



Localizador: 18045

Tratamiento de estadios tempranos de micosis fungoide con UVB banda angosta

Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrow band UVB the mycosis fungoide in early stage

Verónica Reyes,* Magdalena Bosio Bonet,* Alejandro Ruiz Lascano,† María Kurpis§

Palabras clave:

Micosis fungoide, UVB banda angosta, linfoma cutáneo, fototerapia.

Keywords:

Mycosis fungoide, UVB band angosta, cutaneous lymphoma, phototherapy.

RESUMEN

La micosis fungoide estadio temprano ha sido tratada con diversos agentes: esteroides tópicos, mostaza nitrogenada, PUVA, radioterapia, entre otros. Sin embargo, estos tratamientos están asociados con efectos secundarios. UVB de banda angosta (UVB-ba) tiene un efecto terapéutico similar, pero con un mayor perfil de seguridad. El objetivo fue determinar la respuesta a UVB-ba pacientes con MF estadio IA, IB, en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado (de mayo de 2009 a diciembre de 2014). Correlacionar la dosis de energía total y el número de sesiones con la respuesta alcanzada. Describir las reacciones adversas y las características demográficas de la población. Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, analítico, observacional. Se calculó la dosis acumulada y el número de sesiones al final del tratamiento. De un total de 20 pacientes comenzaron con UVB-ba de mayo de 2009 a diciembre de 2014: ocho mujeres y 12 hombres. Edad promedio: 55 años, fototipo: más frecuente dos (71%). Tiempo promedio de enfermedad: tres años (un mes y 11 años). El 55% se encontraba en estadio IA, 45% IB. Respuesta alcanzada completa en el 60% (12 pacientes), 30% parcial (seis pacientes), 10% sin respuesta (dos pacientes). El tiempo promedio de remisión: 17.44 meses. UVB-ba es un tratamiento seguro y efectivo para los pacientes con MF en estadio temprano con un periodo de remisión mayor de un año.

ABSTRACT

Treatment of early stages of mycosis fungoide with UVB narrow band. Mycosis fungoide early stage has been treated with various agents: topical steroids, nitrogen mustard, PUVA, radiotherapy, among others. However, these treatments they are associated with side effects. Narrow band UVB (UVB-ba) has a similar therapeutic effect, but with a greater security profile. The aim was to determine the response to UVB-ba patients with MF stage IA, IB, in the Service of Dermatology of the Private Hospital (from May 2009 to December of 2014). Correlating the total energy dose and the number of sessions with the response reached. Describe the reactions adverse events and the demographic characteristics of the population. He conducted a prospective, descriptive, analytical, observational study. The cumulative dose and the number of sessions were calculated end of treatment. A total of 20 patients began with UVB-ba from May 2009 to December 2014: 8 women and 12 men. Average age: 55 years, phototype: more frequent two (71%). Average sick time: three years (one month and 11 years). 55% were in stage IA, 45% IB. Complete response reached in 60% (12 patients), 30% partial (six patients), 10% without response (two patients). The average time of remission: 17.44 months. UVB-ba is a safe and effective treatment for patients with MF in early stage with a remission period of more than one year.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos de células T primarios (LCCT) son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin que surgen de clones de células T malignas con presentación inicial en la piel. La micosis fungoide (MF) es la forma más frecuente de linfoma cutáneo. Inicialmente está confinado a la piel, pero puede transformarse en una enfermedad diseminada. La progresión de estadio mácula, placa y tumor puede, en algunos casos, culminar en un linfoma diseminado con compromiso linfático y visceral. En el estadio de mácula/parche el clon maligno de

células T helper demuestra epidermotropismo con células anormales evidentes en la epidermis y dermis superficial. La facilidad de tratamientos locales, junto con la falta de estudios que demuestren supervivencia prolongada con terapias sistémicas más agresivas, confirman las modalidades terapéuticas dirigidas a la piel como tratamiento de elección para el estadio de MF temprana.¹⁻³

Existen tres categorías principales de tratamiento para MF: terapia dirigida a la piel, modificadores de la respuesta biológica y quimioterapia sistémica. Los modificadores de la respuesta biológica y la quimioterapia sistémica

* Médico Especialista en Dermatología del Servicio de Dermatología del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

† Servicio de Dermatología del Hospital Privado Universitario de Córdoba. Director de la carrera de Postgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.

§ Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
28/Junio/2018.

Aceptado:
8/Octubre/2018.



se usan en estadios avanzados de MF o enfermedad re-fractaria a terapia dirigida a la piel.^{4,5}

En estadios tempranos de MF (IA, IB, IIA) se consideran dentro de las terapias dirigidas a la piel: de primera línea los corticoides tópicos, mostaza nitrogenada, carmustina tópica, radioterapia local, retinoides tópicos, imiquimod tópico y fototerapia.⁶

La fototerapia se ha usado en dermatología desde hace décadas para el tratamiento de enfermedades como psoriasis, vitíligo, dermatitis atópica y fotodermatosis. La aparición de lesiones de MF en áreas no expuestas y la mejoría clínica con la exposición solar sugirieron su beneficio en este tipo de linfomas. Actualmente hay varias modalidades de fototerapia para tratar la MF: UVA (320-400 nm), UVA de banda larga (UVA1 340-400 nm), UVB de banda ancha (290 a 320 nm) y UVB de banda angosta (UVB1 311 a 313 nm). La elección depende de muchos factores, entre ellos el estadio de la enfermedad, la disponibilidad, el cumplimiento y la tolerancia del paciente.⁷ Muchos reportes han demostrado que la fototerapia con UVB banda angosta (UVB-ba) es efectiva en el tratamiento de MF en estadio temprano.^{8,9}

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivos

- Determinar la respuesta a UVB-ba en pacientes con MF estadio IA-IB, en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado Universitario de Córdoba (HPUC).
- Determinar las reacciones adversas al tratamiento.
- Evaluar el tiempo de remisión de la enfermedad.

Se diseñó un estudio prospectivo, descriptivo, analítico, observacional de los pacientes con MF que iniciaron UVB-ba en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado Universitario de Córdoba de mayo de 2009 a diciembre de 2014.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico clínico y confirmación histopatológica de MF en estadio IA y IB.

Criterios de exclusión: pacientes con fotosensibilidad cutánea, dermatosis cutáneas foto-agravadas, carcinoma de piel no melanoma y melanoma.

En todos los pacientes se realizó examen completo de piel, hemograma completo, función hepática, renal, determinación de lactato sérico deshidrogenasa, radiografía de tórax, hemograma especializado en búsqueda de células de Sézary y biopsias de piel. El estadio se estableció de acuerdo con el TNM. Se evaluaron en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento: el fototipo, la edad, el sexo

y tiempo de enfermedad. Se interrogó sobre reacciones adversas como eritema leve, eritema moderado sin ampollas, eritema moderado con ampollas y/o prurito, previo al inicio de cada sesión. Procedimiento: Fuente de luz y régimen de tratamiento: cabina con lámparas TL-01 Philips. Los pacientes realizaron de dos a tres sesiones semanales, días no consecutivos. La radiación fue medida con un fotómetro *hand held radiometer UV* (Epigap GmbH). Dosis inicial: ajustada según fototipo, al igual que el incremento en cada sesión. Si se presentaba alguna reacción adversa, se disminuía o mantenía la dosis anterior.

Determinación de la respuesta: se tomaron biopsias de piel antes de iniciar el tratamiento y al obtener resolución clínica de la enfermedad. La respuesta se estableció según el aclaramiento alcanzado; completa (RC): aclaramiento mayor de 90%, parcial (RP): aclaramiento entre el 90 y el 50%, sin respuesta (sin Rta): no hubo aclaramiento o es menor de 50%. Se calculó la dosis acumulada de UVB-ba y el número de sesiones para cada paciente al finalizar el tratamiento. La recidiva fue definida como la recurrencia clínica e histopatológica de lesiones de MF luego de la respuesta completa.

RESULTADOS

Un total de 20 pacientes comenzaron el tratamiento con UVB-ba entre el mes de mayo de 2009 y diciembre de 2014: ocho eran mujeres y 12 hombres. La edad promedio fue de 55 años (con un mínimo de 29 y un máximo de 79).

El fototipo más frecuente fue el II en el 71% de los casos. El tiempo promedio de la enfermedad fue de tres años (rango un mes y 11 años). El 55% se encontraba en estadio IA, 45% IB.

