

GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL  
**ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO**  
DEL PACIENTE CON  
**LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO**



# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

Esta guía de práctica clínica ha sido elaborada y cuenta con el aval científico de GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea), AEDV (Academia Española de Dermatología y Venereología), SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica) y SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica):

**SEOR**  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA



**ScAP-IAP**  
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]  
*[International Academy of Pathology]*

Secretaría Científica de GELTAMO  
c/ Aravaca N° 12 1ºB  
28040 Madrid  
sc@geltamo.com  
Tel. (34) 91 319 57 80 - Fax (34) 91 391 33 83

© de la información: los autores  
© de la edición: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Diseño, Composición y Maquetación:  
Trelody Medical Marketing S.L. (2021)

Impreso en España / Printed in Spain  
ISBN: 978-84-09-29322-3  
Depósito Legal: M-9264-2021

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

## COORDINACIÓN:

- **DR. RICARDO FERNÁNDEZ DE MISA CABRERA.** *Servicio de Dermatología.*  
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.
- **DRA. SILVANA NOVELLI CANALES.** *Servicio de Hematología. GELTAMO.*  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

## AUTORES:

- **DRA. LETICIA CALZADO VILLARREAL.** *Servicio de Dermatología.*  
Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz (Madrid).
- **DR. RICARDO FERNÁNDEZ DE MISA CABRERA.** *Servicio de Dermatología.*  
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.
- **DRA. ADRIANA GARCÍA HERRERA.** *Servicio de Anatomía Patológica.*  
Hospital Clínic, Barcelona.
- **DRA. INGRID LÓPEZ LERMA.** *Servicio de Dermatología.*  
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
- **DRA. ANA MARÍN NIEBLA.** *GELTAMO. Unitat de Limfomes Servei d'Hematologia.*  
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
- **DRA. ALICIA MARÍN PALOMO.** *Servicio de Oncología Radioterápica.*  
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.
- **DRA. CRISTINA MUNIESA MONTSERRAT.** *Servicio de Dermatología.*  
Hospital de Viladecans y Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona.
- **DRA. SILVANA NOVELLI CANALES.** *Servicio de Hematología. GELTAMO.*  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.
- **DRA. SOCORRO MARÍA RODRÍGUEZ PINILLA.** *Servicio de Anatomía Patológica.*  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
- **DRA. ALMUDENA ZAPATERO.** *Servicio de Oncología Radioterápica.*  
Instituto Investigación Sanitaria IIS-IP. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	7
PRÓLOGO .....	9
<b>LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B .....</b>	<b>10</b>
■ <i>Definición, clínica, diagnóstico histopatológico y pronóstico .....</i>	<i>11</i>
<u>Linfoma cutáneo primario de células B centrofoliculares .....</u>	<u>11</u>
- Puntos clave .....	11
<u>Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal .....</u>	<u>14</u>
- Puntos clave .....	14
<u>Linfoma cutáneo primario difuso de célula grande, tipo pierna .....</u>	<u>17</u>
- Puntos clave .....	17
<u>Úlcera mucocutánea VEB positiva .....</u>	<u>19</u>
- Puntos clave .....	19
<u>Linfoma B de célula grande intravascular .....</u>	<u>20</u>
- Puntos clave .....	20
■ <i>Pruebas complementarias en los linfomas cutáneos primarios de células B .....</i>	<i>22</i>
■ <i>Estadificación en los linfomas cutáneos primarios de células B .....</i>	<i>23</i>
■ <i>Tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B .....</i>	<i>24</i>
<u>Linfomas indolentes .....</u>	<u>24</u>
- Linfoma cutáneo primario de células B centrofoliculares y linfoma cutáneo primario de célula B de la zona marginal .....	24
- Puntos clave .....	24
- Úlcera mucocutánea VEB positiva .....	27
<u>Linfomas agresivos .....</u>	<u>27</u>
- Linfoma cutáneo primario difuso de célula grande, tipo pierna .....	27
- Linfoma B de célula grande intravascular .....	28

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

■ Seguimiento de los linfomas cutáneos primarios de células B .....	29
- Puntos clave .....	29
<b>LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T .....</b>	<b>31</b>
■ Estadificación de los linfomas cutáneos primarios de células T .....	32
■ Micosis fungoide.....	35
- Puntos clave .....	37
■ Síndrome de Sézary.....	40
- Puntos clave .....	40
■ Tratamiento de la micosis fungoide y del síndrome de Sézary.....	43
- Puntos clave .....	43
<u>Tratamiento dirigido a la piel.....</u>	45
<u>Tratamiento sistémico.....</u>	49
- Agentes inmunomoduladores.....	49
- Anticuerpos monoclonales .....	50
- Quimioterapia .....	52
- Inhibidores de la histona deacetilasa.....	53
- Combinaciones entre tratamiento dirigido a la piel y tratamiento sistémico .....	54
- Fármacos en estudio .....	54
- Trasplante de precursores hematopoyéticos.....	58
- Puntos clave .....	58
- Mantenimiento en los pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary.....	62
■ Leucemia/linfoma de células T del adulto .....	62
■ Síndromes linfoproliferativos de células T CD30+ cutáneos primarios. Papulosis linfomatoide y linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo .....	63
■ Otros linfomas T.....	70
<u>Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis.....</u>	70

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

<u>Linfoma cutáneo primario de células T gamma-delta</u> .....	73
<u>Linfoma cutáneo primario de células T epidermotropo agresivo CD8+</u> .....	74
<u>Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas-medianas CD4+</u> .....	75
<u>Linfoma cutáneo primario acral de células T CD8+</u> .....	78
<u>Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal</u> .....	78
<u>Enfermedad crónica activa por virus de Epstein Barr de la infancia</u> .....	80
<u>Linfoma cutáneo primario de células T periférico, NOS</u> .....	80
<u>Evaluación de la respuesta y seguimiento de los pacientes con linfoma cutáneo primario de células T</u> .....	81
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>82</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>8-MOP:</b>	8-metoxipsoraleno	<b>HTLV:</b>	virus linfotrópico de células T humanas
<b>AcMo:</b>	anticuerpo monoclonal	<b>IC:</b>	incidencia acumulada
<b>Alo-TPH:</b>	trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos	<b>ICTE:</b>	irradiación cutánea total con electrones
<b>AZT:</b>	zidovudina	<b>IFN:</b>	interferón
<b>BET:</b>	bromodominio extra terminal	<b>IHQ:</b>	inmunohistoquímica
<b>BV:</b>	brentuximab vedotina	<b>ILD:</b>	infusión de linfocitos del donante
<b>CHOP:</b>	ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina - prednisona	<b>ILROG:</b>	<i>International Lymphoma Radiation Oncology Group</i>
<b>CHOEP:</b>	ciclofosfamida - doxorubicina - vincristina - etopósido - prednisona	<b>ISCL:</b>	<i>International Society for Cutaneous Lymphoma</i>
<b>CLIPi:</b>	<i>Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index</i>	<b>LACG:</b>	linfoma anaplásico de célula grande
<b>CMV:</b>	citomegalovirus	<b>LACG-CP:</b>	linfoma anaplásico de célula grande cutáneo primario.
<b>DDR:</b>	duración de la respuesta	<b>LBCG-IV:</b>	linfoma B de célula grande intravascular
<b>EBMT:</b>	<i>European Bone Marrow Transplantation Group</i>	<b>LCP:</b>	linfoma cutáneo primario
<b>EICH:</b>	enfermedad de injerto contra huésped	<b>LCPCB:</b>	linfoma cutáneo primario de células B
<b>EICL:</b>	efecto injerto contra linfoma	<b>LCPCBCF:</b>	linfoma cutáneo primario de células B centrolímbicas
<b>EORTC:</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>	<b>LCPCBZM:</b>	linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal
<b>FQEC:</b>	fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis	<b>LCPCT:</b>	linfoma cutáneo primario de célula T
<b>Haplo-TPH:</b>	trasplante de precursores hematopoyéticos haploideénticos	<b>LCPDCG-TP:</b>	linfoma cutáneo primario difuso de célula grande tipo pierna
<b>HCT-CI:</b>	índice de comorbilidad del trasplante hematopoyético	<b>LCTSP:</b>	linfoma de células T subcutáneo tipo panículo
<b>HDAC:</b>	histona deacetilasa	<b>LDCGB:</b>	linfoma difuso de células grandes B

## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

<b>LDH:</b>	lactato deshidrogenasa	<b>RP:</b>	remisión parcial
<b>LLTA:</b>	leucemia/linfoma de células T del adulto	<b>RSL:</b>	células tipo Reed-Sternberg
<b>LNH:</b>	linfoma no Hodgkin	<b>RT:</b>	radioterapia
<b>MAC:</b>	acondicionamiento mieloablativo	<b>RXR:</b>	receptor de retinoico X
<b>mDDR:</b>	mediana de duración de la respuesta	<b>SE:</b>	supervivencia específica
<b>MF:</b>	micosis fungoide	<b>SG:</b>	supervivencia global
<b>MRT:</b>	mortalidad relacionada con el trasplante	<b>SHF:</b>	síndrome hemofagocítico
<b>MTX:</b>	metotrexato	<b>SLE:</b>	supervivencia libre de enfermedad
<b>NP:</b>	neuropatía	<b>SLP:</b>	supervivencia libre de progresión
<b>PET:</b>	tomografía por emisión de positrones	<b>SLR:</b>	supervivencia libre de recaída
<b>P-gp:</b>	glicoproteína P	<b>SMILE:</b>	dexametasona – metotrexato – ifosfamida – L-asparaginasa – etopósido
<b>PL:</b>	papulosis linfomatoide	<b>SNC:</b>	sistema nervioso central
<b>PT-Cy:</b>	ciclofosfamida post trasplante	<b>SP:</b>	sangre periférica
<b>PUVA:</b>	baño de psoralenos (P) e irradiación con ultravioleta A (UVA)	<b>SS:</b>	síndrome de Sézary
<b>RAR:</b>	receptor de ácido retinoico	<b>TAC:</b>	tomografía axial computarizada
<b>RC:</b>	remisión completa	<b>TAPH:</b>	trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
<b>R-CHOP:</b>	rituximab – ciclofosfamida – doxorubicina – vincristina – prednisona	<b>TAR:</b>	tratamiento antirretroviral
<b>R-CVP:</b>	rituximab – ciclofosfamida – vincristina – prednisona	<b>TDP:</b>	tratamiento dirigido a piel
<b>RELC:</b>	Registro Español de Linfoma Cutáneo	<b>TPH:</b>	trasplante de precursores hematopoyéticos
<b>RG:</b>	respuesta global	<b>TRG:</b>	tasa de respuesta global
<b>RIC:</b>	acondicionamiento de intensidad reducida	<b>VEB:</b>	virus de Epstein-Barr
<b>R-IL:</b>	rituximab intralesional	<b>VHB:</b>	virus de la hepatitis B
<b>RMN:</b>	resonancia magnética nuclear	<b>VHC:</b>	virus de la hepatitis C
		<b>VHH-8:</b>	virus herpes humano 8
		<b>VIH:</b>	virus de la inmunodeficiencia humana



## PRÓLOGO

Los linfomas cutáneos primarios (LCP), cuya incidencia anual se estima en 1/100.000 habitantes, constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con características clínico-patológicas, fenotípicas, genéticas y pronósticas diferenciadas. No obstante, comparten una característica común e imprescindible para el diagnóstico: la ausencia de enfermedad ganglionar o visceral en el momento del diagnóstico<sup>1</sup>. Únicamente la micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS) se consideran siempre primarios, pese a la posibilidad de que se detecte enfermedad extracutánea al diagnóstico. La **Tabla 1** enumera los diferentes LCP incluidos en la reciente clasificación consenso OMS-EORTC de 2018<sup>2</sup>. De forma global, los linfomas cutáneos primarios de células B (LCPCB) representan el 20-25% del total de los LCP<sup>3</sup>, el grupo compuesto por micosis fungoide, síndrome de Sézary y trastornos linfoproliferativos CD30 positivos supone aproximadamente entre el 66%-73%<sup>4</sup>. El porcentaje restante incluye un grupo amplio que, por lo general, se caracterizan por un comportamiento agresivo.

El punto inicial y primordial en el manejo de un paciente con LCP estriba en alcanzar el diagnóstico correcto. Para ello es imprescindible el estudio de una biopsia de piel adecuada por parte del patólogo, pero también lo es la colaboración estrecha entre ellos y los clínicos. Hasta tal punto es esto cierto, que hay entidades que no pueden diferenciarse entre sí en ausencia de datos clínicos<sup>4</sup>.

Esta guía pretende no sólo ahondar en los conocimientos propios de cada una de las especialidades participantes, sino también ofrecer una visión global del papel que todas ellas juegan en la enfermedad.

## LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

Se estima que la incidencia de los LCPCB es de 3-4 casos por millón de habitantes/año<sup>3,5</sup>. Son más frecuentes en hombres (relación 1,5:1) y afectan principalmente a pacientes en la quinta o sexta década de la vida<sup>1,6</sup>. Los LCPCB poseen notables diferencias con respecto a sus equivalentes ganglionares. Los LCPCB más frecuentes son el linfoma cutáneo primario de células B centrofoliculares (LCPCBCF) y el linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (LCPCBZM). El LCPCBZM se incluye en la clasificación de la OMS 2016 dentro del grupo de los linfomas de la zona marginal extranodales del tejido linfoide asociado a mucosas<sup>7</sup>. Respecto al total de LCP, la incidencia de los LCPCBCF es del 7-18% y de los LCPCBZM del 4-14%<sup>1</sup>. En la mayor parte de las series publicadas, la incidencia de los LCPCBCF es superior a la de los LCPCBZM. Los LCPCBCF suponen el 50-60%, mientras que los LCPCBZM el 30% de todos los LCPCB<sup>6</sup>. Sin embargo, en la serie del Registro Español de Linfoma Cutáneo (RELC), los LCPCBZM constituyen el 50% y los LCPCBCF el 45,6%<sup>8</sup>. Ambas formas se consideran linfomas de comportamiento clínico indolente. Por dicho motivo, el protocolo de estudio, estadificación, tratamiento y seguimiento, se abordarán de manera conjunta. Por otro lado, el linfoma cutáneo primario difuso de células grandes tipo pierna (LCPDCG-TP) es un subtipo de LCPCB con un curso clínico más agresivo. Es poco frecuente, constituye el 4% de los LCP y representa menos del 20% de los LCPCB<sup>1</sup>. Otros linfomas B, como el linfoma B de célula grande intravascular (LBCG-IV) y la úlcera mucocutánea VEB (virus de Epstein-Barr) positiva, son raros y suponen menos del 1% de los LCP<sup>1</sup>.

**Tabla 1. Clasificación OMS-EORTC 2018. Linfomas cutáneos primarios**

Diagnóstico	Frecuencia (%)
<b>Linfomas cutáneos primarios de células B</b>	
Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal	9
Linfoma cutáneo primario de células B centrofoliculares	12
Linfoma cutáneo primario difuso de célula grande, tipo pierna	4
Úlcera mucocutánea VEB positiva (entidad provisional)	<1
Linfoma B de célula grande intravascular	<1
<b>Linfomas cutáneos primarios de células T</b>	
Micosis fungoide	39
Variantes de la micosis fungoide	
Micosis fungoide foliculotropa	5
Cutis laxa granulomatosa	<1

## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

Reticulosis pagetoide	<1
Síndrome de Sézary	2
Leucemia/linfoma de células T del adulto	<1
Proliferaciones linfoides cutáneas primarias CD30+	
Linfoma anaplásico de células grandes CD30+	8
Papulosis linfomatoide	12
Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis	1
Linfoma NK/T extranodal tipo nasal	1
Infección crónica activa por virus de Epstein-Barr	<1
Linfomas cutáneos primarios periféricos T infrecuentes	
Linfoma T gamma/delta	<1
Linfoma cutáneo primario epidermotropo agresivo CD8+ (entidad provisional)	<1
Trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de célula pequeña/mediana CD4+ (entidad provisional)	6
Linfoma cutáneo primario acral CD8+ (entidad provisional)	<1
Linfoma cutáneo primario periférico T (sin especificar)	2

### ■ DEFINICIÓN, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y PRONÓSTICO

#### **LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS B CENTROFOLICULARES**

##### **PUNTOS CLAVE**

- Son más frecuentes en varones en la quinta o sexta década de la vida.
- Clínicamente suelen presentarse en forma de nódulos o tumores únicos o con distribución regional.
- Aunque pueden aparecer en cualquier localización, los LCPCBCF tienen predilección por el área de cabeza y cuello.
- Son linfomas con pronóstico favorable (supervivencias superiores al 95% a los 5 años).
- La afectación extracutánea es infrecuente (alrededor del 10%).
- Las recidivas cutáneas en el área inicial o a distancia son frecuentes (30-50%).

**DEFINICIÓN.** Los LCPCBCF son procesos linfoproliferativos cutáneos de células B compuestos por células del centro folicular (centrocitos y centroblastos) que presentan un patrón de crecimiento nodular y/o difuso<sup>2,9,10</sup>.

**CLÍNICA.** Este tipo de linfoma suele manifestarse en forma de nódulos, tumores o placas infiltradas. En la mayoría de casos las lesiones son únicas (T1) o dispuestas en grupo (T2), afectando principalmente el tronco y, de manera característica, las regiones de cabeza y cuello. La distribución multifocal (T3) es menos frecuente<sup>1,2</sup>. Se han descrito numerosas formas de presentación clínica atípica, incluyendo el antes denominado reticulohistiocitoma del dorso o linfoma de Crosti, caracterizado por lesiones anulares en la región superior de la espalda<sup>11</sup>, formas rosaceiformes<sup>12</sup>, agminatas<sup>13</sup>, telangiectásicas, subcutáneas, anetodérmicas y alopécicas<sup>14</sup>, entre otras (**Figura 1**).



**Figura 1.** LCPCBCF. Nódulos eritematosos agrupados en el cuero cabelludo.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** El LCPCBCF está constituido por una mezcla de centrocitos (células de núcleo irregular-hendido con nucléolo no prominente) y centroblastos (células grandes de núcleo redondeado, cromatina abierta y con 1 a 3 nucleolos visibles en periferia) y, más frecuentemente, centrocitos grandes<sup>15</sup> (**Figura 2**). La neoplasia afecta predominantemente la dermis, dejando una zona subepidérmica respetada conocida como “zona de Grenz”. Esta neoplasia puede tener una distribución nodular, nodular y difusa, o difusa<sup>16</sup>. En la variante nodular de LCPCBCF, a diferencia de lo que se observa en la hiperplasia folicular reactiva/pseudolinfoma, hay folículos con una zona del manto atenuada, ausencia de macrófagos de cuerpo tingible y un índice proliferativo bajo con pérdida de la “zonación” en zona clara y zona oscura<sup>17</sup>. En la variante difusa hay pérdida de la trama de células dendríticas foliculares (CD21, CD23 o CD35+) y el diagnóstico diferencial con el LCPDCG-TP plantea un reto importante dada las marcadas diferencias de pronóstico entre estos dos grupos de neoplasias. El LCPCBCF expresa marcadores de línea B, CD20 y PAX5 positivos con coexpresión de marcadores del centro germinal: BCL6, LM02 o HGAL; sin embargo,

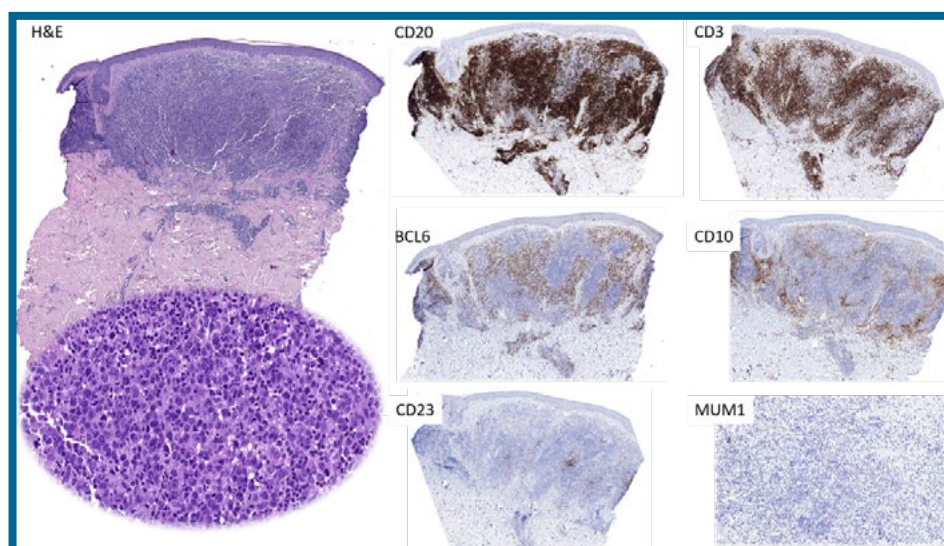
CD10 suele ser negativo en el 44-85% de los casos<sup>16,18</sup>. La positividad inmunohistoquímica para BCL2 se ha descrito en una proporción variable de casos<sup>19-21</sup> y, en este contexto, se debe establecer el diagnóstico diferencial con una afectación cutánea secundaria por linfoma folicular sistémico, especialmente aquellas biopsias con positividad intensa para BCL2 y coexpresión de CD10 o expresión de BCL2 en más del 50% de las células tumorales<sup>21-23</sup>. Es importante recalcar que la mayoría de casos de LCPCBCF BCL2+ no se relacionan con la traslocación (14;18)<sup>24</sup>. MUM1, FOXP1 e IgM suelen ser negativos, y su positividad debe hacer excluir un LCPDCG-TP<sup>25-27</sup>. La **Tabla 2** enumera los marcadores recomendados para el estudio de los LCPCB. Hay dos variantes histológicas reportadas en la literatura, a tener en cuenta: el LCPCBCF fusocelular<sup>28,29</sup> y el LCPCBCF con expresión difusa de CD30<sup>30</sup>. Ninguna de las dos variables tiene implicaciones pronósticas. La deleición de 1p36 se ha descrito hasta en un 20% de los LCPCBCF<sup>19,31</sup>.

**Tabla 2. Aproximación a los infiltrados B atípicos en piel**

**Infiltrado linfoide B atípico CD20+/CD79a+/PAX5+**

Polimorfo	Monótono célula no grande	Célula grande
Hiperplasia linfoide atípica	Leucemia linfática crónica	LCPCBCF variante difusa
LCPCBZM	Linfoma del manto	LCPDCG-TP
LCPCBCF	Plasmacitoma extracutáneo	LBCG-IV
Úlcera mucocutánea VEB+		Granulomatosis linfomatoide

Panel básico: CD20, CD79a, CD3, CD5, BCL6, CD10, BCL2, MUM-1, CD23. Marcadores adicionales: IgM, FOXP-1; diferenciación plasmocelular: cadenas ligeras kappa y lambda; presencia de células Reed-Sternberg "like" o necrosis: EBER y CD30.



**Figura 2.** LCPCBCF. Infiltrado difuso de células centrofoliculares.

**PRONÓSTICO.** Los LCPCBCF presentan un comportamiento indolente y un pronóstico excelente, con una supervivencia media a los 5 años superior al 95%<sup>1,16,32,33</sup>. Sin embargo, los pacientes suelen presentar recidivas cutáneas localizadas en las áreas iniciales o a distancia. Las series de casos más largas en la literatura describen una incidencia de recidivas cutáneas del 30-50% en los LCPCBCF<sup>16,33,34</sup>. En general la afectación sistémica es infrecuente. El 10% de los pacientes pueden presentar afectación extracutánea durante el seguimiento<sup>16,33,35</sup>. Respecto a los factores pronósticos, diversos estudios sugieren que aquellos tumores con un patrón de crecimiento difuso, con predominio de células grandes y localizados en las piernas, pueden tener un pronóstico más desfavorable<sup>3,16,33</sup>. Parece ser que la expresión de BCL2, CD10 o MUM1 no se asocia a peor pronóstico<sup>16,36</sup>. Aunque poco frecuente, se han descrito casos con transformación a célula grande (>30% de células en el infiltrado), lo cual se ha asociado a un comportamiento más agresivo<sup>37</sup>. Otros factores descritos asociados a mal pronóstico son: la edad >55-60 años y el sexo femenino. En cuanto a la lactato deshidrogenasa (LDH) no existe consenso en cuanto a su valor predictivo entre los diversos estudios publicados hasta el momento<sup>16,38</sup>.

## **LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS B DE LA ZONA MARGINAL**

### **PUNTOS CLAVE**

- Son más frecuentes en varones en la quinta o sexta década de la vida.
- Clínicamente suelen presentarse en forma de nódulos o tumores únicos o con distribución regional. Es frecuente observar zonas de eritema rodeando a las lesiones con configuración anular.
- Aunque pueden aparecer en cualquier localización, los LCPCBZM tienen predilección por la región superior del tronco y las extremidades superiores.
- Son linfomas con pronóstico favorable (supervivencia del 95-98% a los 5 años).
- La afectación extracutánea es infrecuente (alrededor del 6-8,5%).
- Las recidivas cutáneas en el área inicial o a distancia son frecuentes (40-60%).
- Las recidivas cutáneas son más frecuentes durante los primeros 4 años tras el diagnóstico y no confieren peor pronóstico.
- Los pacientes con lesiones únicas o regionales muestran una supervivencia libre en enfermedad (SLE) mayor que aquellos con lesiones multifocales.

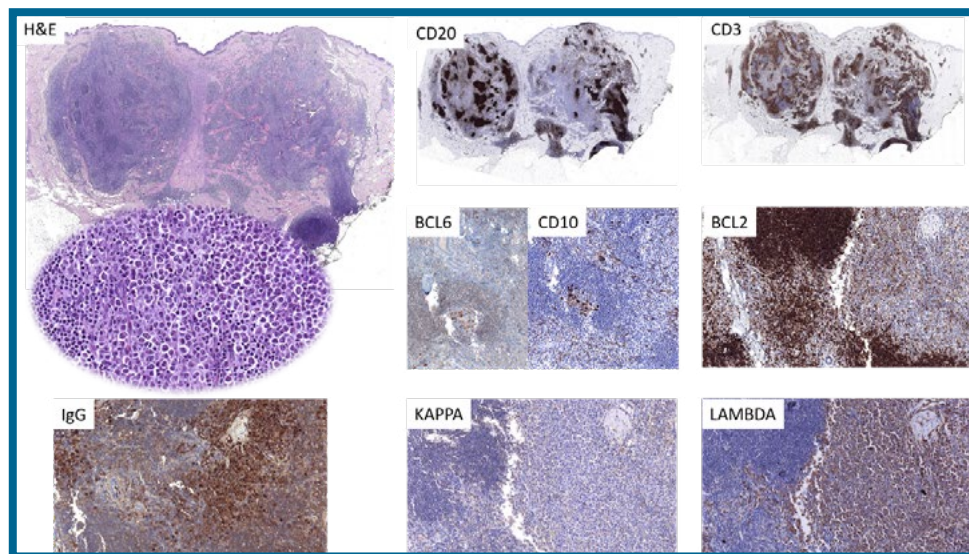
**DEFINICIÓN.** Los LCPCBZM son procesos linfoproliferativos cutáneos de células B constituidos por linfocitos de pequeño y mediano tamaño, incluyendo centrocitos, células B monocitoides, células linfoplasmocitoides y células plasmáticas maduras<sup>2,9,10</sup>.

**CLÍNICA.** Los pacientes suelen presentar pápulas, nódulos o tumores con frecuencia únicos (T1) o múltiples, limitados a una determinada área anatómica o dos áreas contiguas (T2). Con menor frecuencia las lesiones pueden ser diseminadas (T3). En ocasiones pueden observarse la presencia de placas infiltradas o lesiones arciformes (anulares) con nódulos en su periferia. Es también frecuente observar zonas de eritema y áreas inflamatorias rodeando a las lesiones con configuración anular<sup>12</sup>. Las lesiones suelen localizarse en el tronco (especialmente en su tercio superior) o en las extremidades (con predilección por las extremidades superiores) (*Figura 3*).



*Figura 3.* LCPCBZM. Nódulos eritematosos únicos en el brazo.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** Morfológicamente se caracterizan por infiltrados de distribución nodular o difusa que afectan la dermis, dejando una zona de Grenz, y que con frecuencia se extienden hacia el panículo adiposo (*Figura 4*). Los infiltrados están constituidos por células "centrocitos-like" (células pequeñas de núcleos elongados y plegados), células monocitoides (con citoplasma claro visible), células con diferenciación linfoplasmocítica, células plasmáticas e inmunoblastos (*Figura 4*). Las células linfoplasmocíticas y plasmáticas suelen situarse en la periferia de los infiltrados, mientras que las áreas centrales de los mismos suelen tener numerosas células T y B reactivas asociadas a centros germinales (definidos por la presencia de una trama de células dendríticas foliculares CD21, CD23 o CD35 positivos), algunos de los cuales pueden aparecer colonizados por las células neoplásicas<sup>39,40</sup>. Por inmunohistoquímica (IHQ) los LCPCBZM expresan CD20, CD79a y BCL2, y son negativos para CD10, BCL6, CD23, CD5 y ciclina D1. Cuando hay diferenciación plasmocelular evidente, además se aprecia expresión monotípica de cadenas ligeras ( $\kappa$  o  $\lambda$ ), así como de cadenas pesadas (IgG, IgA, IgE o IgM) (*Figura 4*). El subtipo IgG4 es el más prevalente en los linfomas primarios cutáneos<sup>41</sup>, mientras que los casos IgM positivos tienen una mayor probabilidad de corresponder a afectación cutánea secundaria de un linfoma de la zona marginal extraganglionar no cutáneo<sup>42,43</sup>. Los casos de LCPCBZM cutáneos IgM positivos no suelen presentar mutación en *MYD88* y esto, sumado a la presencia de centros germinales, ayuda en el diagnóstico diferencial con la afectación cutánea por la macroglobulinemia de Waldenström<sup>42,44,45</sup>.



**Figura 4.** LCPCBZM. Infiltrado nodular con marcada diferenciación plasmocelular.

Un punto importante es la presencia de numerosos linfocitos T acompañantes, que incluso pueden llegar a oscurecer la verdadera población neoplásica en algunos casos de LCPCBZM. Esta población T acompañante suele tener una proporción CD4/CD8 elevada, con coexpresión frecuente de PD1 y en menor proporción de CD30<sup>39,46,47</sup>. En este contexto se debe plantear diagnóstico diferencial con el síndrome linfoproliferativo de células T pequeñas y medianas CD4+, y se hace imprescindible la determinación de la expresión monotípica de cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas. Adicionalmente, es recomendable la realización de estudios de reordenamiento de los genes *IGH* y *TCR GAMMA* para terminar de clasificar correctamente estas proliferaciones<sup>39</sup>. En este mismo contexto, el diagnóstico diferencial con las hiperplasias linfoides cutáneas/pseudolinfomas también se plantea y se considera que la evidencia de clonalidad, bien sea por IHQ o por molecular, apoya el diagnóstico de LCPCBZM<sup>40</sup>. Un 25% de los casos de LCPCBZM presentan la traslocación t(14;18) (q32;q21) que compromete *IGH* y *MALT1*<sup>48</sup>, mientras que las traslocaciones que involucran *API2* (t(11;18)(q21;q21)) y *BCL10* (t(1;14)(p22;q32)), frecuentes en otros LCPCBZM extraganglionares, están ausentes en los LCPCBZM<sup>49,50</sup>.

**PRONÓSTICO.** Los LCPCBZM presentan un comportamiento indolente y un pronóstico excelente, con una supervivencia media a los 5 años superior al 95–98%<sup>1,16,32,33</sup>. Sin embargo, las recidivas cutáneas localizadas en las áreas iniciales o a distancia son frecuentes (alrededor del 40–60%)<sup>16,33,35</sup>. La mayoría de pacientes que recaen lo hacen en los primeros 2–4 años de seguimiento, pero se han descrito recidivas tras 10 años o más del diagnóstico inicial<sup>33</sup>. Las recaídas no confieren un pronóstico desfavorable y deben tratarse con las mismas opciones terapéuticas consideradas en el tratamiento inicial<sup>51,52</sup>. En general la afectación sistémica es infrecuente, el 6–8,5% pueden presentar diseminación extracutánea a lo largo de la evolución



incluyendo otros territorios MALT como el tubo digestivo, los ganglios, las parótidas, el bazo, la órbita o la médula ósea<sup>16,33,35</sup>. Los dos principales factores pronósticos en los LCPCB son el propio diagnóstico histopatológico (el LCPCBCF y el LCPCBZM son linfomas indolentes) y la extensión de las lesiones al diagnóstico<sup>16,33,38</sup>. Se ha observado que los pacientes con lesiones únicas presentan una SLE más larga que los pacientes con lesiones regionales o diseminadas. En otros estudios, tanto las lesiones únicas como regionales, tienen una SLE más prolongada que los casos con lesiones multifocales<sup>38,51</sup>.

### **LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DIFUSO DE CÉLULA GRANDE, TIPO PIERNA**

#### **PUNTOS CLAVE**

- › Es más frecuente en mujeres de edad avanzada.
- › Clínicamente suelen presentarse en forma de nódulos o tumores localizados en una o ambas piernas.
- › Se trata de un linfoma agresivo, con una supervivencia global a los 5 años del 50-60% de los pacientes. Es frecuente la diseminación extracutánea (45% de los casos), destacando los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central (SNC).
- › El tratamiento es habitualmente sistémico con poliquimioterapia (R-CHOP). En casos localizados puede complementarse con radioterapia (RT) local en el campo afecto.

