



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Actualización terapéutica en linfomas cutáneos

R.M. Izu-Belloso^{a,*} y J.C. García-Ruiz^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital de Basurto, Bilbao, España

^b Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

Recibido el 10 de agosto de 2011; aceptado el 29 de enero de 2012

Disponible en Internet el 8 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Linfoma cutáneo;
Tratamiento;
Actualización;
Revisión

KEYWORDS

Cutaneous lymphoma;
Treatment;
Update;
Review

Resumen Los linfomas cutáneos primarios (LCP) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que se originan primariamente en la piel. La mayoría (75%) son linfomas de células T y solo un 20-25% se originan a partir de los linfocitos B. Es importante diferenciar los LCP de sus equivalentes ganglionares, dado que presentan características clínicas, histopatológicas, inmunofenotípicas y de biología molecular diferentes con un pronóstico en la mayoría de los casos más indolente y de tratamientos diferenciables.

Existen múltiples opciones terapéuticas en el manejo de los LCP. La elección del tratamiento debe basarse principalmente en el estadio clínico del paciente, pero deben considerarse también otros factores, como la accesibilidad a los tratamientos, la edad y el estado general del paciente o el coste-beneficio. Además es importante el abordaje multidisciplinar de estos pacientes, formando un equipo experto entre dermatólogos, hematooncólogos y radioterapeutas que conozcan bien esta infrecuente patología. En los últimos años asistimos a la aparición de múltiples terapias nuevas, especialmente para el tratamiento de los estadios avanzados o de pacientes refractarios a tratamientos previos. El motivo de este artículo es revisar todas las alternativas terapéuticas a nuestro alcance.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Treatment of Cutaneous Lymphomas: an Update

Abstract Primary cutaneous lymphomas (PCLs) are a heterogeneous group of lymphoid tumors that originate primarily in the skin. Most PCLs (75%) are T-cell lymphomas and only 20% to 25% involve B cells. It is important to differentiate between cutaneous lymphomas and lymph node tumors given the differences in their molecular biology and clinical, histopathologic, and immunophenotypic features. Moreover, PCLs generally follow a more indolent course and require different treatments.

Many treatment options are available for managing PCLs. The choice should be based primarily on the clinical stage of disease but must also take into consideration other factors, such as the patient's age and general health, the availability and accessibility of the treatment, and the cost-benefit ratio. It will be important to use a multidisciplinary approach, involving a team of expert dermatologists, hematologist-oncologists, and radiotherapists who are familiar with

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rizu@ya.com (R.M. Izu-Belloso).

this rare disease. Recent years have seen the emergence of many new therapies, particularly for advanced stages of the disease and for patients whose tumors have proven refractory to treatment. The objective of this article is to review all the treatment options available to us.
© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que se originan primariamente en la piel¹. La mayoría (75%) derivan de los linfocitos T (linfomas cutáneos primarios de células T [LCCT]) y entre un 20-25% se originan a partir de las células B (linfomas cutáneos primarios de células B [LCCB]). La micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS) son las entidades más frecuentes. Es importante diferenciar los LCP de sus equivalentes ganglionares, dado que presentan unas características clínicas, histopatológicas, inmunofenotípicas y de biología molecular diferentes y, lo que es más importante, un pronóstico en la mayoría de los casos más indolente y con tratamiento diferente.

Es necesario conocer bien las últimas clasificaciones como las de la EORTC/WHO¹ (tabla 1) y la WHO (2008)^{2,3} para hacer un diagnóstico correcto, fundamental a la hora del tratamiento. Los LCP son enfermedades con escasa incidencia⁴ y la mayor parte de los pacientes tienen un supervivencia prolongada. Por ello resulta muy difícil evaluar el impacto de un tratamiento determinado sobre la evolución de la enfermedad y prácticamente no existen estudios casos-control. Estos factores, entre otros, hacen que los niveles de evidencia sean bajos: la situación ideal sería que todo paciente con un LCP fuera incluido en un estudio clínico.

Existen múltiples opciones terapéuticas^{5,6} en el manejo de los LCP. La elección del tratamiento debe basarse principalmente en el estadio clínico del paciente, pero deben considerarse también otros factores, como la accesibilidad a los tratamientos, la edad y el estado general del paciente o el coste-beneficio. No existen datos que demuestren una eficacia superior del tratamiento sistémico (más agresivo) frente al tratamiento local dirigido a las lesiones cutáneas, en los estadios iniciales de la enfermedad. Por lo tanto es recomendable una actitud conservadora.

Podemos clasificar la terapia en 2 grandes grupos:

1. Tratamientos dirigidos a la piel, cuya acción se desarrolla exclusivamente sobre la población neoplásica localizada a nivel cutáneo. Así, los efectos adversos observados suelen ser de menor intensidad que aquellos secundarios a los tratamientos sistémicos. Este tipo de terapia constituye en la práctica la única recomendada como primera línea en las fases precoces de la MF. En estadios avanzados sigue constituyendo una alternativa importante, formando parte de las terapias de combinación. En este apartado se incluyen:
 - Corticoides tópicos.
 - Agentes alquilantes: mostaza nitrogenada (mecloreteamina) y carmustina tópicos.
 - Fototerapia-ultravioleta-B (UVB) de banda estrecha, psoralenos + ultravioleta-A (PUVA) y otros.
 - Radioterapia (convencional y baño de electrones).

Tabla 1 Clasificación de los linfomas cutáneos primarios, EORTC/WHO (2005)

Linfomas cutáneos de células T

Micosis fungoides y variantes

MF foliculotropa

Reticulosis pagetoide

Piel laxa granulomatosa

Síndrome de Sézary

Síndromes linfoproliferativos CD30+

Papulosis linfomatoide

Linfoma anaplásico CD30+

Leucemia/linfoma T del adulto

Linfoma T subcutáneo «paniculitis-like»

Linfoma NK/T extranodal «nasal-type»

Linfoma T periférico no especificado

Linfoma CD8+ epidermotrópico

Linfoma cutáneo de células T $\gamma\delta$

Linfoma CD4 pleomórfico de célula pequeña/mediana

Linfomas cutáneos de células B

LCCB de la zona marginal

LCCB centrofolicular

LCCB difuso de célula grande «leg-type»

LCCB difuso de célula grande «otros»

LCCB de célula grande intravascular

Neoplasias de precursores hematológicos

CD4+ CD56+ neoplasia hematodérmica

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LCCB: linfomas cutáneos primarios de células B; MF: micosis fungoide; WHO: World Health Organization.

2. Tratamientos sistémicos entre los que se encuentran los modificadores de la respuesta biológica (retinoides, citoquinas, inmunotoxinas y vacunas, anticuerpos monoclonales, inhibidores de histonas deacetilasas...), la quimioterapia (mono o poliquimioterapia clásica, nuevos quimioterápicos) y el trasplante alogénico de células precursoras.

Tratamientos dirigidos a la piel

Corticoides tópicos

Son capaces de inducir apoptosis sobre la mayor parte de los linfocitos neoplásicos del tegumento cutáneo y disminuir el número de células de Langerhans, lo que interfiere con la estimulación de las células neoplásicas. Aunque han sido usados durante años, no existe mucha bibliografía acerca de su manejo^{7,8}. Zackheim et al.⁸ aportan su experiencia en 79 pacientes con MF en parches o placas. Utilizaron corticoides de mediana y elevada potencia (clases I-III), en ocasiones en cura oclusiva. En pacientes en estadio T1, el

63% presentó remisión completa (RC) y el 31% remisión parcial (RP), mientras que en T2 el 25% alcanzó RC y el 57% RP. Como efectos secundarios observaron supresión suprarrenal en 10 pacientes, irritación cutánea en 2 y atrofia cutánea con estrías en un paciente. Los autores concluyen que es un tratamiento bien tolerado y efectivo para estadios muy iniciales.

Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes son fármacos que actúan sobre diferentes mecanismos y funciones del ADN, produciendo finalmente la muerte celular.