La respuesta alcanzada fue: completa 60% (11 pacientes), parcial 30% (seis pacientes) y sin respuesta 10% (dos pacientes). La media de tiempo libre de enfermedad fue de 17.44 meses. El número de sesiones, la energía acumulada y la respuesta alcanzada se explican en las *tablas 1 y 2*.

Tabla 1. Número de sesiones, la energía acumulada y la respuesta alcanzada.

| Respuesta | Número de pacientes | Dosis acumulada J/cm ² | Número de sesiones |
|---------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Completa | 12 | 56.88 | 67.41 |
| Parcial | 5 | 40.08 | 42.16 |
| Sin respuesta | 2 | 43.91 | 29.5 |
| Total | 19 | 46.96 | 46.35 |

En cuanto a las reacciones adversas, el 40% de los casos refirió eritema leve, seguido de eritema moderado sin ampollas en el 20%, prurito 5% de los pacientes, no presentaron el 35%.

DISCUSIÓN

La MF en estadios tempranos (IA, IB) ha sido tratada con terapias dirigidas a la piel que incluyen esteroides tópicos potentes, mostaza nitrogenada tópica, carmustina tópica, PUVA, UVB banda ancha, radioterapia con electrón-beam y retinoides. La eficacia de estas opciones terapéuticas es similar con respecto a la respuesta completa e índice de supervivencia a largo plazo; sin embargo, la duración de la remisión libre de enfermedad es variable. Además cada una de estas modalidades se asocia con varios efectos adversos. En los últimos años se ha acumulado evidencia que demuestra que la fototerapia con UVB-ba tiene el mismo efecto, pero es más segura que los tratamientos convencionales.^{10,11}

UVB-ba con lámparas Philips TL-01 ya había sido reportada en 1984 como una opción viable para psoriasis, con mejoría significativa comparada con UVB banda ancha y eficacia comparable a PUVA.^{7,8} El mecanismo de acción de UVB-ba aún no se conoce completamente. *In vitro* UVB disminuye la capacidad presentadora de antígenos de las células de Langerhans e incrementa la producción

de interleuquina 2 y 6 por los queratinocitos humanos. Se ha detectado el incremento del factor de necrosis tumoral luego de la irradiación con UVB. Posiblemente la luz UV induce la apoptosis de células T clonales e inhibe su proliferación. Además actúa como un estimulador del sistema inmunitario.^{12,13}

En nuestro estudio de los 20 pacientes con MF, 12 (60%) lograron remisión completa de su enfermedad con una media de 67 sesiones y una energía acumulada de 56.88 J/cm². La respuesta que hemos obtenido es similar a la de otros reportes publicados (*Tabla 3*).^{1-7,11-14} Si consideramos aclaramiento mayor de 50% podemos observar que el 90% de los pacientes lo lograron con 54.78 sesiones promedio y energía acumulada de 48.48 J/cm².

A nivel latinoamericano hemos encontrado tres reportes de UVB BA y MF: 1) Zurita y cols.¹⁵ describieron cinco pacientes que recibieron PUVA y cuatro UVB-ba; de los cuatro pacientes (estadio IB) que recibieron UVB-ba, tres presentaron remisión completa con una media de 33 sesiones con energía de 53 J/cm². 2) Vicuña Ríos y cols.¹⁶ publicaron ocho pacientes tratados con UVB-ba, de los cuales la mitad logró respuesta completa con dosis acumulada de 46.99 J/cm² y 86 sesiones promedio. Comparando con nuestros resultados utilizaron menos energía, pero más sesiones. Cabe destacar que la mayoría tenían fototipo alto. Aunque los autores utilizaron menor energía acumulada, necesitaron más sesiones para lograr

Tabla 2. Características de los pacientes.

