

## Consenso Peruano de Diagnóstico y Tratamiento de la Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary

### *A Peruvian consensus for the diagnosis and therapy of Mycosis fungoides and Sezary syndrome*

Brady Beltrán Gárate<sup>1</sup>, Gadwyn Sánchez Félix<sup>2</sup>, Domingo Morales Luna<sup>3</sup>, Giuliana Castro Vargas<sup>4</sup>, Manuel Phillco Salas<sup>5</sup>, Antonio Paredes Arcos<sup>2</sup>, Karem Portugal Valdivia<sup>6</sup>, Víctor Delgado González<sup>7</sup>, Carlos Barrionuevo Cornejo<sup>8</sup>, Francisco Bravo Puccio<sup>9</sup>, Jorge Valdez Gómez<sup>10</sup>, Celia Moises Alfaro<sup>11</sup>, César Pérez del Arca<sup>12</sup>, Rossina Arroyo Barrios<sup>13</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** varias revisiones y guías de manejo de Micosis Fungoides (MF) y Síndrome Sézary (SS) han sido publicados. Sin embargo, estrategias terapéuticas para esta entidad varían entre instituciones y países. Existen pocos estudios fase III que permitan tomar decisiones en el tratamiento de MF/SS. Por tanto éste es frecuentemente determinado por las experiencias institucionales.

**Objetivo:** con el objeto de sumarizar la evidencia disponible y revisar las mejores prácticas, es que se realizó un Consenso Peruano llevado a cabo en Setiembre 2008 para establecer guías de diagnóstico y tratamiento de MF/SS.

**Resultados:** este artículo revisa los criterios clínicos, histopatológicos y terapéuticos de MF/SS.

**Palabras clave:** guías de manejo, Micosis fungoides, Síndrome Sézary.

#### ABSTRACT

**Background:** Several reviews and guidelines on the management of Mycosis Fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS) have been published; however, treatment strategies for patients with MF/SS vary from institution to institution and among countries. There are few phase III trials to support treatment decisions for MF/SS and treatment is often determined by institutional experience.

**Objective:** In order to summarise the available evidence and review best practices, Peruvian Consensus met in September 2008 to establish guidelines for the diagnosis and treatment of MF/SS.

**Results:** This article reviews histopathologic, clinic and therapeutic criteria of MF/SS.

**Key words:** guidelines, Mycosis fungoides, Sezary syndrome.

#### INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios (LPC) son un grupo de desórdenes caracterizados por la proliferación oligo o monoclonal de linfocitos malignos en la piel. Aproximadamente dos tercios de ellos se originan en las células T, siendo la forma más frecuente de LPC de células T en nuestro país, la micosis fungoides (MF) con un 44% del total de LPC<sup>1</sup>.

MF es un linfoma no Hodgkin extranodal de células T maduras con compromiso primario cutáneo. MF es una enfermedad con lesiones polimorfas, de curso crónico caracterizada por lesiones que pueden ser máculas (eritematosas, hipo e hiperpigmentadas), pápulas, placas, parches a veces poiquilodérmicos, nódulos o tumores que pueden ulcerarse, llegando ocasionalmente a la

eritrodermia. El síndrome de Sézary (SS) es una variante eritrodérmica y leucémica del linfoma cutáneo de células T caracterizado por compromiso en sangre y linfadenopatía. En la clasificación actualizada de la EORTC y de la WHO para linfomas cutáneos<sup>1,2</sup>, la MF es caracterizada como una neoplasia indolente y el SS como una neoplasia agresiva<sup>3</sup>. Sin embargo la transformación a un linfoma de células T grandes es posible en un subgrupo de pacientes cuando la biopsia muestra más del 25% de células grandes<sup>4</sup>. Estas entidades requieren una evaluación diagnóstica y terapéutica multidisciplinaria. Varias guías de manejo de esta patología han sido publicadas<sup>5,8</sup>. Sin embargo existen variaciones en las guías de manejo entre instituciones y países. Además, la evidencia científica mediante estudios fase III es escasa en esta entidad, considerándose en muchos casos la experiencia local. En setiembre del 2008, un equipo peruano multidisciplinario de oncólogos médicos, radioterapeutas, dermatólogos y patólogos se reunieron para establecer los criterios patológicos, clínicos y terapéuticos de MF/SS. El presente artículo pretende presentar las conclusiones en el área de diagnóstico y tratamiento de MF/SS de dicho consenso.