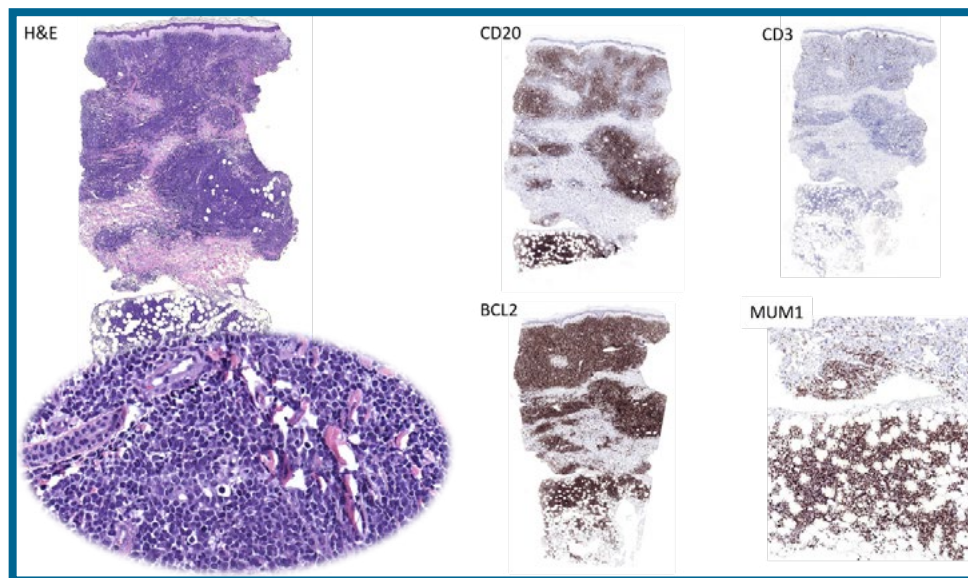
**DEFINICIÓN.** Los LCPDCG-TP son procesos linfoproliferativos cutáneos de células B compuestos por células grandes de núcleo redondo (centroblastos e inmunoblastos) que presentan un patrón de crecimiento difuso y un inmunofenotipo de célula B activada (BCL2 y MUM1 positivos)<sup>2,10</sup>.

**CLÍNICA.** Es más frecuente en mujeres (3:1) de edad avanzada (mayores de 70 años). La mayoría de casos se presentan en forma de nódulos y/o tumores eritematosos afectando el tercio distal de una o ambas piernas (**Figura 5**). Hasta un 15%-20% de las lesiones pueden localizarse fuera de las piernas. Los tumores suelen mostrar un rápido crecimiento y tienen tendencia a la ulceración. En ocasiones pueden observarse pequeñas pápulas eritematosas alrededor de los tumores.



**Figura 5.** LCPDCG-TP. Lesión tumoral en la zona del talón de Aquiles.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** Histopatológicamente se observa una proliferación monótona de células grandes redondeadas de aspecto centroblastico o inmunoblástico que se distribuyen en sábana, afectando usualmente la dermis reticular profunda y el panículo adiposo y dejando una zona de Grenz. La proliferación se asocia a un escaso infiltrado linfoide T acompañante<sup>38</sup> (**Figura 6**). Las células neoplásicas tienen un fenotipo similar al de los linfomas difusos de células B grandes de fenotipo activado, con positividad difusa para MUM1 (>80% de las células tumorales) y BCL2 (>50% de las células tumorales) (**Figura 6**), con coexpresión de BCL6 hasta en un 75% de los casos y negatividad para CD10<sup>21,25</sup>. Un alto porcentaje de lesiones expresan además FOXP1<sup>25,26</sup> y MYC<sup>53</sup>. El 100% de los casos tienen expresión de IgM a diferencia de los LCPCBCF de patrón difuso, que son mayoritariamente IgM negativos<sup>27</sup>. Se ha demostrado la presencia de reordenamientos de *MYC* hasta en un 30% de los LCPDCG-TP, con aislados casos asociados a doble *hit*<sup>53,54</sup>. La mutación de *MYD88p.L265P* se encuentra en un 60% a 75% de los casos estudiados<sup>21,55</sup> y es útil en el diagnóstico diferencial entre LCPCBCF de patrón difuso y el LCPDCG-TP. La expresión de PD-L1 se ha descrito en algunos casos de LCPDCG-TP, en un porcentaje inferior al 25% de las células tumorales y en un porcentaje superior al 50% de las células supresoras derivadas mieloides (CD33+) y en macrófagos M2 (CD68+, CD163+)<sup>56,57</sup>.



**Figura 6.** LCPDCG-TP. Infiltrado de células B de aspecto inmunoblástico con escasas células T acompañantes.

**PRONÓSTICO.** Se trata de un linfoma agresivo, con una supervivencia global a los 5 años del 50-60% de los pacientes. En este sentido, es frecuente la diseminación extracutánea (45% de los casos), destacando los ganglios linfáticos y el SNC; aunque cualquier órgano puede verse afectado como huesos, riñón o testículo, entre otros<sup>2</sup>. Son factores asociados a peor pronóstico la edad avanzada, la localización en las piernas, las lesiones multifocales (estadio T3) y la presencia de la mutación *myd88* y la expresión de *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6*<sup>2</sup>.

### **ÚLCERA MUCOCUTÁNEA VEB POSITIVA**

#### **PUNTOS CLAVE**

- > Es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos y/o de edad avanzada.
- > Clínicamente suele presentarse como una úlcera única y bien circunscrita en la cavidad oral, la piel o el tracto gastrointestinal.
- > Tiene un curso indolente. El tratamiento consiste en eliminar o tratar la causa de la inmunosupresión.

**DEFINICIÓN.** Los primeros casos fueron descritos en el año 2010<sup>58</sup> y se incluyó como entidad provisional en la revisión de la clasificación de la OMS de 2016<sup>7,59</sup>. Se asocia al VEB

en el 100% de los casos. Suele presentarse en pacientes con inmunodepresión (ya sea primaria o adquirida), edad avanzada, infección por el VIH, enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, etc.), así como en pacientes trasplantados o en tratamiento con agentes inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, mofetil micofenolato, tacrolimus, metotrexato, anti-TNF, etc.)<sup>58,60</sup>.

**CLÍNICA.** Clínicamente se manifiesta con una úlcera habitualmente única, superficial y bien circunscrita. En un 16% de los casos las lesiones pueden ser multifocales. La localización más frecuente es la orofaríngea (52%), seguida de la piel (29%) y del tracto gastrointestinal (19%) (40% colon, 30% esófago, 20% recto, 10% íleon)<sup>60</sup>. Puede detectarse afectación de los ganglios linfáticos regionales, pero la afectación sistémica es excepcional.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** Histopatológicamente se aprecia una proliferación de células atípicas con aspecto de inmunoblastos o células tipo Reed-Sternberg (RSL), con dos patrones de distribución descritos: uno con células predominantemente RSL entremezcladas con un infiltrado inflamatorio denso polimorfo que incluye células plasmáticas, linfocitos, histiocitos y eosinófilos, y un segundo patrón caracterizado por un infiltrado denso de células grandes de aspecto inmunoblástico, con un menor acompañamiento de células inflamatorias<sup>47,61</sup>. Por inmunofenotipo expresan PAX5 y CD30, con positividad frecuente para MUM1 y expresión variable para CD20, CD79a y CD15<sup>58,62</sup>. La hibridación *in situ* para EBER es positiva en células de diferentes tamaños (células pequeñas, inmunoblastos y cuerpos apoptóticos plasmocitoides), con colocalización de *LMP-1* (patrón de latencia II del VEB)<sup>60</sup>. Los linfocitos pequeños T acompañantes son CD4 y CD8 con reordenamientos clonales del TCR hasta en un tercio de los casos<sup>58</sup>.

**PRONÓSTICO.** Se caracteriza por tener un curso indolente. En la mayoría de los casos la úlcera involuciona en unas semanas tras el cese de la inmunosupresión.

### **LINFOMA B DE CÉLULA GRANDE INTRAVASCULAR**

#### **PUNTOS CLAVE**

- › Es un linfoma poco frecuente.
- › Clínicamente suelen manifestarse en forma máculas o placas purpúricas, con telangiectasias o de aspecto livedoide.
- › Es un linfoma agresivo. La afectación extracutánea es frecuente, especialmente del SNC.
- › El tratamiento es siempre sistémico con quimioterapia (R-CHOP).

**DEFINICIÓN.** El LBCG-IV consiste en una proliferación linfocitos B atípicos en el interior de los vasos sanguíneos de pequeño-mediano calibre (capilares y vénulas post-capilares), produciendo oclusión vascular<sup>7</sup>.

**CLÍNICA.** Aunque puede afectar a cualquier órgano, la piel es el órgano afectado con más frecuencia. Clínicamente se manifiesta con máculas o placas induradas, a menudo purpúricas, con telangiectasias y de aspecto livedoide. También están descritas otras presentaciones en forma de nódulos cutáneos, nódulos subcutáneos o erupciones morbiliformes. Estas lesiones se localizan preferentemente en el abdomen, la región submamaria y la parte proximal de las extremidades<sup>63-65</sup>. Curiosamente, en algunos pacientes con angiomas se ha observado la colonización de los capilares del hemangioma por las células del linfoma<sup>65</sup>. La afectación extracutánea es frecuente (especialmente en el SNC, así como en el hígado, el intestino y el riñón). Durante la evolución los pacientes (particularmente pacientes asiáticos) pueden desarrollar un síndrome hemofagocítico con fiebre, anemia, afectación hepatoesplénica y de médula ósea.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** Las células neoplásicas, en la mayoría de los casos descritos, son grandes con un espectro entre centroblastos a inmunoblastos, distribuidas en la porción central de los vasos (patrón discohesivo), rellenando los vasos (patrón cohesivo) o adheridas al endotelio dejando el centro del vaso libre (patrón de marginación). En el estudio inmunohistoquímico, expresan CD20 con un fenotipo no centro germinal (basado en el algoritmo de Hans: CD10 negativo, MUM1 positivo)<sup>66</sup>. Se han descrito mutaciones de *MYD88* en un porcentaje de casos cercano al 50%, y de *CD79b* hasta en un cuarto de los pacientes estudiados<sup>67</sup>. Un punto importante de discusión es el papel de la biopsia cutánea aleatoria en el diagnóstico del LBCG-IV. En la literatura hay resultados dispares con respecto a su utilidad. Sin embargo, se ha reportado una sensibilidad del 77,8% y una especificidad del 98,7% para diagnóstico de LBCG-IV con biopsias incisionales cutáneas aleatorias con adecuada representación de tejido adiposo<sup>68</sup>.

**PRONÓSTICO.** Es un linfoma agresivo, con una mortalidad superior al 80%<sup>64</sup>. Se describen unas supervivencias a los 3 años del 22%-56% para los casos limitados a la piel<sup>65</sup>. La edad avanzada, la afectación extracutánea, la trombocitopenia  $<100 \times 10^9/L$  y la falta de respuesta a las antraciclinas son factores asociados a peor pronóstico.

## ■ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

Con el objetivo de descartar una posible afectación sistémica basal se recomienda el protocolo diagnóstico mostrado en la **Tabla 3**.

**Tabla 3. Procedimientos en el paciente con linfoma cutáneo primario de célula B**

### Historia clínica/Exploración física completa

#### Analítica

Hemograma y fórmula leucocitaria, bioquímica, LDH y beta-2-microglobulina  
Serologías (VHB, VHC, VHH-8, VEB, CMV, *Borrelia burgdorferi*)  
Citometría de flujo de sangre periférica (si se considera indicado)

#### Estudios de imagen

TAC tórax, abdomen, pelvis (incluir cuello si lesiones o ganglios palpables en cabeza-cuello); o PET; o TAC-PET

#### Biopsia médula ósea y aspirado medular\*

Opcional en LCPCBZM  
Aconsejable en LCPCBCF  
Obligada en LCPDCG-TP y LBCG-IV

**Exéresis/Biopsia ganglionar:** en el caso de adenopatías palpables patológicas o mayores de 1,5 cm en su diámetro transversal, así como las detectadas mediante técnicas de imagen

LDH: lactato deshidrogenasa, VHC: virus de la hepatitis C, VHH-8: virus herpes humano 8, VEB: virus de Epstein Barr, CMV: citomegalovirus, TAC: tomografía axial computarizada, PET: tomografía por emisión de positrones.

\*La biopsia de médula ósea se considera opcional en el LCPCBZM, y solo se realizará en el caso de que otras pruebas de estadificación previas resultasen positivas. Sin embargo, en el LCPCBCF es aconsejable solicitarla<sup>32</sup>, debido a que algunos estudios han demostrado una afectación de la médula ósea en alrededor del 10% de los casos<sup>69</sup>. En los linfomas B agresivos, como el LCPDCG-TP y LBCG-IV, la biopsia de médula ósea debe realizarse en todos los casos.

## ■ ESTADIFICACIÓN EN LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

En el año 2007 la ISCL (*International Society of Cutaneous Lymphoma*) y la EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) propusieron un nuevo sistema de estadificación para los LCP no MF/no SS, basado principalmente en la extensión y el diámetro de las lesiones cutáneas (**Tabla 4**)<sup>70</sup>.

**Tabla 4. Sistema de estadificación de la ISCL/EORTC para LCP no MF/no SS**

### T

T1: Afectación única de la piel

T1a: Lesión solitaria <5 cm de diámetro

T1b: Lesión solitaria >5 cm de diámetro

T2: Afectación regional de la piel: múltiples lesiones limitadas a una región del cuerpo o a 2 regiones contiguas

T2a: La enfermedad se encuentra en un área de <15 cm de diámetro

T2b: La enfermedad se encuentra en un área entre >15 y <30 cm de diámetro

T2c: La enfermedad se encuentra en un área >30 cm de diámetro

T3: Afectación cutánea generalizada

T3a: Múltiples lesiones que afectan 2 regiones no contiguas

T3b: Múltiples lesiones que afectan  $\geq 3$  regiones

### N

N0: No afectación clínica ni patológica de los ganglios linfáticos

N1: Afectación de 1 región linfática de drenaje al área de la piel afecta

N2: Afectación de 2 o más regiones linfáticas o de cualquier área linfática que no sea de drenaje del área cutánea afecta

N3: Afectación de ganglios linfáticos centrales

### M

M0: No hay evidencia de afectación extracutánea (no ganglionar)

M1: Afectación extracutánea (no ganglionar) por la enfermedad

## ■ TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

### **LINFOMAS INDOLENTES**

#### LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS B CENTROFOLICULARES Y LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULA B DE LA ZONA MARGINAL

##### **PUNTOS CLAVE**

- > La conducta expectante (*wait & see*) puede estar justificada en determinados pacientes (nivel de evidencia 5, grado de recomendación D).
- > La radioterapia local se considera el tratamiento de elección en las lesiones únicas o con distribución regional (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).
- > En determinados casos, lesiones pequeñas pueden tratarse mediante exéresis quirúrgica (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).
- > En pacientes con lesiones multifocales o refractarias a radioterapia o cirugía, pueden considerarse tratamientos de segunda línea como corticoides tópicos o intralesionales, interferon alfa intralesional, o rituximab intralesional o endovenoso (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).
- > La quimioterapia (clorambucilo o poli quimioterapia tipo CHOP) se reserva para los pacientes con lesiones extensas o refractarias a las líneas anteriores, o en aquellos pacientes con enfermedad nodal o visceral (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C).

Los LCPCBCF y los LCPCBZM muestran un comportamiento clínico indolente y el tratamiento es superponible en ambos linfomas, por lo que se abordarán en esta guía de manera conjunta (**Algoritmo 1**).

**OBSERVACIÓN.** Los LCPCBCF y los LCPCBZM son procesos indolentes y no hay evidencia de que el tratamiento modifique el curso de la enfermedad, por lo que en aquellos pacientes con lesiones cutáneas multifocales asintomáticas, en los que el abordaje es complejo, puede estar justificada una actitud expectante<sup>32,71-73</sup>.

**CIRUGÍA.** Las lesiones únicas, pequeñas (T1a), bien delimitadas, fácilmente abordables y situadas en áreas con razonable compromiso estético pueden ser tratadas mediante extirpación quirúrgica<sup>6,32,72</sup>. No hay consenso en la literatura en cuanto a los márgenes de resección exigidos. La tasa de remisión completa (RC) en los pacientes con LCPCBZM y LCPCBCF tratados con extirpación quirúrgica es del 98-100%, pero las recidivas se presentan en alrededor del 40%<sup>32</sup>.

**RADIOTERAPIA LOCAL.** La RT local es el tratamiento de elección para este tipo de linfomas<sup>72</sup>, especialmente cuando las lesiones no son abordables quirúrgicamente o bien en caso de lesiones múltiples localizadas en un área anatómica o dos contiguas. En ausencia de ensayos



aleatorizados, las recomendaciones de tratamiento con RT en los LCP en general proceden de experiencias mono o multicéntricas recogidas y publicadas por los principales grupos internacionales de LCP, la EORTC/ISCL y el *International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG) esencialmente<sup>32,72-74</sup>. En estas series, la supervivencia libre de recaída (SLR) a 5 años publicada oscila entre el 60 y el 70% para los LCPCBZM y LCPCBCF respectivamente, con tasas de RC descritas del orden del 99%. Los pacientes que se presentan con estadio T1 se controlan de forma satisfactoria con RT local, y los pacientes con estadio T2 con un número limitado de lesiones pueden también beneficiarse de tratamiento con RT local sobre cada lesión. Las lesiones T1-T2 se tratan habitualmente con RT local “en área afecta”. Eso implica incluir la lesión clínicamente visible (eritema/induración) con márgenes que, dependiendo de la localización y el tamaño de la lesión, oscilarán entre 1-2 cm. Es esencial asegurar los márgenes en profundidad, que dependerán también de la localización de la lesión y del espesor de los tejidos blandos subyacentes (tanto el hueso sano y las fascias pueden actuar de barrera anatómica). La incorporación de estudios diagnósticos de imagen 3D (TAC, PET-TAC y/o RMN), mediante herramientas de registro-fusión de imagen, permite definir con precisión la extensión de las lesiones y optimizar el diseño del tratamiento. Según la profundidad de afectación, la técnica habitualmente utilizada es la RT externa con haz de electrones de acelerador lineal, de energía 6-9 MeV y con colocación de bolus (material equivalente a tejido) sobre toda la superficie de la lesión cutánea para aumentar la dosis en superficie. En caso necesario, se elaboran moldes personalizados de protección para los órganos de riesgo próximos a la zona a tratar (ojos, comisura bucal, oído...). Con esta técnica se evita la irradiación innecesaria de estructuras y órganos profundos. Si las lesiones son voluminosas o se extienden por zonas anatómicas curvas o pliegues, puede requerirse el empleo de RT con haces de fotones, que conlleva una planificación más compleja del tratamiento. Las principales guías internacionales recomiendan dosis que oscilan de 20 a 36 Gy según EORTC/ISCL y de 24 a 30 Gy según el ILROG, siendo los límites inferiores los recomendados para los LCPCBZM y las dosis más altas para los LCPCBCF (fraccionamiento convencional 2 Gy/sesión, 5 sesiones/semana) (nivel evidencia 2, grado de recomendación B)<sup>32,74,75</sup>. Aunque recientemente se han publicado datos de algunos grupos de trabajo que sugieren que el empleo de dosis de RT  $\leq 12$  Gy, en LCPCB indolentes, podría obtener los mismos resultados de RC, SLE y SG (supervivencia global) que con dosis superiores<sup>76</sup>, no existe aún un consenso para su empleo de forma rutinaria. En tratamientos de rescate en recidivas o con intención paliativa, el esquema de 2 x 2 Gy consigue unas tasas de remisiones completas del 70-75%, si bien se precisa repetir el curso de radiación en un 30% de los casos<sup>74</sup>. Los efectos secundarios son leves (grados 1-2) y dependen de la dosis total administrada y de la localización. Incluyen, entre otros, el enrojecimiento cutáneo y la alopecia localizada, que en el rango de dosis habituales (<30 Gy) suele ser reversible. Con protocolos de dosis bajas son infrecuentes la hiperpigmentación y el desarrollo de telangiectasias<sup>72,74,75</sup>.

**ANTIBIÓTICO.** Algunos estudios europeos han propuesto que determinados casos de LCPCBZM podrían estar relacionados con la infección por *Borrelia burgdorferi*. En esta situación el mecanismo patogénico sería similar al de los linfomas gástricos asociados a la mucosa. El tratamiento con antibióticos estaría indicado únicamente en aquellos LCPCBZM con serología positiva para *Borrelia burgdorferi*, y en estos casos se han descrito respuestas

completas hasta en el 43% de los pacientes. Se ha propuesto que las cefalosporinas son superiores a la doxiciclina<sup>52</sup>.

**RITUXIMAB INTRALESIONAL.** Diversos estudios recientes han demostrado que el rituximab intralesional (R-IL) puede ser una opción eficaz en los LCPCB indolentes. Debido a sus resultados cosméticos excelentes, supone una alternativa terapéutica a valorar en el caso de lesiones localizadas en la cara o cuero cabelludo (donde la cirugía puede dejar secuelas importantes), en pacientes con lesiones multifocales, así como en caso de recidivas sobre cicatrices de cirugía previa o zonas previamente irradiadas. La dosis de rituximab por lesión oscila entre 10-30 mg, 3 veces por semana, con un intervalo mensual (hasta la desaparición de la/s lesión/es). Se puede utilizar anestesia local previamente a la infiltración de la lesión para minimizar el dolor que suele causar la inyección del tratamiento. Aunque es menos efectivo que el tratamiento con cirugía o radioterapia, las tasas de recidiva son similares. Se han descrito una tasa de respuesta global (TRG) del 79% (70-90%) con tasas de recidiva del 42% (40-60%). Los efectos adversos del R-IL suelen ser de carácter leve, siendo lo más frecuente, el dolor en el punto de inyección del fármaco<sup>77-79</sup>. En ocasiones, se ha observado respuesta clínica en lesiones a distancia que no han sido tratadas, sugiriendo un cierto efecto sistémico del fármaco<sup>80</sup>.

**INTERFERÓN.** Aunque se ha utilizado con cierta frecuencia en los LCPCB, la información disponible en la literatura es limitada. En una serie de 8 casos de LCPCBZM tratados con interferón (IFN) alfa-2a intralesional con 3 millones UI, 3 veces/semana, se observó una RC en todos tras 8 semanas de tratamiento (3-20 semanas). Algunos pacientes volvieron a responder tras la recidiva. Los autores lo proponen como un tratamiento eficaz alternativo a la cirugía o RT<sup>81</sup>. En otro estudio de 15 casos de LCPCB indolentes (11 LCPCBCF y 4 LCPCBZM) tratados con IFN alfa-2a subcutáneo 3-9 millones UI subcutáneo, 3 veces/semana, se observó una RC del 67%. La respuesta no fue dependiente de la dosis. El 90% de los pacientes presentaron una recaída con una duración de la respuesta de 15 meses. Los efectos secundarios fueron leves y en ningún caso tuvo que interrumpirse el tratamiento. Los autores concluyen que interferón puede ser útil como terapia de mantenimiento<sup>81</sup>.

**CORTICOIDES INTRALESIONALES.** La información en la literatura acerca del tratamiento de los LCPCB con corticoides intralesionales es escasa y, básicamente, limitada a casos individuales. La serie más larga corresponde a un estudio de 9 casos de LCPCB indolentes tratados con acetónido de triamcinolona diluido intralesional, donde se observaron respuestas en todos los casos (5 remisión parcial [RP] y 4 RC), con una duración de la respuesta de 47 meses<sup>82</sup>.

**RITUXIMAB SISTÉMICO.** El rituximab sistémico estaría indicado en aquellos pacientes con lesiones multifocales en los cuales la terapia local no está indicada. La dosis estándar es 375 mg/m<sup>2</sup> endovenoso cada semana durante 4-8 semanas consecutivas. Habitualmente se pautan 4 infusiones semanales, que corresponderían a un ciclo de tratamiento, tras lo cual se valora la respuesta. La información de que disponemos en cuanto a la eficacia del rituximab sistémico es escasa. La mayoría de estudios se basan en series cortas de pacientes

o casos individuales<sup>85-87</sup>, y la serie más larga publicada es de 16 casos. En todos ellos la TRG fue del 100% con RC en el 55 y 83% de los LCPCBZM y los LCPCBCF, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta fue de 13 meses (1-48 meses) para los LCPCBZM y de 16 meses (4-113 meses) en el caso de los LCPCBCF. Las recaídas tras el tratamiento son del 20% en los LCPCBCF y del 50% en los LCPCBZM. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia libre de progresión (SLP) entre ambos tipos de linfoma. No está justificado el tratamiento de mantenimiento ya que, en general, los pacientes que recaen responden nuevamente al fármaco. Se trata, por tanto, de un tratamiento eficaz y con un buen perfil de seguridad. Alrededor de un 30% de los casos presentan efectos adversos locales (tales como eritema, edema o exacerbación de las lesiones tras la infusión) y las reacciones infusionales suelen ser leves-moderadas de grado 1-2<sup>85-88</sup>.

**QUIMIOTERAPIA.** En general la quimioterapia se recomienda en aquellos casos con lesiones multifocales que no responden a rituximab sistémico o que presentan diseminación extracutánea. Las pautas de quimioterapia más utilizadas son el clorambucilo en monoterapia y el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) en combinación con rituximab (R-CHOP). En los pacientes con LCPCBZM tratados con clorambucilo se describen tasas de RC y de recaída del 64% y del 33%, respectivamente. La poli-quimioterapia tipo R-CHOP consigue una respuesta completa en el 85% de los pacientes, pero con recidivas del 48% en los LCPCBCF y del 57% en los LCPCBZM<sup>32</sup>. No disponemos de estudios de largas series de casos de LCPCB en relación a la eficacia de R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona) y R-Bendamustina o R-Fludarabina, que son regímenes frecuentemente utilizados en los linfomas B sistémicos indolentes.

### ÚLCERA MUCOCUTÁNEA VEB POSITIVA

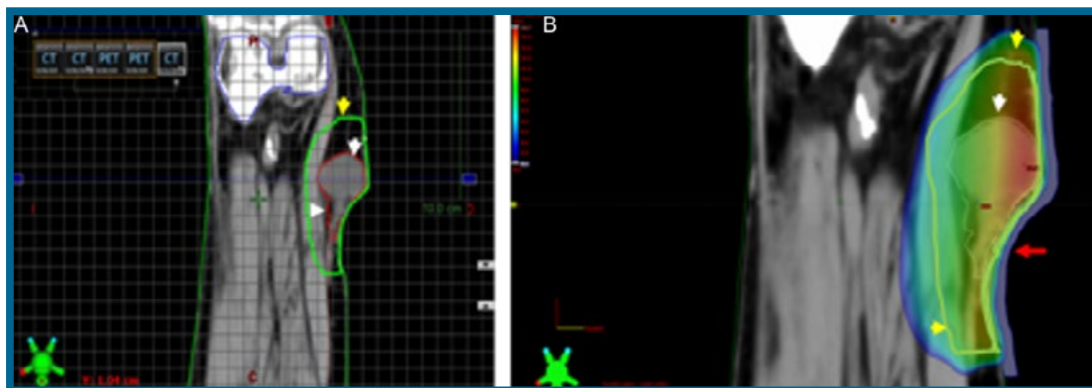
Se caracteriza por tener un curso indolente y, en la mayoría de los casos, la úlcera involuciona en unas semanas tras el cese de la inmunosupresión. Por tanto, el tratamiento consiste en identificar la causa de inmunosupresión y tratarla, o bien suspender el fármaco responsable. En casos refractarios o agresivos se puede plantear la cirugía, la RT local, el R-CHOP, el rituximab o el brentuximab vedotina, si bien este último está fuera de indicación<sup>60</sup>.

## **LINFOMAS AGRESIVOS**

### LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DIFUSO DE CÉLULA GRANDE, TIPO PIERNA

El tratamiento del LCPDCG-TP es habitualmente sistémico, ya que su pronóstico es similar al del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) sistémico de alto riesgo (SG a 5 años del 50%). Su manejo se hace como en los estadios localizados de la enfermedad sistémica, con R-CHOP. En enfermedad localizada, los grupos de trabajo y consenso internacionales recomiendan el tratamiento combinado con un esquema corto de quimioterapia (3-4 ciclos de R-CHOP) seguida de RT local<sup>72,74,89</sup> (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B). La monoterapia con RT o radio-rituximab se reserva para los pacientes que no son candidatos a quimioterapia<sup>90</sup>. El volumen de irradiación se define como la lesión tumoral prequimioterapia

con márgenes de seguridad, que pueden oscilar según las situaciones clínicas y el tipo de tratamiento entre 1-2 cm. Los aspectos relativos al empleo de imagen 3D para el diseño de volúmenes de tratamiento, elección de calidad del haz y de modificadores del haz (empleo de bolus o conformación) son similares a los descritos con anterioridad (**Figura 7**). En cuanto a las dosis recomendadas, en general, son más elevadas que en los linfomas indolentes: entre 30 a 36 Gy (nivel evidencia 2, grado de recomendación B)<sup>32,74</sup>. Como en el resto de LCPCB, en situación de recidiva local/paliación, el empleo de dosis bajas de RT, habitualmente 4 Gy en 2 sesiones de 2 Gy, se asocia a excelentes resultados con RC en un 70-72% (grado de recomendación B)<sup>91</sup>. Cuando la enfermedad recidiva, el tratamiento también se hace como en el LDCGB nodal con esquemas de quimioterapia de rescate, aunque no hay recomendaciones firmes en esta situación.



**Figura 7.** A. Definición volumen y B. Planificación de tratamiento: Paciente con LCPDCG-TP. Dosis prevista 36 Gy. Flecha blanca: GTV (gross tumor volume); flecha amarilla: PTV (planning target volume); flecha roja: capa de bolus.

El hecho de que el LCPDCG-TP tenga un fenotipo de célula activada o no centro germinal puede explicar que se haya observado actividad con fármacos inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (ibrutinib)<sup>92</sup> y con inmunomoduladores (lenalidomida)<sup>93</sup>. En un estudio multicéntrico de fase 2 se utilizó lenalidomida<sup>94</sup> en 19 pacientes de edad avanzada y con enfermedad en recaída, y se observó a los 6 meses una TRG del 42%, con 4 RC. Con un mayor seguimiento, la mejor respuesta alcanzada fue del 58%, aunque sólo 3 pacientes habían mantenido la respuesta durante 12 meses. Si bien estos resultados son esperanzadores, la evidencia disponible con estos nuevos agentes es aún insuficiente para hacer recomendaciones firmes.

### LINFOMA B DE CÉLULA GRANDE INTRAVASCULAR

El tratamiento del LBCG-IV es siempre sistémico. Aunque no exista tratamiento estándar, el uso de antraciclinas en esquemas de quimioterapia combinada tipo CHOP es la primera elección; en pacientes con buen ECOG se han descrito tasas de respuesta global (TRG) del 59%<sup>95</sup>. La adición de rituximab en los casos de línea B mejoró significativamente la eficacia (con tasas de TRG y RC del 91% y 88%, respectivamente) y la supervivencia (que pasó del

## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

33% a más del 80% a 3 años)<sup>95</sup>, por lo que se recomienda siempre. En pacientes mayores y frágiles, que no pueden recibir R-CHOP a dosis estándar, se pueden ajustar las dosis de los citostáticos o usar rituximab en monoterapia, aunque la eficacia esperable es inferior.

De forma excepcional se puede recomendar RT para controlar lesiones localizadas, que podría ocurrir en pacientes con la variante cutánea de la enfermedad, pero de forma general el empleo de RT se considera paliativo en el LBCG-IV. Cuando la enfermedad debuta con síntomas neurológicos se recomienda asociar agentes que pasen la barrera hematoencefálica, como el metotrexato (administrado por vía intratecal o sistémica a dosis altas) o la citarabina, e incluso cuando la afectación del sistema nervioso no pueda demostrarse por RMN o en el líquido cefalorraquídeo se recomienda considerar la profilaxis del SNC dada la elevada frecuencia de invasión tumoral a este nivel, sobre todo en las variantes clásica y asociada a síndrome hemofagocítico (SHF), en las que es muy probable<sup>96</sup>. Hay experiencia con quimioterapia a altas dosis y consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con respuestas prolongadas, tanto antes de la introducción de rituximab, como después en la "era rituximab". Esta opción podría considerarse en los pacientes más jóvenes y con enfermedad clínicamente más agresiva<sup>97</sup>. En general, las neoplasias de estirpe B primarias cutáneas en raras ocasiones requieren un trasplante alogénico.