| Paciente N/sexo/edad | Fototipo | Tipo MF | Estadio | Tiempo de evolución | N de sesiones | Dosis total UVB BA J/cm ² | Respuesta | Efectos adversos | Intervalo libre de enfermedad |
|-------------------------|----------|-----------|---------|------------------------|------------------|--|-----------|---------------------|----------------------------------|
| 1/F/72 | II | Parches | IA | 84 m | 23 | 21.28 | Sin RTA | Eritema | Sin respuesta |
| 2/M/43 | II | Parches | IB | 1 m | 156 | 111.51 | RC | Eritema | 36 m |
| 3/M/68 | II | Máculas | IB | 2 m | 36 | 28.40 | RP | Eritema | 48 m |
| 4/F/40 | III | Máculas | IA | 3 m | 132 | 100.11 | RC | No | 36 m |
| 5/M/69 | II | Máculas | IA | 36 m | 59 | 73.08 | RP | Ninguna | 12 m |
| 6/M/45 | III | Máculas | IA | 84 m | 18 | 15.66 | RC | Eritema | Sin datos |
| 7/F/50 | II | Máculas | IA | 36 m | 103 | 84.60 | RC | Eritema | 18 m |
| 8/F/68 | I | Purpúrica | IA | 132 m | 52 | 47.13 | RC | Ninguna | 24 m |
| 9/F/69 | II | Parches | IA | 48 m | 17 | 11.71 | RC | Ninguna | 6 m |
| 10/F/43 | III | Parches | IB | 84 m | 25 | 23.83 | RP | Eritema | Sin datos |
| 11/M/61 | III | Parches | IB | 24 m | 36 | 66.55 | Sin RTA | Prurito | Sin respuesta |
| 12/F/47 | II | Parches | IB | 36 m | 18 | 16.04 | RP | Eritema | 12 m |
| 13/M/32 | II | Parches | IA | 72 m | 45 | 56.97 | RC | Eritema | 12 m |
| 14/M/79 | II | Parches | IB | 5 m | 22 | 17.70 | RP | Ninguna | Sin respuesta |
| 15/M/69 | II | Parches | IB | 24 m | 93 | 81.41 | RP | Eritema | 10 m |
| 16/M/57 | II | Parches | IA | 12 m | 97 | 94.56 | RC | Eritema | 24 m |
| 17/M/62 | II | Parches | IB | 12 m | 84 | 72.72 | RC | Eritema | 12 m |
| 18/M/29 | II | Parches | IB | 8 m | 23 | 46.26 | RC | Eritema | 28 m |
| 19/M/45 | II | Parches | IA | 12 m | 36 | 20.68 | RC | Eritema | 12 m |
| 20/F/62 | III | Parches | IIA | 6 m | 46 | 20.73 | RC | Ninguna | 24 m |

Tabla 3. Respuesta al tratamiento y comparación con otros estudios.

| UVB-ba | Número de pacientes | Estadio | Respuesta completa % | Respuesta parcial % | J/cm ² | Sesiones |
|----------------------|---------------------|---------|----------------------|---------------------|-------------------|---------------|
| Gathers et al. | 24 | IA, IB | 54 | 29 | 96.7 | 52 |
| Diederer et al. | 21 | IA, IB | 81 | 19 | 31.8 | No disponible |
| Coronel Pérez et al. | 23 | IB | 57 | 35 | 64.84 | 43 |
| Clark et al. | 8 | IA, IB | 75 | 25 | No disponible | 26 |
| Hospital privado | 20 | IA, IB | 60 | 30 | 54.25 | 54.78 |

respuesta completa. 3) Domínguez y cols.¹⁷ realizaron un estudio retrospectivo (periodo de 2002 a 2006) y reportaron seis pacientes con MF, fototipo III, que lograron aclaramiento del 90% con 45 sesiones y 20.60 J/cm² de energía acumulada.

En cuanto a la terapia de mantenimiento es controversial debido al potencial riesgo de carcinogénesis de UVB. Por lo tanto es discutido si finalizar el tratamiento luego de lograr la RC o realizar terapia de mantenimiento para prolongar el intervalo libre de enfermedad. Boztepe et al.¹⁸ proponen comenzar exposiciones de tres veces por semana por tres a seis meses, lo cual podría llamarse «fase de inducción prolongada».