#### DIAGNÓSTICO

##### Criterios histopatológicos

##### 1) Requisitos previos

- Datos clínicos indispensables:
  - Edad del paciente
  - Tiempo de enfermedad
  - Tipo de lesión
  - Localización y número de lesiones

1 Oncólogo médico, Departamento Oncología Médica-Radioterapia, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Vicepresidente de la Asociación Peruana para el Estudio de Linfomas Cutáneos.  
2 Dermatólogo, Servicio de Dermatología, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Presidente de la Asociación Peruana para el Estudio de Linfomas Cutáneos.  
3 Anatomopatólogo, Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.  
4 Dermatólogo, Servicio de Dermatología, Hospital Sabogal, Secretaria General de la Asociación Peruana para el Estudio de Linfomas Cutáneos.  
5 Oncólogo médico, Servicio de Oncología Médica, Hospital Sabogal.  
6 Oncólogo médico, Servicio de Oncología Médica, Hospital Santa Rosa.  
7 Anatomopatólogo, Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Guillermo Almenara Yrigoyen.  
8 Anatomopatólogo, Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.  
9 Dermatopatólogo, Departamento de Dermatología, Hospital Cayetano Heredia.  
10 Anatomopatólogo, Instituto Arias Stella.  
11 Dermatólogo, Servicio de Dermatología, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.  
12 Dermatólogo, Servicio de Dermatología, Hospital María Auxiliadora.  
13 Radioterapeuta, Departamento Oncología Médica-Radioterapia, Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

- En relación a la biopsia
  - Las biopsias deben ser tomadas de lesiones no tratadas o suspender el tratamiento tópico de 2 a 4 semanas antes de la toma.
  - Se recomienda la toma de tres (03) o más biopsias tipo punch (de 4 mm) o losange (> 4mm).
  - No tomar biopsias en áreas ulceradas.

## 2) Hallazgos Histopatológicos

- Criterios indispensables
  - Infiltrado linfocitario superficial perivascular.
  - Epidermotropismo con mínima espongirosis.
  - Linfocitos con atipia (hipercromasia nuclear e irregularidad nuclear).
- Criterios adicionales
  - Linfocitos con halo.
  - Linfocitos en la epidermis de mayor tamaño que los de la dermis.
  - Linfocitos aislados dispuestos a lo largo de la capa basal.
  - Fibrosis de la dermis papilar con fibras de colágeno irregulares.
  - Dermatitis de interfase vacuolar.

## 3) Inmunofenotipo y estudios moleculares

- Las pruebas de inmunohistoquímica y la determinación del rearreglo para el receptor de células T (TCR) serán realizadas a criterio del patólogo tomando en cuenta las características individuales de cada caso.
- Rearreglo del TCR en el estudio del ganglio linfático ante la sospecha histológica de infiltración.

## 4) Reporte

- Diagnóstico: clínica de MF y hallazgos histológicos de MF.
- Compatible: clínica de MF y sin todos los hallazgos histológicos de MF
- Sugestivo: sin clínica de MF y con hallazgos histológicos de MF.

Incluir en el reporte un comentario adicional sobre la determinación serológica del HTLV-1.

## 5) Variantes y subtipos de MF

1. MF foliculotrópica
2. Reticulosis pagetoide.
3. Piel laxa granulomatosa.
4. MF transformada.

## Estudios diagnósticos

- 1.- Biopsia losange (múltiples) de cada una de los diferentes tipos de lesiones.
- 2.- Evaluación de células de Sézary en sangre periférica.
- 3.- Citometría de flujo de lesiones tumorales y en sangre periférica: cuando el frotis demuestre linfocitos atípicos.
- 4.- Estudios de laboratorio:
  - Hemograma, perfil bioquímico, perfil hepático, perfil lipídico, electrolitos séricos, calcio, fósforo, ácido úrico.

- DHL, Beta-2-microglobulina,
- Serología HTLV-1
- Serología HIV
- Perfil tiroideo.

5.- Rearreglo genético del TCR de linfocitos en sangre periférica.

6.- Estudio por imágenes:

- Radiografía de tórax (T1 o T2 limitada sin adenopatía palpable o compromiso en sangre periférica).
- Ecografía abdominal o tomografía computarizada con contraste en cuello, tronco, abdomen y pelvis o PET/TC (mayor de T2, MF foliculotrópica o MF transformada de células grandes, adenopatía palpable o estudios de laboratorio anormales o serología HTLV-1 positiva.

7.- Biopsia de ganglios sospechosos.

8.- Biopsia de médula ósea.

9.- Evaluación oftalmológica: para fototerapia.

10.- Evaluación endocrinológica: estudio tiroideo (para uso de bexaroteno).

## Estadaje

\*Piel:

T1: Manchas limitadas, pápulas y/o placas que cubren menos del 10% de superficie corporal.

T2: Manchas limitadas, pápulas y/o placas que cubren más del 10% de la superficie corporal.

T3: 1 ó más tumores (mas de 1 cm de diámetro).

T4: Confluencia de eritema en el 80% ó más del área corporal total.

\*Ganglios:

N0: No hay ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales, no se requiere biopsia.

N1: Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales, histopatología Dutch Gr1 ó NCI LN 0-2.

N2: Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales, histopatología Dutch Gr2 ó NCI LN 3.

N3: Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales, histopatología Dutch Gr3-4 ó NCI LN 4.

NX: Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales, no confirmación histológica.

\*Visceral:

M0: No hay compromiso visceral.

M1: Compromiso visceral (debe tener clínicamente anormales, no confirmación histológica).

\*Sanguínea

B0: ausencia de compromiso hematológico significativo: menor o igual a 5% de linfocitos atípicos en sangre periférica (Sézary).