### ■ SEGUIMIENTO DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

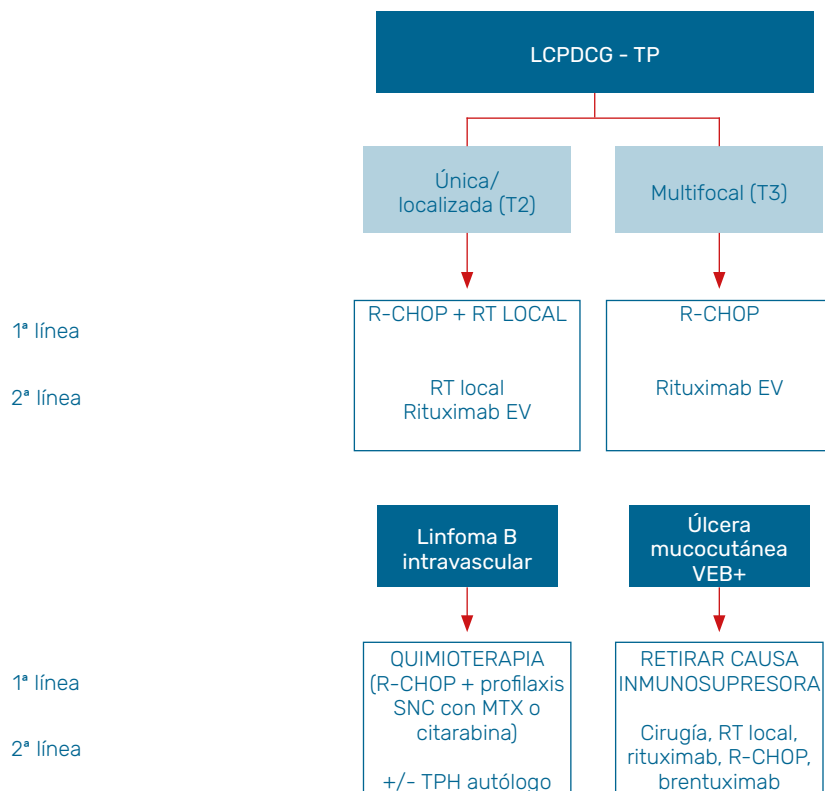
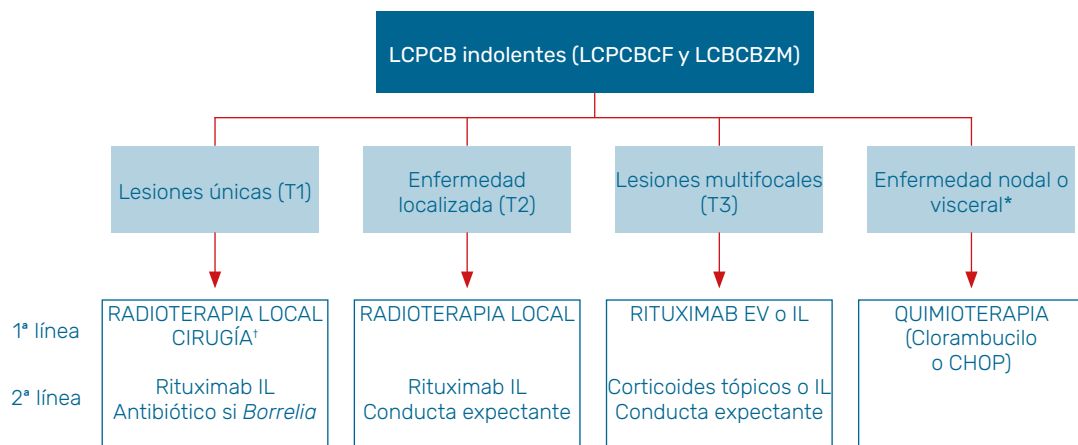
#### PUNTOS CLAVE

- Seguimiento cada 6-12 meses en pacientes con enfermedad estable o remisión completa (nivel de evidencia 5, grado de recomendación D).
- Seguimiento cada 4-6 semanas si lesiones activas o enfermedad progresiva (nivel de evidencia 5, grado de recomendación D).
- Basado en la historia clínica y la exploración física. No se requiere la solicitud de pruebas de imagen durante el seguimiento, excepto en casos de recidiva o progresión (nivel de evidencia 5, grado de recomendación D).

No disponemos de unas pautas de seguimiento estándar pero debido a la posibilidad de recidivas tardías, éste debe ser prolongado. Se suelen recomendar controles cada 6-12 meses en los pacientes con enfermedad estable o RC, y cada 4-6 semanas en aquellos pacientes con enfermedad activa o enfermedad progresiva. En general, el seguimiento debe basarse en la historia clínica y la exploración física. En los casos indolentes no se recomiendan pruebas de imagen de rutina excepto en aquellos casos con recidiva ya que, aunque infrecuente, la afectación sistémica suele asociarse con la progresión de las lesiones cutáneas<sup>71</sup>. En los casos agresivos, se aconseja el mismo seguimiento que para los linfomas nodales, ya que su manejo es similar<sup>98</sup>.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

## Algoritmo de tratamiento para los LCPCB



**Algoritmo 1.** Manejo del paciente con LCPCB.

\*O enfermedad cutánea extensa refractaria a tratamientos previos. <sup>1</sup>Si lesiones pequeñas abordables.

## LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T

Como indicábamos anteriormente, los LCP son un conjunto heterogéneo de entidades; esto se aplica para los linfomas cutáneos primarios de células T (LCPCT). Dicho conjunto incluye enfermedades con un pronóstico que oscila entre fatal y prácticamente inocuo<sup>2</sup>, y por lo tanto la actitud terapéutica ante los mismos diferirá ampliamente. La adecuada anamnesis y exploración física nos permitirá establecer un diagnóstico de presunción que debe corroborarse con el adecuado estudio histopatológico. El proceso finaliza con una adecuada estadificación de la enfermedad, para lo que se debe completar un protocolo de estudio.

Aunque existen requerimientos específicos para ciertas entidades<sup>99,100</sup>, en la **Tabla 5** se resume el protocolo aconsejado por este grupo de trabajo y que comprende muchos aspectos comunes para los diferentes LCPCT. La MF y el SS se consideran siempre LCPCT y, en ambos casos, el estudio de extensión se encamina a cuantificar la enfermedad cutánea, ganglionar, en sangre periférica y visceral. En los otros LCPCT la ausencia de enfermedad extracutánea en el momento inicial es un criterio necesario para etiquetar un linfoma como cutáneo primario<sup>1</sup>.

**Tabla 5. Procedimientos en el paciente con linfoma cutáneo primario de células T<sup>70,99-102</sup>**

**Historia clínica y exploración física general:** Descripción de adenopatías y vísceromegalias. Incluir historia oncológica familiar y personal, primeros síntomas, presencia de sintomatología B y valoración del estado general de los pacientes según la escala ECOG.

### **Exploración dermatológica minuciosa:**

MF/SS: Debe registrarse al menos: 1) el tipo(s) de lesión(es) elemental(es) (parche, placa, eritrodermia o tumor); 2) en caso de tumores, el tamaño de la mayor de las lesiones; 3) la superficie corporal enferma; 4) mSWAT.

No MF/SS: Debe registrarse al menos: 1) el número de lesiones cutáneas; 2) el tamaño (al menos el de la mayor de las lesiones); 3) el tipo(s) de lesión(es) elemental(es); 4) la localización y extensión de su distribución (diámetro del área en el que se localiza la enfermedad).

**Exéresis/biopsia ganglionar:** Si existe afección adenopática periférica sospechosa. Se consideran como tal aquellas adenopatías palpables patológicas o mayores de 1,5 cm en su diámetro transversal así como las detectadas mediante técnicas de imagen.

**Hematimetría y bioquímica:** Hemograma completo y VSG. Estudio básico de coagulación. Estudio bioquímico del suero (glucosa, creatinina, sodio, potasio, calcio, ácido úrico, bilirrubina, enzimas hepáticas, proteínas totales, albúmina, proteinograma, perfil férrico). Valorar perfil lipídico, función tiroidea y test de embarazo (si corresponde) en aquellos candidatos a tratamiento con bexaroteno. LDH y beta-2 microglobulina séricas. Inmunofijación si procede y dosificación inmunoglobulinas.

**Serologías:** VIH, VHB y VHC. Serología HTLV I/II (en pacientes con MF o SS).

## Examen básico de orina

## Electrocardiograma

**Pruebas de imagen:** Radiografía de tórax, TAC cervical, torácico, abdominal y pélvico. De forma individualizada se valorará la práctica de exploraciones complementarias como tomografía por emisión de positrones (TC/PET)<sup>#</sup>, rastreo con <sup>67</sup>Ga\* o gammagrafía ósea, resonancia nuclear magnética o biopsia de otras localizaciones donde haya sospecha clínica de infiltración por la enfermedad.

**Biopsia de medula ósea** (salvo en pacientes con PL típica sin adenopatías clínicas o MF en estadios IA o IB)

Estudio morfológico, inmunofenotípico y molecular en piel y la sangre periférica<sup>15,50</sup>  
Valorar su práctica en otros tejidos infiltrados (médula ósea y adenopatías) en casos concretos.

**Preservación de la fertilidad:** Criopreservación de semen en varones jóvenes y protocolos de preservación de la fertilidad en mujeres jóvenes, si se va a utilizar quimioterapia y/o ICTE.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncologic Group*, mSWAT: *modified Severity Weighted Assesment Tool*, LDH: lactato deshidrogenasa, VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de hepatitis C, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, TAC: tomografía axial computarizada, HTLV I/II: virus linfotrópico humano T I/II, PL: papulosis linfomatoide, ICTE: irradiación cutánea total con electrones, VSG: velocidad de sedimentación globular, MF: micosis fungoide, SS: síndrome de Sézary.

\*EL TAC toraco-abdomino-pélvico o PET-TAC no está indicado en las PL típicas. Sólo se practicará para descartar linfoma asociado.

\*Especialmente útil en los LCPCT con presentación predominantemente subcutánea (linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis y linfoma cutáneo primario de células T gamma-delta).

## ■ ESTADIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T

En el caso de la MF y el SS, existe una clasificación TNM específica propuesta por la ISCL/EORTC (**Tabla 6**), así como un nuevo sistema de estadificación que se detalla en la **Tabla 7**<sup>9,103</sup>. De forma habitual se divide a la MF en enfermedad precoz (estadio IA, IB y IIA) y enfermedad tardía (IIB al IVB), debido a la disminución marcada en la SG cuando se comparan ambos grupos. La SG del estadio IIA es del 89% a los 5 años; por el contrario, la del estadio IIB desciende al 56%<sup>104</sup>. En el resto de los LCPCT se puede aplicar la nueva propuesta de clasificación TNM<sup>70</sup>, aunque ésta no se acompaña aún de un sistema de estadificación.



**Tabla 6: Clasificación TNM**

**T: Piel**

<b>T1</b>	Placas <sup>§</sup> , pápulas o parches* eczematosos abarcando <10% de la superficie corporal. Puede subclasificarse en T1a (solo parches) o en T1b (placa +/-parches).
<b>T2</b>	Placas <sup>§</sup> , pápulas o parches* eczematosos abarcando ≥10% de la superficie corporal. Puede sub-clasificarse en T2a (solo parches) o en T2b (placa +/-parches).
<b>T3</b>	Uno o más tumores <sup>®</sup> (≥1 cm de diámetro).
<b>T4</b>	Eritrodermia abarcando ≥80% de la superficie corporal.

**N: Ganglios linfáticos**

<b>N0</b>	Ausencia de adenopatías periféricas clínicamente anormales <sup>Δ</sup> ; no se requiere biopsia.
<b>N1</b>	Adenopatías periféricas clínicamente anormales; histopatología grado Dutch o NCI LN0-2.
	N1a No se identifica monoclonalidad <sup>#</sup> .
	N1b Monoclonalidad <sup>#</sup> .
<b>N2</b>	Adenopatías periféricas clínicamente anormales; histopatología grado Dutch 2 o NCI LN3.
	N2a No se identifica monoclonalidad <sup>#</sup> .
	N2b Monoclonalidad <sup>#</sup> .
<b>N3</b>	Adenopatías periféricas clínicamente anormales; histopatología grado Dutch 3-4 o NCI LN4; con o sin monoclonalidad.
<b>Nx</b>	Adenopatías periféricas clínicamente anormales sin confirmación histopatológica.

**M: Órganos internos**

<b>M0</b>	Ausencia de diseminación visceral.
<b>M1</b>	Diseminación visceral (requiere confirmación histológica <sup>‡</sup> ; consignar la víscera infiltrada).

**B: Sangre periférica**

<b>B0</b>	Ausencia de enfermedad significativa en sangre periférica: ≤5% de los linfocitos en sangre periférica son atípicos (células de Sézary) <sup>‡</sup> .
	B0a No se identifica monoclonalidad <sup>#</sup> .
	B0b Monoclonalidad <sup>#</sup> .
<b>B1</b>	Baja carga tumoral: >5% de los linfocitos en sangre periférica son atípicos (células de Sézary) pero no se cumplen los criterios para considerarse B2.
	B1a No se identifica monoclonalidad <sup>#</sup> .

## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

	B1b Monoclonalidad <sup>#</sup> .
<b>B2</b>	Alta carga tumoral: $\geq 1.000$ células de Sézary por $\mu\text{L}^{\ddagger}$ junto con la detección de una clona <sup>#</sup> .

<sup>§</sup>Placa: Toda lesión cutánea elevada o indurada. Debe consignarse también la presencia o ausencia de hipo/hiperpigmentación, descamación, incrustación y/o poiquilodermia. Debe documentarse la presencia de folículotropismo, transformación, expresión del antígeno CD30 y/o ulceración clínica.

\*Parche: Toda lesión cutánea, independientemente de su tamaño, que no presente elevación ni induración. Debe consignarse también la presencia o ausencia de hipo/hiperpigmentación, descamación, incrustación y/o poiquilodermia.

®Tumor: Lesión sólida o nodular de al menos un centímetro de diámetro con infiltración en profundidad. Consignar el número total de tumores, el volumen total de las lesiones, el tamaño máximo de las lesiones y la localización de las mismas. Debe documentarse la presencia de transformación y la expresión del antígeno CD30.

<sup>À</sup>Se considera *adenopatía periférica clínicamente anormal* toda aquella que a la palpación se muestre firme, irregular, formando parte de un conglomerado adenopático, fija o con un diámetro superior a 1,5 cm. Las cuencas linfáticas a explorar comprenden: cervical, supraclavicular, epitroclear, axilar e inguinal. Dada la dificultad que implica su biopsia, en el epígrafe N no se consideran las adenopatías centrales salvo que su estudio anatomopatológico implique N3.

<sup>¶</sup>El diagnóstico de la infiltración hepática y esplénica puede establecerse también mediante técnicas de imagen.

<sup>¶¶</sup>Para confirmar la existencia de monoclonalidad se requieren técnicas de PCR o *Southern-blot*.

<sup>¶¶¶</sup>Las células de Sézary se definen como linfocitos con núcleos convolutos y cerebriformes. En el caso de que no sea asequible la determinación de estas células para caracterizar B2, este parámetro puede sustituirse por la existencia de reordenamiento clonal del *RCT* junto con uno de los siguientes criterios: 1) expansión de las poblaciones CD3+ o CD4+ con un cociente CD4/CD8  $\geq 10$ ; 2) expansión de la población CD4+ con inmunofenotipo aberrante (por ejemplo, pérdidas del CD7 o CD26).

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

**Tabla 7. Estadificación al diagnóstico y supervivencia de los pacientes con MF/SS<sup>99,104</sup>**

Estadio	T	N	M	B	% <sup>§</sup>	SG (años)	5 años		10 años	
							SE (%)	SE (%)	RP (%)	
IA	1	0	0	0,1	29,2	35,5	98	95	12	
IB	2	0	0	0,1	38,8	21,5	89	77	38	
IIA	1, 2	1, 2	0	0,1	2,7	15,8	89	67	33	
IIB	3	0-2	0	0,1	11,1	4,7	56	42	58	
IIIA	4	0-2	0	0	6,7	4,7	54	45	62	
IIIB	4	0-2	0	1	3,7	3,4	48	45	73	
IVA1	1-4	0-2	0	2	4,5	3,8	41	20	83	
IVA2	1-4	3	0	0-2	2,5	2,1	23	20	80	
IVB	1-4	0-3	1	0-2	0,9	1,4	18	18*	82*	

SG: supervivencia global mediana, SE: supervivencia específica, RP: riesgo de progresión de la enfermedad, MF: micosis fungoide, SS: síndrome de Sézary.

<sup>§</sup>Porcentaje de pacientes en el momento del diagnóstico.

\*Datos a 5 años.

## ■ MICOSIS FUNGOIDE

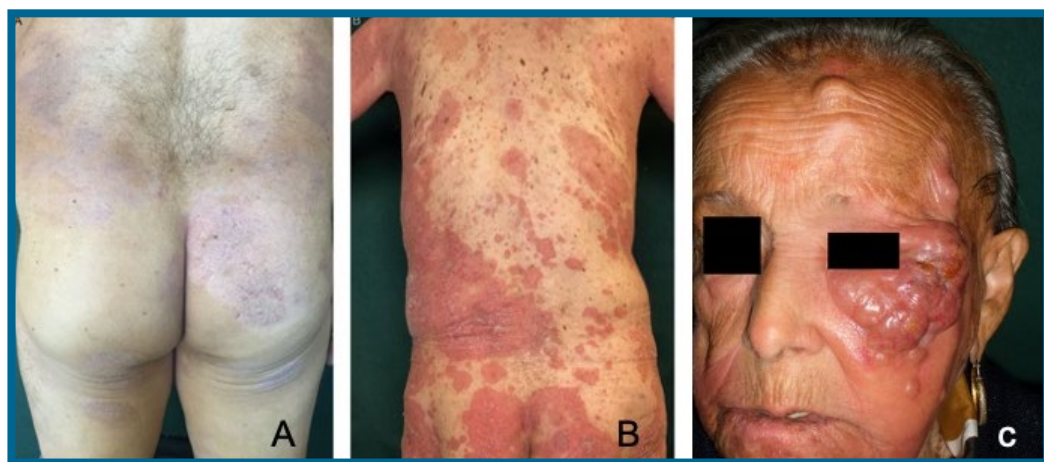
### PUNTOS CLAVE

- › La micosis fungoide es el más frecuente de los LCP.
- › Suele diagnosticarse en adultos de edad avanzada (55-60 años).
- › Se considera un linfoma epidermotropo de linfocitos T CD4 colaboradores.
- › Evoluciona, normalmente de forma lenta, siguiendo las fases de mancha (o parche), placa y tumor (no son excluyentes). En casos muy evolucionados las lesiones pueden desembocar en una eritrodermia.
- › Los pacientes pueden desarrollar progresión ganglionar y/o visceral y a sangre periférica.
- › Se describen numerosas variantes clínicas, pero sólo tres se consideran entidades independientes: MF foliculotropa, piel laxa granulomatosa y reticulosis pagetoide.
- › La extensión y morfología de las lesiones cutáneas en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico más utilizado en la práctica diaria.

## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

**DEFINICIÓN.** La MF es el más frecuente de los LCP, representando aproximadamente el 50% de los mismos. No obstante su incidencia se estima en 5-6 casos/1.000.000 habitantes/año, con diferencias geográficas importantes<sup>105</sup>. Se considera un linfoma epidermotropo de linfocitos T CD4 colaboradores. Su forma clásica (de Alibert-Bazin) evoluciona característicamente siguiendo las fases de mancha (o parche), placa y tumor a lo largo de años de evolución<sup>1</sup>.

**CLÍNICA.** Suele diagnosticarse en adultos de edad avanzada (55-60 años) con predominio en el sexo masculino (aproximadamente 2:1), aunque puede presentarse a cualquier edad. La enfermedad tiende a seguir un curso indolente con una progresión lenta (a lo largo de años) en la que las manchas (**Figura 8A**) van transformándose en placas (**Figura 8B**), para acabar algunas de ellas progresando a tumores (**Figura 8C**).

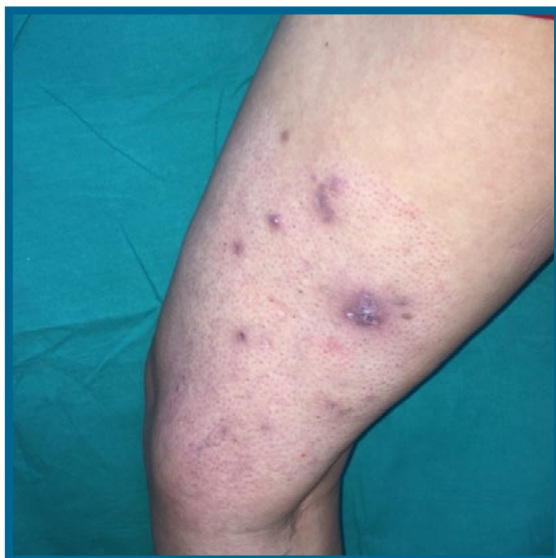


**Figura 8.** A. Micosis fungoide en fase de manchas. B. Fase de placas. C. Fase tumoral.

Esta evolución no acaece en todos los pacientes. De aquellos enfermos diagnosticados en T2, a los 5 años únicamente el 22% desarrolla tumores y a los 10 años lo habrá hecho el 32-33% de ellos<sup>103,104,106</sup>. Las fases no son excluyentes y lo habitual es observar lesiones propias de cada una de ellas en un mismo enfermo. En pacientes muy evolucionados las lesiones pueden confluir hasta abarcar el 80% o más de la superficie corporal, hablándose entonces de una fase eritrodérmica de la enfermedad. En fases muy avanzadas de la MF puede desarrollarse progresión ganglionar y/o visceral<sup>107,108</sup>. Sin embargo, la detección de células neoplásicas en sangre periférica puede ocurrir en fases tempranas de la enfermedad. En la fase de mancha (la literatura sajona la denomina fase en parches), las lesiones iniciales tienen predilección por las zonas glúteas y otras regiones no expuestas de forma habitual a la luz solar. Se trata de manchas en ocasiones muy sutiles, de coloración rosada o levemente eritematosa y bordes imprecisos. Su morfología suele ser oval, redondeada o arciforme, y

en superficie puede existir una descamación fina. Su tamaño es muy variable. En la fase de placa, las lesiones van infiltrándose hasta hacerse palpables, su coloración se hace más eritematosa y los bordes más netos. La morfología redondeada u oval sigue predominando, pero no es infrecuente que adquiera un aspecto circinado<sup>109</sup>. La extensión de la enfermedad aumenta desbordando, por norma general, las áreas cubiertas, para localizarse en cualquier zona del tegumento e incluso, de forma excepcional, en la mucosa orofaríngea. Las lesiones que alcanzan la fase tumoral adquieren un aspecto eritemato-violáceo, con una superficie brillante, contornos bien definidos y tamaños que pueden oscilar entre escasos centímetros y 15-20 cm. El crecimiento de estas lesiones es rápido, por lo que la ulceración suele ser un signo habitual<sup>1</sup>. Ésta conlleva riesgo de sobreinfección y sepsis.

En la literatura figuran numerosas formas clínicas de MF, pero actualmente solo tres de ellas se consideran entidades con personalidad propia. La **MF foliculotropa** se caracteriza por la distribución foliculotropa (invasión del folículo pilo-sebáceo) del infiltrado neoplásico. La mayor parte de estos casos cursan con una degeneración mucinosa del folículo piloso, correspondiendo al término clásico de mucinosis folicular asociada a MF. Supone aproximadamente el 4% de todos los LCP, se diagnostica fundamentalmente en adultos y es más frecuente en los varones. Los pacientes pueden mostrar grupos de comedones, pápulas agrupadas, lesiones acneiformes, placas induradas (**Figura 9**) e incluso tumores que se distribuyen con preferencia en la cabeza y el cuello.

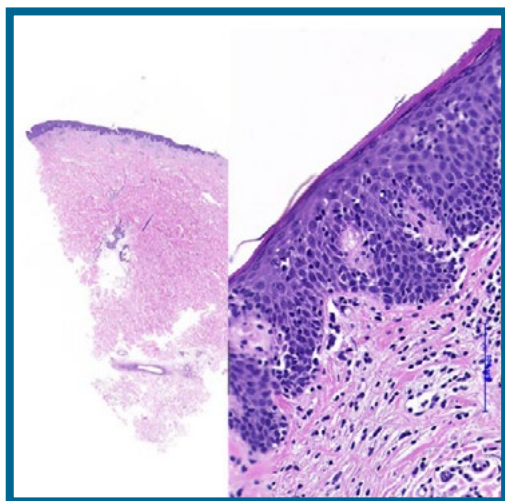


**Figura 9.** Mucosis fungoide foliculotropa

Es muy frecuente que las lesiones sean alopecicas<sup>107</sup>. El prurito es frecuente y severo. Aunque para ciertos autores la SG de esta forma sería peor que la de la MF clásica<sup>104</sup>, no todos los estudios apuntan a un peor pronóstico<sup>110</sup>. La **reticulosis pagetoide** o **enfermedad**

**de Woringer-Kolopp** es una rara variante que comprende menos del 1% de los LCP. Se caracteriza por la presencia de una lesión solitaria de aspecto psoriasiforme o hiperqueratósico que habitualmente se localiza en las extremidades y que evoluciona muy lentamente. No se ha publicado la progresión extracutánea de la enfermedad y por tanto no se conocen casos de fallecimiento específico<sup>111</sup>. La *piel laxa granulomatosa* supone menos del 1% de los LCP. Se manifiesta como áreas localizadas de piel muy laxa, redundante, que suele localizarse en los pliegues inguinales y axilares. Junto con estas lesiones características pueden coexistir las propias de la MF clásica. El curso de la enfermedad es muy prolongado estimándose una SG del 66% a los 5 años<sup>112</sup>. Hasta en un tercio de los pacientes existe asociación con la enfermedad de Hodgkin<sup>1</sup>.

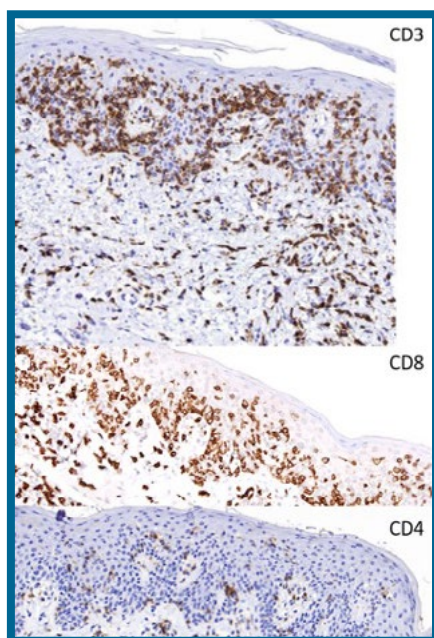
**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** Desde el punto de vista morfológico, la fase de mancha muestra escasez de células tumorales, disposición perivascular en dermis superficial, escaso epidermotropismo con células sueltas en hilera a lo largo de la capa basal (**Figura 10**). En la fase de placa el número de células tumorales aumenta con un marcado epidermotropismo, se acentúa la disposición en fila india a lo largo de la capa basal y se pueden reconocer microabscesos de Pautrier. El colágeno dérmico superficial presenta alteraciones dando aspecto en alambre, desquebrajado. En la fase tumoral de la enfermedad se pierde el epidermotropismo y predomina el infiltrado dérmico, que puede ser profundo y alcanzar el pánículo adiposo.



**Figura 10.** MF en fase inicial.

El tamaño de las células es variable, observándose en muchas ocasiones células de gran tamaño. Las células tumorales expresan clásicamente CD3, CD4 y TCR-BETA1; pueden adquirir marcadores citotóxicos en estadios tumorales<sup>113</sup>, no obstante, se han descrito otros fenotipos. Por ejemplo, la MF de células CD8 (**Figura 11**) es más frecuente en niños y se asocia con lesiones hipopigmentadas, y su principal diagnóstico diferencial es el vitiligo inflamatorio<sup>114</sup>. La sobreexpresión de CD56 asociada también es más frecuente en casos

infantiles y se relaciona con mejor pronóstico<sup>115</sup>. Se han descrito casos de MF con células TCR-GAMMA positivas. El comportamiento clínico de estos casos no parece diferir de los pacientes con MF convencional. El fenotipo T colaborador o "helper" de centro germinal o fenotipo TFH (expresión de PD1, CXCL13, ICOS u otros marcadores como BCL6 o CD10) también ha sido descrito, pero su significado biológico se desconoce<sup>116</sup>. La expresión intensa de PD1 es más característico de SS<sup>117</sup>. Estos casos plantean el diagnóstico diferencial con otras entidades como el trastorno linfoproliferativo de células T de pequeño-mediano tamaño CD4-positivas, el linfoma T de fenotipo TFH primario cutáneo o una infiltración cutánea por linfomas T periféricos, especialmente el linfoma T angioinmunoblástico.



**Figura 11.** MF CD8 positiva.

Existen 3 variantes: la foliculotropa, la reticulosis pagetoide y la piel laxa granulomatosa<sup>2</sup>. En la MF foliculotropa destaca el foliculotropismo, con o sin mucinosis folicular. La presencia de mucinosis folicular no es un dato específico de MF y puede verse tanto en lesiones neoplásicas de hábito linfoide como no neoplásicas. La epidermis suele estar respetada. Se observan quistes dilatados llenos de queratina o comedones. Hay engrosamiento de los orificios de los folículos pilosos con queratina gruesa que recuerda a la queratosis pilar, granulomas, foliculitis supurativa o eosinofílica e hiperplasia folicular. A veces se observan imágenes de siringotropismo. En la mayoría de los casos las células tumorales linfoides T expresan CD4.

En la piel laxa granulomatosa existe una afectación predominantemente dérmica, pero alcanzando panículo. Se reconocen granulomas, células gigantes multinucleadas con elastofagocitosis y linfocitos T atípicos entre las mismas. Al inicio es indistinguible de una MF convencional. Los linfocitos T neoplásicos son CD4, TCR-BETAF1 positivos.

En la reticulosis pagetoide destaca un epidermotropismo muy marcado. El inmunofenotipo es muy variable, habiéndose descritos casos CD8+, CD4/CD8+, CD4/CD8-, TCR-GAMMA+/- . Con frecuencia son CD30 positivas.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico de la MF varía enormemente en función de varios parámetros. Pese a los avances surgidos en los últimos años, la extensión y tipo de las lesiones cutáneas continúa siendo el factor pronóstico fundamental. La **Tabla 7** muestra la evolución de los pacientes de forma detallada<sup>103,104</sup>. En las formas precoces de la enfermedad, los pacientes con placas (T1b/T2b) muestran peor pronóstico que aquellos con parches (T1a/T2a)<sup>73</sup>. Aparte de los estadios TNMB avanzados, la presencia del clon neoplásico en sangre periférica (BOb) y la variante foliculotropa han sido propuestos como factores de riesgo para una menor supervivencia y para un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. La ausencia de RC tras el tratamiento de primera línea, una edad superior a los 60 años y el incremento de LDH son considerados también factores de mal pronóstico<sup>104,118</sup>. Basados en parte en estos criterios, se ha propuesto un índice pronóstico bajo el acrónimo CLIPI (*Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index*)<sup>119</sup>. La desdiferenciación a linfoma de célula grande se ha relacionado también con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad<sup>104</sup>. Aunque muchos pacientes fallecen por la progresión de su enfermedad, la mayor parte de ellos lo hace por complicaciones infecciosas (neumonía y sepsis)<sup>1</sup>.

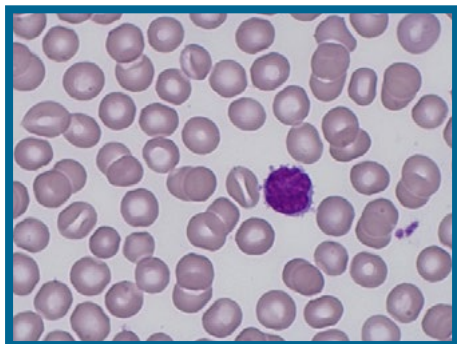
### ■ SÍNDROME DE SÉZARY

#### PUNTOS CLAVE

- Es un linfoma agresivo propio de adultos y constituye el 2% de todos LCP.
- Se considera una entidad independiente de la MF.
- Su diagnóstico requiere la integración de criterios clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares.
- La clínica se caracteriza por una eritrodermia de instauración rápida acompañada de un intenso prurito y linfadenopatías generalizadas.
- Puede afectar todos los órganos, aunque con frecuencia la médula ósea se encuentra libre de infiltración.
- La causa más frecuente de fallecimiento son las complicaciones infecciosas.
- La mediana de supervivencia de los pacientes es de 2-4 años.



**DEFINICIÓN.** El SS es un LCP agresivo y constituye el 2% de todos los LCP<sup>2</sup>. Su incidencia en EE.UU. se estima en 0,3/1.000.000 habitantes/año<sup>10</sup>. Clásicamente se describe con una tríada clínica compuesta de eritrodermia, adenopatías generalizadas y presencia de células de Sézary en sangre periférica (SP), ganglios y piel. En la actualidad, el diagnóstico de SS se requiere la presencia de eritrodermia acompañada de intenso prurito, adenopatías generalizadas y células cerebriformes (células de Sézary) pertenecientes a la misma clona en SP, ganglio y piel. Para la constatación de enfermedad en SP, además de la identificación del mismo clon que el presente en piel, se requiere la existencia de al menos 1.000/mm<sup>3</sup> de células de Sézary (**Figura 12**) o la evidencia de una expansión de la población CD4+. Esta expansión puede establecerse con uno o más de las siguientes determinaciones: cociente CD4/CD8 >10, cociente CD4+/CD7 negativo ≥40% o cociente CD4+/CD26 negativo ≥30%<sup>2,102</sup>.