Mecloretamina tópica (mostaza nitrogenada)

Aunque su mecanismo de acción exacto es desconocido, cuando se administra sistémicamente actúa como un agente alquilante con efecto antimitótico, pero su actividad tópica parece mediada por mecanismos inmunes o por interacción con las células de Langerhans. Habitualmente se utiliza⁹⁻¹⁵ en solución acuosa (10-20 mg/100 ml) o en ungüento (10-20 mg/100 g vaselina). Actualmente se está realizando un estudio¹⁶ multicéntrico, aleatorizado y doble ciego comparando la seguridad y eficacia de 2 compuestos de mostaza nitrogenada manufacturados (0,02% en propilenglicol versus 0,02% en vaselina) en pacientes con MF estadio IA-IIA refractarios a corticoides tópicos. Los resultados preliminares han demostrado similar eficacia (tasa de respuesta global [RG] sobre un 70%) y buen perfil de seguridad (no se ha visto absorción sistémica) para ambos preparados. En la pauta clínica habitualmente se aplica a diario hasta obtener el aclaramiento de las lesiones (entre 3-6 meses con la solución y 6-12 meses con el ungüento), continuando después con una pauta de mantenimiento intermitente. Se suele recomendar la aplicación sobre toda la superficie corporal, evitándose áreas intertriginosas, pero la necesidad de tratar áreas no afectadas no está muy clara. La respuesta varía entre un 50-75% en T1 a un 25-50% en T2. Produce dermatitis de contacto (alérgica o irritativa) especialmente usando la solución acuosa (30% frente a < 5% con el ungüento), urticaria y reacciones anafilácticas. Su uso prolongado incrementa el riesgo de cáncer de piel no melanoma, sobre todo si los pacientes han sido previamente tratados con PUVA o baño de electrones. No parece producir depresión de la médula ósea ni otros efectos sistémicos. La eficacia parece similar para los 2 compuestos, solución y ungüento, aunque no se han hecho estudios prospectivos (a excepción del comentado previamente¹⁶). En los últimos años la disponibilidad de la mecloretamina en las farmacias hospitalarias es mínima, por lo que, a pesar de su eficacia, lamentablemente está cayendo en desuso.

Carmustina

Agente alquilante que induce muerte celular por inhibición de la síntesis de ADN. Se utiliza¹⁷⁻²⁰ en solución alcohólica (2 mg/ml) o en ungüento. Debe aplicarse diariamente sobre piel lesionada y el tiempo de aclaramiento de las lesiones es similar al de la mecloretamina. La tasa de respuesta varía de un 86% en T1 a un 48% en T2. La mayoría de los pacientes

presentan eritema, en ocasiones seguido de telangiectasias persistentes, y aproximadamente en el 3-5% aparece leucopenia leve por mielosupresión. Puede utilizarse como alternativa en los pacientes alérgicos a la mostaza nitrogenada, aunque su disponibilidad también es mínima.

Fototerapia

Fototerapia-ultravioleta-B (UVB) de banda estrecha (311-312 nm)

Varios estudios²¹⁻²⁶ han demostrado su utilidad en estadios iniciales de MF (tasas de RC alrededor del 75%, con una duración media de respuesta de 51 meses). Incrementa el riesgo de cáncer de piel y solo es efectiva en MF con lesiones iniciales, poco o nada infiltradas, por su limitada penetración. Sería especialmente útil en pacientes que no toleraran los psoralenos o con piel muy clara o lesiones muy incipientes²⁷.

Psoralenos más ultravioleta- (320-400 nm)

Es el tratamiento clásico en estadios iniciales^{20,29-34}. Habitualmente se comienza con 2-3 sesiones semanales, reduciendo la frecuencia según la respuesta. No existe consenso³⁵ sobre si es necesario mantener una pauta de mantenimiento una vez lograda la respuesta completa. En un estudio²⁸ con 82 pacientes con MF en placas superficiales y/o placas palpables, se lograron RC en el 65% y RP en el 30%, con una duración media de 43 meses. En el 10% de los pacientes se objetivó daño actínico crónico, con aparición de epitelomas en 6 pacientes: 3 con epitelomas basocelulares y 3 con espinocelulares. Aunque existen estudios que muestran un incremento estadístico de carcinogénesis, incluido el melanoma, creemos que en la práctica este riesgo es más teórico que real, al menos en este grupo de pacientes. En cuanto a la duración del intervalo libre de lesiones, estudios más recientes^{27,35} lo relacionan con una mayor dosis acumulada de PUVA y un tiempo de tratamiento más prolongado. Aunque pueden existir recaídas tardías, entre el 30 y el 50% de los pacientes en estadios IA, IB y IIA pueden mantenerse en RC durante periodos de hasta 10 años. Las tasas libres de enfermedad para pacientes en estadio IA a los 5 y 10 años fueron 56 y 30%, respectivamente. Para aquellos pacientes en estadios IB/IIA, estas cifras fueron 74 y 50%. Sin embargo, la supervivencia global no varió significativamente entre aquellos que recayeron y los que no.

Otras modalidades de fototerapia

- La *fotoféresis extracorpórea*³⁶⁻³⁹. Es una modificación del PUVA en la que tras la ingestión del psoraleno se exponen células mononucleadas circulantes del paciente a UVA. Su *handicap* principal es el alto coste de la técnica y que además no presenta una mayor eficacia que otros tratamientos. Las mejores respuestas se obtienen en pacientes con SS que presenten recuentos de CD8 normales y con un tiempo de evolución corto, sin tratamientos agresivos previos.
- La *hipericina*, un nuevo derivado vegetal fotodinámico, induce la apoptosis de linfocitos T utilizando luz visible o UVA. Si se confirman los resultados⁴⁰ podría tener más interés que otras formas de fototerapia, ya que la luz visible no aumenta el riesgo de cáncer de piel.

- La utilización de la *terapia fotodinámica*⁴¹ con derivados del ácido 5- aminolevulínico (5-ALA) puede ser especialmente útil en pacientes con pocas lesiones o con lesiones en cuero cabelludo.
- Se ha utilizado también el *láser excimer monocromático* que emite a una longitud de onda de 308 nm, aprobado por la *Federal Drug Administration* (FDA) para psoriasis y vitiligo. Passeron et al^{42,43} han realizado un ensayo clínico en el que han obtenido buena respuesta en lesiones muy incipientes, por lo que sería un tratamiento a considerar en zonas no accesibles habitualmente con fototerapia.

Sin embargo, sobre el uso de estas modalidades hay escasa experiencia y poca evidencia disponible respecto al tratamiento con otras opciones terapéuticas.

Radioterapia

Convencional (ortovoltaje)

Se utiliza⁴⁴ para placas muy infiltradas o tumores localizados de MF resistentes a otros tratamientos y especialmente para el tratamiento de LCCB (zona marginal y centrofolicular), en estos casos como primera opción junto a la extirpación quirúrgica^{45,46}. Si se utilizan dosis inferiores a 30 Gy hay una mayor tasa de recaídas. La radioterapia local se ha utilizado también en casos de MF «unilesional» con extraordinarios resultados⁴⁷.

Irradiación corporal total con electrones (baño de electrones)

Es un tratamiento de elección en pacientes con MF con placas infiltradas o pequeños tumores generalizados. El esquema más utilizado⁴⁸ es 6 MeV (megaelectronvoltio) aplicados 4 días por semana con un total de 3.600 cGy en 10 semanas. Puede aplicarse repetidamente si se utilizan dosis reducidas. Los efectos secundarios incluyen eritema generalizado, edema, descamación y exudación, reagudización aparente de las lesiones preexistentes, pérdida total de los anejos cutáneos, melanoniquia transversa y, más raramente, vesiculación. La alopecia generalmente es reversible si la dosis total suministrada no ha excedido los 2.500 cGy. A más largo plazo, los pacientes pueden desarrollar edema, hiperpigmentación, telangiectasias y xerosis cutánea persistente y esterilidad en los varones⁴⁸⁻⁵⁰.