B1: Baja expansión tumoral en sangre: mayor de 5% de linfocitos atípicos en sangre periférica (Sézary), pero no cumplen los criterios para B2.

B2: Alta expansión tumoral: mayor igual a 1000/mcl células de Sézary con clona positiva.

TNM

- IA: T1, N0, M0, B0,1.
- IB: T2, N0,M0,B0,1
- IIA: T1-2, N1,2, M0, B0,1.
- IIB: T3, N0-2, M0, B0,1.
- IIIA:T4, N0-2, M0, B0.
- IIIB: T4, N0-2, M0, B1.
- IVA1: T1-4, N0-2, M0, B2.
- IVA2: T1-4, N3, M0, B0-2.
- IVB: T1-4, N0-3, M1, B0-2.

**Tratamiento**

Estadio IA

Primera línea

- Observación
- Corticoides tópicos (de moderada a alta potencia)
- Carmustine (fórmula magistral)
- Radioterapia: MF con lesión única y Reticulosis Pagetoide
- PUVA
- UVB banda estrecha (lesiones en estadio de parche)

Segunda línea

- Radiación con electrones (TSEBT)
- Manejo como IB

Estadíos IB – IIA

Primera línea

- Carmustine
- PUVA
- Radiación con electrones (TSEBT)

Segunda línea

- Terapia combinada (PUVA/UVB)
- PUVA/UVB NB + Interferón alfa
- PUVA/UVB NB + Bexaroteno a dosis bajas\*
- Interferon alfa + Bexaroteno a dosis bajas
- Bexaroteno monodroga
- Acitretín + Interferón alfa
- Metrotexate a dosis bajas

Estadio IIB

Primera línea

TUMOR LOCALIZADO

- Radioterapia local al tumor y tratar como estadios inferiores

ENFERMEDAD TUMORAL GENERALIZADA

- Radioterapia total con electrones a la piel
- Interferón alfa + Bexaroteno a dosis bajas
- Metrotexate a dosis bajas

Segunda línea

- Bexaroteno monodroga
- Vorinostat
- Denileukin Diftitox

Estadio III

IIIA

Primera línea

- PUVA
- Radiación con electrones (TSEBT)

Segunda línea

- Terapia combinada (PUVA/UVB)  
PUVA/UVB NB + Interferón alfa  
PUVA/UVB NB + Bexaroteno a dosis bajas  
Interferon + Bexaroteno a dosis bajas  
Bexaroteno monodroga  
Metrotexate a dosis bajas

IIIB

Primera línea

- Terapia combinada (PUVA/UVB)  
PUVA/UVB NB + Interferón alfa  
PUVA/UVB NB + Bexaroteno a dosis bajas  
Interferón alfa + Bexaroteno a dosis bajas  
Bexaroteno monodroga  
Metrotexate a dosis bajas  
Fotoféresis extracorpórea

Segunda línea

- Radioterapia total con electrones a la piel
- Bexaroteno monoterapia
- Vorinostat
- Alemtuzumab
- Transplante alogénico

IVA

Primera línea

- Terapia combinada (PUVA/UVB)  
PUVA/UVB NB + Interferon alfa  
PUVA/UVB NB + Bexaroteno a dosis bajas  
Interferon alfa + Bexaroteno a dosis bajas  
Bexaroteno monodroga  
Metrotexate dosis bajas  
Fotoféresis extracorpórea

Segunda línea

- Bexaroteno monoterapia
- Vorinostat
- Alemtuzumab
- Transplante alogénico

IVB

Primera línea

- Doxorubicina liposomal
- Gemcitabina

Segunda línea

- CHOP
- Temozolamida
- Bortezomib
- Metrotexate dosis altas
- Vorinostat
- Denileukin Diftitox

Síndrome de Sézary recibe tratamiento como el estadio IV de MF.

\* Bexaroteno en dosis bajas y en combinación fue evaluado en un estudio local<sup>9</sup>.

## REFERENCIAS

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105 (10): 3768-3785.
2. Swerdlow S, Campo E, Harris N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumors. Four Edition, Lyon, 2008.
3. Beltran B, Morales D, Quiñones P, et al. Linfomas cutáneos primarios: estudio retrospectivo clinicopatológico durante el período 1997 - 2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud, Lima, Perú. *Acta Med Per* 2008; 25 (2): 81-84
4. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 2000; 95 (7): 2212-2218.
5. 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: 1095-1107.
6. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014-1030.
7. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood*. 2000; 95: 3653-3661.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2009.
9. Beltran B, Paredes A, Moisés C, et al. Tratamiento del linfoma cutáneo de células T con bexaroteno a dosis bajas en combinación con fototerapia o interferon alfa: comunicación de ocho casos tratados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, 2003-2007, Lima, Perú. *Acta Med Per* 2008; 25 (4): 232-235.

## CORRESPONDENCIA

Brady Beltrán Gárate  
[bgbrady@hotmail.com](mailto:bgbrady@hotmail.com)