**Figura 12.** Célula de Sézary en un frotis de sangre periférica.

**CLÍNICA.** En esta enfermedad de aparición exclusiva en adultos<sup>1</sup>, se desarrolla una eritrodermia de instauración rápida (**Figura 13A**), de tonalidad roja intensa brillante, ligeramente infiltrada al tacto y puede existir linfedema en piernas. Se acompaña de un intenso prurito, así como de alopecia (**Figura 13B**), ectropión, facies leonina (**Figura 13C**), queratodermia palmoplantar, hiperpigmentación e intensa descamación de la piel. Se debe considerar una enfermedad sistémica con posibilidad de afectación de todos los órganos, aunque con frecuencia la médula ósea se encuentra libre de infiltración.



Figura 13. Síndrome de Sézary. A. Eritrodermia. B. Alopecia. C. Facies leonina.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** La histopatología del SS puede ser similar a la de la MF, aunque el infiltrado suele ser más monomorfo y el epidermotropismo puede llegar a perderse (Figura 14). Hasta en un tercio de los pacientes la histopatología es inespecífica<sup>1</sup>.

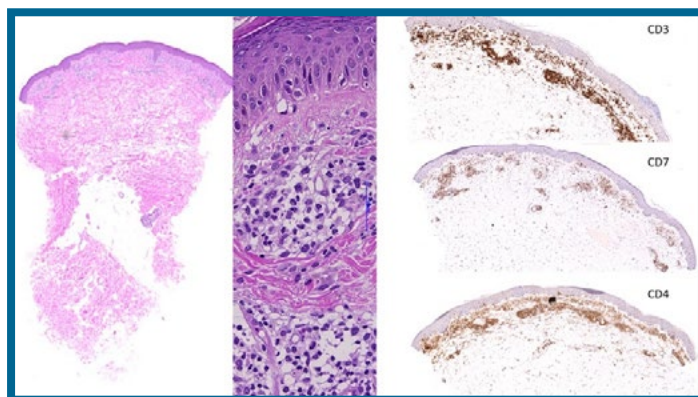


Figura 14. Aspecto histopatológico del SS.

**PRONÓSTICO.** El SS es un linfoma de curso agresivo. Se estima que la mediana de la SG oscila entre los 2 y los 4 años<sup>1</sup>. Hay escasa información para establecer un índice pronóstico en el SS. Algunos autores asocian la inclusión citoplasmática con PAS en las células de Sézary circulantes, un fenotipo CD7 negativo y la presencia de células circulantes de Sézary como factores de mal pronóstico<sup>121</sup>. En los pacientes con 0 o con 1 factor pronóstico la SG a 5 años fue del 58%, y cuando existían 2 o más factores adversos la SG a 5 años era del 5%<sup>122</sup>. Otros autores incluyen la infiltración de médula ósea o ganglionar como factores de mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento<sup>123,124</sup>. El CLIPI también se ha propuesto como herramienta pronóstica en los pacientes con SS<sup>119</sup>.

## ■ TRATAMIENTO DE LA MICOSIS FUNGOIDE Y DEL SÍNDROME DE SÉZARY

### PUNTOS CLAVE

- Hasta el 84% de los pacientes con MF se diagnostican en fases precoces de la enfermedad.
- El tratamiento dirigido a la piel es adecuado en las fases precoces (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).
- La falta de respuesta o progresión de la MF a un tratamiento no imposibilita la indicación de otro tratamiento considerado de la misma línea (nivel de evidencia 5, grado de recomendación D).
- A excepción de la potencial capacidad del alo-TPH (trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos), no existe tratamiento curativo para la MF ni para el SS (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C).
- El tratamiento agresivo en fases precoces de la enfermedad no mejora la supervivencia del paciente (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C).
- El objetivo es conseguir un control satisfactorio del linfoma originando la menor morbilidad posible.

La mayoría de los pacientes con MF (70%-84%)<sup>18</sup> se presenta en fases precoces (estadios IA, IB y IIA) y su enfermedad se podrá controlar con tratamiento dirigido a la piel (TDP). El 20%-30% restante, sin embargo, debutará o progresará a estadios avanzados (IIB-IVB) y su pronóstico empeora drásticamente, con supervivencias que no superan los 4,7 años a partir de estadios IIB (**Tabla 7**)<sup>104</sup>; estos pacientes necesitan tratamiento sistémico, asociado o no a la terapia dirigida a la piel. Ninguna de las opciones disponibles para la MF y el SS es curativa, con excepción del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. Las respuestas son transitorias y, en la mayoría de los casos, de corta duración. La evolución de la enfermedad, fundamentalmente en los estadios avanzados, se caracteriza por recaídas sucesivas en las que las complicaciones secundarias a la toxicidad de los tratamientos, a la propia enfermedad y a las frecuentes infecciones asociadas a los dos factores anteriores tienen un importante impacto físico y psicológico en el paciente. Por todo ello, el tratamiento de la MF y SS se basa en controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia, con la mínima toxicidad posible. Se considera que un paciente con MF o SS es refractario a un tratamiento cuando no responde, la respuesta es mínima o progresa mientras lo recibe<sup>125</sup>. Pero al contrario que en otros linfomas, una recaída tras una línea de tratamiento exitosa no convierte necesariamente al paciente en refractario a la misma. Con frecuencia puede volver a reintroducirse el mismo tratamiento con resultado satisfactorio<sup>126</sup>. Si con la opción de primera línea la respuesta no es satisfactoria, puede sustituirse o combinarse con otra alterativa de dicha línea. En los casos en los que la enfermedad no responde o progresa tras agotar las opciones primarias, una práctica habitual es la combinación con otros tratamientos de primera o posteriores líneas, ya sean TDP o tratamientos sistémicos.

## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

Si pese a todo, el control de la enfermedad sigue siendo insatisfactorio, con frecuencia se combinan tratamientos sistémicos, siempre ajustados al TNMB actualizado del paciente. No hay un tratamiento estándar definido, ya que son escasos los estudios controlados disponibles, en gran parte debido a la baja incidencia de la enfermedad. La **Tabla 8** resume las opciones terapéuticas más contrastadas en la MF y el SS<sup>126</sup>. El abordaje terapéutico de la MF y del SS es multidisciplinar (**Algoritmo 2**): requiere la participación coordinada de dermatólogos, radiólogos, oncólogos radioterapeutas, oncohematólogos clínicos<sup>71,126</sup> y, con el advenimiento de nuevos fármacos, los patólogos aportarán información crucial sobre las dianas terapéuticas existentes en los tumores de los pacientes.

**Tabla 8.- Alternativas terapéuticas en la MF y el SS**

		Línea	Nivel de evidencia (estadio)
<b>Abstención</b>		1ª	4 (IA, IB, IIA)
<b>TDP</b>	Esteroides tópicos	1ª	3 (IA, IB, IIA)
	Fototerapia PUVA (baño de psoralenos [P] e irradiación con ultravioleta A [UVA])	1ª	2 (IA, IB, IIA)
	Fototerapia UVB	1ª	2 (IA, IB, IIA)
	ICTE	1ª	2 (IIB, IIIA, IIIB) 4 (IVA, IVB)
		2ª	2 (IA, IB, IIA) 4 (IVA, IVB)
	Mecloretamina tópica	1ª	2 (IA, IB, IIA)
	Radioterapia localizada	1ª	4 (IA, IB, IIA, IIB, IVA, IVB)
2ª		4 (IVA, IVB)	

## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

<b>Sistémicos</b>	Alemtuzumab	1ª	4 (IVA, IVB)
		2ª	4 (IVA, IVB, SS)
	Brentuximab vedotina	2ª	1 (IA-IVB)
	Clorambucilo - prednisona	1ª	3 (SS)
	Fotoféresis	1ª	3 (IIIA, IIIB, SS)
	Vorinostat	2ª	(IB-IVA)
	Romidepsina	2ª	(IB-IVA)
	Interferón-alfa	1ª	2 (IIB, IIIA, IIIB)
		2ª	2 (IA, IB, IIA)
	Mogamulizumab	2ª	1 (IA-IVB, SS)
	Monoquimioterapia	1ª	4 (IIB) 3 (IVA, IVB)
		2ª	3 (IIIA, IIIB, IVA, IVB, SS)
	Metotrexato (MTX) dosis bajas	1ª	4 (IIB, IIIA, IIIB)
		2ª	4 (IA, IB, IIA, SS)
	Poliquimioterapia	1ª	3 (IVA, IVB)
		2ª	3 (IIB, IVA, IVB, SS)
	Retinoides	1ª	2 (IIB, IIIA, IIIB)
		2ª	2 (IA, IB, IIA)
Alo-TPH	2ª	3 (IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB, SS)	
<b>Combinaciones</b>	Fotoféresis e IFN	1ª	3 (SS)
	Fotoféresis y retinoides	1ª	3 (SS)
	Fototerapia PUVA e IFN	1ª	3 (SS)
	Fototerapia PUVA y retinoides	1ª	3 (SS)

### **TRATAMIENTO DIRIGIDO A LA PIEL**

Se puede definir como TDP aquel cuya acción se desarrolla exclusivamente sobre la población neoplásica localizada en el tegumento cutáneo. Por dicho motivo, los efectos adversos observados con el TDP suelen ser de menor intensidad que aquellos secundarios a los tratamientos sistémicos. El TDP constituye en la práctica el único recomendado en las fases precoces de la MF como primera línea; y en estadios avanzados sigue constituyendo una alternativa importante, como parte de combinaciones terapéuticas<sup>127</sup>.

**ESTEROIDES TÓPICOS.** Utilizado de forma adecuada, el propionato de clobetasol es capaz de alcanzar resultados satisfactorios. En pacientes T1 obtiene RC y RP en el 63% y 31% de los casos, respectivamente. A los 9 meses de seguimiento, el 80% de los pacientes T1 seguían manteniendo RC o RP. En pacientes T2 los resultados son inferiores. Los efectos secundarios son locales y muchas veces reversibles, sin que se haya documentado supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal<sup>128</sup>.

**MOSTAZA NITROGENADA (MECLORETAMINA) TÓPICA.** Esta alternativa no se encuentra comercializada en España y, por ahora, hay que formularla. Con la presentación en gel al 0,02% disponible en algunos países<sup>129</sup>, en pacientes IA-IIA la tasa de respuesta global es del 59% (19% de RC), con una mediana del tiempo a respuesta de 26 semanas. El 90% de las respuestas se mantiene durante más de 10 meses. El efecto secundario más frecuente es el desarrollo de dermatitis de contacto alérgica al fármaco en 35-67% de los casos<sup>130-134</sup>. Este problema es mucho menos frecuente (<10%) si se utiliza excipiente anhidro en la formulación<sup>106,133,135</sup>. Otros efectos secundarios son dermatitis de contacto irritativa<sup>131,132,134,136</sup>, xerosis cutánea<sup>134</sup>, hiperpigmentación cutánea, aparición de telangiectasias<sup>131</sup> y un incremento en el riesgo de desarrollar carcinomas espinocelulares cutáneos y carcinomas basocelulares<sup>132,134,137</sup>. No obstante, este riesgo se circunscribe a aquellos pacientes en los que se han utilizado numerosas TDP o en los que la NH2 se ha aplicado en la zona genital. En pacientes pediátricos se puede utilizar de forma igualmente segura<sup>138</sup>.

**FOTOTERAPIA PUVA.** En los estudios retrospectivos, aproximadamente el 95% de los pacientes IA o IB tratados<sup>139</sup> responden favorablemente. Si el paciente no ha alcanzado RC tras acumular 200 J/cm<sup>2</sup>, es improbable que la alcance con dosis más elevadas<sup>140</sup>. El 65% de los pacientes alcanza RC y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) es de 43 meses, independientemente del estadio. En pacientes IA pueden alcanzarse SLE 56% y 30% a los 5 y 10 años, respectivamente. Para aquellos pacientes IB/IIA, estas cifras son 74% y 50%. La SG no difiere significativamente entre aquellos que recaen y los que no<sup>141</sup>. Probablemente los datos más fehacientes referentes a PUVA provienen del estudio 21011 de la EORTC, en el que se describe una tasa de RC del 22% y de RG del 71% con una dosis mediana acumulada de 118 J/cm<sup>2</sup> y una duración mediana de la respuesta de 10 meses<sup>142</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son eritema, náuseas y prurito (10%-20% de los enfermos) secundarios a los psoralenos<sup>143</sup>. De mayor consideración es el aumento de la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma observado en pacientes con psoriasis tratados a largo plazo con PUVA<sup>144,145</sup>. Además de su eficacia, la fototerapia en monoterapia es uno de los tratamientos con menores gastos asociados<sup>146</sup>.

**FOTOTERAPIA UVB DE BANDA ESTRECHA (311-312 nm).** Es más eficaz en las lesiones en manchas (tasas de RC del 100%) que en las placas (tasas de RC del 60%)<sup>147</sup>. En MF tempranas se ha descrito RC en el 82% de los pacientes<sup>148</sup>. De los casos que obtuvieron RC, el 39% progresó tras una mediana de 20 meses. La EORTC recomienda este tratamiento para la MF en parches<sup>126</sup>. Dado que con la fototerapia UVB el paciente no requiere psoralenos, se evitan los efectos secundarios derivados de los mismos.

**BEXAROTENO TÓPICO.** En un estudio fase I-II, el 63% de los pacientes alcanzaron RP y el 21% de ellos llegaron a la RC. El tratamiento antirretroviral (TAR) fue de 20 semanas y la duración media de la respuesta fue de 428 días. En los pacientes sin tratamiento previo la respuesta fue ligeramente superior. La toxicidad es local y frecuente<sup>149</sup>.

**TRATAMIENTO CON RT LOCAL.** En estadios IA, la RT localizada superficial con electrones a dosis 20–30 Gy es un tratamiento muy efectivo, con RC superiores al 95% y SLE a 10 años del 85%–91% para lesiones únicas<sup>72,74,91</sup>. Una reciente actualización de la literatura llevada a cabo por la EORTC<sup>126</sup> recomienda en MF localizadas el empleo de dosis bajas de RT, en el rango de 20–24 Gy (nivel evidencia 2, grado recomendación B). El volumen blanco incluye la lesión con un margen  $\geq 1$ -2 cm, dependiendo este último de la localización anatómica, del tamaño de la lesión, agresividad de la enfermedad y técnica de tratamiento. En estadios IB con un número limitado de lesiones, puede administrarse también RT localizada en cada una de ellas (grado de recomendación B). En casos de afectación de áreas más extensas de la piel (tronco, cuero cabelludo o extremidades), la RT local a dosis de 20 Gy en 10 sesiones es una opción de tratamiento muy eficaz. En estadios IIB (T3N0) puede emplearse también RT local con esquemas de dosis bajas (12 Gy en 3 sesiones o 20–30 Gy en 10–15 sesiones) dependiendo de la extensión y localización de las lesiones, y con haces de electrones o fotones dependiendo de la profundidad de invasión (nivel evidencia 3, grado recomendación B). Con dosis más bajas de RT local, del orden de 4 a 8 Gy en 1–2 sesiones, se han descrito tasas variables de RC algo inferiores (entre el 30% y 90%) pero sin apenas toxicidad asociada, representando una herramienta muy útil en el tratamiento paliativo de placas, parches o tumores, con la posibilidad añadida de re-tratamiento o de su empleo simultáneo con otras terapias dirigidas a piel<sup>91,150</sup>. Finalmente, es posible también emplear RT local en casos seleccionados de estadios más avanzados (II–IV), con afectación nodal periférica o del sistema nervioso central. En la actualidad se dispone de tecnología muy avanzada (intensidad modulada, tomoterapia, etc.) que permite tratar localizaciones complejas, con excelentes resultados de control local con mínima morbilidad. Los efectos secundarios del tratamiento local con RT se han descrito con anterioridad en el capítulo correspondiente a LCPCB.

**IRRADIACIÓN CUTÁNEA TOTAL CON ELECTRONES.** La ICTE es una alternativa terapéutica útil en estadios más avanzados IIA–B y IIIA (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B)<sup>151</sup>. En esta modalidad de tratamiento, los electrones generados en aceleradores lineales son atenuados para tratar toda la superficie cutánea con una profundidad limitada y predefinida. Sobre la base de una extensa experiencia publicada en series retrospectivas, la EORTC publicó las guías para la indicación y dosimetría de la ICTE<sup>125</sup>: el volumen incluye la dermis y la epidermis, y la dosis recomendada es de 30–36 Gy a 4 mm de la superficie a nivel del tronco, administrada en 8–10 semanas. Los resultados con ICTE 30–36 Gy descritos en series retrospectivas muestran tasas de RC en T1, T2 y T3 del 88%, 85%–76% y 44% respectivamente, TRG del 95% y una SLE y SG a 7 años del 50% y 90%, respectivamente<sup>72,152–155</sup>. En casos seleccionados, con afectación ganglionar, se han descrito razonablemente buenos resultados de control local con la combinación de ICTE y RT nodal<sup>153</sup>. También con la ICTE hemos asistido a un creciente interés en el empleo de dosis bajas de RT (10–12 Gy) con

el objetivo de reducir la toxicidad asociada<sup>154,156,157</sup>. La información más relevante procede de 3 ensayos fase II con 205 pacientes, que han evaluado esquemas de 12 Gy, 5-10 Gy y 10-20 Gy. Los datos agrupados muestran unas TRG del 88% y una mediana de duración de la respuesta de unas 70 semanas<sup>135,136,138</sup>. Específicamente, el grupo del Reino Unido ha publicado recientemente los resultados más robustos en una serie de 103 pacientes (todos los estadios) tratados con ICTE a dosis de 12 Gy en 8 fracciones y dos semanas<sup>158</sup>. Los datos muestran una inferior tasa de remisiones completas que con dosis superiores (18-20%), pero similar tasa de respuestas globales (87%), una SLP mediana del 26 meses en estadios IB y de <11 meses en estadios más avanzados, una excelente tolerancia y una menor toxicidad, con la ventaja añadida de una duración de tratamiento notablemente más corta. En la actualidad está por confirmar, en ensayos aleatorizados, la superioridad o no-inferioridad de los tratamientos de dosis bajas de ICTE en el rango de 10-12 Gy frente a dosis "estándar" de 30-36 Gy. Con la información disponible (nivel 2-3 de evidencia), las guías del Grupo de Trabajo Alemán y del grupo Británico recogen en sus recomendaciones el empleo de dosis bajas de ICTE (12 Gy) como segunda línea de tratamiento en estadios IB-IIA<sup>72,73</sup>. Aunque hay diversas modalidades de ICTE, la técnica más empleada es la modificada de Stanford<sup>155</sup>. Se utilizan haces extensos de electrones de acelerador lineal en régimen de alta tasa de dosis con una energía nominal de 6 MeV. Se degrada el haz mediante un filtro de policarbonato de 6 mm que, junto a la distancia a la que se coloca el paciente, consigue que la energía superficial de un campo directo en la zona a tratar sea de 3,6 MeV. El paciente, con las piernas y los brazos separados y ayudándose de una plantilla con la posición de los pies, adopta 6 posturas diferentes (anterior, posterior y cuatro oblicuos) girando sobre sí mismo cada 60°. Se le irradia en cada una de estas posiciones<sup>74</sup>. La técnica se complica aún más si se requieren áreas suplementarias de tratamiento, por mayor volumen tumoral o por localizaciones de difícil acceso, como palmas, plantas, vértex craneal, periné o pliegues cutáneos, además de protecciones personalizadas de órganos de riesgo como los ojos. Generalmente, el tratamiento es aceptablemente bien tolerado, aunque con fatigabilidad descrita en hasta un 35% de los pacientes. Los efectos secundarios son dosis dependientes y se limitan a la piel, pelo y uñas. En general, con las dosis convencionales de 30-36 Gy el eritema y la descamación ocurren en un 47%-75%, siendo menos frecuentes la aparición de flictenas (19%-50%) o hiperpigmentación (40-50%). De forma diferida puede aparecer alopecia (potencialmente reversible con dosis <25-30 Gy), telangiectasias, hipo o anhidrosis y pérdida de las uñas. No se describen toxicidades grado 4-5<sup>72,158,159</sup>.

**RADIOTERAPIA PALIATIVA.** El empleo de RT paliativa en enfermedad multifocal puede alcanzar tasas de RC superiores al 90% con dosis del rango de 8-12 Gy. Datos recientes indican que la RT a dosis inferiores (2 sesiones de 4-8 Gy) puede ser una alternativa adecuada, con buenos resultados en casos de paliación (tasas de RC del orden del 90%) y en retratamientos (grado de recomendación B)<sup>74,91,150</sup>. Sin embargo, en fase tumoral pueden precisarse dosis >8 Gy, estando descritas recaídas infrecuentes con dosis ≥24 Gy. El volumen blanco incluye la lesión más margen 1-2 cm. El fraccionamiento se debe determinar en base a las probabilidades de complicación del tejido normal circundante, la extensión del volumen a irradiar, condiciones de la piel en dicha localización, radioterapia previa o si se va a considerar ICTE posteriormente.



## **TRATAMIENTO SISTÉMICO**

### **AGENTES INMUNOMODULADORES**

**RETINOIDES Y BEXAROTENO.** Los retinoides son derivados de la vitamina A y existen a nivel endógeno, con efectos biológicos diversos en el organismo (desarrollo embrionario, regulación del crecimiento, proliferación y supervivencia celular, etc.) tras su unión a receptores específicos RAR (receptor de ácido retinoico) y RXR (receptores retinoicos X). Bexaroteno se une específicamente a receptores RXR (retinoide) y en España está aprobado para su uso por vía oral en pacientes con formas avanzadas refractarias al menos a una línea previa de tratamiento. En el estudio en fase II-III que dio lugar a la aprobación, bexaroteno se evaluó en 94 pacientes con MF IIB-IVB que habían recaído previamente a una mediana de 5 tratamientos previos, y se evaluaron dos dosis: 300 mg/m<sup>2</sup>/d dosis inicial y >300 mg/m<sup>2</sup>/d. La respuesta global (RG) al tratamiento fue superior con dosis iniciales más altas (TRG 45% vs. 55%; RC 2% y 13% con 300 mg/m<sup>2</sup> y >300 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente), pero a costa de una mayor toxicidad, que en muchos casos limitó el tratamiento<sup>160</sup>, por lo que la dosis óptima recomendada es actualmente 300 mg/m<sup>2</sup> en dosis única diaria. Es un fármaco de actuación lenta con un tiempo a respuesta (mediana) de aproximadamente 20 semanas y un tiempo a progresión (mediana) de más de 73 semanas<sup>161</sup>. Se recomienda mantener el tratamiento al menos 6 meses antes de catalogar el nivel de respuesta alcanzado, y a partir de entonces se mantiene hasta progresión o intolerancia del paciente. Bexaroteno puede administrarse en monoterapia o combinado con otras estrategias. El tratamiento con bexaroteno se asocia a efectos adversos específicos, como son la hipertrigliceridemia (y ocasionalmente pancreatitis secundaria) e hipotiroidismo central, que aparecen en prácticamente el 100% de los pacientes, por lo que se recomienda iniciar al 50% de dosis e ir aumentando progresivamente en 4 semanas mientras se monitoriza estrechamente el nivel de lípidos y de hormonas tiroideas, además de asociar hipolipemiantes y hormona tiroidea sustitutiva desde el inicio del tratamiento<sup>160</sup>. Los retinoides son teratogénicos, por lo que están contraindicados en pacientes embarazadas. Aunque la indicación del LCPCT no figura en ficha técnica, con el etretinato o la isotretinoína se obtienen RC y respuesta global en el 19% y 58%, respectivamente. La duración de la respuesta (mediana) se sitúa en torno a los 13 meses<sup>162,163</sup>.

**INTERFERON ALFA.** El tratamiento con IFN alfa 2b es eficaz en pacientes con estadios localizados, en los que se usa como tratamiento de segunda línea, con TRG entre 50-70% y RC entre 20-30%, gracias a su efecto pleiotrópico en los LCPCT. También es eficaz en estadios avanzados, con lesiones tumorales y en SS con TRG hasta de 66,6% y 41,2% de RC en un estudio en una cohorte de 51 pacientes con MF estadios IA-IV y SS (entre ellos 30 IIB y 11 SS)<sup>164</sup>. En pacientes con enfermedad extensa se puede plantear como tratamiento de primera línea, pudiendo conseguir remisiones bastante duraderas, sobre todo cuando se combina con otras estrategias terapéuticas útiles en estos casos, como fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis (FQEC) o PUVA, o con tratamientos sistémicos como bexaroteno o quimioterapia. Las dosis habituales en MF/SS son entre 3-10 x 10<sup>6</sup> unidades administradas por vía subcutánea 3 veces en semana, de forma prolongada y según la tolerancia del paciente, y las respuestas aparecen tras varios meses de tratamiento. Sus efectos adversos

más frecuentes son la mielosupresión, transaminitis y efectos pseudo-gripales (fiebre, mialgias, fatiga) y alteraciones mentales que dependen de la dosis y muy frecuentemente son la causa de interrupción del tratamiento<sup>103,126</sup>.

**FOTOQUIMIOTERAPIA EXTRACORPÓREA O FOTOFÉRESIS.** La FQEC está aprobada por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de la MF extensa y del SS en base a los resultados de un estudio no controlado que mostró eficacia de la FQEC en 67 pacientes con MF/SS (estadios IIA a IVB). La TRG fue del 64%, con un 20% de RC, sin observarse en ellos la toxicidad habitual de la quimioterapia sistémica, ya que no hubo mielotoxicidad, efectos gastrointestinales ni alopecia<sup>165</sup>, con una mediana de SG de 60,3 meses desde el diagnóstico y 47,9 meses tras el inicio de la FQEC<sup>166</sup>, es decir, 5 y 4 años en pacientes cuya expectativa de vida no supera los 2 años. La técnica consiste en la administración oral de 8-metoxipsoraleno (8-MOP) al paciente, seguida de aféresis leucocitaria con irradiación UVA extracorpórea y reinfusión de las células al paciente. Se postula como mecanismo de acción la potenciación de la actividad de las células presentadoras de antígeno (monocitos y células dendríticas), junto con una mayor exposición de antígenos tumorales por parte de los linfocitos tumorales re-infundidos, que harían más eficaz al sistema inmune. Actualmente no se administra 8-MOP, con lo cual han disminuido las náuseas y otros efectos adversos asociados a este agente, y el único factor a tener en cuenta es el antecedente de inestabilidad cardiovascular del paciente, por la posible descompensación que podría producirse con los cambios de volemia que el procedimiento conlleva. En casos con acceso venoso difícil se puede colocar un catéter central, teniendo en cuenta el mayor riesgo de infección de la vía en pacientes con eritrodermia. Es un procedimiento seguro y eficaz en pacientes con enfermedad extensa, especialmente en casos de SS, ya que las mejores respuestas se observan en pacientes con enfermedad circulante y poca extensión nodal y/o visceral. El procedimiento de FQEC puede mantenerse de forma prolongada (hasta meses e incluso años) y usarse solo o de forma simultánea con otros tratamientos, según el riesgo y la tolerancia del paciente.

### ANTICUERPOS MONOCLONALES

Hay 3 anticuerpos monoclonales con actividad en LCPCT disponibles para su uso en estas enfermedades: alemtuzumab, brentuximab vedotina y mogamulizumab. Alemtuzumab no tiene indicación aprobada en los LCPCT, pero es posible su solicitud a través de un programa de acceso especial. Brentuximab vedotina está aprobado por FDA y EMA en pacientes con MF/SS y otros linfomas T cutáneos primarios IIB-IV con expresión de CD30 en recaída o refractarios tras al menos un tratamiento sistémico previo.

**ALEMTUZUMAB.** Es un anticuerpo monoclonal (AcMo) dirigido contra la proteína CD52 (expresada por linfocitos T y B maduros, monocitos y células dendríticas sanas, y se expresa en algunos subtipos de linfomas no Hodgkin), con eficacia demostrada en la leucemia linfática crónica y otros síndromes linfoproliferativos crónicos. En los LCPCT es un fármaco eficaz, a veces con respuestas muy duraderas, especialmente en pacientes con MF eritrodérmica (T4), con enfermedad circulante (B1) y en el SS. En un estudio con 39 pacientes con MF avanzada (N=16) y SS (N=23), la TRG fue del 51% en toda la cohorte, pero del 70% en pacientes con SS, y aunque el tiempo mediana hasta la progresión fue de 3,4 meses, seis pacientes

que respondieron mantuvieron la respuesta durante más de 2 años<sup>167</sup>. El tratamiento con alemtuzumab se asocia a importante mielotoxicidad e inmunosupresión celular que pueden ser prolongadas, con elevada incidencia de complicaciones infecciosas severas, lo cual limita y/u obliga a suspender el tratamiento. En el estudio anterior, 17 pacientes (44%) lo interrumpieron por complicaciones, 5 pacientes presentaron transformación a LCPCT de células grandes, 1 presentó un linfoma B cutáneo de células grandes y 2 pacientes murieron. Las dosis estándar son 30 mg endovenoso 3 veces a la semana, pero dosis más bajas (10-15 mg endovenosas y subcutáneas 3 veces en semana) han demostrado una eficacia similar en MF/SS y se asocian a menor o ninguna incidencia de complicaciones infecciosas<sup>168,169</sup>. Se recomienda monitorización de carga viral de CMV semanalmente y profilaxis con cotrimoxazol y aciclovir, mantenidos hasta al menos 2 meses tras finalizar el tratamiento o hasta que la cifra absoluta de linfocitos sea igual o superior a  $1 \times 10^9/L$ . El alemtuzumab en LCPCT es menos activo en casos con afectación nodal y orgánica (N1 y M1)<sup>170</sup>.

**BRENTUXIMAB VEDOTINA.** Está formado por un agente antitumoral, la monometil auristatina, unida a un AcMo anti-CD30. El anticuerpo se une a la proteína de membrana CD30 en la célula tumoral, internalizándose el complejo junto con el receptor por endocitosis, tras lo cual se libera la monometil auristatina al citoplasma celular, donde altera la estructura microtubular celular induciendo finalmente la apoptosis. Los primeros datos de eficacia en MF, procedentes de casos publicados y de dos estudios en fase 2<sup>171,172</sup> describían TRG del 65%, con 17% de RC y 46% de RP, con una duración mediana de la respuesta alcanzada (mDDR) de 14,4 meses. Éstos dieron lugar al estudio fase 3 prospectivo, abierto y aleatorizado ALCANZA, que confirmó la superioridad del tratamiento con brentuximab vedotina (BV) frente a metotrexato o bexaroteno en 131 pacientes con LCPCT CD30+ (MF, linfoma anaplásico de célula grande cutáneo primario [LACG-CP] y LCP) en recaída o refractarios a una mediana de 4 tratamientos previos (2-6 líneas)<sup>173</sup>. Con una mediana de seguimiento de 22,9 meses, el 56,3% de los pacientes en la rama de BV alcanzaron un TRG mantenida  $\geq 4$  meses (TRG4) vs. el 12,5% en el brazo comparador. La diferencia en eficacia fue del 43,8% a favor del tratamiento con BV en todos los grupos de pacientes, independientemente del estadio TNMB y del compartimento afectado (piel, sangre periférica, ganglios u órganos extranodales). BV fue también superior en cuanto a SLP con 16,7 meses en la rama de BV *versus* 3,5 meses en la rama control, que también se mantiene al analizarla en función de parámetros como el tipo de enfermedad (MF vs. LACG-CP), ECOG basal, sexo, edad, origen del paciente, tipo de agente en brazo control (metotrexato o bexaroteno), tratamientos previos recibidos, mSWAT basal o el conjunto de todos ellos. También hubo una mejoría significativa en la calidad de vida (Skindex-29) en la rama de BV. La ventaja de BV en eficacia y en SLP se observa sin diferencias significativas con todos los niveles de expresión de CD30 analizados (mayores y menores del 10%), lo cual se ha validado posteriormente con más seguimiento<sup>174</sup>. El retratamiento con BV es posible, y consigue respuestas de nuevo en el 23% de los pacientes<sup>175</sup>. La toxicidad más frecuente de BV es la neuropatía periférica (NP), que apareció en 67%, aunque fueron sobretodo de grados 1-2. Solo en 6 casos alcanzó grado 3, y en 9 pacientes obligó a suspender el tratamiento. El 86% de los casos de NP revierte completamente o disminuye a grados mínimos.