Para prolongar el periodo libre de enfermedad algunos autores preconizan el uso posterior de un tratamiento de mantenimiento, ya sea con mostazas o PUVA^{48,49,51,52}. Las recomendaciones de la EORTC respecto a la irradiación corporal total con electrones (TSEB) en la MF fueron publicadas en 2002⁵³. Así, no se recomienda para LCCT eritrodérmico (T3) por el riesgo de descamación grave y porque las tasas de respuesta completa son mayores en estadios iniciales (T1 = 90%, T2 = 70%) que en estadios avanzados donde el efecto es meramente paliativo.

Se sabe que el porcentaje de RC depende del estadio de la enfermedad, de la dosis alcanzada y de la energía de los electrones⁵¹. De forma global, se obtiene RC en el 96% de los pacientes IA, IB y IIA, en el 36% de aquellos IIB y en el 60% (o menor) de los pacientes en estadio III. Las tasas de RC se relacionan también con la dosis total (32-36 Gy) y la energía de los electrones (4-6 MeV)^{52,53}.

Tratamientos sistémicos

Modificadores de la respuesta biológica

Retinoides

Se ha utilizado isotretinoína y etretinato en el tratamiento de la MF con eficacia similar. Su utilidad como monoterapia es escasa, pues se ha visto que en lesiones clínicamente curadas en apariencia persistían células atípicas en la histología. Se han combinado con PUVA e interferón alfa (IFN- α): asociados a PUVA parecen disminuir las dosis de UVA y con IFN- α parecen aumentar la respuesta al interferón en estadios iniciales, pero no en los avanzados, aunque no existen estudios aleatorizados que comparen IFN- α frente a IFN- α asociado a retinoides⁵⁴.

El bexaroteno es un nuevo retinoide -rexinoide- cuyo exacto mecanismo de acción es desconocido, pero que *in vitro* inhibe el crecimiento de los linfocitos tumorales y estimula también el fenómeno de apoptosis⁵⁵. El bexaroteno activa selectivamente los receptores RXR (un tipo de receptor nuclear activado por el ácido retinoico), actuando como regulador de los procesos de diferenciación y proliferación celular. En el año 2002 la FDA aprobó su uso, tanto tópico al 1% en gel (no comercializado por el momento en nuestro país, puede obtenerse como medicación extranjera), como sistémico a una dosis óptima de 300 mg/m²/día. Durante el tratamiento los pacientes deben seguir un riguroso control analítico de los niveles de triglicéridos y hormonas tiroideas principalmente. El bexaroteno produce hipertrigliceridemia, a veces importante, por lo que hay que instaurar tratamiento preventivo la semana previa al inicio del tratamiento con estatinas o fenofibrato, pero no con gemfibrozilo ya que eleva los niveles de bexaroteno en sangre, probablemente por inhibición del citocromo P450. El hipotiroidismo es otro efecto secundario frecuente que se controla con la administración de hormona tiroidea. El bexaroteno puede combinarse con otros tratamientos como PUVA o IFN- α y también se utiliza como mantenimiento tras terapias más agresivas en estadios avanzados. Como el resto de los retinoides exige medidas anticonceptivas por el riesgo de malformaciones⁵⁶⁻⁶¹.

Interferón alfa

Se utiliza como monoterapia en dosis subcutáneas (también se puede utilizar intramuscular o intralesional) de 3-20 millones U diarias, 3 días por semana, con buena respuesta (dosis-dependiente) especialmente en estadios iniciales (tasa de RG alrededor del 70%) o en combinación con otras terapias como PUVA (parece la asociación más eficaz), retinoides o análogos de las purinas (fludarabina) con beneficio aparente (faltan estudios que los comparen con IFN- α solo). Sus efectos secundarios incluyen síndrome pseudogripal, alteraciones gastrointestinales, depresión de la médula ósea y elevación de transaminasas. En pacientes con buena respuesta y riesgo de recaída se puede utilizar durante años con dosis de mantenimiento, con riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus, tiroiditis o anemia hemolítica⁶²⁻⁶⁴.

Inmunotoxinas

El denileukindiftitox (DAB₃₈₉-interleucina 2 [IL-2]) es la primera citotoxina de fusión aprobada por la FDA para el tratamiento de los LCCT^{65,66}. Actúa como una citotoxina específica para células que presentan el receptor de la IL-2. Se obtiene mediante la fusión de genes del receptor de IL-2 humana con las secuencias citotóxicas de la toxina diftérica para *Escherichia coli*. Se une al receptor de la IL-2 (CD25) de los linfocitos T, inhibiendo la síntesis de proteínas. Se utiliza por vía intravenosa a dosis de 9 o 18 mg/kg/día en ciclos de 5 días cada 3 semanas, y se ha visto que es especialmente eficaz en MF en estadio IIB (tasa de respuesta del 38%). El 60-70% de los pacientes presentaron un síndrome pseudogripal transitorio, similar al que aparece con el IFN- α , habiéndose descrito otros efectos secundarios como urticaria, anafilaxia o «vascular leak syndrome». Algunos desarrollaron anticuerpos anti-DAB₃₈₉ o anti-IL-2 en el primer ciclo, pero sin correlación con la toxicidad ni la respuesta. En estudios recientes^{67,68} se ha visto que su eficacia aumenta con el uso concomitante con bexaroteno oral, especialmente en pacientes con expresión baja o nula del receptor de la IL-2, permitiendo el uso de dosis menores de ambos tratamientos. Se ha utilizado también en otros LCCT no MF, en monoterapia⁶⁹ o en combinación con radioterapia⁷⁰.

Anticuerpos monoclonales

Alemtuzumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la glucoproteína CD52 expresada en la superficie de linfocitos T y B, células NK y, en menor grado, en monocitos y macrófagos. Su mecanismo de acción, no del todo conocido, es llevado a cabo por lisis celular directa mediada por complemento y también por citotoxicidad mediada por anticuerpos y apoptosis. En 2003 se demostró su utilidad en el tratamiento de 22 pacientes con MF/SS pretratados, la mayoría de ellos en estadios avanzados (86% \geq estadio III y 36% con síntomas B) y en mal estado general. La tasa de RG obtenidas fue del 55% (32% RC) y la duración media de las mismas fue de 12 meses⁷¹. Recientemente han sido reproducidos estos buenos resultados⁷². Las citopenias inducidas por alemtuzumab son la complicación potencialmente más grave observada. Aunque pueden desarrollarse distintos grados de anemia y/o trombopenia, por mecanismos no bien conocidos, la linfopenia (T y B) es universal en todos los pacientes, predisponiéndolos⁷³ a infecciones graves por microorganismos oportunistas (sobre todo citomegalovirus y *Pneumocystis jirovecii*). Alemtuzumab parece^{74,75} especialmente útil en el control del prurito incoercible de las formas eritrodérmicas (SS).

Zanolimumab. Es otro anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor CD4 expresado en linfocitos T y macrófagos. Interfiere en la activación de células T al impedir la interacción de CD4 con moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y además, produce lisis celular por citotoxicidad mediada por anticuerpos y no por complemento como alemtuzumab^{76,77}. Zanolimumab ha demostrado su eficacia en 2 estudios multicéntricos fase II⁷⁸ sobre 47 pacientes con LCCT intensamente pretratados, persistentes y refractarios (38 MF y 9 SS). Los brazos de utilización de dosis altas de zanolimumab (560 mg/semana para estadios precoces [MF, estadios IB-IIA] y 980 mg/semana

para estadios avanzados [MF, estadios IIB-IVB y SS]) alcanzaron una tasa de RG del 56% con una espectacular duración media de la misma de 81 semanas (especialmente en las MF). Zanolimumab presenta, globalmente, un perfil de seguridad aceptable con moderados efectos secundarios como dermatitis, eccemas o infecciones limitadas a la piel y al tracto respiratorio superior pese a la profunda depleción de células CD4 que produce su uso. No se observaron diferencias en la incidencia de infecciones entre los distintos grupos de dosis. Pese a observarse un descenso más acentuado de las células CD4 en los grupos de dosis altas (560-980 vs 280 mg/semana) sorprendentemente, no se observaron diferencias en la recuperación de las mismas una vez finalizado el tratamiento. Basado en estos hallazgos actualmente está siendo llevado a cabo un estudio pivotal, en fase III.

Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico (humano-murino) utilizado principalmente como tratamiento del linfoma B no Hodgkin sistémico como monoterapia o en terapia combinada. Se ha descrito el uso eficaz por vía intralesional en pacientes con LCCB (zona marginal y centrofolicular) en varios estudios^{45,46,79,80}. Sería especialmente útil en pacientes con lesiones múltiples o con gran tendencia a la recidiva, así como en zonas donde queramos evitar las secuelas antiestéticas de cirugía y/o radioterapia. También se utiliza en combinación con CHOP para el LCCB *leg-type*.

Inhibidores de histonas desacetilasas

Las histonas son proteínas presentes en grandes cantidades en el núcleo celular que, junto con otras proteínas «no histónicas» y el ADN, forman la cromatina de las células eucariotas. En los últimos años se han desarrollado varias moléculas^{81,82}, encuadradas dentro del grupo farmacológico de los inhibidores de las histonas desacetilasas (IHDAC) debido a que distintas observaciones experimentales muestran que en la mayoría de los cánceres hay hipoacetilación de las histonas. Cuatro IHDAC han sido estudiados en el tratamiento de LCCT: vorinostat, romidepsin, panobinostat y belinostat.

Vorinostat. Está autorizado⁸³ por la FDA para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes con LCCT que se han mostrado persistentes, progresivas o recurrentes tras al menos 2 tratamientos sistémicos, pero no se ha comercializado en Europa. Esta indicación fue establecida tras un estudio⁸⁴ en fase II sobre 74 pacientes con MF/SS, la mayoría de ellos en estadios avanzados (\geq IIB: 61 pacientes, SS: 30 pacientes, y/o con enfermedad tumoral: 22 pacientes). Todos ellos habían sido tratados intensamente (96% con bexaroteno, 63% con IFN- α , 61% con quimioterapia, 36% con fotoféresis y 31% con denileukindiftitox). La dosis administrada fue de 400 mg/día, vía oral, y se ajustó o suspendió según la toxicidad o los efectos secundarios observados. Globalmente alcanzaron respuesta al tratamiento el 29,7% de todos los pacientes y el 29,5% de los pacientes en estadios avanzados (IIB o superior). También alcanzaron respuesta el 33,3% de pacientes con SS. Vorinostat fue generalmente bien tolerado y los efectos secundarios observados fueron gastrointestinales (náuseas, diarrea), constitucionales (astenia, anorexia y pérdida de peso) y citopenias (trombocitopenia y anemia). No se observó neutropenia. Menos del 15% de los

pacientes requirieron una reducción de la dosis de vorinostat y el 11% de ellos presentaron efectos adversos graves, fundamentalmente fenómenos tromboembólicos. Solamente fue observada prolongación en el QT en 3 pacientes.

Estudios recientes están utilizándolo en tratamiento combinado con otras terapias: bexaroteno⁸⁵ o IFN- α ⁸⁶.

Romidepsin. Es un nuevo y potente IHDAC que ha sido utilizado en pacientes con LCCT y linfomas T periféricos. Varios estudios⁸⁷⁻⁹⁰ han demostrado su utilidad: RG obtenida en el 41% de los pacientes (7% de respuestas completas, 33% respuestas parciales), 14,9 meses de mediana de duración de respuesta y 8,3 meses de mediana de tiempo a la progresión. Los efectos adversos más frecuentemente encontrados fueron náuseas, astenia y vómitos. Solo se observaron efectos adversos \geq grado 3 en el 33% de los pacientes. Los efectos adversos graves más frecuentes fueron progresión de la enfermedad (6%), fiebre (3%), sepsis (2%), síndrome de lisis tumoral (2%) e hipotensión (2%). Seis pacientes fallecieron, uno de ellos posiblemente en relación con el tratamiento. Solamente se observó alargamiento del QT en el 2% de los pacientes (fueron excluidos del estudio pacientes con «anormalidades cardíacas significativas» y/o en tratamiento con prolongadores del QT o fármacos inhibidores del citocromo P3A4).

Panobinostat. Es un nuevo IHDAC que no solo produce acetilación en las histonas sino también inducción de p21, parada del ciclo celular, apoptosis y acetilación de HSP90 (pan-IHDAC). Su utilidad y perfil de seguridad han sido mostrados recientemente en un estudio⁹¹ en fase II realizado en 40 pacientes con LCCT refractarios al menos a 2 tratamientos previos (la media fue de 5 tratamientos/paciente): se administraron 20 mg/día de panobinostat oralmente los días 1, 3 y 5 de cada semana hasta progresión de la enfermedad o intolerancia, con pobre respuesta: en pacientes tratados anteriormente con bexaroteno (grupo 1: 25 pacientes) se obtuvieron 3 RP y 4 estabilizaciones de la enfermedad, así como progresión en otros 3 pacientes. Otros 30 pacientes no fueron evaluables por escaso seguimiento en el momento de la publicación. Los efectos adversos observados más frecuentemente fueron: diarrea, trombocitopenia, fatiga, astenia, hipertrigliceridemia, alteraciones en el gusto, náuseas y prurito (15% de todos los pacientes). No se observaron alargamientos significativos en el QT.

Belinostat. Es también un pan-IHDAC que ha sido probado en un estudio⁹² en fase II que incluyó 29 pacientes (15 MF, 7 SS, 5 no MF/SS y 2 no categorizados). Se administraron 1000 mg/m² en una infusión intravenosa de 30 min desde el 1 al 5 de cada ciclo, cada 3 semanas. Diecisiete pacientes estabilizaron su enfermedad con una duración superior a los 127 días y se obtuvieron 2 RP y 2 RC con una duración mediana de la respuesta de 273 días. Es importante destacar que el tiempo para la obtención de respuesta fue muy corto: 16 días (extremos 14-35 días) con mejoría importante del prurito. No se observó toxicidad hematológica grado 4 en ningún caso ni prolongación del QT de grado 3. Se observaron 4 efectos adversos de grado 3-4: prurito, eritema, edema e íleo adinámico.

Otros

Bortezomib. Fármaco indicado en el tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple no candidatos

a trasplante de progenitores hematopoyéticos y en pacientes en recaída tras un tratamiento previo. El Grupo del Instituto Hematológico de la Universidad de Bolonia ha obtenido en un estudio⁹³ en fase II sobre 12 pacientes (10 MF avanzadas y 2 linfomas T periféricos con participación cutánea aislada), una tasa de RG del 67% que incluyó 2 RC (17%) y 6 RP (50%). Las MF obtuvieron una RC (10%) y los linfomas T periféricos también una RC (50%). La duración de la RC en el paciente con MF fue superior al año tras la finalización del tratamiento y en la del linfoma T periférico se observó la recaída 10 meses después. Bortezomib se utilizó siguiendo el mismo esquema que el usado en mieloma múltiple: 1,3 mg/m², intravenoso, los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días hasta un total de 6 ciclos. Los efectos adversos observados con más frecuencia fueron neutropenia (2 pacientes/17%, grado 3 WHO), trombopenia (2 pacientes/17%, grado 3 WHO) y neuropatía sensorial (2 pacientes/17%, grado 3 WHO). No hubo infecciones durante el tratamiento y no se produjeron muertes asociadas al mismo. La base racional de utilización de bortezomib⁹⁴ es su capacidad de inhibir el factor nuclear κ B (NF- κ B), constitutivamente activado en líneas celulares de LCCT, e inducir apoptosis. NF- κ B es un factor transcripcional implicado en la generación de respuestas inflamatorias, regulación del ciclo celular y protección frente a la apoptosis.