Luego reducir el número de exposiciones a: dos veces por semana, por tres a seis meses, una vez por semana, por tres a seis meses, una sesión cada 15 días por tres a seis meses y por último una sesión mensual, de tres a seis meses más. Sin embargo, hay insuficientes datos para concluir qué esquema es mejor en cuanto a incrementos en la dosis, frecuencia y mantenimiento.^{19,20}

El tiempo de seguimiento promedio de nuestro estudio es de 50.4 meses (hasta diciembre de 2014). De 20 pacientes con MF, dos no regresaron para control. El tiempo libre de enfermedad fue de 17.44 meses para los 18 pacientes restantes. En la bibliografía revisada pocos autores reportaron el tiempo libre de enfermedad. En

comparación con la literatura anglosajona, Hofer y cols.⁵ informaron recidiva en 12 de 19 pacientes después de un periodo libre de enfermedad de 16.5 meses, en cambio Diederer y cols.⁷ presentaron una media de tiempo libre de enfermedad mayor de 24.5 meses en 17 pacientes. Clark y cols.¹ obtuvieron un periodo libre de enfermedad de 20 meses, en cuatro pacientes.

CONCLUSIONES

Después de más de 30 años de experiencia en el tratamiento de MF es evidente que la fototerapia es una potente herramienta para tratar la MF en estadio temprano. Sin embargo, aún no está claro si puede modificar el curso natural de la enfermedad. En nuestra experiencia de 20 pacientes, el 60% lograron una remisión completa de la enfermedad con un tiempo de remisión promedio de 17 meses en un tiempo medio de seguimiento 50.4 meses.

Correspondencia:

Magdalena Bosio Bonet

Hospital Privado de Córdoba.

Naciones Unidas Núm. 346,

Córdoba, Argentina.

Teléfono: +54-351-4688810

E-mail: maguibosiobonet@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoide. *Archives of Dermatology*. 2000; 136 (6): 748-752.
- Kural Y, Onsun N, Aygin S, Demirkesen C, Büyükkabani N. Efficacy of narrowband UVB phototherapy in early stage of mycosis fungoide. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006; 20 (1): 103-104.
- Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, Shapiro D, Trau H. UVB in the management of early stage mycosis fungoide. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006; 20 (5): 565-572.
- Duncan K, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma: centuries of controversy. *Semin Cutan Med Surg*. 1998; 17 (2): 133-1340.
- Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Prestinari F, Borroni G. Narrow band ultraviolet therapy in early stage mycosis fungoide: study on 20 patients. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2007; 23 (6): 229-233.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Mycosis fungoide/Sézary syndrome. NCCN Version 4. 2014.
- Coronel-Pérez IM, Carrizosa-Esquivel AM, Camacho-Martínez F. Narrow band UVB therapy in early stage mycosis fungoide.

- A study of 23 patients. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2007; 98 (4): 259-264.
8. Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoide. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2011; 27 (2): 68-74.
 9. El Mofty M, El Darouty M, Salonas M, Bosseila M, Sobeih S, Leheta T et al. Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early stage mycosis fungoide: a right-left comparative study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2005; 21 (6): 281-286.
 10. Xiao T, Xia LX, Yang ZH, He CD, Gao XH, Chen HD. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for early stage mycosis fungoide. *European Journal of Dermatology*. 2008; 18 (6): 660-662.
 11. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoide. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002; 47 (2): 191-197.
 12. Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K, Safar F, Chams-Davatchi C. Narrow band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoide: report of 16 patients. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2005; 30 (4): 376-378.
 13. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *British Journal of Dermatology*. 1999; 140: 995-1009.
 14. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoide: a retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003; 48 (2): 215-219.
 15. Zurita G, Garcés J, Flores M, Uraga E. Terapia ultravioleta en estadios tempranos de micosis fungoide ¿UVB Banda angosta o PUVA? *Act Terap Dermatol*. 2006; 29: 16-20.
 16. Vicuña-Ríos CM, Sánchez-Félix G, Paredes-Arcos AA. Respuesta de las dermatosis tratadas con fototerapia UVB de banda angosta en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2002-2005. *Dermatol Perú*. 2007; 17 (2): 100-109.
 17. Domínguez MA, González SE. Tratamiento de las dermatosis más frecuentes con radiación ultravioleta de tipo B en el Centro Dermatológico de Pascua. *Rev Cent Dermatol de Pascua*. 2008; 17: 6-10.
 18. Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, Erkin G, Kolemen F. Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoide. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; 53 (2): 242-246.
 19. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau P, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B2. *Archives of Dermatology*. 1997; 133 (12): 1514-1522.
 20. Gökdemir G, Barutcuolu B, Sakz D, Kölü A. Narrowband UVB phototherapy for early stage mycosis fungoide: evaluation of clinical and histopathological changes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006; 20 (7): 804-809.