**MOGAMULIZUMAB.** Es un AcMo anti-CCR4 aprobado por FDA y EMA para MF/SS en recaída tras una o más líneas de tratamiento sistémico previas. En España está incluido en la prestación sanitaria del Sistema Nacional de Salud desde el 1 de julio de 2021, para pacientes con síndrome de Sézary no candidatos a TPH y con expresión de CCR4  $\geq 10\%$ , que debe confirmarse histológicamente siempre que la técnica esté disponible. Es un anticuerpo monoclonal humanizado defucosilado contra CCR4, una molécula implicada en el tráfico de células Th de memoria tipo 2 residente en la piel<sup>176</sup>. CCR4 también está presente en las células reguladoras T normales (CD4+ CD25+) que participan en la supresión de las respuestas proliferativas de las células T CD4+ CD25- al aloantígeno y en la membrana de la célula tumoral de la MF/SS y en otros LNH-T<sup>177</sup>. La eficacia clínica demostrada inicialmente en estudios en fase 2<sup>178</sup>, con una TRG del 37%, y el aceptable perfil de seguridad de mogamulizumab se confirmaron en el estudio en fase 3 en MF/SS<sup>179</sup>. Este ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y prospectivo incluyó 372 pacientes con MF en todos los estadios y SS en recaída o refractarios tras una mediana de 3 tratamientos previos (entre 2 y 5). Los pacientes se aleatorizaron para recibir mogamulizumab (N=186) o vorinostat (N=186), demostrando la superioridad de mogamulizumab, con TRG del 28% frente a solo 5% con vorinostat (incluyendo 136 pacientes inicialmente asignados a la rama de vorinostat, que tras cruzar al brazo de mogamulizumab alcanzaron una TRG del 31%). La mediana de la SLP fue de 7,7 meses con mogamulizumab vs. 3,1 meses con vorinostat. Tanto la eficacia como la ventaja en la SLP de mogamulizumab fueron más significativos en SS y en estadios III/IV de la MF. La última actualización<sup>180</sup> ha confirmado también un mayor tiempo hasta la necesidad de un nuevo tratamiento así como beneficio clínico y control de la enfermedad en todos los estadios. La respuesta a mogamulizumab se observa en sangre en 1,1 meses (mediana desde el inicio del tratamiento), en piel a los 3 meses y en ganglios a los 3,3 meses, con una duración de las respuestas de 20,6. Mogamulizumab tiene un perfil de toxicidad manejable, siendo los efectos adversos más frecuentes la reacción infusional, la diarrea y el exantema, que fue el efecto que más frecuentemente motivó la interrupción del tratamiento en el estudio en fase 3. Entre los más graves destacan celulitis, pirexia y trombopenia<sup>179</sup>.

### QUIMIOTERAPIA

**METOTREXATO.** Es un citostático inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa con efecto irreversible, frecuentemente utilizado en el tratamiento sistémico de la MF. A dosis bajas es eficaz y tolerable, ya que su toxicidad es proporcional a la dosis y a la frecuencia de administración. En uno de los primeros estudios en esta enfermedad, 11 pacientes con MF estadios II-III recibieron dosis convencionales entre 60-240 mg/m<sup>2</sup>, asociado a rescate con folato y mantenimiento posterior (25-50 mg/m<sup>2</sup> semanales), y todos respondieron al tratamiento (TRG= 100%), con RC en 7 de los 11 pacientes, pero con importante toxicidad: mielosupresión, aftas orales, dolor abdominal, infecciones, hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar<sup>181</sup>. Para reducir esta toxicidad se ensayaron dosis bajas de MTX, y con dosis medianas de 25 mg semanales (máximo 75 mg) la eficacia del tratamiento se redujo, con TRG del 33% y solo 12% RC en 69 pacientes con MF T2, pero solo 6 pacientes tuvieron que suspender el tratamiento con MTX por efectos adversos<sup>182</sup>. Actualmente no existe un consenso sobre la dosis de MTX en MF, ni tampoco sobre si es mejor usar MTX en monoterapia o combinado con otras estrategias posibles (fototerapia u otros agentes sistémicos), pero el ISLC/EORTC propone dosis entre 5-25 mg semanales<sup>126</sup>.

**OTROS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS.** La gemcitabina y la doxorubicina liposomal también tienen actividad en LCPCT, con TRG alrededor del 40% y una tolerancia aceptable en monoterapia. Otros citostáticos como clorambucilo, bendamustina, fludarabina o cladribina también se han utilizado en pacientes con MF, con eficacia y toxicidad variables<sup>185</sup>. De forma global, la respuesta a los citostáticos en los LCPCT, en concreto en MF/SS, suele ser escasa, de baja calidad y de corta duración, y prácticamente todos los pacientes recaen a corto plazo. Además, la poliquimioterapia se asocia a una toxicidad excesiva en estos pacientes. En un estudio en fase 3 en pacientes con LCPCT que recibieron quimioterapia tipo CHOP/CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona), la importante toxicidad observada no se acompañó de ventaja en la supervivencia<sup>184</sup>, por lo que actualmente se reserva a casos muy seleccionados con enfermedad avanzada y agresiva que no hayan respondido a tratamientos previos, o a pacientes con carga tumoral importante (visceral, nodal) que necesitan una reducción rápida de la carga tumoral, sabiendo que será necesario plantear alguna estrategia posterior de consolidación, si es posible, para mantener la respuesta.

### INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA

Los inhibidores de la enzima histona-deacetilasa (HDAC) son pequeñas moléculas que impiden la desacetilación de las histonas, produciendo cambios en la expresión de oncogenes, genes supresores tumorales o factores de transcripción. Vorinostat y romidepsina están aprobados para pacientes con LCPCT avanzado por la FDA, pero no en Europa. La toxicidad de estos agentes es sobre todo gastrointestinal, con diarreas y náuseas, pérdida de peso y deshidratación en los casos más graves, y hematológica (trombopenia y anemia).

**ROMIDEPSINA.** La romidepsina es un inhibidor selectivo de la histona-deacetilasa clase I, que también ha demostrado ejercer una activación intrínseca de la apoptosis celular<sup>185</sup>. Este agente está aprobado por la FDA para la terapia del LCPCT en recaída/refractoriedad tras al menos 1 línea de terapia. Los estudios pivotaes fase 2 demostraron unas respuestas rápidas y duraderas. La TRG fue del 33-34% (6% de RC) con una MDR de 13,8-15 meses<sup>185-187</sup>. Un subanálisis de estos estudios evalúa la eficacia de romidepsina en pacientes que recaen tras quimioterapia sistémica en monoterapia *versus* en combinación<sup>188</sup> con el fin de aclarar cuál sería el grupo de pacientes que más se beneficiaría del fármaco, sin embargo no se observaron diferencias. En la actualidad se exploran potenciales combinaciones de romidepsina (y otros inhibidores de la histona acetilasa) con azacitidina o con inhibidores del bromodominio extra terminal (BET), por una potencial sinergia en sus efectos antitumorales<sup>189,190</sup>. Si bien el fármaco no está comercializado en España, se puede acceder a él a través de uso compasivo e importarlo como medicación extranjera.

**VORINOSTAT.** Vorinostat es un inhibidor de HDAC de clases I y II, aprobado también por la FDA para el tratamiento de pacientes con LCP recidivante o refractario, en los que alcanza TRG en torno al 30% (24%-29%) en los estudios pivotaes en fase 2<sup>191,192</sup>. En el estudio en fase 3 MAVORIC, referido anteriormente, vorinostat se evaluó frente a mogamulizumab, resultando este último superior, tanto en cuanto a eficacia, con TRG del 5% para vorinostat frente a 28% de mogamulizumab ( $p < 0,001$ ), como en cuanto a SLP, que fue de 3,1 meses

para vorinostat frente a 7,7 meses para mogamulizumab ( $p < 0.001$ ). Los efectos adversos graves asociados a vorinostat en este estudio fueron celulitis (3%), embolia pulmonar (3%) y sepsis (3%)<sup>193</sup>.

### COMBINACIONES ENTRE TRATAMIENTO DIRIGIDO A LA PIEL Y TRATAMIENTO SISTÉMICO

**PUVA COMBINADO CON TRATAMIENTOS SISTÉMICOS.** Thomsen *et al.*<sup>194</sup> introdujeron la asociación retinoides + PUVA consiguiendo ahorrar dosis de PUVA con una tasa similar de RC (73% frente al 72%). Una asociación eficaz es PUVA + IFN, como queda demostrado en un estudio prospectivo y aleatorizado<sup>195</sup>. Entre los pacientes tratados con PUVA + IFN, las tasas de RG y RC fueron 80% y 70%, respectivamente; entre aquellos sometidos a IFN + acitretino, las correspondientes tasas fueron 60% y 38%. Comentario aparte merece la combinación PUVA + bexaroteno dado que se disponen resultados provenientes de uno de los escasos estudios prospectivos existentes en el campo de los LCPCT<sup>142</sup>. En el mismo, se comparó el tratamiento con PUVA frente a la combinación PUVA + bexaroteno durante 16 semanas en pacientes con MF IB-IIA. Aunque no hubo diferencias estadísticas en la tasa de respuestas, las dosis acumulada de PUVA para alcanzar la RC fue menor en el grupo de la combinación (56 J/cm<sup>2</sup>) que en el que recibió sólo PUVA (118 J/cm<sup>2</sup>) ( $p > 0,05$ ). La combinación se mostró una alternativa segura.

Con la combinación FQEC + ICTE<sup>196</sup> la SLE a los 3 años fue 81%; este parámetro se redujo al 49% en los enfermos sometidos únicamente a ICTE. En pacientes avanzados, la combinación FQEC + IFN (RG en el 33% de los pacientes) parece mejorar los resultados de la FQEC aislada (RG en el 10% de los pacientes)<sup>197</sup>.

La experiencia del tratamiento combinado de ICTE con PUVA y mecloretamina tópica es limitada y en general procede de pequeñas series. Los resultados disponibles (incluyendo un ensayo aleatorizado) no han mostrado un beneficio significativo del tratamiento combinado frente a monoterapia y en la actualidad no se recomienda como tratamiento estándar (grado de recomendación D)<sup>131,184,198</sup>.

### FÁRMACOS EN ESTUDIO

**PRALATREXATO.** Es un citostático inhibidor de la hidrofolato reductasa y fue el primer fármaco aprobado por la FDA en linfomas T sistémicos. Aunque no está aprobado en LCPCT, es activo en pacientes con MF en recaída, refractarios y en casos con transformación a célula grande, con TRG de 25% según el comité de revisión central, aunque del 58%, según los investigadores, en monoterapia<sup>199</sup>. Tuvo una corta duración de las respuestas (2,2 meses) y de la SLP (1,7 meses). Los resultados de pralatrexato son mejores en combinación con bexaroteno. Un estudio mostró una TRG del 55% frente a 33% en monoterapia, con una duración de la respuesta (DDR) hasta 26,7 semanas<sup>200</sup>. En otro, la TRG alcanzó el 60% (4 RC); la DDR fue de 9-28,3 meses, con una SLP de 12,8 meses<sup>201</sup>.

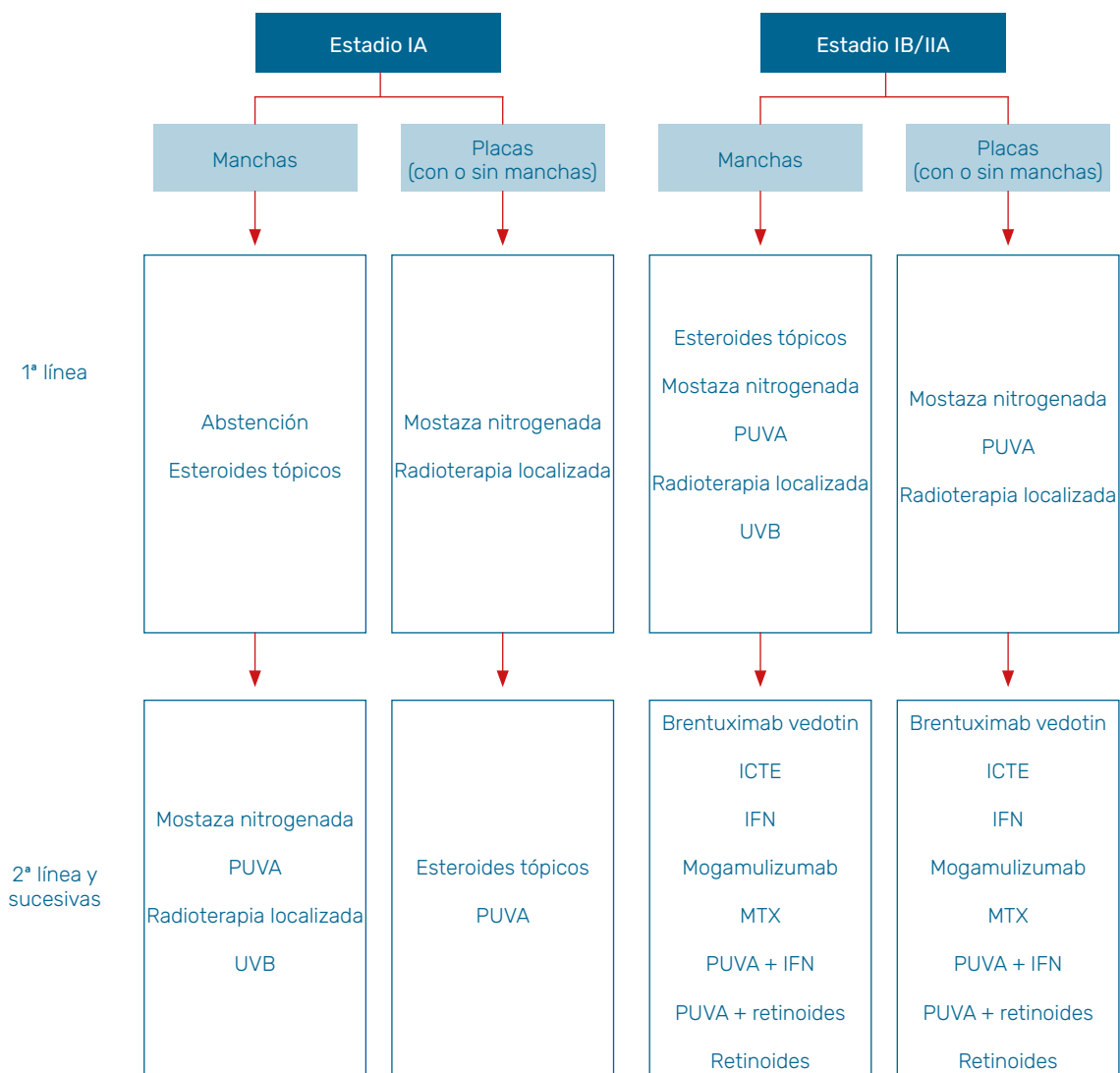
**INHIBIDORES DE LA VÍA DE CONTROL INMUNOLÓGICO.** En la MF/SS se han demostrado alteraciones genéticas en las moléculas que componen el eje PD1/PDL1, tanto en la célula tumoral como en las del microambiente. El pembrolizumab es un AcMo inhibidor de PD1 con

actividad demostrada en MF avanzada (IIB-IV) y en SS en un estudio fase II multicéntrico<sup>202</sup> que incluyó 24 pacientes. La eficacia fue del 38% (respondieron 9 pacientes, con 2 RC), con respuestas tanto en eritrodermia como en pacientes con estadios tumorales. Tras 58 semanas de seguimiento, la mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado. Las SLP y SG estimadas a 1 año fueron 65% y 95%, respectivamente. Hubo efectos adversos de grados 1-3 que, en 4 casos, obligaron a suspender el tratamiento por neumonitis, duodenitis, hipertransaminasemia y úlcera corneal. La mitad de los pacientes con SS presentaron una exacerbación inicial del eritema y el prurito.

**OTROS AGENTES NO CITOSTÁTICOS.** Actualmente hay numerosos agentes dirigidos contra dianas moleculares en estudio. Entre ellos están los inhibidores de PI3K como duvelisib, inmunomoduladores (lenalidomida), inhibidores del proteasoma (bortezomib), tipifarnib y moduladores epigenéticos y otros inhibidores de HDAC (panobinostat, belinostat), pero sus resultados son aún precoces en la MF y el SS<sup>203</sup>.

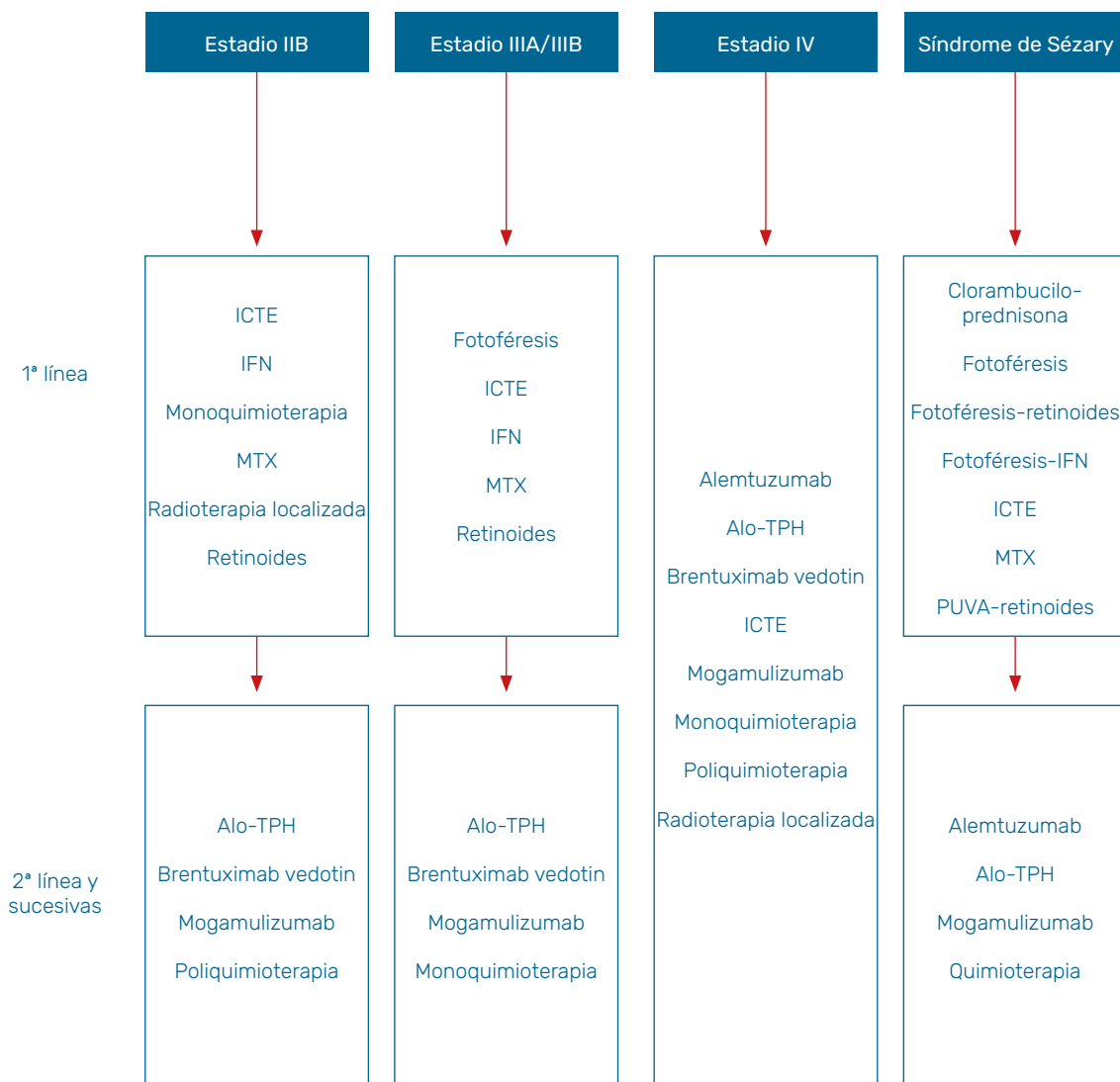
# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

## Algoritmo de tratamiento de la MF/SS (alternativas ordenadas alfabéticamente dentro de cada línea)





# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO



**Algoritmo 2.** Manejo del paciente con MF/SS.

## TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

### PUNTOS CLAVE

- > El alo-TPH es una terapia, una alternativa terapéutica con posibilidad curativa en la MF/SS en estadios avanzados (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C).
- > No existe una terapia de elección ideal para llevar a un paciente al alo-TPH.
- > El BV ha demostrado TRG y un tiempo de duración de la respuesta en la MF (nivel 1B) que permitirían planificar de manera adecuada un alo-TPH. Por otro lado, el alemtuzumab (nivel de evidencia 3, grado de recomendación B) y el mogamulizumab (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A) ofrecen altas tasas de eficacia en el SS, pero el mogamulizumab se ha asociado a un riesgo elevado de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda por lo que hay que actuar con cautela (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C).
- > La recaída post trasplante puede ocurrir en la mitad de los casos, pero la mayoría de casos se rescatan con la retirada de la inmunosupresión e infusión de linfocitos de donante (nivel de evidencia 3, nivel de recomendación B).

**INDICACIÓN Y PLANIFICACIÓN.** La indicación del alo-TPH se plantea cuando estamos frente a una neoplasia hematológica con un alto riesgo de recaída y de muerte. En los LCPCT, la SLP y la SG se ven afectadas desde los estadios IIB en adelante (**Tabla 7**)<sup>127,204</sup>. Sin embargo, no todos los pacientes en esta situación podrán recibir un alo-TPH. Según un estudio de registro del Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea (GELTAMO) en fase de publicación, solo el 30% del total de los LCPCT en estadios avanzados recibirá un alo-TPH. El alo-TPH se asocia a una morbilidad que viene condicionada por distintos factores, entre ellos la edad, las comorbilidades y el estado de la enfermedad previo al trasplante. Se han elaborado índices para medir el riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). El más utilizado es el índice de comorbilidad del trasplante hematopoyético (HCT-CI)<sup>205</sup> donde un valor  $\geq 3$  se asocia a una MRT del 40% a los 2 años. Tener  $>40$  años adjudica una puntuación de 2, que se asocia a una MRT  $\approx 30\%$ <sup>206</sup>. El estado de la neoplasia también influye en el índice de puntuación. La situación ideal es alcanzar una RC y estar con una enfermedad temprana, definida como haber recibido  $<3$  terapias sistémicas previas al alo-TPH. La toxicidad de estos agentes es sobre todo gastrointestinal, con diarreas y náuseas, pérdida de peso y deshidratación en los casos más graves, y hematológica<sup>207</sup>. Por lo tanto, es clave la comunicación entre el dermatólogo y el hematólogo desde la identificación de un estadio avanzado, para evitar exponer al paciente a líneas de terapia excesivas que solo añadirán toxicidad y trazar un plan de trabajo desde la primera visita. La información sobre la probabilidad de curación y las potenciales complicaciones del trasplante en base a las comorbilidades deben ser discutidas individualmente con cada paciente para que la decisión sea sólida. Los pacientes precisan de un tiempo de adaptación para lograr reorganizar sus vidas, previo al alo-TPH, ya que pasarán a ser personas dependientes por un tiempo indeterminado. La planificación de un alo-TPH implica realizar pruebas de compatibilidad de HLA a los familiares directos, esto puede resultar complejo cuando existe una distancia

física y/o personal entre el paciente y sus familiares. En caso de no disponer de familiares compatibles, se debe de iniciar una búsqueda de un donante no relacionado, que es un proceso que conlleva en la mayoría de casos no menos de 2 meses. Según el donante, este puede ser un donante no relacionado o un donante relacionado (familiar). Para la última situación existe el trasplante alogénico (100% compatible o con alguna diferencia en alguno de los 10 alelos analizados del HLA) y el trasplante haploidéntico (donde el donante familiar y el receptor comparten el 50% de los alelos, es decir, los donantes pueden ser los padres, los hijos o los hermanos). Esta última modalidad permite tener con mejor probabilidad un donante disponible y de una manera precoz. Se ha demostrado la equivalencia del haplo-TPH (trasplante de precursores hematopoyéticos haploidénticos) frente a las otras modalidades<sup>208</sup> en cuanto a eficacia y a mortalidad relacionada con el trasplante, aunque es una información precoz. Existen diferencias en el acondicionamiento y la terapia para prevenir la enfermedad del injerto contra el receptor en función del tipo de donante, que discutiremos más adelante.

**TERAPIAS PREVIAS AL TRASPLANTE ALOGÉNICO.** Como se ha discutido en el capítulo dedicado al manejo de los LCPCT en estadios avanzados, no existe una terapia que claramente haya demostrado una mejor eficacia y que esta perdure en el tiempo<sup>209</sup>. La elección de la terapia depende de una serie de factores relevantes, como la carga tumoral, ciertas características histológicas (es decir, la expresión de CD30 en las células tumorales) y las características del paciente (comorbilidades). BV parece muy prometedor para mejorar las tasas de respuesta. Como se mencionó anteriormente, para los pacientes que se someten a alo-TPH, el estado de la enfermedad (es decir, RC/RP vs. no respuesta) es de gran importancia, así como la previsión del tiempo en el que se puede lograr la mejor respuesta. En este sentido BV puede ser una buena opción como terapia puente pre alo-TPH en tumores que expresan CD30, con un tiempo predecible de 4 meses. No se ha comunicado que los pacientes que recibieron BV tengan un mayor riesgo de complicaciones (infecciones, EICH) que el resto. Por otro lado, los esquemas a dosis bajas del alemtuzumab son muy eficaces en el SS y permiten administrar el fármaco reduciendo al máximo la reactivación de CMV y proporcionan una ventana de tiempo suficiente para la programación del alo-TPH. Las mejores tasas de respuesta se producen en el SS porque estas células tienen un origen T central de memoria que les confiere la capacidad de recircular entre el ganglio y la piel<sup>210</sup>. Con el mogamulizumab los resultados son prometedores, pero la experiencia obtenida con pacientes con leucemia de células T adultas de tipo agresivo tratados con mogamulizumab antes del alo-TPH ha generado un interrogante importante. La incidencia de EICH fue mayor en pacientes que recibieron mogamulizumab que en el grupo no expuesto (81,8% frente a 41,3%,  $p=0,002$ )<sup>211</sup>, lo que llevó a la recomendación de optimizar la profilaxis de EICH y retrasar la alo-TPH para reducir el riesgo de EICH. Es importante recalcar que las TDP que no interfieran con la administración de las terapias sistémicas previas al alo-TPH deben ser mantenidas, en especial la fotoaféresis extracorpórea ya que su papel tiene un impacto en la SG<sup>212</sup>.

**ACONDICIONAMIENTO.** La mayoría de los pacientes serán candidatos a una plataforma de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC), que ha demostrado ser factible en pacientes

## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

mayores con comorbilidades asociadas. Con los protocolos RIC, el riesgo de desarrollar EICH puede variar según la profilaxis de EICH utilizada. Un estudio francés reciente<sup>213</sup> comparó el RIC con el acondicionamiento mieloablatoivo (MAC) en todos los linfomas no Hodgkin y describió que la incidencia acumulada (IC) de la EICH aguda grado III-IV fue del 11,2% para RIC frente al 18% para MAC ( $p= 0,08$ ). La IC de la EICH crónica extensa en RIC fue de 17,3% versus 10,7% en MAC ( $p= 0,18$ ), mientras que la supervivencia sin recaídas a 2 años para RIC y MAC fue de 44,4% y 42,8%, respectivamente ( $p= 0,38$ ). A pesar de eso, la supervivencia fue menor con las plataformas MAC. El hecho de que más del 50% de los pacientes con recaídas respondieron a las infusiones de linfocitos de donantes (ILD), en el estudio de registro EBMT (*European Bone Marrow Transplantation Group*), sugiere la existencia de un efecto injerto contra linfoma (EICL), que desempeñaría un papel en las remisiones a largo plazo en LCPCT.

En línea con esto, aunque no existe un procedimiento estandarizado para mejorar los resultados mediante la manipulación del EICL, se han estudiado algunas estrategias, incluida la combinación de ILD con PUVA y bexaroteno<sup>214</sup>. En los últimos años, existe un uso cada vez mayor de donantes haploidénticos para la mayoría de los tumores malignos hematológicos, incluido el linfoma. La evidencia que apoya el resultado favorable del alo-TPH haploidéntico proviene principalmente del linfoma de Hodgkin. Recientemente, un estudio retrospectivo comparó los resultados de HLA idéntico ( $n= 34$ ) vs. haplo-TPH ( $n= 30$ ) con ciclofosfamida post-trasplante (PT-Cy) en el linfoma de Hodgkin. Los pacientes que recibieron haplo-TPH fueron menos propensos a recaer (incidencia acumulada de recaída a los 3 años del 13% frente al 62%,  $p= 0,0001$ ) y experimentar EICH crónica (3% frente al 32%,  $p= 0,003$ ), lo que se tradujo en una SLP mejorada (60% frente a 29%,  $p= 0,04$ ) y mejor tasa de supervivencia sin EICH/sin recaída (47% frente a 17%,  $p= 0,06$ )<sup>215</sup>. La opción haplo-TPH ( $n= 185$ ) en LNH también se comparó con el donante no relacionado emparentado  $\pm$  ATG ( $n= 241/491$ )<sup>216</sup>. Entre el 16 y el 22% de LNH fueron linfoma de células T, según el brazo de inclusión. El análisis multivariante no mostró diferencias entre los tres grupos en mortalidad sin recaída, recaída/progresión y SLP. El haplo-TPH se asoció con un riesgo significativamente reducido de EICH crónica, lo que lo convierte en una buena opción para los pacientes con LNH<sup>193</sup>. GELTAMO<sup>208</sup> ha analizado 211 casos de alo-TPH en LNH-T, un 11% eran LCPCT. La mayoría de casos eran RIC. Con una mediana de seguimiento de 13 meses (intervalo 0-60 meses), encontramos que los resultados, en términos de SG al año (haplo 60,7% frente a otros 67,5%), SLP al año (haplo 74,8% frente a otros 83,8%) y la supervivencia libre de recaída al año (haplo 29,7% vs. 26%), fueron similares a otras modalidades de alo-TPH. El papel de la ciclofosfamida en reducir la EICH grado III-IV se está extrapolando a múltiples esquemas de acondicionamiento, incluso en los donantes relacionados y no relacionados 100% compatibles<sup>217</sup>. Los regímenes de acondicionamiento y el tiempo para el alo-TPH deben considerar necesariamente los tratamientos previos que podrían afectar el resultado. En esta línea, el alemtuzumab es un agente que elimina transitoriamente los linfocitos T y podría interferir con el efecto de ciclofosfamida posterior al trasplante<sup>218</sup>. El mogamulizumab puede aumentar el riesgo de EICH y, por lo tanto, se debe prestar especial atención en la profilaxis de la EICH como se mencionó anteriormente. Los inhibidores del punto de control del linfocito T (*check-point inhibitors*) no se han utilizado ampliamente los LCPCT hasta ahora, pero la experiencia de los pacientes de Hodgkin que recibieron ese tratamiento antes de alo-TPH sugieren

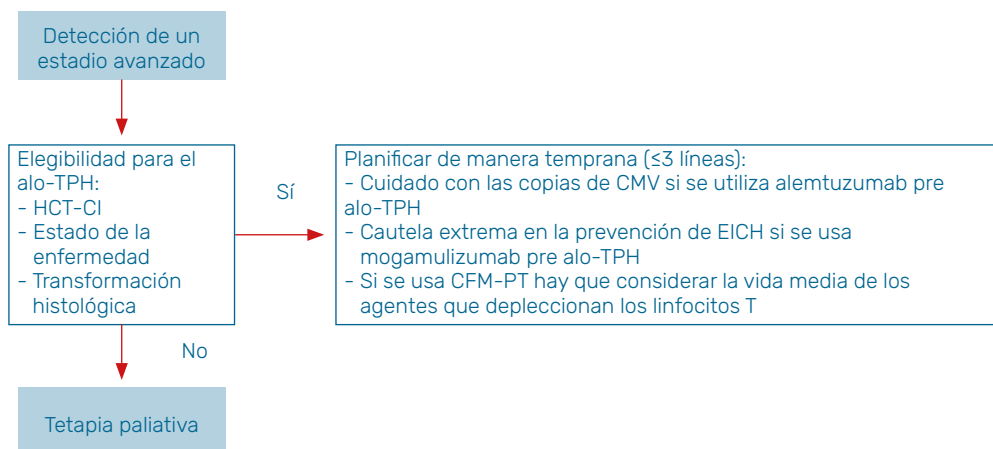
## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

un mayor riesgo de EICH. La terapia actual para prevención de la enfermedad del EICH se basa en inhibidores de la calcineurina y en rapamicina, básicamente por su mejor perfil farmacológico y porque se han asociado a menor EICH grado III-IV<sup>219</sup>. La terapia se mantiene, según la modalidad del trasplante, entre 3-6 meses aunque podría cronificarse. El objetivo es restablecer la inmunidad celular y humoral hasta su práctica normalización. Se intenta realizar una retirada lenta y progresiva para favorecer el efecto injerto contra linfoma con la cautela de no desencadenar un EICH agudo. En tal situación se deben tomar las medidas terapéuticas según los protocolos asistenciales de cada unidad de trasplante.

**RECAÍDA POST ALO-TPH.** Tal como se describió en la serie del EBMT, aproximadamente la mitad de los pacientes recaen, y aproximadamente el 30% logran ser rescatados con retirada de la inmunosupresión y con ILD. No existe una norma establecida de qué terapia sistémica y/o local puede ser eficaz en este escenario y se requiere mucha comunicación entre los especialistas. Es importante que las terapias que se inicien no dañen el injerto y tampoco desencadenen una EICH potencialmente difícil de controlar. Se puede plantear en casos excepcionales un segundo trasplante si se logra controlar la enfermedad tras quimioterapia de rescate.

El **Algoritmo 3** resume el manejo de un potencial candidato a alo-TPH.