Lenalidomida. Sus efectos antitumorales son atribuibles a varios mecanismos de acción: inhibe la producción de mediadores proinflamatorios por los monocitos (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12), facilita la producción de IL-2 e IFN- γ (por linfocitos T, y potencia la actividad citotóxica de estas citocinas y de células NK. Se ha realizado un estudio⁹⁵ en fase II que ha usado lenalidomida a dosis de 10-25 mg/día, durante 21 días en ciclos de 28 días, en 25 pacientes con LCCT ampliamente pretratados (media de 6 regímenes previos). Siete pacientes obtuvieron una RP tras recibir una media de 9 ciclos de tratamiento. Los efectos adversos observados con más frecuencia fueron anemia, descamación, prurito y edema de extremidades inferiores. En el grupo de alta dosis se observó neutropenia intensa en 2 pacientes y en uno se suspendió el tratamiento por disartria.

Quimioterapia

La quimioterapia en el tratamiento de los LCCT debe reservarse para los estadios avanzados de la enfermedad, ya que en los estadios iniciales no presenta mayor eficacia que los tratamientos conservadores. Prácticamente todos los agentes quimioterápicos utilizados para linfomas sistémicos se han aplicado en los LCCT avanzados: agentes alquilantes, metotrexato (MTX), cisplatino, etopósido, bleomicina, vinblastina, ciclofosfamida... No está claro que ninguno sea superior y generalmente las respuestas son de corta duración. La combinación más efectiva, y por tanto la más utilizada, es ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CHOP) o sin doxorubicina (CVP), pero no existen estudios aleatorizados que demuestren un aumento de la supervivencia con ninguna pauta.

Metotrexato

Es de primera elección en los LCCT CD30⁺⁹⁶, especialmente en pacientes con múltiples lesiones (en lesiones solitarias

la radioterapia sería mejor alternativa). En algunos casos se requieren dosis altas semanales para conseguir la RC, con mayor riesgo de efectos secundarios.

Recientemente 2 quimioterápicos han demostrado especial utilidad como monoterapia:

Gemcitabina

Es un antimetabolito pirimidínico indicado en tumores sólidos clásicamente resistentes a tratamientos convencionales como cáncer de pulmón, ovario, páncreas y vejiga urinaria. Su utilidad en linfomas cutáneos ha sido probada en 2 estudios. El primero⁹⁷ de ellos se trata de una serie de 32 pacientes (la mayoría con MF) y obtiene unas tasas de RC del 22% (7 pacientes/32) y de RP del 53% (17 pacientes/32). Desafortunadamente utiliza criterios estándar para la evaluación de la respuesta como si se tratara de formas comunes de linfomas no hodgkinianos y no específicamente de linfomas cutáneos (SWAT). El 73% de las MF (26 pacientes) obtuvieron algún tipo de respuesta: el 23% RC y el 50% RP. No respondió el único paciente incluido con SS. La duración mediana de la RC fue de 10 meses (extremos 4–22 meses). La gemcitabina se administró en perfusión intravenosa a dosis de 1.200 mg/m² durante 30 min, en ciclos de 28 días (total de 6 ciclos), los días 1, 8 y 15 de cada ciclo. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron las citopenias. La hepatotoxicidad reversible fue el efecto adverso no hematológico más frecuentemente observado (13 pacientes, 40%). No se produjo ninguna muerte atribuida al medicamento. El segundo estudio⁹⁸ es una serie de 33 pacientes, la mayoría MF intensamente tratadas (mediana de 5 esquemas de tratamientos previos) (31 pacientes) y 2 pacientes con linfoma anaplásico T CD30+. La dosis de gemcitabina fue menor que la del trabajo precedente (1.000 mg/m²) pero su esquema de administración y número de ciclos administrados fue el mismo. La evaluación de la respuesta se realizó sobre variables que incluyeron el área cutánea afectada, tamaño de los ganglios linfáticos y citometría de flujo de sangre periférica. Se obtuvo respuesta en el 68% de los pacientes (2 RC). La mielosupresión fue el efecto adverso más frecuentemente observado (grado 3 en 8 pacientes/33) y característicamente fueron diagnosticados 2 síndromes hemolíticos urémicos en sendos pacientes afectados de SS. Otros efectos adversos fueron: elevación de las transaminasas hepáticas, mucositis, letargia, fiebre, hiperpigmentación, erupción maculopapular relacionada con la infusión y varios eventos cardiovascular. Otro estudio multicéntrico más reciente⁹⁹ muestra resultados en cuanto a respuesta superponibles a los comentados con anterioridad, pero con un perfil significativamente más tóxico.

Doxorrubicina liposomal pegilada

Tiene indicación autorizada para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado, mieloma múltiple en recaída tras trasplante de progenitores hematopoyéticos y en el sarcoma de Kaposi asociado con sida. La utilidad de la doxorrubicina liposomal pegilada (DOX-PEG) también ha sido demostrada en el tratamiento de pacientes con LCCT en estudios observacionales y retrospectivos. Recientemente un estudio prospectivo y multicéntrico¹⁰⁰ ha analizado su uso sobre 25 pacientes afectados de MF y/o SS en estadios \geq II refractarios al menos a 2 líneas de tratamiento previo y en pacientes

con LCCT de células grandes CD30+. La DOX-PEG fue utilizada cada 4 semanas a dosis de 40 mg/m²/día administrada por vía intravenosa hasta 8 ciclos. Se obtuvo una tasa de RG objetiva del 56% (14 pacientes/25, 5 RC y 9 RP). En 10 pacientes con SS se observó un alto grado de respuesta (60%, 6 pacientes/10) incluyendo una RC. También se observó un importante grado de respuesta en LCCT que habían sufrido transformación, con un 50% de repuestas que incluyeron una RC. En general se observaron más efectos adversos que en los estudios precedentes, con 4 episodios de infecciones graves y algún evento cardíaco. DOX-PEG ha mostrado también una gran actividad en 5 LCCB (uno de la zona marginal y 4 linfomas difusos de células grandes «*leg-type*») en un estudio piloto italiano¹⁰¹ en fase II (dosis de 20 mg/m² cada 3 o 4 semanas) obteniendo una impresionante tasa de RC prolongada en 4 de ellos (80%). También han sido comunicados recientemente¹⁰² excelentes resultados con DOX-PEG asociada a bleomicina, vinblastina y dacarbacina (esquema CBVD) en 37 pacientes con LCP avanzados tanto de estirpe T (19 pacientes) como B (18 pacientes) obteniendo una tasa de RC del 88,8% y del 100% respectivamente. En el grupo de los LCCT se administraron entre 4 y 6 ciclos de CBVD y en los LCCB entre 2 y 6 (se añadió rituximab al esquema: R-CBVD). Su perfil de seguridad fue muy aceptable. En 3 pacientes (2 LCCT y un LCCB) se realizaron con posterioridad sendos trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos.

Otros quimioterápicos

Forodesina. Es un análogo de las purinas, inhibidor de la purina-nucleósido-fosforilasa. En enero de 2010 acabó el reclutamiento para un estudio pivotal, fase II, sobre pacientes con MF/SS con enfermedad refractaria en estadios \geq IB. Los resultados preliminares de este estudio multicéntrico han sido comunicados recientemente¹⁰³. La tasa de respuesta global oscila alrededor de un 30%. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron náuseas, cansancio, edemas, disnea y cálculos urinarios.

Pralatrexato. La citotoxicidad inducida por pralatrexato (PTX) puede ser 10 veces superior a la del MTX y capaz de vencer resistencias tumorales adquiridas. PTX ha mostrado^{104,105} actividad en linfomas T avanzados y se presenta como un fármaco prometedor para tratamientos de mantenimiento en LCCT.

Trasplante de células precursoras

El *trasplante autólogo* de células precursoras consigue altas tasas de respuesta pero con recaídas inmediatas (tiempo medio hasta la recaída < 100 días), por lo que solo resulta útil en algunos pacientes para mejorar su calidad de vida o como medida para ganar tiempo antes de pasar a otras terapias^{106,107}.

