new discoveries and treatments. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13(1):102-121.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: NHL (Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome). 2013. http://cutaneouslymphoma.stanford.edu/docs/nhl_1.2014_MFSS.pdf.
6. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, Smith TL, Ha CS, Kurzrock R. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):35-49.
7. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol*. 2012;167(3):678-687.
8. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998;134(8):949-954.
9. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):283-287.
10. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):299-302.
11. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multi-center trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):25-32.
12. Apisarnthanarax N, Wood GS, Stevens SR, et al. Phase I clinical trial of O6-benzylguanine and topical carmustine in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides type. *Arch Dermatol*. 2012;148(5):613-620.
13. Grange F, Joly P, Barbe C, Bagot M, Dalle S, Ingen-Housz-Oro S, Maubec E, D'Incan M, Ram-Wolff C, Dalac S, Templier I, Esteve E, Quereux G, Machel L, Leduc M, Dereure O, Laroche L, Saiag P, Vergier B, Beylot-Barry M. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*. 2014 May;150(5):535-41. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.7452. PMID: 24647650.
14. Vitiello P, Sica A, Ronchi A, Caccavale S, Franco R, Argenziano G. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. *Front Oncol*. 2020;10:651. Published 2020 May 27. doi:10.3389/fonc.2020.00651
15. 4560.pdf (medical journals.se)
16. Bushue N, Wan YJ. Retinoid pathway and cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(13):1285-1298.
17. Vakeva L, Ranki A, Hahtola S. Ten-year experience of bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma in Finland. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(3):258-263.
18. Schadt CR. Topical and oral bexarotene. *Dermatol Ther*. 2013;26(5):400-403.
19. Zandi S, Kalia S, Lui H. UVA1 phototherapy: a concise and practical review. *Skin Therapy Lett*. 2012;17(1):1-4.
20. Ponte P, Serrao V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(6):716-721.
21. Pothiawala SZ, Baldwin BT, Cherpelis BS, Lien MH, Fenske NA. The role of phototherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(7):764-772.
22. Husken AC, Tsianakas A, Hensen P, et al. Comparison of pegylated interferon alpha-2b plus psoralen PUVA versus standard interferon alpha-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(1):71-78.
23. Booken N, Weiss C, Utikal J, Felcht M, Goerdts S, Klemke CD. Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon-alpha, PUVA and topical corticosteroids in the management of Sezary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(6):428-438.
24. El-Mofty M, El-Darouty M, Salonas M, et al. Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a right-left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(6):281-286.

25. Morris SL. Skin lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(5):371-385.
26. Piccinno R, Caccialanza M, Cuka E, Recalcati S. Localized conventional radiotherapy in the treatment of mycosis fungoides: our experience in 100 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;[Epub ahead of print].
27. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(3):364-370.
28. Klein RS, Dunlop JD, Samimi SS, et al. Improvement in peripheral blood disease burden in patients with Sezary syndrome and leukemic mycosis fungoides after total skin electron beam therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):972-977.
29. Maingon P, Truc G, Dalac S, et al. Radiotherapy of advanced mycosis fungoides: indications and results of total skin electron beam and photon beam irradiation. *Radiother Oncol*. 2000;54(1):73-78.
30. Micaily B, Campbell O, Moser C, Vonderheid EC, Brady LW. Total skin electron beam and total nodal irradiation of cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(4):809-813.
31. Micaily B, Moser C, Vonderheid EC, et al. The radiation therapy of early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;18(6):1333-1339.
32. Lloyd S, Chen Z, Foss FM, Girardi M, Wilson LD. Acute toxicity and risk of infection during total skin electron beam therapy for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):537-543.
33. Hallahan DE, Griem ML, Griem SF, et al. Combined modality therapy for tumor stage mycosis fungoides: results of a 10-year follow-up. *J Clin Oncol*. 1988;6(7):1177-1183.
34. Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):54-60.
35. Winkler CF, Sausville EA, Ihde DC, et al. Combined modality treatment of cutaneous T cell lymphoma: results of a 6-year follow-up. *J Clin Oncol*. 1986;4(7):1094-1100.
36. DeSimone JA, Guenova E, Carter JB, et al. Low-dose high-dose-rate brachytherapy in the treatment of facial lesions of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):61-65.
37. Dummer R, Eichmuller S, Gellrich S, et al. Phase II clinical trial of intratumoral application of TG1042 (adenovirus-interferon-gamma) in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas and multilesional cutaneous B-cell lymphomas. *Mol Ther*. 2010;18(6):1244-1247.
38. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH, Jr., Saks SR, Bunn PA, Jr. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(3):208-212.
39. de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*. 2014;99(3):527-534.
40. Sokol L, Naghashpour M, Glass LF. Primary cutaneous B-cell lymphomas: recent advances in diagnosis and management. *Cancer Control*. 2012;19(3):236-244.
41. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(2):479-484.
42. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112(5):1600-1609.
43. Valencak J, Raderer M. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas: an overview. *Eur J Clin Med Oncol*. 2009;1(1):1-8.
44. Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, Senff NJ, Willemze R, Noordijk EM. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(1):154-158.
45. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. 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;137:581-593 (PubMed abstract)
46. Olsen EA, et al. Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2598-607 (Full text article)