### Planificación de pacientes con MF/SS en estadios avanzados para un alo-TPH



**Algoritmo 3.** Manejo de un candidato potencial a alo-TPH.

## MANTENIMIENTO EN LOS PACIENTES CON MICOSIS FUNGOIDE Y SÍNDROME DE SÉZARY

Se considera como tratamiento de mantenimiento aquel que se prolonga tras la consecución de la remisión con el objetivo de mantener la respuesta o evitar recaídas<sup>126</sup>. Sin embargo, hemos de considerar que los tratamientos conllevan toxicidades potenciales y que es muy escasa la evidencia que apoye su eficacia real. Por lo tanto, la indicación de un protocolo de mantenimiento debe individualizarse y probablemente aplicarse solo en pacientes  $\geq$ IB (T2b), especialmente en casos con recaídas precoces, placas gruesas, refractarios a los tratamientos o con MF foliculotropa<sup>220</sup>. Las opciones terapéuticas para el mantenimiento deben, por tanto, evitar comprometer la calidad de vida del paciente, ser eficaces, mínimamente tóxicas y estar disponibles con facilidad. Las más utilizadas son la fototerapia, bexaroteno, IFN alfa, FQEC, metotrexato a bajas dosis y corticoides tópicos<sup>126</sup>.

## ■ LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DEL ADULTO (LLTA)

**DEFINICIÓN.** Es una neoplasia asociada al retrovirus HTLV-1 que presenta afección cutánea en alrededor de la mitad de los enfermos. La enfermedad presenta un largo periodo de latencia, afectando a individuos expuestos al virus en la infancia<sup>221</sup>. Tiene una presentación epidémica en varias regiones del mundo como Japón, Caribe y zonas de África Central, pero los fenómenos migratorios hacen que su diagnóstico pueda establecerse más allá de esos territorios. La incidencia acumulada de LLTA en pacientes portadores del virus HTLV-1 se sitúa alrededor del 2,5%.

**CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** La distribución de la LLTA es sistémica, afectando diversos órganos extraganglionares. Clínicamente se distinguen cuatro variedades: aguda, crónica, indolente (*smoldering*) y tipo linfoma. Las lesiones cutáneas pueden simular por completo un LCPCT verdadero con lesiones papulosas (19%), purpúricas (4%), eritodérmicas (4%), tumorales (39%), parches (7%) o placas (27%)<sup>222-224</sup>. Su inmunofenotipo característico es CD2+, CD3+, CD4+ y CD25+.

**PRONÓSTICO.** En las formas agresivas de LLTA la probabilidad de SG a 2 años es del 31%. Se consideran como factores de mal pronóstico la edad avanzada, mal estado general, hipercalcemia y elevación de la LDH. La causa de muerte más importante es la infección oportunista por gérmenes como *Pneumocystis*, citomegalovirus u hongos<sup>224</sup>.

**TRATAMIENTO.** Las formas agresivas de LLTA requieren tratamiento con poliquimioterapia, aunque algunos casos de variante crónica o intermedia pueden ser tratados de forma más conservadora. Aun así, la probabilidad de SG a 2 años es del 31%. Debe prestarse especial atención a complicaciones como la hipercalcemia, así como establecer medidas profilácticas dirigidas a prevenir complicaciones infecciosas o detectar precozmente desarrollo de segundas neoplasias. Uno de los hallazgos más importantes ha sido comprobar que la combinación de un agente antirretroviral como la zidovudina (AZT) y el interferón alfa (IFN) producían una alta tasa de respuestas, más en aquellos pacientes con LLTA aguda no tratados previamente<sup>225</sup>. A pesar de tener limitaciones claras, como ser un estudio retrospectivo y que

la quimioterapia no fuera la considerada óptima hoy día, este estudio revela una significativa mejor supervivencia global en pacientes tratados con AZT e IFN en primera línea comparada con la quimioterapia tipo CHOP. La supervivencia global a 5 años fue del 46% para pacientes que reciben terapia antiviral de primera línea frente al 20% en aquellos tratados con quimioterapia de primera línea o el 12% de aquellos que reciben quimioterapia seguida de tratamiento antiviral. El beneficio se observó en pacientes con subtipos agudo, crónico y quiescente, pero no en la forma de linfoma. En estos pacientes, la opción del tratamiento quimioterápico será la preferida. Se necesitarán estudios aleatorizados que comparen esta pauta antiviral frente a regímenes de quimioterapia que confirmen claramente esta observación. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no ha demostrado eficacia, sin embargo el alogénico sí podría ser útil en casos seleccionados<sup>226</sup>.

### ■ **SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS DE CÉLULAS T CD30+ CUTÁNEOS PRIMARIOS. PAPULOSIS LINFOMATOIDE Y LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES PRIMARIO CUTÁNEO**

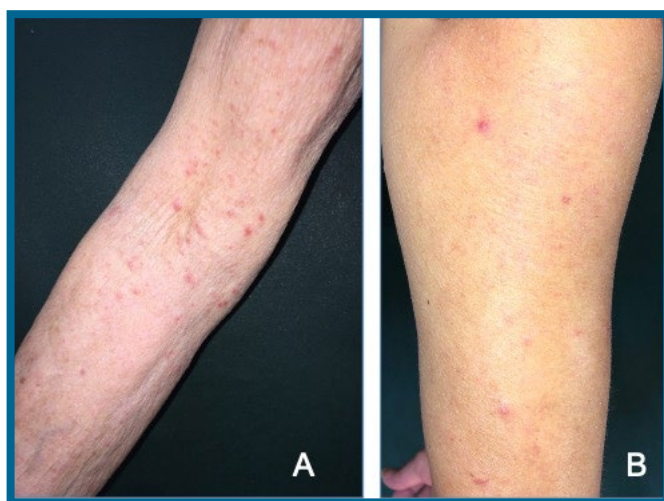
**DEFINICIÓN.** Los síndromes linfoproliferativos de células T CD30+ cutáneos primarios (SLP CD30+) suponen alrededor del 25% de todos linfomas cutáneos primarios de células T (PL un 12%; LACG-CP, 8%)<sup>2</sup>. Representan un espectro de entidades con la PL y el LACG-CP en los extremos, y con casos *borderline* o con características clínicas o histológicas solapadas en el medio. En general, el seguimiento de estos pacientes con formas *borderline* permite establecer su diagnóstico definitivo como PL o LACG-CP<sup>227</sup>. Si en general la correlación clínico-patológica es crucial en los linfomas cutáneos, este caso es probablemente el paradigma de esta afirmación, pues sin la información clínica el patólogo no puede saber si nos encontramos ante una PL o ante un LACG-CP<sup>4</sup>. Los SLP CD30+ se estadian según la propuesta ISCL/EORTC (**Tabla 4**)<sup>70</sup> y el protocolo de estudio recomendado se muestra en la **Tabla 5**.

**CLÍNICA.** La PL es una enfermedad que afecta de forma preferente a pacientes entre los 40 y los 50 años aunque se han descrito casos infantiles<sup>228,229</sup>. Se caracteriza por brotes recurrentes, que pueden sucederse durante décadas<sup>230,231</sup>, de pápulas y/o nódulos pardos o rojizos que tienden a la ulceración con resolución espontánea, resultando en cicatrices varioliformes<sup>232</sup>. No obstante, este cuadro clásico con ulceración y costras necróticas sólo se observa en el 20% de los casos<sup>230</sup> (**Figura 15**). La mayor parte de los pacientes muestra pápulas infiltradas y brillantes (**Figura 16A** y **Figura 16B**).



**Figura 15.** PL. Pápula característica con necrosis central.

Son lesiones autolimitadas en su evolución (3-12 semanas). Habitualmente las lesiones afectan al tegumento cutáneo de forma generalizada, sin que se hayan descrito localizaciones preferentes. Hasta en el 3% de los pacientes se describe afectación mucosa, incluso como forma de inicio de la enfermedad<sup>233</sup>.

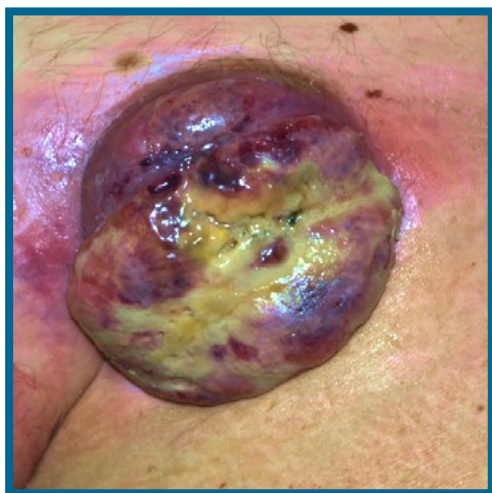


**Figura 16.** Pápulas de PL sin necrosis central.



La presencia concomitante de lesiones eczematosas conlleva una peor respuesta a los tratamientos<sup>230,234</sup>. Se ha descrito diseminación ganglionar y visceral en el 4% y 2% de los casos, respectivamente<sup>229</sup>. Entre el 13% y el 20% de los pacientes con PL desarrolla otro linfoma<sup>229,230,235,236</sup>. El linfoma asociado con más frecuencia es la MF (40% de los linfomas asociados) seguido del LACG-CP (37% de los linfomas asociados)<sup>235</sup>. Por este motivo, los pacientes con PL deben ser revisados de forma indefinida<sup>4</sup>. Para poder establecer el diagnóstico de LACG-CP el paciente no debe tener antecedente personal de MF. Así mismo, debe excluirse la posibilidad del linfoma anaplásico sistémico con afectación cutánea secundaria. Para ello el paciente no debe presentar enfermedad ganglionar ni visceral en el momento del diagnóstico<sup>100</sup>. Si éste existe, el tumor se debe considerar una MF transformada<sup>100</sup>. Es una entidad que suele presentarse en la sexta década de la vida, aunque también se diagnostican casos infantiles. En la mayor parte de las series se describe un predominio masculino en torno a 2:1-3:1.

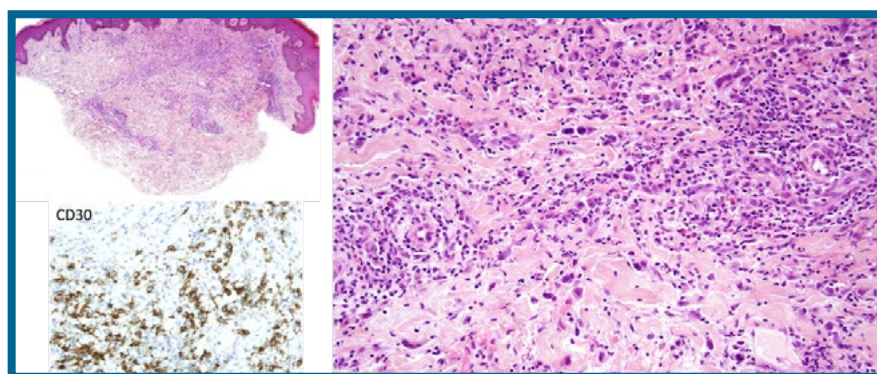
Habitualmente el LACG-CP se presenta como una tumoración solitaria de crecimiento rápido con ulceración al diagnóstico en el 33% de los pacientes<sup>237</sup> (*Figura 17*). Puede presentarse con lesiones multifocales en el 20%-41% de los casos. Se localiza con máxima frecuencia en las extremidades inferiores<sup>229</sup>. La diseminación extracutánea y extraganglionar puede ocurrir en el 10% y 25%, respectivamente<sup>4,229,231</sup>.



*Figura 17. LACG-CP. Lesión tumoral única.*

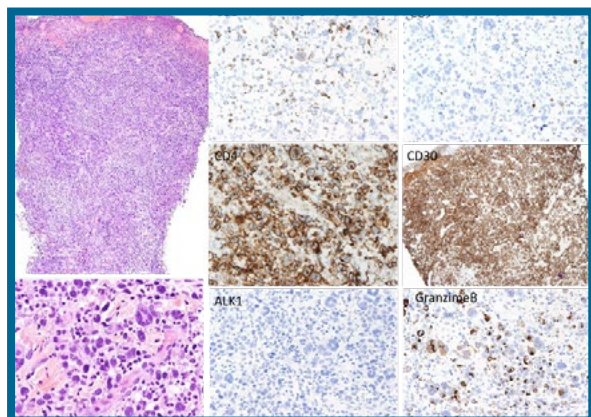
**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** La expresión del antígeno CD30 no es exclusiva de los SLP CD30+, observándose en enfermedades tumorales e inflamatorias<sup>234</sup>. No obstante, el diagnóstico diferencial con estas entidades cae fuera del objetivo de esta guía. La última clasificación de la OMS admite 5 variantes histopatológicas (A-E) de PL, sin que ninguna de ellas comporte un pronóstico diferenciado. La forma A representa el 70% de los casos<sup>230</sup>. Su rasgo fundamental es la presencia de linfocitos de aspecto anaplásico, en muchos

casos acompañados de una celularidad inflamatoria heterogénea y abundante, superficial y profunda, compuesta predominantemente por histiocitos y eosinófilos<sup>1</sup> (**Figura 18**). Es importante recordar que la tipo D debe diferenciarse del LCPCT epidermotropo agresivo CD8+<sup>231</sup>. También se ha descrito una variante genotípica con reordenamiento con óp25.<sup>37</sup>. Un mismo paciente puede presentar varios tipos de PL<sup>231</sup>.



**Figura 18.**  
Infiltrado en cuña típico de la PL tipo A con abundante celularidad inflamatoria.

En el LACG-CP se aprecia una proliferación predominantemente dérmica de células grandes, pleomórficas con núcleo en zapatilla o con pseudoinclusiones nucleares en “donut”. Las células neoplásicas expresan el antígeno CD30, por definición, en más del 70% de dicha población. Existe escasa población reactiva y se extienden a dermis profunda y/o hipodermis<sup>1</sup> (**Figura 19**).



**Figura 19.** LACG-CP mostrando el típico infiltrado difuso abarcando la práctica totalidad de la muestra.

Existen diferentes variantes morfológicas<sup>231,238</sup>. Los asociados a translocación del gen *DUSP22* presentan un patrón bifásico con células pequeñas intraepidérmicas y grandes en dermis.

Plantean el diagnóstico diferencial con MF en transformación. La mayoría expresan CD4, aunque hasta un 5% de los casos son CD8 positivos. Hay ocasionales casos doble negativos y doble positivos para marcadores CD4/CD8. La mayoría expresan marcadores citotóxicos a excepción de los relacionados con translocación del gen *DUSP22*. Suelen perder expresión de CD3 y otros marcadores T. Hay casos excepcionales con expresión de TCRGAMMA, de patrón anómalo (principalmente citoplasmático). Existen casos primarios cutáneos ALK-positivos cuyo pronóstico y comportamiento clínico es heterogéneo. En cualquier caso, la expresión de ALK (quinasa del linfoma anaplásico) debe hacernos sospechar que nos encontramos ante un LACG-CP sistémico con afectación cutánea secundaria<sup>4</sup>.

**TRATAMIENTO.** Por el buen pronóstico que presentan los pacientes con PL y porque no se dispone de tratamiento curativo, en términos generales, se acepta una actitud conservadora en el manejo de la PL, incluso con abstención terapéutica en los casos más leves<sup>234</sup>. En la práctica, hasta un 23% de los pacientes no reciben tratamiento<sup>230</sup>. Los tratamientos no alteran el curso de la enfermedad y a lo largo del seguimiento de estos pacientes el 62% presentarán enfermedad activa<sup>228</sup>. Las opciones de primera línea habituales son los corticoides tópicos (en casos con escaso número de lesiones), la fototerapia y el MTX a dosis bajas (15-25 mg semanal). Las tasas de RC y de recurrencia tras finalizar la primera línea de tratamiento no difieren entre estas terapias. Con fototerapia PUVA, un 75% los pacientes tratados obtiene respuesta (RC, 13%; RP, 62%). De estos respondedores, el 75% recurre, aunque con una mayor supervivencia libre de enfermedad (23 meses frente a los 11 meses considerando la totalidad de los tratamientos)<sup>230</sup>. El tratamiento con MTX a dosis bajas (<20 mg semanal, 20% de los casos) consigue tasas de respuesta del 96% (RC 52%), aunque con una tasa de recurrencia del 92% tras suspenderlo<sup>230</sup>. En caso de recaída, se puede retratar con la misma opción con la que se consiguió la respuesta anterior, o bien utilizar una opción no usada previamente<sup>89</sup> (**Algoritmo 4**). Otros tratamientos para la PL (IFN, bexaroteno) están sustentados por casos aislados<sup>239</sup>. Los resultados con RT local “en área afecta” proceden de series pequeñas y muestran unas tasas de RC del 86% y control a largo plazo del 71%, con un rango de dosis entre 34-40 Gy<sup>240</sup>. Sin embargo, la tendencia actual en estas y otras entidades linfoproliferativas cutáneas de buen pronóstico es el empleo de dosis inferiores a los 30 Gy<sup>241</sup>. El único tratamiento evaluado prospectivamente en pacientes con PL es BV, en dos estudios fase 2. En el primer estudio<sup>242</sup>, con 12 pacientes, la respuesta global fue del 100%, con 58% de respuestas completas, aunque recayeron 5 pacientes. El estudio de Duvic *et al.*<sup>171</sup> obtuvo resultados muy similares, ya que los 9 pacientes con PL incluidos respondieron y 5 de ellos alcanzaron respuesta completa. En este estudio, que incluyó también otros linfomas cutáneos T CD30+, se observó que las respuestas son más rápidas en la PL que en la MF, aunque de menor duración, con 26 meses de mediana para PL comparado con los 32 meses de duración en MF. Este fármaco es la alternativa en los raros casos refractarios a las opciones anteriores<sup>89</sup>. Sin embargo, siempre que sea posible, estos pacientes deben incluirse en ensayos clínicos.

En cuanto al tratamiento de los LACG-CP, el 87% de los pacientes obtienen RC con la primera línea de tratamiento (96% de los pacientes T1 y 70% de los casos T2/T3). Esta primera línea de tratamiento es cirugía en el 40% de los casos y radioterapia en el 20%

de ellos. No hay consenso en la literatura sobre los márgenes que se deben emplear en el abordaje quirúrgico. El tratamiento con RT local representa una alternativa terapéutica muy efectiva (**Algoritmo 4**). Las dosis recomendadas en la actualidad están en el rango de 24-30 Gy, con excelentes tasas de RC del 99% (grado de recomendación B)<sup>72,74,243</sup>. Si las lesiones son multifocales es necesario tratamiento sistémico, y las opciones recomendadas son MTX oral a bajas dosis, bexaroteno oral, pralatrexato y BV. BV también se ha evaluado de forma prospectiva en el LACG-CP tanto en el estudio fase 2 descrito arriba para la PL, aunque en éste solo se incluyeron 2 pacientes con LACG-CP que respondieron alcanzando remisión completa<sup>171</sup>, como en el fase 3 ALCANZA, en el que se incluyeron 31 pacientes con LACG-CP que recibieron aleatoriamente brentuximab vedotina (N=16) o el fármaco de elección metotrexato o bexaroteno (N=15). El grupo de brentuximab alcanzó un 75% de respuestas globales, que además duraron 4 meses o más, con 31% de remisiones completas. De estos 16 pacientes, 10 normalizaron el mSWAT independientemente del grado de respuesta. Por el contrario, solo el 20% de los pacientes que recibieron metotrexato o bexaroteno presentaron respuestas de al menos 4 meses, y solo 1 caso alcanzó remisión completa<sup>173</sup>. Solo en los casos con afectación nodal regional (excluido, por supuesto, el LACG sistémico) se plantea como opción en 1ª línea la poliquimioterapia convencional con esquemas tipo CHOP o CHOEP, con o sin RT, como en los linfomas sistémicos. En recaída se puede retratar o bien elegir una de las otras opciones que no se hayan usado previamente, según la situación individual del paciente y la respuesta previa. Si la recaída es con lesiones multifocales se recomienda manejo como enfermedad extensa, incluyendo en estos casos todas las opciones incluidas en el tratamiento de la MF/SS.

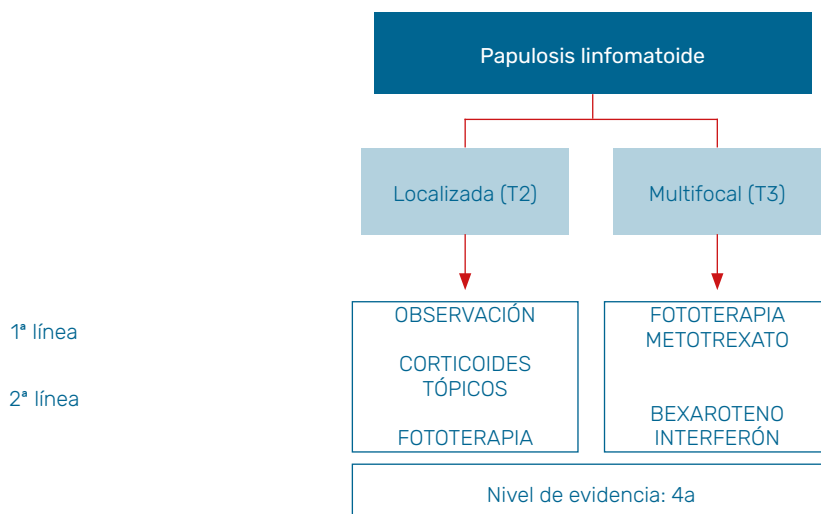
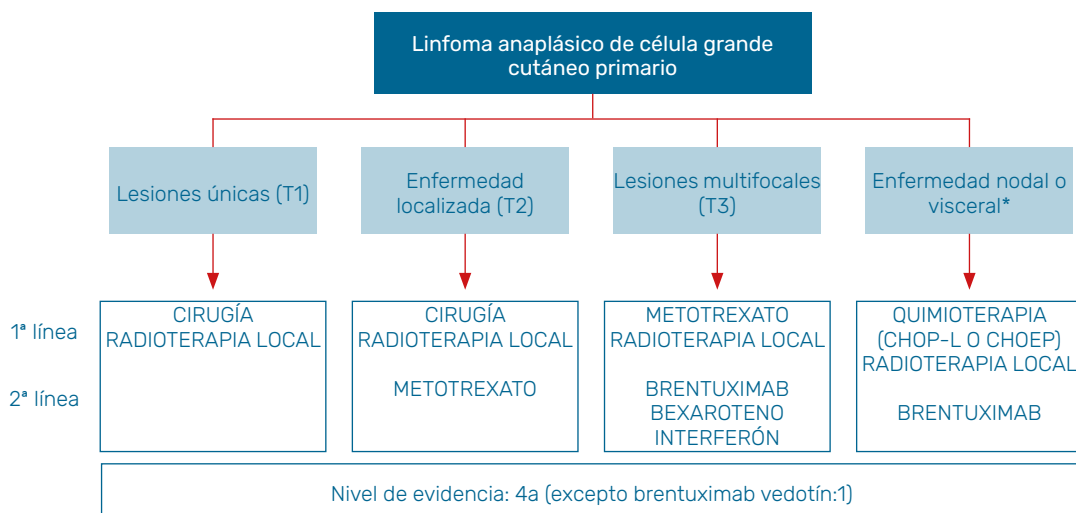
**PRONÓSTICO.** La SG en la PL es del 100% a los 5 años<sup>228</sup>. En la serie del Grupo Español de Linfomas Cutáneos, la asociación de PL con otros tipos de linfomas fue recogida en el 19% de los casos, en consonancia con otras series, aunque existe una gran variabilidad en la literatura. Generalmente se trata de MF en primer lugar, pero también puede asociarse LACG o enfermedad de Hodgkin. Esta asociación es independiente del tratamiento realizado<sup>230</sup>. El segundo linfoma puede aparecer hasta 36 años después del diagnóstico de PL, por lo que es necesario el seguimiento de estos pacientes de por vida.

En el LACG-CP, la supervivencia específica (SE) a los 5 y 10 años es del 93% y 90%, respectivamente<sup>243</sup>. Esto contrasta con el peor pronóstico de su variante sistémica, que afecta a niños y adolescentes, y sigue un curso más agresivo. Se observa progresión extracutánea en el 10-15% de los casos (afectación ganglionar regional en el 50-75% de los casos que progresan y afectación de ganglios a distancia o visceral en el 25-50%)<sup>229,244</sup>. El 10% de los casos T1 y el 21% de los T2/T3 desarrolla enfermedad extracutánea<sup>243</sup>. Se consideran factores de peor pronóstico la presencia de múltiples lesiones cutáneas al diagnóstico (T2/T3), la recurrencia temprana de lesiones cutáneas (en los primeros 12 meses tras la RC) y la progresión ganglionar a lo largo del seguimiento. Esta última, además, se demostró como factor pronóstico independiente<sup>243</sup>. La mayoría de los casos de LACG-CP no presentan la translocación t(2:5), por lo que no expresan la proteína ALK, al contrario que su variante sistémica. Sin embargo, se han dado casos de LACG-CP ALK+, y llamativamente en su gran mayoría presentando buen pronóstico, aunque con algunos casos de evolución agresiva.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

Por todo ello, a día de hoy la expresión de ALK en estos linfomas dista de ser un factor pronóstico contrastado. En la actualidad, tampoco tiene significado pronóstico la positividad para la translocación *DUSP22/IRF4*, presente en el 25% de los casos de LACG-CP y en casos aislados de PL<sup>2</sup>.

## Algoritmo de tratamiento para los síndromes linfoproliferativos CD30+ primarios cutáneos



**Algoritmo 4.** Manejo del paciente con PL/LACG-CP.

\*O enfermedad cutánea extensa refractaria a tratamientos previos.

## ■ OTROS LINFOMAS T

### **LINFOMA DE CÉLULAS T SUBCUTÁNEO TIPO PANICULITIS (LCTSP)**

**DEFINICIÓN.** El LCTSP se define como un linfoma T citotóxico de localización subcutánea con fenotipo alfa-beta<sup>245</sup>.

**CLÍNICA.** La edad media al diagnóstico es inferior a la de otros linfomas cutáneos, siendo de 31-36 años y existiendo un predominio femenino (F:M 2:1). Aproximadamente el 20% de los pacientes tienen 20 años o menos al diagnóstico. Se presenta en forma de placas o nódulos eritematosos únicos o múltiples. La presentación más habitual son múltiples nódulos subcutáneos indoloros o placas induradas con un diámetro variable, generalmente de menos de 10 cm, localizados preferentemente en las extremidades inferiores y/o el tronco (*Figura 20*).

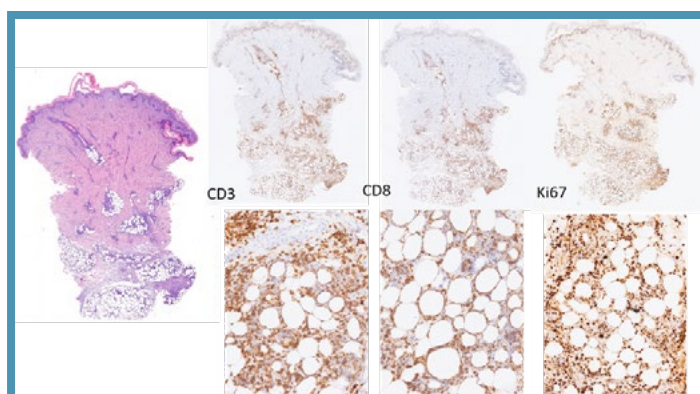


*Figura 20.* LCTSP. Nódulos y presencia de lipoatrofia residual.

Algunas de las lesiones pueden mostrar ulceración. La evolución generalmente es indolente, con afectación exclusivamente cutánea, y recurrente durante largos periodos, apreciándose lipoatrofia residual. Se acompaña de síntomas generales, fiebre o pérdida de peso y citopenias en aproximadamente el 50% de los casos. Es inusual la presencia de linfoma fuera del tejido subcutáneo (<10%). La asociación a enfermedad autoinmune es frecuente (20-25%), especialmente a lupus eritematoso sistémico. Un estudio<sup>246</sup> halló autoanticuerpos en el 65% de los casos, la mitad de ellos sin antecedentes documentados de enfermedades autoinmunes. Aunque los criterios de HLH-2004 han permitido un gran

progreso en el diagnóstico de SHF, a menudo no todos los criterios se cumplen inicialmente. Se debe sospechar SHF en presencia de fiebre alta, citopenias progresivas, pruebas de función hepática anormales, hipertrigliceridemia y ferritina sérica alta. Si bien en varios estudios se observa la presencia de un SHF en el 17-18% de los pacientes<sup>245,247</sup>, se han observado diferencias poblacionales; así, una revisión de la literatura de 16 casos japoneses publicados<sup>248</sup> reveló una mayor incidencia de síntomas B (81% de los pacientes) y SHF (45% de los pacientes), mientras que los trastornos autoinmunes fueron menos frecuentes (13%). La evaluación de la extensión de la enfermedad es la misma que para otros linfomas, con algunas particularidades (**Tabla 5**). A la analítica habitual realizada a los linfomas cutáneos de estirpe T se debe incluir perfil de autoanticuerpos ANAs, anti-Ro, anti-La, factor reumatoide y, en caso de sospecha de SHF, las determinaciones pertinentes.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** El LCTSP es un desafío de diagnóstico que puede demorarse meses o años. El diagnóstico diferencial incluye varias entidades que podrían dividirse en dos categorías generales: otros linfomas con afectación subcutánea predominante, principalmente linfoma primario de células T  $\gamma$ - $\delta$ , y causas inflamatorias de paniculitis, especialmente las paniculitis asociadas a enfermedad autoinmune y entre ellas la paniculitis lúpica<sup>249</sup>. En algunos pacientes el diagnóstico puede ser difícil de alcanzar en las biopsias iniciales. En este contexto, se requiere de biopsias profundas repetidas, incluyendo piel y tejido subcutáneo. El aspecto morfológico típico evidencia una proliferación neoplásica de células T con atipia moderada y tamaño pequeño-mediano, que afecta exclusivamente tejido adiposo. Las células tumorales se disponen característicamente rodeando adipocitos individualmente (*rimming*). Dichas células son las que presentan un mayor índice proliferativo. Se acompañan de abundantes histiocitos con cuerpos tingibles citoplasmáticos (**Figura 21**).



**Figura 21.** LCTSP con su inmunofenotipo característico.

Se observan rasgos morfológicos tipo lupus alrededor de un 20% de las muestras<sup>250</sup>. Lo más frecuente es la presencia de lesión de interfase, con vacuolización de la basal y presencia de depósito de moco en dermis profunda. La presencia de células plasmáticas, grupos de células dendríticas plasmocitoides o folículos linfoides con centros germinales obliga a

descartar que se trate de un proceso intermedio entre linfoma T paniculítico y paniculitis lúpica<sup>250</sup>. Las células tumorales expresan CD3, CD8, TCRBETA, proteínas citotóxicas (TIA-1, perforina, granzima). Por el contrario, son negativas para CD4, TCRGAMMA, EBV (EBER). El diagnóstico diferencial debe establecerse con lupus paniculítico, linfomas T gamma-delta indolentes y con afectación cutánea por síndromes autoinflamatorios en pacientes en edad infantil. Es extremadamente inusual que los pacientes tengan evidencia de linfoma fuera del tejido subcutáneo. La participación de la grasa intra-abdominal en LCTSP se ha descrito en los últimos años<sup>251</sup>. Sin embargo, se desconoce el valor pronóstico. La anomalía más común de la médula ósea es la hemofagocitosis. En raras ocasiones, se ha descrito la afectación morfológica de la médula ósea por focos dispersos de linfocitos que rodean a los adipocitos. En todos estos pacientes, los análisis de citometría de flujo de la médula ósea no fueron destacables<sup>252,253</sup>. La incidencia, importancia y valor pronóstico de este hallazgo aún no está establecido.

**PRONÓSTICO.** La SG a los 5 años es superior al 80% y se ve afectada negativamente en el caso de desarrollo de SHF. Willemze *et al.*<sup>245</sup> encontraron SHF en el 17% de sus casos, sin embargo, el 63% de estos pacientes fallecieron, así las tasas de SG a 5 años fueron de 46% y 91% en pacientes con LCTSP con y sin SHF, respectivamente. Michonneau *et al.* observaron SHF en el 37%<sup>246</sup> de los pacientes, pero en este estudio no se pudo identificar el SHF como un factor pronóstico para la supervivencia.

**TRATAMIENTO.** En los casos poco frecuentes de lesiones solitarias o localizadas, el tratamiento con RT local puede ser una alternativa eficaz, con dosis publicadas  $\geq 30$ –40 Gy (grado de recomendación B)<sup>72</sup>. En los casos con enfermedad diseminada se han empleado distintos tratamientos, con resultados diversos. En la actualidad la poli quimioterapia con antraciclinas no debe ser considerada el tratamiento de primera línea en estos pacientes. Los fármacos inmunosupresores logran respuestas completas en pacientes con LCTSP, también en pacientes previamente tratados con quimioterapia. Los pacientes sin evidencia de SHF pueden controlarse durante largos períodos de tiempo con corticosteroides sistémicos (1 mg/Kg/d) o combinaciones de corticosteroides con agentes inmunosupresores como la ciclosporina A o dosis bajas de metotrexato<sup>254,255</sup>. Las recaídas, cuando el tratamiento se reduce o interrumpe, son comunes y no deben verse como una resistencia al tratamiento. Los pacientes con LCTSP asociados con SHF generalmente no se benefician de la quimioterapia convencional aislada. Para los pacientes asociados con SHF, los corticosteroides (a dosis altas) en combinación con ciclosporina A podrían ser una opción de tratamiento o quimioterapia seguida de trasplante.