El *trasplante alogénico de células precursoras* ha conseguido^{108,109} RC de larga duración, aunque con una elevada mortalidad (20%) debida principalmente a la enfermedad injerto contra huésped. Precisamente su eficacia se relaciona con esta reacción, en lo que se llama la reacción injerto contra linfoma¹¹⁰ en la que los linfocitos del donante «atacan» a los linfocitos tumorales del receptor, consiguiendo eliminarlos. Actualmente se trabaja con protocolos que utilizan regímenes no mieloablativos pero

Tabla 2 Estadiaje TNMB para la MF/SS

Piel	
T ₁	Máculas limitadas, pápulas y/o placas cubriendo < 10% de la superficie cutánea. Puede estratificarse en T _{1a} (solo máculas) vs T _{1b} (máculas ± placas)
T ₂	Máculas, pápulas y/o placas cubriendo ≥ 10% de la superficie cutánea. Puede estratificarse en T _{2a} (solo máculas) vs T _{2b} (máculas ± placas)
T ₃	Uno o más tumores (≥ 1 cm de diámetro)
T ₄	Confluencia de eritema ≥ 80% de la superficie cutánea
Ganglios	
N ₀	No existencia de ganglios linfáticos periféricos anormales. No se requiere biopsia
N ₁	Ganglios periféricos clínicamente anormales, histológicamente Dutch gr1 o NCI LN _{0,2}
N _{1a}	Clonalidad negativa
N _{1b}	Clonalidad positiva
N ₂	Ganglios periféricos clínicamente anormales, histológicamente Dutch gr 2 o NCI LN ₃
N _{2a}	Clonalidad negativa
N _{2b}	Clonalidad positiva
N ₃	Ganglios periféricos anormales, histológicamente Dutch gr 3-4, o NCI LN4 clonalidad positiva o negativa
N _x	Ganglios periféricos clínicamente anormales, sin confirmación histológica
Visceral	
M ₀	No existencia de afectación visceral
M ₁	Afectación visceral (debe tener confirmación histológica y debe especificarse el órgano afecto)
Hematológica	
B ₀	Ausencia de afectación hematológica significativa: ≤ 5% de linfocitos atípicos (células de Sézary)
B _{0a}	Clonalidad negativa
B _{0b}	Clonalidad positiva
B ₁	Baja afectación hematológica: > 5% de linfocitos periféricos son atípicos (células de Sézary) pero no cumple criterio para B ₂
B _{1a}	Clonalidad negativa
B _{1b}	Clonalidad positiva
B ₂	Alta afectación hematológica: ≥ 1.000/mm ³ células de Sézary con clonalidad positiva

En sangre, las células de Sézary se definen como linfocitos de núcleo cerebriforme, hiperconvuelto. Si no es posible utilizar la determinación de células de Sézary para establecer el nivel tumoral B₂, entonces puede utilizarse uno de los siguientes criterios modificados de la ISCL junto con un reordenamiento clonal positivo del TCR: 1) expansión CD4+ o CD3+ con un cociente CD4/CD8 de 10 o más; 2) expansión de CD4+ con inmunofenotipo anormal incluyendo pérdida de CD7 o CD26.

La clonalidad de células T se define por medio del análisis por PCR o *southern blot* del gen del receptor de células T.

Dutch: criterios establecidos por el Grupo Holandés de Linfomas Cutáneos; ISCL: *Internacional Society of Cutaneous Lymphoma* (Sociedad Internacional de Linfomas cutáneos); TCR: receptor de linfocito T.

citorreductores previos al trasplante, en un intento de mejorar la respuesta y reducir las complicaciones. Un estudio reciente¹¹¹ apoya el papel de este tratamiento en la MF

tumoral (IIB) y el SS. Los porcentajes de supervivencia son significativamente superiores en pacientes en segunda RC, RP o progresión con 3 o menos líneas de terapia sistémica previa, por lo que es conveniente no demorar este tratamiento en el curso de la enfermedad. Posiblemente a corto plazo sea el único tratamiento «curativo» de la enfermedad.

Tabla 3 Estadiaje clínico y clasificación de la MF y del SS

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1-2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Conclusiones

En la actualidad la meta en el tratamiento de los LCP es evitar la progresión a estadios más avanzados de la enfermedad, ya que por el momento no hay un tratamiento curativo. No existen estudios comparativos entre los distintos tratamientos sistémicos en pacientes con LCP avanzados, por lo que el tratamiento en estos pacientes no está en absoluto protocolizado. Hay todavía mucha controversia^{112,113} en el manejo de esta patología, por lo que se recomienda una actitud conservadora («start low and go slow»). Se resumen en

Tabla 4 Clasificación TNM para los linfomas no MF/no SS**T**

- T_1 : lesión cutánea única
 T_{1a} : lesión única < 5 cm de diámetro
 T_{1b} : lesión única > 5 cm diámetro
 T_2 : lesiones cutáneas múltiples en una zona del cuerpo o en 2 zonas contiguas
 T_{2a} : todas las lesiones localizadas en un área < 15 cm de diámetro
 T_{2b} : todas las lesiones localizadas en un área > 15 cm y < 30 cm de diámetro
 T_{2c} : todas las lesiones localizadas en un área > 30 cm de diámetro
 T_3 : afectación cutánea generalizada
 T_{3a} : lesiones múltiples afectando 2 zonas del cuerpo no contiguas
 T_{3b} : lesiones múltiples afectando más de 3 zonas del cuerpo

N

- N_0 : afectación ganglionar clínica o histológica
 N_1 : afectación de una región ganglionar periférica a la que drene la zona de la lesión cutánea
 N_2 : afectación de 2 o más regiones ganglionares periféricas o cualquier región ganglionar que no drene la zona de la lesión cutánea
 N_3 : afectación de ganglios no periféricos

M

- M_0 : no evidencia de enfermedad extracutánea no ganglionar
 M_1 : afectación extracutánea no ganglionar

Tabla 5 Recomendaciones EORTC para el tratamiento de MF

	MF IA-IIA	MF IIB	MF III	MF IVA-IVB
Primera línea	PUVA UVB (lesiones en parches) Corticoides tópicos Radioterapia local TSEB (< 3 tratamientos) Carmustina Mostaza nitrogenada	IFN- α + PUVA TSEB, radioterapia IFN- α + retinoides Bexaroteno + PUVA	IFN- α + PUVA IFN- α MTX TSEB, radioterapia Carmustina Mostaza nitrogenada ECP PUVA + retinoide	Quimioterapia TSEB, radioterapia Bexaroteno oral Denileukindiftitox IFN- α Alemtuzumab MTX dosis bajas
Segunda línea	Bexaroteno oral IFN- α IFN- α + retinoides Denileukindiftitox MTX dosis bajas IFN- α + PUVA REPUVA Bexaroteno + PUVA	Bexaroteno oral Quimioterapia Denileukindiftitox	Bexaroteno oral Quimioterapia	Inclusión en ensayos clínicos

ECP: fotoféresis extracorpórea; IFN- α : interferón alfa; MTX: metotrexato; PUVA: psoralenos+ ultravioleta A; TSEB: irradiación corporal total con electrones; UVB: ultravioleta B.

Tabla 6 Recomendaciones EORTC para el tratamiento de SS**Primera línea**

Fotoféresis extracorpórea
IFN- α
Denileukindiftitox
Clorambucil + prednisona

Segunda línea

Bexaroteno oral
Quimioterapia
Alemtuzumab
MTX

IFN- α : interferón alfa; MTX: metotrexato.

las [tablas 2-8](#) las recomendaciones de consenso EORTC^{20,46} de tratamiento así como de estadiaje. Las recomendaciones EORTC de tratamiento para los LCCT²⁰ deberían revisarse a la luz de las nuevas terapias emergentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 7 Recomendaciones EORTC para el tratamiento de LCCB

Tipo LCCB/extensión	1ª línea tratamiento	Tratamiento alternativo
LCCB-ZM solitario/localizado	Radioterapia local Excisión	IFN- α i.l Rituximab i.l
LCCB-ZM multifocal	Antibióticos ^a Esperar y ver Radioterapia local Clorambucil ^b Rituximab i.v Antibióticos ^a	Corticoides i.l IFN- α i.l Rituximab i.l Corticoides i.l o tópicos
LCCB- CF solitario/localizado	Radioterapia local Excisión	IFN- α i.l Rituximab i.l
LCCB-CF multifocal	Esperar y ver Radioterapia local Rituximab i.v	Quimioterapia (R-CVP/CHOP)- en casos excepcionales o enfermedades extracutánea
LCCB-«leg-type» solitario/localizado	R-CHOP + - radioterapia	Radioterapia local Rituximab i.v
LCCB-«leg-type» multifocal	R-CHOP	Rituximab i.v

CHOP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona y doxorubicina; CVP: ciclofosfamida, vincristina y prednisona; IFN- α : interferón alfa; i.l: intralesional; i.v: intravenoso.