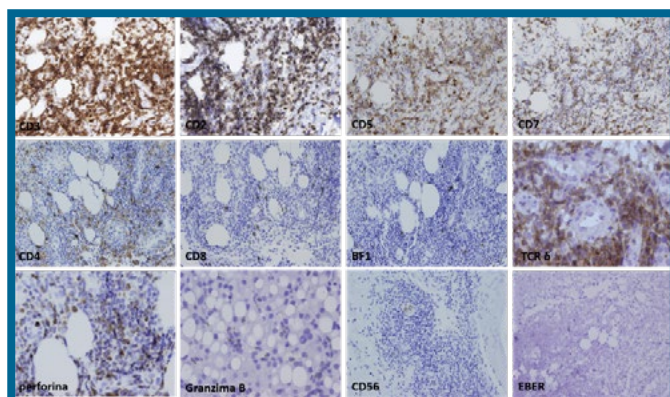


## **LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T GAMMA-DELTA**

**DEFINICIÓN.** Es una neoplasia de células linfoides T gama-delta que expresa un fenotipo citotóxico con fenotipo gamma-delta<sup>256</sup>.

**CLÍNICA.** Suele afectar a adultos de mediana edad, sin predilección por sexo, con una edad media al diagnóstico de 60 años. A nivel cutáneo se presentan en forma de placas, nódulos o tumores úlcero-necróticos diseminados particularmente en las extremidades, y con menor frecuencia en el tronco. Se observa de forma frecuente el compromiso de mucosas u otras localizaciones extraganglionares pero es infrecuente la aparición en ganglios linfáticos, bazo o médula ósea. Los pacientes suelen presentar un deterioro clínico rápido, aunque algunos pacientes pueden presentar un curso clínico prolongado<sup>257,258</sup>. El SHF puede detectarse principalmente en las formas paniculíticas hasta en el 45% de las mismas por lo que la presencia de síntomas B y citopenias es frecuente.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** En el estudio morfológico se reconoce la proliferación neoplásica de células T con atipia y tamaño variable, desde pequeñas a muy grandes y pleomórficas. Se pueden observar patrones morfológicos variables en la misma muestra o en muestras diferentes del mismo paciente. Si el patrón de infiltración es exclusivamente epidermotropo, tendremos que hacer el diagnóstico diferencial con entidades como la micosis fungoide, linfoma citotóxico epidermotropo agresivo o la PL. La afectación exclusivamente paniculítica plantea el diagnóstico diferencial, principalmente, con el linfoma T paniculítico. Se considera que este patrón paniculítico confiere peor pronóstico<sup>259</sup>. Es frecuente la afectación de pared de vasos y anejos con áreas focales de necrosis. Cualquier patrón plantea siempre el diagnóstico diferencial con el linfoma NK/T-extranodal primario cutáneo. Las células tumorales son positivas para CD3, CD56 (de forma inconstante), proteínas citotóxicas (TIA-1, granzima, perforina), TCRGAMMA. No expresan CD4, CD8, TCRBETA, EBV (EBER) (**Figura 22**).



**Figura 22.** Patrón inmunofenotípico característico del LCP T gamma-delta.

Existen casos con expresión doble de TCRGAMMA y TCRBETA y otros con ausencia de expresión de ambos marcadores<sup>260</sup>.

**PRONÓSTICO.** Hay una mayor tendencia a la disminución de la supervivencia en pacientes que tienen compromiso del tejido graso subcutáneo, respecto a los que presentan un patrón epidérmico-dérmico. La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad agresiva resistente a poliquimioterapia o radiación. La mediana de la SG es de 15 meses y la SG a los 5 años es del 11%.

**TRATAMIENTO.** No hay tratamiento estándar para esta enfermedad, pero al ser su comportamiento clínico agresivo, el tratamiento de elección se basa en poliquimioterapia sistémica, con esquemas habitualmente utilizados en linfomas sistémicos agresivos, aunque no es infrecuente observar quimiorresistencia y radiorresistencia primarias<sup>259</sup>. En casos con expresión de CD30 se han publicado resultados con brentuximab vedotina<sup>261</sup>. La quimiorresistencia primaria hace poco eficaz el trasplante autólogo, pero sí se han descrito casos en los que el trasplante alogénico ha mejorado la duración de las respuestas, por lo que es la estrategia recomendada en pacientes con edad y ECOG adecuados<sup>262</sup>. El tratamiento con baño de electrones puede ser útil con intención paliativa en las formas superficiales, y las dosis de RT recomendadas son 24-36 Gy<sup>72</sup>.

### **LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T EPIDERMOTROPO AGRESIVO CD8+**

**DEFINICIÓN.** Es una entidad provisional dentro de la clasificación de los linfomas, clínicamente agresiva con proliferación de linfocitos T maduros post-tímicos citotóxicos con un marcado epidermotropismo<sup>263-266</sup>.

**CLÍNICA.** La enfermedad afecta a adultos de ambos sexos con predominio masculino, siendo la edad media al diagnóstico de 77 años. Las lesiones desde su inicio son pápulas, placas o tumores multifocales, que muestran ulceración o necrosis central, o parches y placas hiperqueratósicos superficiales. Se localizan habitualmente en extremidades y tronco y con menor frecuencia en cabeza, observándose con frecuencia afectación (peri) genital. En algunos pacientes se ha documentado una fase de máculas crónicas de más de 6 meses de evolución, previa a la presentación habitual rápidamente progresiva. Se acompaña de fiebre y pérdida de peso hasta en un 20% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas cutáneas son indistinguibles de las observadas en pacientes con linfoma cutáneo de células T gamma/delta, o de una MF avanzada. La ausencia de historia previa de MF o PL es precisa para realizar este diagnóstico. En semanas o meses muestran diseminación a otras localizaciones como pulmón, testículos, glándulas suprarrenales, sistema nervioso central y cavidad oral, pero los ganglios linfáticos habitualmente no se ven afectados.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** Es un linfoma característicamente epidermotropo, pero afecta también a la dermis, a veces de forma profunda. Las células tumorales pueden ser de pequeño o gran tamaño. Pueden observarse imágenes de angiotropismo con ocasionales

áreas de necrosis, y son frecuentes las áreas de ulceración. Las células neoplásicas expresan CD8, proteínas citotóxicas (TIA-1, granzima, perforina) y TCRBETA1, y son característicamente CD30, TCRGAMMA y EBV (EBER) negativas. El diagnóstico diferencial debe establecerse fundamentalmente con la MF CD8-positiva, PL tipo D<sup>267</sup>.

**PRONÓSTICO.** A pesar del tratamiento, la enfermedad muestra una evolución agresiva con una mediana de supervivencia de 12-32 meses y una supervivencia a los 5 años de entre el 18% y el 31%.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de elección es la poliquimioterapia, como en otros linfomas agresivos (ver manejo del Linfoma T Periférico NOS)<sup>71</sup>, pero las respuestas conseguidas son cortas y la enfermedad recidiva. Otros tratamientos ensayados en esta enfermedad han sido bexaroteno, inhibidores de HDAC como romidepsina y vorinostat, o citostáticos en monoterapia con efecto en linfomas cutáneos, como gemcitabina o doxorubicina liposomal, pero ninguna de estas opciones mejora los resultados. La única opción con la que se han descrito respuestas más prolongadas es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (autólogo y alogénico), por lo que, en pacientes jóvenes con un ECOG adecuado, debe considerarse desde el principio del manejo del paciente<sup>268</sup>. La radioterapia con baño de electrones puede ser útil con intención paliativa o para consolidar una respuesta antes del trasplante en pacientes candidatos<sup>72</sup>.

### **TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T PEQUEÑAS-MEDIANAS CD4+**

**DEFINICIÓN.** Esta entidad representa el 2-6% de los linfomas cutáneos primarios. En la actualidad sigue considerándose una entidad provisional, que en las últimas clasificaciones ha perdido la categoría de linfoma para denominarse trastorno linfoproliferativo. Se define como una forma cutánea primaria de estirpe T, no citotóxica, caracterizada por células de pequeño y mediano tamaño que expresan CD4, y para su diagnóstico se requiere de la ausencia de lesiones y/o historia clínica previa de MF<sup>269-273</sup>.

**CLÍNICA.** Afecta de forma predominante a los adultos, siendo la edad media al diagnóstico entre los 50 y 60 años, aunque se han diagnosticado desde los 3 años a los 90 años. No existen diferencias en la frecuencia de presentación entre varones y mujeres. La presentación típica es en forma tumores solitarios o placas de hasta 3 cm de diámetro (**Figura 23**), localizados generalmente en la cara y el cuello (60-75%) o en la parte superior del tronco (12-27%) y raramente en extremidades inferiores, de curso asintomático y crecimiento rápido. Su superficie suele ser lisa, de tonalidad eritematosa a violácea y la ulceración infrecuente.

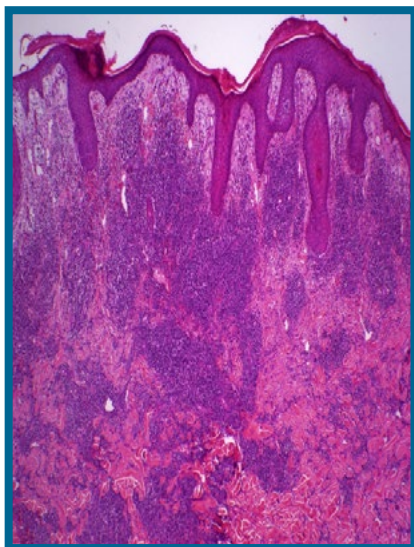


**Figura 23.** Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas-medianas CD4+. Pápula en espalda

En ocasiones, el aspecto clínico de las lesiones sugiere la orientación diagnóstica de dermatofibroma, forúnculo, quiste o picaduras de artrópodos, obteniéndose el diagnóstico al realizarse el estudio histopatológico. Se han observado regresiones espontáneas en ausencia de tratamiento específico en algunos pacientes, tras la biopsia incisional. Algunos autores no recomiendan habitualmente estudios de estadificación en los casos típicos<sup>274</sup>. No obstante, en función de la clínica debe considerarse el protocolo común a los LCPCT (**Tabla 5**).

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** La historia clínica detallada y la correlación clínico-patológica es fundamental, ya que la presentación histológica muestra una arquitectura, composición celular y fenotipo comunes con otros linfomas cutáneos primarios T y con algunos linfomas T sistémicos. Por otra parte, no existen criterios diagnósticos precisos para diferenciarlos de infiltrados linfoides benignos, pseudolinfomas T nodulares, con los que pueden presentar un gran solapamiento. La biopsia muestra un infiltrado linfoide polimorfo dérmico con mínimo epidermotropismo que puede alcanzar panículo adiposo.

Se observan imágenes de siringotropismo y foliculotropismo. Las células tumorales son grandes o medianas, de núcleo irregular. Se distribuyen sueltas entre abundantes linfocitos de pequeño tamaño, eosinófilos, histiocitos y células plasmáticas<sup>275</sup> (**Figura 24**). Son frecuentes los granulomas y los agregados de células B que no forman folículos propiamente dichos. El número de células atípicas debe ser inferior al 30% de la celularidad total. Las células tumorales expresan CD3, TCRBETA1, CD4 y marcadores de fenotipo TFH (PD1, CXCL13, BCL6 y CD10). Son negativas para TCRGAMMA, marcadores citotóxicos (TIA-1, perforina, granzima y perforina) y EBV (EBER). El índice proliferativo no es superior al 20%. Existen casos descritos donde las células tumorales expresan CD8 en vez de CD4. La expresión de CD30 puede ser débil y parcheada<sup>276</sup>. Puede observarse pérdida de otros marcadores T pero no es necesario para el diagnóstico. Ocasionalmente se han descrito casos con células plasmáticas monotípicas. El diagnóstico diferencial ha de establecerse con MF, linfomas B de la zona marginal, linfomas T de fenotipo TFH primario cutáneos (entidad no reconocida por la OMS-EORTC), afectación cutánea por linfomas T sistémicos, especialmente el linfoma T angioinmunoblástico y pseudolinfomas<sup>276</sup>.



*Figura 24.* Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas-medianas CD4+.

**PRONÓSTICO.** Los datos publicados en la literatura demuestran un pronóstico favorable, con supervivencia a los 5 años superior al 90% cuando se presenta como lesiones únicas; este pronóstico excelente se ve afectado en aquellos pacientes con presentación multifocal, oscilando la supervivencia global estimada a los 5 años del 60 al 80%. Los factores de mal pronóstico, asociados a comportamiento agresivo, propuestos en la literatura son la pérdida de CD2 y la presencia de tumores de crecimiento rápido mayores de 5 cm, escaso número de linfocitos CD8 acompañantes e índice proliferativo elevado. Los casos de lesiones generalizadas y los tumores de gran tamaño, de rápido crecimiento con más de un 30% de linfocitos T pleomórficos y/o con alto índice mitótico, deberían clasificarse como linfoma de células T periférico, NOS.

**TRATAMIENTO.** Los pacientes con formas nodulares únicas o múltiples localizadas, incluidas las recidivantes, deben ser manejados de manera no agresiva, pudiéndose optar por la cirugía o la radioterapia (dosis recomendadas 30-36 Gy)<sup>72,277</sup> o los esteroides tópicos, intralesionales o sistémicos. Se han descrito casos tratados con doxiciclina, quimioterapia sistémica, interferón y bexaroteno<sup>278-281</sup>.

## **LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO ACRAL DE CÉLULAS T CD8+**

**DEFINICIÓN.** Actualmente está considerado una categoría provisional<sup>282</sup> que se caracteriza histológicamente por un infiltrado difuso de linfocitos T citotóxicos de tamaño mediano CD8+.

**CLÍNICA.** Afecta habitualmente a adultos, varones mayores de 50 años (razón varón/mujer de 1,7/1). Se presenta como una pápula o nódulo de crecimiento lento en la oreja (>50% de los casos) y otras localizaciones acrales como nariz, manos, pies, en alguna ocasión bilaterales<sup>147-149</sup>. El diagnóstico diferencial incluye a otros linfomas y a los pseudolinfomas<sup>150</sup>. Su evolución es indolente, habiéndose documentado recurrencias en el 17%-20% de los casos y excepcionalmente 1 caso de diseminación<sup>283</sup>. El pronóstico es excelente, por lo que en los casos típicos, clínica e histológicamente, la realización de estudios de estadificación no se recomienda.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** La morfología característica es una proliferación difusa dérmica de células de mediano tamaño, monomorfas, con núcleo ligeramente arriñonado y mínimo nucléolo. Suele afectarse el panículo adiposo. Aunque frecuentemente se observa un área subepidérmica libre de infiltración, pueden observarse mínimos focos de epidermotropismo. No hay angiotropismo, afectación de estructuras anexiales ni necrosis. Se pueden ver folículos linfoides reactivos acompañantes entre el infiltrado tumoral. Las células neoplásicas son positivas para CD3, CD8, TCRBETA1, TIA-1 (patrón de Golgi), CD99, CD68 (patrón de Golgi). Por el contrario, son negativas para TCRGAMMA, EBV (EBER), marcadores de fenotipo TFH (BCL6, CXCL13, ICOS y CD10), granzima, perforina, CD56, CD57, TdT o CD30.

**PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.** El pronóstico es excelente, con una supervivencia a los 5 años del 100%. Estos pacientes deben ser manejados de manera no agresiva, pudiéndose optar por la cirugía o la radioterapia, a los tratamientos tópicos o intralesionales con corticoides, y seguimiento del paciente.

## **LINFOMA EXTRANODAL DE CÉLULAS NK/T, TIPO NASAL**

**DEFINICIÓN.** Es un linfoma compuesto principalmente por células NK y, más raramente, por células T citotóxicas que expresan el antígeno CD56, asociado de forma característica al VEB. Después de la cavidad nasal y la nasofaringe, la piel es la segunda localización de compromiso, pudiendo ser primaria o secundaria<sup>256,284</sup>.

**CLÍNICA.** Es más frecuente en Asia, América Central y Sudamérica, y afecta principalmente a adultos del sexo masculino (52-70 años de edad). Se presenta como placas, nódulos o tumores múltiples, eritemato-violáceos, preferentemente en el tronco y extremidades, o como un tumor destructivo de la zona centrofacial (antiguamente denominado granuloma letal de la línea media) con tendencia a ulcerarse. También puede manifestarse como edema facial persistente, lesiones de tipo celulitis o absceso en extremidades. La ulceración se observa con frecuencia (>20%). Pueden coexistir síntomas sistémicos como fiebre, malestar

general, pérdida de peso (15%) y algunos casos se acompañan de SHF. La afectación nasal puede producirse durante la evolución, por lo que su evaluación debe realizarse también durante el seguimiento. La diseminación a órganos internos como testículo, pulmones y tracto gastrointestinal es frecuente e implica peor pronóstico.

**DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.** El tamaño y morfología de las células tumorales es muy variable y los patrones de infiltración, también. No obstante, la afectación dérmica es el patrón más frecuente. Es característica la afectación de la pared de los vasos, produciendo necrosis de su pared y de grandes áreas de tejido adyacente. El inmunofenotipo de las células tumorales es negativo para el CD3 de superficie y positivo para cCD3-epsilon, CD56 (en la mayor parte de las ocasiones), proteínas citotóxicas (TIA-1, perforina, granzima). La presencia de EBV (EBER) es necesario para establecer el diagnóstico de forma definitiva. CD4, CD8, TCRBETA, TCRGAMMA suelen ser negativos<sup>285</sup>.

**PRONÓSTICO.** El comportamiento es altamente agresivo, con una supervivencia media de 29-48 meses para aquellos casos que sólo presentan lesiones cutáneas al momento del diagnóstico. La supervivencia a los 5 años es del 16%.

**TRATAMIENTO.** En pacientes con enfermedad cutánea localizada, la RT es el tratamiento de primera elección, ya que este tipo de linfoma es muy radiosensible (grado de recomendación B). La dosis recomendada de radioterapia está en el rango de los 45-55 Gy si se emplea como monoterapia<sup>74,286</sup>. En el resto de pacientes con afectación extra-cutánea, que es lo más frecuente, es necesario tratamiento sistémico con esquemas de poliquimioterapia, seguido de trasplante de precursores hematopoyéticos en pacientes tributarios a ello. En esta enfermedad no son eficaces los esquemas tipo CHOP, ya que la célula tumoral en el linfoma NK expresa glicoproteína P (P-gp), que expulsa del interior de la célula aquellos fármacos susceptibles al efecto MDR de esta proteína, como las antraciclina. Por este motivo, los mejores resultados se obtienen con esquemas de poliquimioterapia que incluyen drogas resistentes a MDR, como MTX a dosis altas, ifosfamida, gemcitabina, platinos y, sobre todo, L-asparaginasa, de forma que los esquemas tipo SMILE<sup>287-290</sup> consiguen actualmente tasas de respuestas globales y completas en torno al 90% y 70% respectivamente; aunque no exentos de toxicidad, ya que son esquemas intensivos. En casos asociados a SHF se recomienda el uso de etopósido en los esquemas de quimioterapia sistémica utilizados, pero no hay un tratamiento estándar. A pesar de los mejores resultados actuales con estos esquemas de quimioterapia, las recidivas son muy frecuentes, y en pacientes candidatos debe consolidarse la respuesta alcanzada. El trasplante autólogo es eficaz como estrategia de consolidación, pero las tasas de recidiva siguen siendo elevadas<sup>291</sup>. Por ello, en pacientes jóvenes con posibilidad de un donante adecuado se recomienda la opción del trasplante alogénico, que reduce la tasa de recidivas aunque a costa de una mayor morbimortalidad relacionada con el procedimiento, por lo que se recomienda la modalidad de intensidad reducida<sup>292</sup>, aunque sin estudios prospectivos que puedan avalarlo. La incorporación precoz de dosis elevadas de radioterapia a los esquemas de quimioterapia (tanto de forma concomitante como secuencial) mejora las cifras de control local de la enfermedad y permite que más pacientes candidatos puedan optar a un trasplante de consolidación<sup>293</sup>.

## **ENFERMEDAD CRÓNICA ACTIVA POR VIRUS DE EPSTEIN BARR DE LA INFANCIA**

**DEFINICIÓN.** Incluye dos formas: la enfermedad linfoproliferativa tipo *Hydroa vacciniforme* (la mayoría de fenotipo T CD8+) y las reacciones de hipersensibilidad a las picaduras de mosquitos (que suelen mostrar un fenotipo NK), con riesgo de progresión a un linfoma sistémico T o NK VEB+.

**CLÍNICA.** El trastorno linfoproliferativo tipo *Hydroa vacciniforme* es un tipo raro de trastorno linfoproliferativo asociado al VEB<sup>294,295</sup>. Afecta preferentemente a los niños, casi exclusivamente en América Latina (Perú<sup>296</sup>, Bolivia, México, Guatemala) y Asia. La media de edad de presentación es a los 10 años, aunque puede observarse en adultos. Se trata de un proceso excepcional en nuestro medio pero de interés, dado la globalización del mundo actual y los fenómenos migratorios. Los pacientes presentan una erupción pápulo-vesiculosa con edema, ampollas, úlceras, costras y cicatrices que remeda la *Hydroa vacciniforme* clásica, particularmente en la cara y los miembros superiores (áreas fotoexpuestas) aunque no exclusivamente. Puede acompañarse de fiebre, síntomas sistémicos (50%), adenopatías y hepatoesplenomegalia. La demostración de un clon de células T no es predictiva de un curso agresivo, y no debe considerarse como evidencia de proliferación linfoide maligna. Los pacientes con hipersensibilidad a las picaduras de mosquito desarrollan lesiones úlcero-necróticas en el lugar de picadura y pueden acompañarse de síntomas sistémicos.

**PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.** El curso clínico es variable y los pacientes pueden presentar lesiones recurrentes durante años antes de progresar a un linfoma sistémico. No hay un tratamiento específico para este tipo de proceso. En los pacientes que presentan sólo afectación cutánea, actualmente se sugieren tratamientos conservadores como talidomida, corticosteroides, hidroxycloroquina o MTX.

## **LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T PERIFÉRICO, NOS**

**DEFINICIÓN.** Esta categoría engloba aquellos casos que no pueden ser incluidos en otras categorías de linfomas cutáneos de células T maduras, en ausencia de lesiones o historia previa de MF. Suponen el 2% de los linfomas cutáneos primarios.

**CLÍNICA.** Los pacientes son adultos sin predominio de sexo, con presencia de nódulos o tumores localizados o más frecuentemente generalizados. No muestra localizaciones predominantes.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico es pobre, con una supervivencia a los 5 años menor del 20%.

**TRATAMIENTO.** En pacientes con lesiones cutáneas únicas o localizadas, sin extensión extra-cutánea, se puede utilizar cirugía o radioterapia localizada<sup>73</sup>. Sin embargo, cuando la enfermedad se presenta con extensión sistémica, el tratamiento de elección es la poliquimioterapia, y los esquemas tipo CHOP son la primera elección. En pacientes jóvenes y con buena situación clínica, la adición de etopósido mejora significativamente la



supervivencia, que pasa del 40% al 70-80% con CHOEP<sup>297</sup>; pero en mayores de 60 años, sin embargo, la mayor toxicidad hace que no se observe beneficio en la supervivencia y no se recomienda. La consolidación en primera remisión con trasplante autólogo es una estrategia estándar para prolongar la supervivencia global en pacientes elegibles, pero no existen estudios comparativos que lo avalen y la recomendación se basa en estudios retrospectivos y en un único estudio prospectivo del grupo nórdico que lo evaluó tras CHOEP<sup>298</sup>. El trasplante alogénico parece tener eficacia en los linfomas T sistémicos, ya que se ha observado efecto del injerto contra el linfoma, pero la ausencia de estudios prospectivos y la morbimortalidad asociada al procedimiento lo sitúan como opción en casos de enfermedad quimiorresistente o en recidivas post-autólogo<sup>299</sup>. En cuanto a los nuevos agentes ensayados en esta enfermedad, brentuximab vedotin consigue remisiones globales y completas del 41% y 24%, respectivamente, en pacientes en recaída<sup>300</sup>, y es la opción recomendada en pacientes con linfoma T-NOS con expresión de CD30. Otros fármacos con menor eficacia, pero también aprobados por la FDA en pacientes en recaída sistémica, son pralatrexato<sup>301</sup>, romidepsina<sup>302</sup> o belinostat<sup>301</sup>.

### **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T**

Si se dispone de un tiempo de respuesta conocido para un determinado tratamiento, la respuesta se determinará tras acabar el tratamiento. Pero en los LCP, y particularmente en lo que respecta a tratamientos no quimioterápicos, con frecuencia carecemos de dicha evidencia. En la práctica, si el paciente lo tolera bien y la respuesta es satisfactoria, se suele mantener el tratamiento durante un tiempo prolongado; por dicho motivo, se aconseja registrar el TNMB del paciente en cada revisión (y el mSWAT en el caso de MF/SS). En lo que respecta a MF, SS<sup>101</sup>, PL y LACG-CP<sup>100</sup> se han publicado criterios específicos, si bien algunos de ellos son complejos (valoran la enfermedad en piel, ganglio, vísceras y sangre periférica) y fundamentalmente orientados a ensayos clínicos. La RC requiere desaparición absoluta de toda enfermedad en cada compartimento TNMB; y se define como recaída la reaparición de la enfermedad en cualquier categoría TNMB en un paciente en RC. Una progresión en cualquier categoría TNMB supone enfermedad progresiva. Las definiciones de RP y enfermedad estable abarcan múltiples situaciones intermedias y remitimos al lector a los trabajos originales para profundizar en ellas<sup>100,101</sup>. La toma de fotografías es una herramienta sencilla, útil y aconsejable para valorar la evolución del paciente. Aunque el seguimiento en muchos pacientes habrá de individualizarse, se recomienda que una vez alcanzada una RC se siga al enfermo cada 3 meses durante un año, cada 4 meses dos años, cada 6 meses dos años más y, posteriormente, de manera anual. Las pruebas a realizar dependerán del tipo de linfoma. La PL realmente no se considera un trastorno maligno, pero por su asociación con otros linfomas (MF y LACG) se debe hacer seguimiento de por vida a estos pacientes<sup>4</sup>.

## REFERENCIAS

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14.
3. Smith BD, Smith GL, Cooper DL, Wilson LD. The cutaneous B-cell lymphoma prognostic index: a novel prognostic index derived from a population-based registry. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3390-5.
4. Kempf W. Cutaneous CD30-Positive Lymphoproliferative Disorders. *Surg Pathol Clin*. 2014;7(2):203-28.
5. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064-73.
6. Malachowski SJ, Sun J, Chen PL, Seminario-Vidal L. Diagnosis and Management of Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):443-54.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
8. Penate Y, Servitje O, Machan S, *et al.* The First Year of the AEVD Primary Cutaneous Lymphoma Registry. *Actas Dermosifilogr*. 2018;109(7):610-6.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
11. Berti E, Alessi E, Caputo R, Gianotti R, Delia D, Vezzoni P. Reticulohistiocytoma of the dorsum. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(2 Pt 1):259-72.
12. Barzilai A, Feuerman H, Quaglino P, *et al.* Cutaneous B-cell neoplasms mimicking granulomatous rosacea or rhinophyma. *Arch Dermatol*. 2012;148(7):824-31.
13. Massone C, Fink-Puches R, Laimer M, Rutten A, Vale E, Cerroni L. Miliary and agminated-type primary cutaneous follicle center lymphoma: report of 18 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):749-55.
14. de Masson A, Bouaziz JD, Ram-Wolff C, *et al.* Alopecic patches of the scalp: a variant of primary cutaneous follicle centre B-cell lymphoma reported in a series of 14 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):e209-e11.
15. Jaffe ES. Navigating the cutaneous B-cell lymphomas: avoiding the rocky shoals. *Mod Pathol*. 2020;33(Suppl 1):96-106.
16. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, *et al.* Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1581-7.
17. Cerroni L, Arzberger E, Putz B, *et al.* Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood*. 2000;95(12):3922-8.
18. Menguy S, Beylot-Barry M, Parrens M, *et al.* Primary cutaneous large B-cell lymphomas: relevance of the 2017 World Health Organization classification: clinicopathological and molecular analyses of 64 cases. *Histopathology*. 2019;74(7):1067-80.
19. Verdane E, Dereure O, Rene C, *et al.* Diagnostic value of STMN1, LMO2, HGAL, AID expression and 1p36 chromosomal abnormalities in primary cutaneous B cell lymphomas. *Histopathology*. 2017;71(4):648-60.
20. Lucioni M, Berti E, Arcaini L, *et al.* Primary cutaneous B-cell lymphoma other than marginal zone: clinicopathologic analysis of 161 cases: Comparison with current classification and definition of prognostic markers. *Cancer Med*. 2016;5(10):2740-55.
21. Menguy S, Gros A, Pham-Ledard A, *et al.* MYD88 Somatic Mutation Is a Diagnostic Criterion in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1741-4.
22. Servitje O, Climent F, Colomo L, *et al.* Primary cutaneous vs secondary cutaneous follicular lymphomas: A comparative study focused on BCL2, CD10, and t(14;18) expression. *J Cutan Pathol*. 2019;46(3):182-9.
23. Pham-Ledard A, Cowplli-Bony A, Doussau A, *et al.* Diagnostic and prognostic value of BCL2 rearrangement in 53 patients with follicular lymphoma presenting as primary skin lesions. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(3):362-73.
24. Kim BK, Surti U, Pandya A, Cohen J, Rabkin MS, Swerdlow SH. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular cytogenetic fluorescence in situ hybridization analysis of primary and secondary cutaneous follicular lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(1):69-82.
25. Kodama K, Massone C, Chott A, Metzger D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*. 2005;106(7):2491-7.
26. Espinet B, Garcia-Herrera A, Gallardo F, *et al.* FOXP1 molecular cytogenetics and protein expression analyses in primary cutaneous large B cell lymphoma, leg-type. *Histol Histopathol*. 2011;26(2):213-21.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

27. Koens L, Vermeer MH, Willemze R, Jansen PM. IgM expression on paraffin sections distinguishes primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type from primary cutaneous follicle center lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(7):1043-8.
28. Oschlies I, Kohler CW, Szczepanowski M, et al. Spindle-Cell Variants of Primary Cutaneous Follicle Center B-Cell Lymphomas Are Germinal Center B-Cell Lymphomas by Gene Expression Profiling Using a Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Specimen. *J Invest Dermatol*. 2017;137(11):2450-5.
29. Magro CM, Momtahan S. Primary cutaneous spindle cell B cell lymphoma: A report of three cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 2017;27:18-23.
30. Kempf W, Kazakov DV, Rutten A, et al. Primary cutaneous follicle center lymphoma with diffuse CD30 expression: a report of 4 cases of a rare variant. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):548-54.
31. Gango A, Batai B, Varga M, et al. Concomitant 1p36 deletion and TNFRSF14 mutations in primary cutaneous follicle center lymphoma frequently expressing high levels of EZH2 protein. *Virchows Arch*. 2018;473(4):453-62.
32. 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):1600-9.
33. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1376-82.
34. Vermeer MH, Willemze R. Recent advances in primary cutaneous B-cell lymphomas. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(2):230-6.
35. Senff NJ, Willemze R. The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used by the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1205-11.
36. Guinard E, Alenezi F, Lamant L, et al. Staging of primary cutaneous follicle centre B-cell lymphoma: bone marrow biopsy, CD10, BCL2 and t(14;18) are not relevant prognostic factors. *Eur J Dermatol*. 2019 Apr 17. doi: 10.1684/ejd.2018.3489. [Epub ahead of print].
37. Magro CM, Yang A, Fraga G. Blastic marginal zone lymphoma: a clinical and pathological study of 8 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(3):319-26.
38. Grange F, Antonicelli F. Cutaneous lymphomas: what can we learn from location? *Arch Dermatol*. 2009;145(6):710-2.
39. Geyer JT, Ferry JA, Longtine JA, Flotte TJ, Harris NL, Zukerberg LR. Characteristics of cutaneous marginal zone lymphomas with marked plasmacytic differentiation and a T cell-rich background. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(1):59-69.
40. Guitart J. Rethinking primary cutaneous marginal zone lymphoma: shifting the focus to the cause of the infiltrate. *J Cutan Pathol*. 2015;42(9):600-3.
41. van Maldegem F, van Dijk R, Wormhoudt TA, et al. The majority of cutaneous marginal zone B-cell lymphomas expresses class-switched immunoglobulins and develops in a T-helper type 2 inflammatory environment. *Blood*. 2008;112(8):3355-61.
42. Carlsen ED, Swerdlow SH, Cook JR, Gibson SE. Class-switched Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphomas Are Frequently IgG4-positive and Have Features Distinct From IgM-positive Cases. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(10):1403-12.
43. Edinger JT, Kant JA, Swerdlow SH. Cutaneous marginal zone lymphomas have distinctive features and include 2 subsets. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1830-41.
44. Wobser M, Maurus K, Roth S, et al. Myeloid differentiation primary response 88 mutations in a distinct type of cutaneous marginal-zone lymphoma with a nonclass-switched immunoglobulin M immunophenotype. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):564-6.
45. Alegria-Landa V, Prieto-Torres L, Santonja C, et al. MYD88 L265P mutation in cutaneous involvement by Waldenstrom macroglobulinemia. *J Cutan Pathol*. 2017;44(7):625-31.
46. Cetinozman F, Koens L, Jansen PM, Willemze R. Programmed death-1 expression in cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2014;41(1):14-21.
47. Prieto-Torres L, Manso R, Cieza-Diaz DE, et al. Large Cells With CD30 Expression and Hodgkin-like Features in Primary Cutaneous Marginal Zone B-Cell Lymphoma: A Study of 13 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(9):1191-202.
48. Schreuder MI, Hoefnagel JJ, Jansen PM, van Krieken JH, Willemze R, Hebeda KM. FISH analysis of MALT lymphoma-specific translocations and aneuploidy in primary cutaneous marginal zone lymphoma. *J Pathol*. 2005;205(3):302-10.
49. Takino H, Li C, Hu S, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathological study of cases from Asia, Germany, and the United States. *Mod Pathol*. 2008;21(12):1517-26.
50. Espinet B, Gallardo F, Pujol RM, Estrach T, Servitje O, Sole F. Absence of MALT1 translocations in primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2004;89(9):ELT14.
51. Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):357-65.
52. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol*. 2005;141(9):1139-45.
53. Menguy S, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, et al. Double-hit or dual expression of MYC and BCL2 in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Mod Pathol*. 2018;31(8):1332-42.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