^a En caso de evidencia de infección por *Borrelia Burgdorferi*.

^b otras quimioterapias simples o combinadas apropiadas para linfomas B de bajo grado.

Tabla 8 Tratamiento LCCT CD30+

	Primera Línea	Segunda Línea
Papulosis linfomatoide		
Lesión única o escaso número ^o	No tratamiento (esperar y ver) Corticoides tópicos	
Lesiones generalizadas	MTX NH ₂ , BCNU	PUVA IFN- α Bexaroteno
Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes CD30+		
Lesión única	Extirpación Radioterapia MTX	IFN- α
Lesiones múltiples	MTX Radioterapia	IFN- α Bexaroteno Doxorubicina, CHOP, HDAC Denileukindiftitox

BCNU: carmustina; CHOP:- ciclofosfamida, vincristina, prednisona y doxorubicina; HDAC: Inhibidores de histonas desacetilasas; IFN- α : interferon alfa; MTX: metotrexato; NH₂: mostaza nitrogenada; PUVA: psoralenos+ ultravioleta A.

Bibliografía

- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768–85.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *En: Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, editores. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
- Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;523–31.
- 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;113:5064–73.
- 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;6:436–42.
- Gardner JM, Evans KG, Musiek A, Rook AH, Kim EJ. Update on treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2009;21:131–7.
- Farber EM, Zackheim HS, McClintock RP, Cox Jr AJ. Treatment of mycosis fungoides with various strengths of fluocinolone acetonide cream. *Arch Dermatol*. 1968;97:165–72.
- Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998;134:949–54.
- Van Scott EJ, Winters PL. Responses of mycosis fungoides to intensive external treatment with nitrogen mustard. *Arch Dermatol*. 1970;102:507–14.
- Price NM, Hoppe RT, Deneau DG. Ointment-based mechlorethamine treatment for mycosis fungoides. *Cancer*. 1983;52:2214–9.
- Vonderheid EC. Topical mechlorethamine chemotherapy. Considerations on its use in mycosis fungoides. *Int J Dermatol*. 1984;23:180–6.
- Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol*. 1987;5:1796–803.
- Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A. Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:684–91.
- Vonderheid EH, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:416–28.
- Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppert RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol*. 2003;139:165–73.
- Lessin SR, Duvic M, Guitart M, Pandya A, Strober BE, Olsen EA, et al. A randomized, pivotal trial to evaluate the safety and efficacy of 0.02% Nitrogen Mustard formulations in patients with stage I or IIA mycosis fungoides (abstract). *En: World Congress of Cutaneous Lymphoma Meeting, Chicago, IL. September 2010*.
- Zackheim HS, Epstein Jr EH, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:802–10.
- Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides. *Semin Dermatol*. 1994;13:202–6.
- Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003;16:299–302.
- Trautinger F, Knobler R, Peris K, Stadler R, Laroche L, Dİlncan M, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006;42:1014–30.
- Martín Gutiérrez FJ, Ortega Resinas M, Camacho Martínez F. Fototerapia UVB en la micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr*. 2000;91:98–100.
- Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HVV. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:191–7.
- Diederer PVM, van Weelden H, Sanders CJG, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:215–9.
- Gökdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Köslü A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:804–9.
- Coronel-Pérez JM, Carrizosa-Esquivel AM, Camacho-Martínez F. Tratamiento con UVB de banda estrecha de los estadios iniciales de la micosis fungoide. Estudio de 23 pacientes. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:259–64.
- Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, Gillot B. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrow-band ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Br J Dermatol*. 2009;218:1–6.
- Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, Kinney MC, Shyr Y, Wilson DC, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:935–45.
- Herman JJ, Roegnick Jr HH, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson EM, Rademaker AW, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:234–42.
- Molin L, Thomsen K, Volden G, Groth O. Photochemotherapy (PUVA) in the pretumour stage of mycosis fungoides: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Study Group. *Acta Derm Venereol*. 1981;61:47–51.
- Konrad K, Gschnait F, Hönigsman H, Fritsch P, Wolf K. Photochemotherapie bei mycosis fungoides. *Hautarzt*. 1978;29:191–7.
- Roupe G, Sandstrom MH, Kjellstrom C. PUVA in early mycosis fungoides may give long-term remission and delay extracutaneous spread. *Acta Derm Venereol*. 1996;76:475–8.
- Abel EA, Deneau DG, Farber EM, Price NM, Hoppe RT. PUVA treatment of erythrodermic and plaque type mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:423–9.
- Rosenbaum MM, Roegnick HH, Caro WA, Esker A. Photochemotherapy in cutaneous T cell lymphoma and parapsoriasis in plaques. Long-term follow-up in forty-three patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:613–22.
- Roenigk Jr HH. Photochemotherapy for mycosis fungoides: long-term follow-up study. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:669–73.
- Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: 2009 survey and literature review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:39–50.
- Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roegnick HH, Prinz BM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UVA monotherapy. *Arch Dermatol*. 2005;141:305–11.
- Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russel Jones R, British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma Group. 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;149:1095–107.
- Scarlsbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, et al. UK consensus statement on the use of extracorporeal photophoresis for treatment of cutaneous T-cell

- lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158:659-78.
39. Pérez-Carmona L, Harto-Castaño A, Díez-Recio E, Jaen-Olasolo P. Extracorporeal photopheresis in dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:459-71.
 40. Rook AH, Wood GS, Duvic M, Vonderheid EC, Tobia A, Cabana B. A phase II placebo-controlled study of photodynamic therapy with topical hypericin and visible light irradiation in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:984-90.
 41. Recio ED, Zambrano B, Alonso ML, de Eusebio E, Martín M, Cuevas J, et al. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2008;47:410-3.
 42. Passeron T, Zakaria W, Ostovari N, Perrin C, Larrouy JC, Lacour JP, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser in the treatment of mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 2004;140:1291-3.
 43. Passeron T, Angeli K, Cardot-Leccia N, Perrin C, Lacour JP, Ortonne JP. Treatment of mycosis fungoides by 308 nm excimer laser: a clinical and histological study in 10 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:225-31.
 44. Hoppe RT, Fuks Z, Bagshaw MA. Radiation therapy in the management of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1979;63:625-32.
 45. Gallardo F, Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:537-47.
 46. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, 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;112:1600-9.
 47. Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, Lessin S, Rook A, Brady L, et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:361-4.
 48. Hoppe RT, Cox RS, Fuks Z, Price NM. Electron-beam therapy for mycosis fungoides: the Stanford University experience. *Cancer Treat Rep.* 1979;63:691-700.
 49. Hoppe RT. The management of mycosis fungoides at Stanford-standard and innovative treatment programmes. *Leukemia.* 1991;5:46-8.
 50. Jones GW, Tadros A, Hodson DI, Rosenthal D, Roberts J, Thorson B. Prognosis with newly diagnosed mycosis fungoides after total skin electron radiation of 30 or 35 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:839-45.
 51. Jones GW, Hoppe RT, Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9:1057-76.
 52. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:951-8.
 53. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, Willemze R, Spittle M, Hohenberg H, 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;47:364-70.
 54. Duvic M, Hymes K, JC. Emerging new therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin.* 2000;18:147-56.
 55. Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res.* 2002;8:1234-40.
 56. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al., Bexarotene World Wide Study Group. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001;19:2456-71.
 57. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-McHam J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:672-84.
 58. Farol LT, Hymes KB. Bexarotene: a clinical review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4:180-8.
 59. Lasa O, Izu R, Acebo E, Eguino P, Díaz-Pérez JL. Tratamiento de linfomas de células T con bexaroteno. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:669-73.
 60. Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Gniadecki R, Knobler R, et al. Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol.* 2006;155:261-6.
 61. Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ, et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 2009;160:1299-307.
 62. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003;16:311-21.
 63. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kühl P, Zwingers 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;92:3578-81.
 64. Gallardo F, Pujol RM. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T primarios. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:473-90.
 65. Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two doses levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:376-88.
 66. Foss F. Clinical experience with denileukin diftitox (ONTAK). *Semin Oncol.* 2006;33 (Suppl 3):S11-20.
 67. Duvic M, Talpur R. Optimizing denileukin diftitox (Ontak) therapy. *Future Oncol.* 2008;4:457-69.
 68. Horwitz SM. Novel therapies for cutaneous T-cell lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8:187-92.
 69. Hathaway T, Subtil A, Kuo P, Foss F. Efficacy of denileukin diftitox in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2007;7:541-5.
 70. Vidulich K, Jones D, Duvic M. Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma treated with radiation and denileukin-difitox. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8:55-8.
 71. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood.* 2003;101:4267-72.
 72. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P, et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1969-76.
 73. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, Wierda W, Huang X, Tarrand J, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood.* 2008;111:1816-9.
 74. Ure UB, Ar MC, Salihoglu A, Guner SI, Baran A, Oguz O, et al. Alemtuzumab in Sézary syndrome: efficient but not innocent. *Eur J Dermatol.* 2007;17:525-9.
 75. Fisher DC, Tawa M, Walsh M, Clark RA, Kupper TS. Low-dose alemtuzumab is uniquely effective in refractory leukemic cutaneous T cell lymphoma (L-CTCL). Abstrat 3748. En: 51th Annual Meeting of American Society of Hematology. 5-8 December 2009.
 76. Rider DA, Havenith CEG, de Ridder R, Schuurman J, Favre C, Cooper JC, et al. A human CD4 monoclonal antibody for the treatment of T-cell lymphoma combines inhibition of T-cell

- signaling by a dual mechanism with potent Fc-dependent effector activity. *Cancer Res.* 2007;67:9945-53.
77. Ruuls SR, van Bueren JJJ, van de Winkel JGJ, Parren PWH. Novel human antibody therapeutics: The age of the Umabs. *Biotechnol J.* 2008;3:1157-71.
 78. Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki Iversen L, Osterborg A, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2007;109:4655-62.
 79. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Hess Schmid M, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab in primary cutaneous B-lymphoma. *Arch Dermatol.* 2000;136:374-8.
 80. 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;155:1197-200.
 81. Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:5459-68.
 82. Walkinshaw DR, Yang XJ. Histone deacetylase inhibitors as novel anticancer therapeutics. *Current Oncol.* 2008;15:237-43.
 83. Duvic M, Vu J. Vorinostat: a new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:1111-20.
 84. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:3109-15.
 85. Dummer R, Hymes K, Sterry W, Steinhoff M, Assaf C, Kerl H, et al. Vorinostat in combination with bexarotene in advanced cutaneous T-cell lymphoma: a phase I study. *Abstrat 8572. En: 2009 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol.* 2009;27.
 86. Gardner JM, Introcaso CE, Nasta SD, Kim EJ, Vittorio CD, Rook AH. A novel regimen of vorinostat with interferon gamma for refractory Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:112-6.
 87. Kim Y, Whittaker S, Demierre MF, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Clinically Significant responses achieved with romidepsin in treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma: final results from a phase 2B, international, multicenter, registration study of Hematol. *En: 50th Annual Meeting of American Society of Hematology.* 2008.
 88. Kim YH, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, Reddy S, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin in 37 patients with cutaneous T-cell lymphoma with blood involvement. *Abstrat 2683. En: 51th Annual Meeting of American Society of Hematology.* 2009.
 89. Piekarsz RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, 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;27:5410-7.
 90. Demierre M, Whittaker S, Kim Y, Kim E, Piekarsz R, Prince M, Nichols J, et al. Pooled analyses of two international, multicenter clinical studies of romidepsin in 167 patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Abstrat 8546. En: 2009 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol.* 2009;27:15s.
 91. Duvic M, Vanacllocha F, Bernengo MG, Okada C, Breneman D, Zinzani PL, et al. Phase II study of oral panobinostat (LBH589), a potent pan-deacetylase inhibitor, in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Abstrat 8555. En: 2008 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol.* 2008;26.
 92. Pohlman B, Advani R, Duvic M, Hymes KB, Intragumtornchai T, Lekhakula A, et al. Final results of a phase II trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. *Abstrat 920. En: 51th Annual Meeting of American Society of Hematology.* 2009.
 93. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:4293-7.
 94. Strauss SJ, Maharaj L, Hoare S, Johnson PW, Radford JA, Vinnecombe S, et al. Bortezomib therapy in patients with relapsed or refractory lymphoma: potential correlation of in vitro sensitivity and tumor necrosis factor alpha response with clinical activity. *J Clin Oncol.* 2006;24:2105-12.
 95. Querfeld C, Kuzel TM, Guitart J, Rosen ST. Lenalidomide (Revlimid®) in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Hematology Meetings Reports.* 2009;3:103-5.
 96. Kadin ME. Current management of primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *Oncology.* 2009;23:1158-64.
 97. Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma. Phase II study of 32 patients. *Cancer.* 2005;104:2437-41.
 98. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;7:51-8.
 99. Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, Paul C, Chaoui D, Sigal-Grinberg M, et al. Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol.* 2009;161:660-3.
 100. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, Bedane C, D'incan M, Dereure O, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary Syndrome. *Arch Dermatol.* 2008;144:727-33.
 101. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Bettacchi A, et al. Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the commonly used therapies. *Eur J Haematol.* 2009;82:184-93.
 102. Abruzzese E, Postorino M, Faraggiana T, Renzi D, Rizzo M, Quaresima M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (CBVD) in the treatment of advanced primary cutaneous lymphomas. *Abstrat 3717. En: 51th Annual Meeting of American Society of Hematology.* 2009.
 103. Duvic M, Forero-Torres A, Foss F, Olsen E, Pinter-Brown L, Kim Y. Long-term treatment of CTCL with the oral PNP inhibitor, forodesine. *En: 2009 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol.* 2009;27:15s (suppl. Abstr. 8552).
 104. Horwitz SM, Duvic M, Kim Y, Zain JM, Lechowicz MJ, Myskowsk P, et al. Pralatrexate is active in cutaneous T-cell lymphoma: results of a multi-center dose-finding trial. *Abstract 919. En: 51th Annual Meeting of American Society of Hematology.* 2009.
 105. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, Portlock C, Moskowitz CH, Sarasohn D, et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *J Clin Oncol.* 2009;27:4357-64.
 106. Introcaso CE, Leber B, Greene K, Ubriani R, Rook AH, Kim EJ. Stem cell transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:645-9.
 107. Pérez-Barrios S, Izu R, García-Ruiz JC, Acebo E, Martínez de Lagrán Z, Díaz-Pérez JL. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos seguido de bexaroteno oral en paciente con micosis fungoide avanzada. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:560-4.
 108. Molina A, Zain J, Arber DA, Angelopolou M, Ó'Donnell M, Murata-Collins J, et al. Durable clinical, cytogenetic and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell

- transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2005;23:6163-71.
109. Duarte RF, Scmitz N, Servitje O, Sureda A. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:597-604.
110. Herbert KE, Spencer A, Grigg A, Ryan G, McCormack C, Prince HM. Graft-versus-lymphoma effect in refractory cutaneous T-cell lymphoma after reduced-intensity HLA-matched sibling allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:521-5.
111. Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28:4492-9.
112. Zic JA. Controversies in the management of the cutaneous T cell lymphomas. *Dermatol Ther*. 2009;22:407-17.
113. Dummer R, Assaf C, Bagot M, Gniadecki R, Hauschild A, Knobler R, et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer*. 2007;43:2321-9.