54. Schrader AMR, Jansen PM, Vermeer MH, Kleiverda JK, Vermaat JSP, Willemze R. High Incidence and Clinical Significance of MYC Rearrangements in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(11):1488-94.
55. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L, et al. Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2014;27(3):402-11.
56. Mitteldorf C, Berisha A, Pfaltz MC, et al. Tumor Microenvironment and Checkpoint Molecules in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma--New Therapeutic Targets. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):998-1004.
57. Menguy S, Prochazkova-Carlotti M, Beylot-Barry M, et al. PD-L1 and PD-L2 Are Differentially Expressed by Macrophages or Tumor Cells in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(3):326-34.
58. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer--a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):405-17.
59. McCormack C, Huang Q. EBV(+) mucocutaneous ulcer: a new entity of WHO 2017. *Blood*. 2018;131(17):1993.
60. Roberts TK, Chen X, Liao JJ. Diagnostic and therapeutic challenges of EBV-positive mucocutaneous ulcer: a case report and systematic review of the literature. *Exp Hematol Oncol*. 2015;5:13.
61. Hart M, Thakral B, Yohe S, et al. EBV-positive mucocutaneous ulcer in organ transplant recipients: a localized indolent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(11):1522-9.
62. Ikeda T, Gion Y, Yoshino T, Sato Y. A review of EBV-positive mucocutaneous ulcers focusing on clinical and pathological aspects. *J Clin Exp Hematop*. 2019;59(2):64-71.
63. Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol*. 2004;15(8):1215-21.
64. Wahie S, Dayala S, Husain A, Summerfield G, Hervey V, Langtry JA. Cutaneous features of intravascular lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(3):288-91.
65. Feldmann R, Schierl M, Sittenthaler M, et al. Intravascular large B-cell lymphoma of the skin: typical clinical manifestations and a favourable response to rituximab-containing therapy. *Dermatology*. 2009;219(4):344-6.
66. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018;132(15):1561-7.
67. Schrader AMR, Jansen PM, Willemze R, et al. High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(18):2086-9.
68. Matsue K, Abe Y, Kitadate A, et al. Sensitivity and specificity of incisional random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019;133(11):1257-9.
69. Senff NJ, Kluijn-Nelemans HC, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;142(1):52-6.
70. 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):479-84.
71. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, Committee EG. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv30-iv40.
72. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):496-526.
73. Dippel E, Assaf C, Becker JC, et al. S2k Guidelines - Cutaneous Lymphomas Update 2016 - Part 2: Treatment and Follow-up (ICD10 C82 - C86). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(1):112-22.
74. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT, International Lymphoma Radiation Oncology G. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):32-9.
75. Gauci ML, Quero L, Ram-Wolff C, et al. Outcomes of radiation therapy of indolent cutaneous B-cell lymphomas and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(10):1668-73.
76. Akhtari M, Reddy JP, Pinnix CC, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma (non-leg type) has excellent outcomes even after very low dose radiation as single-modality therapy. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):34-8.
77. Penate Y, Hernandez-Machin B, Perez-Mendez LI, et al. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):174-9.
78. Fink-Puches R, Wolf IH, Zalaudek I, Kerl H, Cerroni L. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(5):847-53.
79. Kerl K, Prins C, Saurat JH, French LE. Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1197-200.
80. Roguedas AM, Watier H, Paintaud G, de Muret A, Vaillant L, Machel L. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: local and systemic efficacy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):541-4.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

81. Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R, *et al.* Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(5):865-9.
82. Perry A, Vincent BJ, Parker SR. Intralesional corticosteroid therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2010;163(1):223-5.
83. Fernández-Guarino M, Ortiz-Romero PL, Fernández-Misa R, Montalbán C. Rituximab in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma: a review. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):438-45.
84. Brandenburg A, Humme D, Terhorst D, Gellrich S, Sterry W, Beyer M. Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1126-32.
85. 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(2):326-30.
86. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, *et al.* Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):953-7.
87. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, *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(1):167-73.
88. Muniesa C, Domingo-Domenech E, Fornons-Servent R, *et al.* Systemic rituximab for the treatment of the indolent forms of primary cutaneous B-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1535-1538.
89. Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(5):522-536.
90. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, *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(8):1835-44.
91. 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):154-8.
92. Gupta E, Accurso J, Sluzevich J, Menke DM, Tun HW. Excellent Outcome of Immunomodulation or Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Highly Refractory Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Rare Tumors*. 2015;7(4):6067.
93. Al Dhafiri M, Sicre de Fontbrune F, Marinho E, *et al.* Effectiveness of lenalidomide in relapsed primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Clin Case Rep*. 2019;7(5):964-7.
94. Beylot-Barry M, Mermin D, Maillard A, *et al.* A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1982-9.
95. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, *et al.* Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol*. 2004;127(2):173-83.
96. Matsue K, Abe Y, Narita K, *et al.* Diagnosis of intravascular large B cell lymphoma: novel insights into clinicopathological features from 42 patients at a single institution over 20 years. *Br J Haematol*. 2019;187(3):328-36.
97. Meissner J, Finel H, Dietrich S, *et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation for intravascular large B-cell lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(4):650-2.
98. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
99. 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):1713-22.
100. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, *et al.* EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4024-35.
101. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, *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;29(18):2598-607.
102. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*. 2018;93:47-56.
103. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1085-102.
104. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, *et al.* Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4730-9.
105. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2013;149(11):1295-9.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

106. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):857-66.
107. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol.* 2000;136(4):504-10.
108. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(3):418-25.
109. Burg G, Kempf W. Cutaneous lymphomas. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2005.
110. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(3):418-26.
111. Mielke V, Wolff HH, Winzer M, Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis. Diagnostic immunophenotypical findings. *Arch Dermatol.* 1989;125(3):402-6.
112. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, et al. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol.* 2008;144(12):1609-17.
113. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):205.e1-16; quiz 21-2.
114. Kalay Yildizhan I, Sanli H, Akay BN, Sürgün E, Heper A. CD8(+) cytotoxic mycosis fungoides: a retrospective analysis of clinical features and follow-up results of 29 patients. *Int J Dermatol.* 2020;59(1):127-33.
115. Kempf W, Kazakov DV, Broekaert SM, Metzke D. Pediatric CD8+CD56+ non-poikilodermatous mycosis fungoides: case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(7):598-602.
116. Bosio FM, Cerroni L. Expression of T-follicular helper markers in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides and other primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(2):115-21.
117. Saulite I, Ignatova D, Chang YT, et al. Blockade of programmed cell death protein 1 (PD-1) in Sézary syndrome reduces Th2 phenotype of non-tumoral T lymphocytes but may enhance tumor proliferation. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1738797.
118. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(6 Pt 1):914-24.
119. Benton EC, Crichton S, Talpur R, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer.* 2013;49(13):2859-68.
120. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143(7):854-9.
121. Klemke CD, Mansmann U, Poenitz N, Dippel E, Goerdts S. Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol.* 2005;153:118-24.
122. Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M, et al. Prognostic factors in Sezary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. *Ann Oncol.* 1998;9(8):857-63.
123. Vonderheid EC, Pena J, Nowell P. Sezary cell counts in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: implications for prognosis and staging. *Leuk Lymphoma.* 2006;47:1841-56.
124. de Misa RF, Harto A, Azana JM, Belmar P, Diez E, Lledo A. Photopheresis does not improve survival in Sezary syndrome patients with bone marrow involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1):171-2.
125. 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):364-70.
126. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57-74.
127. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and sezary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6(4):436-42.
128. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):283-7.
129. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):25-32.
130. Van Scott EJ, Kalmanson JD. Complete remissions of mycosis fungoides lymphoma induced by topical nitrogen mustard (HN2). Control of delayed hypersensitivity to HN2 by desensitization and by induction of specific immunologic tolerance. *Cancer.* 1973;32(1):18-30.
131. Hamminga B, Noordijk EM, van Vloten WA. Treatment of mycosis fungoides: total-skin electron-beam irradiation vs topical mechlorethamine therapy. *Arch Dermatol.* 1982;118(3):150-3.
132. Price NM, Hoppe RT, Deneau DG. Ointment-based mechlorethamine treatment for mycosis fungoides. *Cancer.* 1983;52(12):2214-9.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

133. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol*. 1987;5(11):1796-803.
134. Vonderheid EC. Topical mechlorethamine chemotherapy. Considerations on its use in mycosis fungoides. *Int J Dermatol*. 1984;23(3):180-6.
135. Price NM, Hoppe RT, Constantine VS, Fuks ZY, Farber EM. The treatment of mycosis fungoides: adjuvant topical mechlorethamine after electron beam therapy. *Cancer*. 1977;40(6):2851-3.
136. Volden G, Larsen TE. Remissions of mycosis fungoides induced by nitrogen mustard (HN2). Topical treatment and hydration of tumours and plaques with HN2. Topical desensitization to HN2. A clinical and histopathological controlled study. *Dermatologica*. 1978;156(3):129-41.
137. Lee LA, Fritz KA, Golitz L, Fritz TJ, Weston WL. Second cutaneous malignancies in patients with mycosis fungoides treated with topical nitrogen mustard. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(5):590-8.
138. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol*. 2003;139(2):165-73.
139. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(2 Pt 1):234-42.
140. Hernández Z, Penate Y, Hernández-Machín B, et al. Treatment of stage Ia and Ib mycosis fungoides with psoralen UVA monotherapy: an observational study in tertiary hospitals in the Canary Islands. *Int J Dermatol*. 2014;53(11):1417-22.
141. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol*. 2005;141(3):305-11.
142. 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):678-87.
143. Gupta AK, Anderson TF. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(5 Pt 1):703-34.
144. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1095-107.
145. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med*. 1990;322(16):1093-7.
146. Ortiz-Romero PL, Servitje O, Estrach MT, et al. Cost of early-stage mycosis fungoides treatments in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:91-105.
147. Gokdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Koslu A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7):804-9.
148. Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, Guillot B. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology*. 2009;218(1):1-6.
149. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):325-32.
150. Thomas TO, Agrawal P, Guitart J, et al. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):747-53.
151. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Lancet*. 2008;371(9616):945-57.
152. Ysebaert L, Truc G, Dalac S, et al. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (including reirradiation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(4):1128-34.
153. 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):73-8.
154. Elsayad K, Kriz J, Moustakis C, et al. Total Skin Electron Beam for Primary Cutaneous T-cell Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(5):1077-86.
155. Navi D, Riaz N, Levin YS, Sullivan NC, Kim YH, Hoppe RT. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2011;147(5):561-7.
156. Hoppe RT, Harrison C, Tavallaei M, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):286-92.
157. Kamstrup MR, Gniadecki R, Iversen L, et al. Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):138-43.
158. Morris S, Scarisbrick J, Frew J, et al. The Results of Low-Dose Total Skin Electron Beam Radiation Therapy (TSEB) in Patients With Mycosis Fungoides From the UK Cutaneous Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(3):627-33.
159. Chowdhary M, Song A, Zaorsky NG, Shi W. Total skin electron beam therapy in mycosis fungoides—a shift towards lower dose? *Chin Clin Oncol*. 2019;8(1):9.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

160. Duvic M, Hymes K, Heald P, *et al.* Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2456-71.
161. 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(5):581-93.
162. Zhang C, Duvic M. Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):322-30.
163. Huen AO, Kim EJ. The Role of Systemic Retinoids in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin.* 2015;33(4):715-29.
164. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dreno B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol.* 1999;140(3):427-31.
165. Edelson R, Berger C, Gasparro F, *et al.* Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med.* 1987;316(6):297-303.
166. Heald P, Rook A, Perez M, *et al.* Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(3):427-33.
167. de Masson A, Guitera P, Brice P, *et al.* Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):720-4.
168. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, *et al.* Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica.* 2007;92(6):784-94.
169. Novelli S, García-Muret P, Sierra J, Briones J. Alemtuzumab treatment for Sézary syndrome: A single-center experience. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(2):179-81.
170. Stewart JR, Desai N, Rizvi S, Zhu H, Goff HW. Alemtuzumab is an effective third-line treatment versus single-agent gemcitabine or pralatrexate for refractory Sezary syndrome: a systematic review. *Eur J Dermatol.* 2018;28(6):764-74.
171. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3759-65.
172. Kim YH, Tavallaei M, Sundram U, *et al.* Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3750-8.
173. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, *et al.* Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390(10094):555-66.
174. Horwitz SM, Scarisbrick J, Prince HM, *et al.* Final data from the phase 3 alcanza study: brentuximab vedotin (BV) vs physician's choice (PC) in patients (PTS) with CD30-positive (CD30+) cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Hematol Oncol.* 2019;37(S2):286-288.
175. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, *et al.* Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *Journal of Hematology & Oncology.* 2014;7(1):24.
176. Kondo T, Takiguchi M. Human memory CCR4+CD8+ T cell subset has the ability to produce multiple cytokines. *Int Immunol.* 2009;21(5):523-32.
177. Hoffmann P, Ermann J, Edinger M, Fathman CG, Strober S. Donor-type CD4(+)CD25(+) regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med.* 2002;196(3):389-99.
178. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, *et al.* Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2015;125(12):1883-9.
179. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, *et al.* Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1192-204.
180. Kim YH, Ortiz-Romero PL, Pro B, *et al.* Time to next treatment in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) receiving mogamulizumab or vorinostat: a post-hoc analysis of the MAVORIC study. *Hematol Oncol.* 2019;37(S2):285-286.
181. McDonald CJ, Bertino JR. Treatment of mycosis fungoides lymphoma: effectiveness of infusions of methotrexate followed by oral citrovorum factor. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(7):1009-14.
182. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):873-8.
183. Novelli S, Martín A, Sánchez JJ, Espeso M, Mozos A, Briones J. Management experience of advanced-stage mycosis fungoides/ Sézary syndrome: a retrospective study from Spanish haematology referral units. *Eur J Dermatol.* 2020;30(4):397-403.
184. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM, *et al.* A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med.* 1989;321(26):1784-90.
185. Bates SE, Eisch R, Ling A, *et al.* Romidepsin in peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: mechanistic implications from clinical and correlative data. *Br J Haematol.* 2015;170(1):96-109.
186. Piekarz RL, Frye R, Turner M, *et al.* Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5410-7.



# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

187. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, *et al.* Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4485-91.
188. Duvic M, Bates SE, Piekarz R, *et al.* Responses to romidepsin in patients with cutaneous T-cell lymphoma and prior treatment with systemic chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(4):880-7.
189. Rozati S, Cheng PF, Widmer DS, Fujii K, Levesque MP, Dummer R. Romidepsin and Azacitidine Synergize in their Epigenetic Modulatory Effects to Induce Apoptosis in CTCL. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):2020-31.
190. Zhao L, Okhovat JP, Hong EK, Kim YH, Wood GS. Preclinical Studies Support Combined Inhibition of BET Family Proteins and Histone Deacetylases as Epigenetic Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Neoplasia.* 2019;21(1):82-92.
191. Duvic M, Talpur R, Ni X, *et al.* Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood.* 2007;109:31-9.
192. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, *et al.* Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3109-15.
193. Lewis DJ, Rook AH. Mogamulizumab in the treatment of advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020;20(6):447-52.
194. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol.* 1989;69(6):536-8.
195. Stadler R, Otte HG, Luger T, *et al.* Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood.* 1998;92(10):3578-81.
196. 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.
197. Dippel E, Schrag H, Goerdts S, Orfanos CE. Extracorporeal photopheresis and interferon-alpha in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet.* 1997;350(9070):32-3.
198. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, *et al.* Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(5):1027-35.
199. Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, *et al.* Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12(4):238-43.
200. Talpur R, Thompson A, Gangar P, Duvic M. Pralatrexate alone or in combination with bexarotene: long-term tolerability in relapsed/refractory mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(4):297-304.
201. Duvic M, Kim YH, Zinzani PL, Horwitz SM. Results from a Phase I/II Open-Label, Dose-Finding Study of Pralatrexate and Oral Bexarotene in Patients with Relapsed/Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(14):3552-6.
202. Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, *et al.* Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):20-8.
203. Oka T, Miyagaki T. Novel and Future Therapeutic Drugs for Advanced Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:116.
204. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, *et al.* Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3766-73.
205. Sorror ML, Logan BR, Zhu X, *et al.* Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1479-87.
206. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):749-56.
207. Duarte RF, Boumendil A, Onida F, *et al.* Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3347-8.
208. Novelli S, Bento L, García-Cadenas I, *et al.* Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for T Cell Lymphomas: Improved Results Overtime. *Blood.* 2019;134:1.
209. Hughes CF, Khot A, McCormack C, *et al.* Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood.* 2015;125(1):71-81.
210. Clark RA, Watanabe R, Teague JE, *et al.* Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med.* 2012;4(117):117ra7.
211. Inoue Y, Fuji S, Tanosaki R, Fukuda T. Pretransplant mogamulizumab against ATLL might increase the risk of acute GVHD and non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(5):725-7.
212. Gao C, McCormack C, van der Weyden C, *et al.* Prolonged survival with the early use of a novel extracorporeal photopheresis regimen in patients with Sezary syndrome. *Blood.* 2019;134(16):1346-50.
213. Le Bourgeois A, Labopin M, Blaise D, *et al.* Reduced-intensity versus reduced-toxicity myeloablative fludarabine/busulfan-

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

- based conditioning regimens for allografted non-Hodgkin lymphoma adult patients: a retrospective study on behalf of the Societe Francophone de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2191-8.
214. Schlaak M, Kurschat P, Shimabukuro-Vornhagen A, et al. Donor lymphocyte infusions combined with systemic PUVA/bexarotene as an effective bimodal immunologic approach in a patient with relapsed cutaneous T cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Immunol*. 2011;25(2-3):163-6.
215. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, et al. T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Transplantation: Reduced Incidence of Relapse and of Chronic Graft-versus-Host Disease Compared with HLA-Identical Related Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):627-32.
216. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016;127(7):938-47.
217. Esquirol A, Pascual MJ, Ortiz M, et al. Single-agent GvHD prophylaxis with tacrolimus after post-transplant high-dose cyclophosphamide is a valid option for haploidentical transplantation in adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(9):1273-9.
218. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol*. 2012;39(6):683-93.
219. Parody R, López-Corral L, Lopez-Godino O, et al. GvHD prophylaxis with tacrolimus plus sirolimus after reduced intensity conditioning allogeneic transplantation: results of a multicenter study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):1524-6.
220. Dummer R, Assaf C, Bagot M, et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer*. 2007;43(16):2321-9.
221. Phillips AA, Harewood JCK. Adult T Cell Leukemia-Lymphoma (ATL): State of the Art. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(4):300-7.
222. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991;79:428-37.
223. Takeshita M, Akamatsu M, Ohshima K, et al. CD30 (Ki-1) expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma is associated with distinctive immunohistological and clinical characteristics. *Histopathology*. 1995;26(6):539-46.
224. Ishida T, Itoh A, Tokura Y, et al. An integrated manual for hematologists and dermatologists to access the guidelines for the management of adult T-cell leukemia-lymphoma [2014]. *Rinsho Ketsueki*. 2014;55(11):2257-61.
225. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of Zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4177-83.
226. Tanase AD, Colita A, Craciun OG, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-Romanian Experience. *J Clin Med*. 2020;9(8):2417.
227. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. Cd30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: The stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(6):1049-58.
228. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95(12):3653-61.
229. Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2009;145(12):1399-404.
230. Fernández-de-Misa R, Hernández-Machín B, Servitje O, et al. First-line treatment in lymphomatoid papulosis: a retrospective multicentre study. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(2):137-43.
231. Kempf W, Kerl K, Mitteldorf C. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(1):24-9.
232. Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign--histologically malignant. *Arch Dermatol*. 1968;97(1):23-30.
233. de-Misa RF, Garcia M, Dorta S, et al. Solitary oral ulceration as the first appearance of lymphomatoid papulosis: a diagnostic challenge. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(2):165-8.
234. Calzado-Villareal L, Polo-Rodríguez I, Ortiz-Romero PL. Primary Cutaneous CD30+ Lymphoproliferative Disorders. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(2):10:119-28.
235. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):260-6.
236. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, Rosen S, Kuzel TM. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol*. 2000;18:2908-25.
237. Fernández-de-Misa R, Hernández-Machín B, Combalia A, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL): Initial approach and long-term follow-up in 108 patients. *Eur J Cancer*. 2018;101(1):S19-S20.
238. Prieto-Torres L, Rodríguez-Pinilla SM, Onaindia A, Ara M, Requena L, Piris MA. CD30-positive primary cutaneous lymphoproliferative disorders: molecular alterations and targeted therapies. *Haematologica*. 2019;104(2):226-35.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

239. Fujimura T, Kambayashi Y, Sato Y, *et al.* Successful Treatment of Nivolumab-Resistant Multiple In-Transit Melanomas with Ipilimumab and Topical Imiquimod. *Case Rep Oncol.* 2018;11(1):1-5.
240. Moy A, Sun J, Ma S, Seminario-Vidal L. Lymphomatoid Papulosis and Other Lymphoma-Like Diseases. *Dermatol Clin.* 2019;37(4):471-82.
241. Miccio JA, Wilson LD, Kann BH, *et al.* Cutaneous T-Cell Lymphoma: Trends in Radiation Doses and Patterns of Care 2004-2015. *Anticancer Res.* 2019;39(1):253-9.
242. Lewis DJ, Talpur R, Huen AO, Tetzlaff MT, Duvic M. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. *JAMA Dermatol.* 2017;153(12):1302-6.
243. Fernández-de-Misa R, Hernández-Machín B, Combalá A, *et al.* Prognostic factors in patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicentric, retrospective analysis of the Spanish Group of Cutaneous Lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(4):762-8.
244. Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol.* 2009;145(6):667-74.
245. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, *et al.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood.* 2008;111(2):838-45.
246. Michonneau D, Petrella T, Ortonne N, *et al.* Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma: Immunosuppressive Drugs Induce Better Response than Polychemotherapy. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(3):358-64.
247. López-Lerma I, Penate Y, Gallardo F, *et al.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: Clinical features, therapeutic approach, and outcome in a case series of 16 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):892-898.
248. Ohtsuka M, Miura T, Yamamoto T. Clinical characteristics, differential diagnosis, and treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of published Japanese cases. *Eur J Dermatol.* 2017;27(1):34-41.
249. Pincus LB, LeBoit PE, McCalmont TH, *et al.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with overlapping clinicopathologic features of lupus erythematosus: coexistence of 2 entities? *Am J Dermatopathol.* 2009;31(6):520-6.
250. LeBlanc RE, Tavallaee M, Kim YH, Kim J. Useful Parameters for Distinguishing Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma From Lupus Erythematosus Panniculitis. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(6):745-54.
251. Lester L, Ewalt M, Warnke R, Kim J. Systemic panniculitis-like T-cell lymphoma with involvement of mesenteric fat and subcutis. *J Cutan Pathol.* 2015;42(1):46-9.
252. Gao J, Gauerke SJ, Martinez-Escala ME, *et al.* Bone marrow involvement by subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a report of three cases. *Mod Pathol.* 2014;27(6):800-7.
253. Brown NA, Ross CW, Gudjonsson JE, *et al.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with bone marrow involvement. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(2):265-73.
254. Guenova E, Schanz S, Hoetzenecker W, *et al.* Systemic corticosteroids for subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):891-4.
255. Chen CC, Teng CL, Yeh SP. Relapsed and refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with excellent response to cyclosporine: a case report and literature review. *Ann Hematol.* 2016;95(5):837-40.
256. Geller S, Myskowski PL, Pulitzer M. NK/T-cell lymphoma, nasal type, gammadelta T-cell lymphoma, and CD8-positive epidermotropic T-cell lymphoma-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(1):30-8.
257. Endly DC, Weenig RH, Peters MS, Viswanatha DS, Comfere NI. Indolent course of cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2013;40(10):896-902.
258. Kempf W, Kazakov DV, Scheidegger PE, Schlaak M, Tantsheva-Poor I. Two cases of primary cutaneous lymphoma with a gamma/delta+ phenotype and an indolent course: further evidence of heterogeneity of cutaneous gamma/delta+ T-cell lymphomas. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(7):570-7.
259. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, *et al.* Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2003;101(9):3407-12.
260. Parekh V, Shim EH, Knapp CF, 3rd, Hughey L, Elmets CA, McKay K. Primary Cutaneous T-cell Lymphoma With Coexpression of T-Cell Receptors  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$ . *Am J Dermatopathol.* 2016;38(1):66-72.
261. Rubio-Gonzalez B, Zain J, Garcia L, Rosen ST, Querfeld C. Cutaneous Gamma-Delta T-Cell Lymphoma Successfully Treated With Brentuximab Vedotin. *JAMA Dermatol.* 2016;152(12):1388-90.
262. Gibson JF, Alpdogan O, Subtil A, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for primary cutaneous gammadelta T-cell lymphoma and refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1010-5 e5.
263. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol.* 1999;155(2):483-92.
264. Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):748-59.
265. Guitart J, Martinez-Escala ME, Subtil A, *et al.* Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphomas: reappraisal of a provisional entity in the 2016 WHO classification of cutaneous lymphomas. *Mod Pathol.* 2017;30(5):761-72.

# GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

266. Robson A, Assaf C, Bagot M, *et al.* Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology*. 2015;67(4):425-41.
267. Saggini A, Gulia A, Argenyi Z, *et al.* A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1168-75.
268. Plachouri KM, Weishaupt C, Metze D, *et al.* Complete durable remission of a fulminant primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8(+) cytotoxic T-cell lymphoma after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAAD Case Rep*. 2017;3(3):196-9.
269. Grogg KL, Jung S, Erickson LA, McClure RF, Dogan A. Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol*. 2008;21(6):708-15.
270. Garcia-Herrera A, Colomo L, Camós M, *et al.* Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphomas: a heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3364-71.
271. Rodríguez Pinilla SM, Roncador G, Rodríguez-Peralto JL, *et al.* Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(1):81-90.
272. Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(4):317-22.
273. Williams VL, Torres-Cabala CA, Duvic M. Primary cutaneous small- to medium-sized CD4+ pleomorphic T-cell lymphoma: a retrospective case series and review of the provisional cutaneous lymphoma category. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(6):389-401.
274. Cetinozman F, Jansen PM, Willemze R. Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(1):109-16.
275. Pérez González YC, Llamas Velasco MDM, Díaz Recuero JL, *et al.* Adnexotropism as a Histopathological Clue for the Diagnosis of Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-Sized T-Cell Lymphoproliferative Disorder. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(5):383-4.
276. Salah E. Primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: Where do we stand? A systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(2):123-36.
277. Topal IO, Goncu EK, Ozekinci S, Ayaz G, Aksaray F. Primary cutaneous CD4(+) small/medium-sized T-cell lymphoma of the face: successful treatment with radiation therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(5):522-4.
278. Toberer F, Hartschuh W, Hadaschik E. Primary cutaneous CD4+ small- to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: temporary remission by oral doxycycline. *JAMA Dermatol*. 2013;149(8):956-9.
279. Choi M, Park SY, Park HS, Byun HJ, Cho KH. A Case of Primary Cutaneous CD4 Positive Small/medium T Cell Lymphoma. *Ann Dermatol*. 2011;23(1):76-80.
280. Escanilla C, Guavita Falla PM, Cevallos C, Ávalos Jobet N, Bobadilla Bruneau F. Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder: The first-reported Latin-American case with response to doxycycline. *Clin Case Rep*. 2019;7(12):2405-9.
281. Boussault P, Tucker ML, Weschler J, *et al.* Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma associated with an annular elastolytic giant cell granuloma. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1126-8.
282. Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, *et al.* Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*. 2007;31(12):1887-92.
283. Alberti-Violetti S, Fanoni D, Provasi M, Corti L, Venegoni L, Berti E. Primary cutaneous acral CD8 positive T-cell lymphoma with extra-cutaneous involvement: A long-standing case with an unexpected progression. *J Cutan Pathol*. 2017;44(11):964-8.
284. Choi YL, Park JH, Namkung JH, *et al.* Extranodal NK/T-cell lymphoma with cutaneous involvement: 'nasal' vs. 'nasal-type' subgroups--a retrospective study of 18 patients. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):333-7.
285. Chan JK, Ko Y. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Elder D, Massi D, Scoyler R, Willemze R, editors. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2018.
286. Kim K, Chie EK, Kim CW, Kim IH, Park CI. Treatment outcome of angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphoma, nasal type: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(1):1-5.
287. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, *et al.* Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4410-6.
288. Wang L, Wang ZH, Chen XQ, *et al.* First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer*. 2013;119(2):348-55.
289. Wang JH, Wang L, Liu CC, *et al.* Efficacy of combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016;7(20):29092-101.

## GUÍA MULTIDISCIPLINAR PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO

290. Jaccard A, Gachard N, Marin B, *et al.* Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood*. 2011;117(6):1834-9.
291. Nie M, Bi XW, Zhang WW, *et al.* Consolidative treatment after salvage chemotherapy improves prognosis in patients with relapsed extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Sci Rep*. 2016;6:23996.
292. Kanate AS, DiGilio A, Ahn KW, *et al.* Allogeneic haematopoietic cell transplantation for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a CIBMTR analysis. *Br J Haematol*. 2018;182(6):916-20.
293. Li YX, Yao B, Jin J, *et al.* Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):181-9.
294. Chen CC, Chang KC, Medeiros LJ, Lee JY. Hydroa vacciniforme and hydroa vacciniforme-like T-cell lymphoma: an uncommon event for transformation. *J Cutan Pathol*. 2016;43(12):1102-11.
295. Liu Y, Ma C, Wang G, Wang L. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: Clinicopathologic study of 41 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):534-40.
296. Rodríguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, Garcia J, *et al.* EBV-associated cutaneous NK/T-cell lymphoma: review of a series of 14 cases from peru in children and young adults. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1773-82.
297. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, *et al.* Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418-25.
298. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, *et al.* Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3093-9.
299. Schmitz N, Wu HS, Glass B. Allogeneic transplantation in T-cell lymphomas. *Semin Hematol*. 2014;51(1):67-72.
300. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, *et al.* Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014;123(20):3095-100.
301. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, *et al.* Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1182-9.
302. Coiffier B, Pro B, Prince HM, *et al.* Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(6):631-6.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

### ■ DRA. ANA MARÍN NIEBLA

Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Gilead/Kite, Takeda, Kiowa Kirin, Incyte, Roche y Abbvie. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Janssen, Gilead/Kite, Takeda, Kiowa Kirin y BeiGene.

### ■ DRA. LETICIA CALZADO VILLARREAL

Ha recibido honorarios como ponente de Takeda y Novartis. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Lilly y LEO Pharma. Ha recibido ayudas a la investigación de Lilly, Janssen y Regeneron, y ha recibido ayudas en formación continuada de Novartis, Janssen, Mylan y Sanofi Genzyme.

### ■ DR. RICARDO FERNÁNDEZ DE MISA CABRERA

Ha recibido honorarios como ponente de Takeda, BMS, Pierre Fabre, Roche, Lilly y Sun Pharma. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Takeda y Kyowa Kirin. Ha recibido ayudas a la investigación de Roche, y ha recibido ayudas en formación continuada de Takeda, Roche, Lilly, Sun Pharma, Cantabria, Janssen y Novartis.

### ■ DRA. ADRIANA GARCÍA HERRERA

Ha recibido honorarios como ponente por parte de Takeda y Alexion.

### ■ DRA. INGRID LÓPEZ LERMA

Declara no tener conflictos de interés.

### ■ DRA. ALICIA MARÍN PALOMO

Declara no tener conflictos de interés.

### ■ DRA. CRISTINA MUNIESA MONTSERRAT

Ha recibido honorarios como ponente de Takeda. Asimismo, ha ejercido como consultora/asesora remunerada en Kyowa Kirin. Ha recibido ayudas en formación continuada de Takeda, Kyowa Kirin, AbbVie, Meda, Avène.

### ■ DRA. SILVANA NOVELLI CANALES

Ha recibido honorarios como ponente de Novartis y Roche. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Amgen. Ha recibido ayudas a la investigación de Novartis, y ha recibido ayudas en formación continuada de Celgene, Novartis, Takeda y Amgen.

### ■ DRA. SOCORRO MARÍA RODRÍGUEZ PINILLA

Declara no tener conflictos de interés.

### ■ DRA. ALMUDENA ZAPATERO

Ha recibido honorarios como ponente de Janssen y Astellas. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Bayer. Ha recibido ayudas a la investigación de Janssen y AstraZeneca, y ha recibido ayudas en formación continuada de Janssen, Ipsen y Astellas.

Con la colaboración de:

