

Linfomas no Hodgkin de estirpe T

Non-Hodgkin lymphoma of T lineage.

Juan Manuel Pérez-Zúñiga,¹ Carolina Aguilar-Andrade,² José Luis Álvarez-Vera,² María Augusto-Pacheco,² Pamela Elena Báez-Islas,² Ramón Alberto Bates-Martín,² Israel Cervantes-Sánchez,² María Eugenia Espitia-Ríos,² Patricia Estrada-Domínguez,² Rosa Jiménez-Alvarado,² Denisse Jocelyn Fermín-Camínero,² Alinka Socorro García-Camacho,² Patricia Gómez-Rosas,² Flavio Adrián Grimaldo-Gómez,³ Pedro Guzmán-Mera,² Wilfrido Herrera-Olivares,⁴ Mario Alberto Martínez-Ramírez,⁵ Claudia Medina-Meza,⁶ Verónica Mena-Zepeda,² Leire Montoya-Jiménez,² Javier de Jesús Morales-Adrián,⁷ Alba Edna Morales-Hernández,⁸ Aldo Mujica-Martínez,² Orlando Gabriel Palma-Moreno,⁹ Gustavo Reyes-Brena,¹⁰ Ana Carolina Reynoso-Pérez,² Óscar Salazar-Ramírez,¹¹ Eleazar Hernández-Ruiz,¹² Eugenia Patricia Paredes-Lozano,¹³ Martha Alvarado-Ibarra²

Resumen

Uno de cada diez linfomas no Hodgkin corresponden a estirpe T, existen limitaciones en el diagnóstico y tratamiento óptimos de este grupo de pacientes. Es necesario contar con documentos de sus características clínicas, localización, sistemas de clasificación y tratamiento. Esta revisión realiza un concentrado de lo mencionado, con la finalidad de consensar la epidemiología, características morfológicas, los estudios, técnicas de evaluación y tipos de tratamiento a prescribir, para así ofrecer a este grupo de enfermos una evaluación y manejo sistematizado. Este documento incluye el linfoma no Hodgkin de las variedades: T/NK nasal, micosis fungoide, T periférico y linfoblástico. Al ser menor el número de pacientes y estudios con mayores limitaciones que ofrecen evidencia sólida en este campo, por la mayor heterogeneidad de los linfomas no Hodgkin estirpe T, se pretende concentrar las diferentes posturas en distintos grupos, que permitan homogeneizar en el nuestro el abordaje diagnóstico y terapéutico que mejore los resultados obtenidos hasta el momento en tasas de respuesta y supervivencia. Por último, se propone incorporar en nuestro medio las herramientas de diagnóstico, tratamiento y evaluación que han permitido lograr resultados más esperanzadores en esta población.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin; micosis fungoide.

Abstract

One of every ten non-Hodgkin lymphomas (NHL) are of T lineage, there are limitations to diagnose and treat this group of patients. It is necessary to have documents about their clinical characteristics, location of these varieties, classification systems and ideal treatment. The present review make a concentration of the aforementioned, with the purpose of consensus epidemiology, morphological characteristics, studies, evaluation techniques and the types of treatment to be performed, in order to offer to this group of patients an evaluation and more systematic management. This document include LNH of the varieties: T/NK nasal, mycosis fungoides, peripheral T and lymphoblastic. As the number of patients and studies with more limitations is smaller than offering solid evidence in this field, due to the greater heterogeneity of the T line NHL, it is intended to concentrate the different positions in different groups, which allows us to homogenize the approach diagnosis and therapy that improves the results so far in response rates and survival. Finally, by integrating into our environment, diagnostic tools, treatment and evaluation improve the results in this population.

KEYWORDS: Non-Hodgkin lymphoma; Mycosis fungoides.

¹ Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

² Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

³ Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México.

⁴ Hospital Regional Puebla, Puebla, México.

⁵ Hospital Regional de Alta Especialidad, Veracruz, Veracruz, México.

⁶ Hospital H+, Querétaro, México.

⁷ Hospital Regional ISSSTE, Mérida, Yucatán, México.

⁸ Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

⁹ Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio, Campeche, México.

¹⁰ Hospital del ISSSTE de León, Guanajuato, México.

¹¹ Hospital General Dr. Dario Fernández Fierro, ISSSTE, Ciudad de México.

¹² Hospital Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, Oaxaca, México.

¹³ Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 17 de mayo de 2018

Aceptado: 18 de agosto de 2018

Correspondencia

Martha Alvarado Ibarra
normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Linfomas no Hodgkin de estirpe T. Hematol Mex. 2019 enero-marzo;20(1):28-48.

ANTECEDENTES

Los linfomas no Hodgkin de células T y de células asesinas naturales (NK) pueden surgir en cualquier etapa del desarrollo normal de células T o NK. Normalmente, los protimocitos residen en la médula ósea y producen progenitores linfoides que viajan al timo y se someten a selección positiva y negativa, lo que resulta en células T maduras. Los genes del receptor de células T (TCR) se reordenan durante este proceso, dando como resultado un receptor heterodimérico hecho de cadenas alfa y beta (también llamadas TCR2), o gamma y delta (también llamadas TCR1). Las células T alfa/beta se liberan del timo como células T naïve CD4 positivas o CD8 positivas; la exposición al antígeno estimula su transformación en linfoblastos T, que luego se convierten en células efectoras, células de memoria o células T auxiliares foliculares de los centros germinales. En cambio, las células T gamma/delta sufren poca expansión celular dentro del timo, pero pueden expandirse considerablemente en la periferia. Las células NK se desarrollan en la médula ósea y viajan al bazo, la mucosa y la sangre periférica sin madurar en el timo. Se piensa que las células T tímicas dan lugar al linfoma linfoblástico de células T y las células T postímicas y las células NK dan origen a los otros linfomas no Hodgkin de células T periféricos.

Linfomas no Hodgkin nasal T/NK

La causa más común del síndrome conocido como granuloma letal de la línea media es el linfoma de células T/linfoma de células T extranodales de tipo nasal o de células T/NK nasales (anteriormente denominado linfoma angiocéntrico). Es un linfoma extranodal, generalmente con un fenotipo de célula NK y positividad para el virus de Epstein-Barr; con amplia gama de apariencias morfológicas, necrosis frecuente y angioinvasión. Los estudios de reordenación

de genes apoyan un origen de células asesinas naturales en la mayoría de los casos, pero una pequeña minoría tiene reordenamientos de receptores de células T clonales y parece derivar de células T citotóxicas. El linfoma T/NK de tipo nasal es más común en Asia (por ejemplo, China, Japón, Corea, Hong Kong) y en las poblaciones nativas de América Central y del Sur (por ejemplo, Perú y México) donde representa 5 a 10% de todos los tipos de linfomas no Hodgkin. Es un trastorno poco común en Estados Unidos, Europa, Asia meridional, Oriente Medio y África. Cuando ocurre en Estados Unidos, la incidencia es más alta entre los blancos hispanos y los asiáticos/isleños del Pacífico, y más baja entre los negros, los blancos no hispanos y los indios americanos/nativos de Alaska. La edad media de manifestación es de 52 años; sin embargo, se han reportado casos raros en la infancia. Hay predominio masculino con relación hombre:mujer de aproximadamente 2:1.

La manifestación clínica del paciente es variable y se caracteriza por rinorrea generalmente purulenta, fétida, mucosanguinolenta, obstrucción nasal, cuadro de sinusitis de repetición, disfonía, disfagia a sólidos, cefalea e infiltración a anillos de Waldeyer; otros sitios de afección menos frecuentes son a nivel ganglionar, hepatoesplénica y la médula ósea; habitualmente hay evidencia de hemofagocitosis en la médula ósea. La exploración física muestra una lesión voluminosa pero confinada al macizo facial, en 67% de los casos hay perforación del paladar con infecciones concomitantes, 22% de los pacientes padecen adenopatías locorregionales y 10% enfermedad diseminada con afección hepatoesplénica, principalmente.

Fisiopatología

La patogénesis del linfoma T/NK extranodal es poco conocida, pero está relacionada, en parte, con la infección de las células tumorales por el

virus de Epstein-Barr. Prácticamente todos los casos son positivos para ARN codificante del virus de Epstein-Barr (EBER).¹ Un alto porcentaje de estos tumores sobreexpresan la proteína supresora de tumor p53² y alrededor de 25% mostró evidencia de mutación en el p53. Asimismo, se ha encontrado que el gen p73 comparte homología estructural y funcional con p53³ y se cree que es un gen supresor de tumores. Además, existen otros genes supresores de tumores que han estado implicados en la patogénesis del linfoma de células T/NK extranodales, donde se incluyen PRDM1 (también conocido como Blimp-1) y FOXO3. La reexpresión de PRDM1 y FOXO3 en células NK conducen a la pérdida de estos factores que inhiben la proliferación, lo que sugiere que una baja expresión de estos genes juega un papel en la linfomagénesis de células T/NK.⁴

Patología

Los tejidos implicados demuestran ulceración extensa e infiltrado linfomatoso difuso y permeable. Las glándulas mucosas, si están presentes, están ampliamente espaciadas y generalmente hay necrosis coagulante prominente de las células tumorales y del tejido normal.⁵ Un patrón de crecimiento angiocéntrico-angiodestructivo es un rasgo característico, pero no esencial, que está asociado con la necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos sanguíneos, a veces concomitante con trombosis.⁶

Morfología

El infiltrado polimorfo se compone de una mezcla de pequeños linfocitos de apariencia normal y células linfoides atípicas de tamaño variable, junto con células plasmáticas y ocasionalmente eosinófilos e histiocitos. Las células tumorales pueden ser de cualquier tamaño, pero más comúnmente son medianas o una mezcla de células pequeñas y grandes. Tienen cantidad moderada de citoplasma claro-pálido con nú-

cleos doblados irregularmente que contienen típicamente cromatina granular y nucléolos discretos o pequeños. Los gránulos azurófilos pueden verse en las preparaciones táctiles teñidas con Giemsa.⁶

Inmunofenotipo

El inmunofenotipo del linfoma T/NK extranodal de tipo nasal es similar al de una célula asesina natural. En la mayoría de los casos las células atípicas expresan CD2, CD56 y CD3 citoplásmico, pero no expresan CD3 de superficie. La mayoría de los casos expresan proteínas de gránulos citotóxicos, como granzima B, TIA-1, perforina y la falta de receptor de superficie de células T (TCR). Los casos poco frecuentes pueden expresar CD4, CD8, CD7 o los tres.^{7,8}

Etapificación

La clasificación de Ann Arbor se ha utilizado para etapificar los linfomas; en el caso de linfoma no Hodgkin T/NK el método más utilizado es el sistema TNM, algo complejo pero necesario para la selección del tratamiento y como predictor de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (**Cuadros 1 y 2**).⁹

Pronóstico

Los modelos de predicción de riesgo han cambiado a través del tiempo, la escala de riesgo IPI es la más conocida y valora la edad, concentraciones de deshidrogenasa láctica, estado funcional medido por ECOG, etapa clínica por Ann Arbor y daño de sitios extranodales; sin embargo, 80% de los pacientes con linfoma no Hodgkin TNK se encuentra en bajo riesgo, sólo 20% se encuentra en riesgo intermedio y alto, lo que confiere dificultades para discriminar entre riesgo intermedio y alto. El índice pronóstico coreano incluye: concentraciones de DHL, etapa clínica por Ann Arbor y daño

Cuadro 1. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) de acuerdo con la etapificación TNM

Etapa clínica		Clasificación T	Clasificación N	Clasificación M	SLE	SG
I	IA	T1	N0	M0	79	92
	IB	T2	N0	M0		
II		T3	N0	M0	45	64
		T1 o T2	N0	M0		
III		T3	N1	M0	23	22
		T1, T2 o T3	N2	M0		
IV		T4	N0, N1 o N2	M0	0	0
	IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	0	0

T: tumor; N: ganglios regionales; M: metástasis.
Adaptado de la referencia 9.

Cuadro 2. Clasificación TNM

Etapa	Definición
Etapa nasal	
T1	Daño exclusivo en la cavidad nasal
T2	Daño del seno maxilar, seno etmoidal anterior, nariz, paladar y nasofaringe
T3	Daño del seno etmoidal posterior, carrillos, hueso alveolar, pared inferior y medial de la cavidad orbitaria, seno esfenoidal, espacio parafaríngeo y músculos pterigoideos
T4	Daño al seno frontal, paredes de la cavidad orbitaria diferente al inferior o medial, músculos masticadores, excepto pterigoideos; base del cráneo, lesión intracraneal, nervios craneales y paladar perforado
Etapa nasofaríngea	
T1	Daño exclusivo a la nasofaringe
T2	Daño del espacio parafaríngeo
T3	Daño a la base del cráneo, músculos pterigoideos y senos paranasales
T4	Daño a los nervios craneales, extensión intracraneal, órbita y músculos masticadores excepto pterigoideos
Etapa cavidad oral	
T1	Daño exclusivo a la cavidad oral
T2	Daño al paladar, hueso alveolar y orofaringe
T3	Daño del seno maxilar, piel e hipofaringe
T4	Invasión extensa mayor a lo descrito o perforación
Etapa orofaringe o hipofaringe	
T1	Daño a la orofaringe o hipofaringe
T2	Daño a la orofaringe e hipofaringe o paladar
T3	Daño al hueso, cartílago y piel contigua a la orofaringe, disfagia relacionada con tumoración
T4	Daño mayor a lo descrito, disnea relacionada con tumor o perforación
N0	Sin daño ganglionar locorregional
N1	Con daño ganglionar locorregional unilateral
N2	Con daño ganglionar locorregional bilateral
M0	Sin evidencia de metástasis
M1	Evidencia de lesiones distantes asociadas con linfoma T/NK

T: tumor; N: ganglios regionales; M: metástasis.
Adaptado de la referencia 9.

de ganglios regionales, logrando discriminar el desenlace por grupo. Este índice pronóstico se ha popularizado y se han diseñado nuevos modelos (**Cuadro 3**).

Se han desarrollado modelos de pronóstico con base en estrategias terapéuticas en el linfoma no Hodgkin T/NK, considerando esquemas sin antraciclinas, un índice pronóstico denominado PINK, que incluye: edad, etapa de Ann Arbor, daño de ganglios distales y la existencia de enfermedad no nasal, determinando tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto; sin embargo, existe dificultad para discriminar entre riesgo bajo e intermedio. Asimismo, se ha descrito una modificación en el índice denominado PINK-B, que incluye la beta 2 microglobulina como marcador independiente, lo que mejora la discriminación entre cada grupo de riesgo.¹⁴

El acceso a la tomografía por emisión de positrones en los últimos años ha generado interrogantes respecto a su utilidad como factor pronóstico. Un estudio mostró sensibilidad de 91% y especificidad de 72%, basado en SUV-max > 15.8 como punto de corte para ser factor pronóstico independiente.¹⁵

Tratamiento

Las etapas tempranas (I-II) suelen tratarse con radioterapia, principalmente; en cambio, las etapas avanzadas (III-IV) suelen requerir radioterapia, quimioterapia o la combinación de ambas, ya sea en aplicación secuencial, concurrente o en sándwich (**Cuadro 4**).

Micosis fungoide

La micosis fungoide y el síndrome de Sézary corresponden a aproximadamente 50% de los linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT). La micosis fungoide es un linfoma no Hodgkin de células T maduro con manifestación en la piel, pero con la participación potencial de los ganglios, la sangre y las vísceras. Las lesiones cutáneas incluyen parches o placas que pueden estar localizadas o extendidas, tumores y eritrodermia. El síndrome de Sézary se define como un linfoma cutáneo primario de células T eritrodérmico distintivo con afectación leucémica de células T malignas clonales. Este grupo de trastornos difiere de otros linfomas primarios de células T cutáneas, en virtud de características clínicas únicas e histopatología.^{23,24}

Cuadro 3. Comparación de diferentes índices y factores de pronóstico

IPI ¹⁰	KPI ¹⁰	PCR y ALB ¹⁰	Linfocitos ¹¹	Glucosa ¹²	Proteínas ¹³
Edad > 60 años	DHL > normal	Edad > 60 años	Síntomas B	Glucosa ≥ 100 mg/dL	Proteínas totales > 60 g/L
DHL > normal	Síntomas B	Síntomas B	Etapa III-IV		Glucosa ≥ 100 mg/dL
ECOG >2	Ganglios regionales afectados	PCR > 10 mg/L	Linfopenia < 1 x 10 ⁹ /L		Índice pronóstico coreano ≥ 2
Etapa III-IV	Etapa III-IV	Albúmina > 35 g/L			Grupo 1: 0
Daño de regiones extranodales ≥ 2	Bajo: 0	Grupo 1: 0	Grupo 1: 0		Grupo 2: 1
Bajo: 0-1	Intermedio bajo: 1	Grupo 2: 1	Grupo 2: 1		Grupo 3: 2-3
Intermedio: 2-3	Intermedio alto: 2	Grupo 3: 2	Grupo 3: 2-3		
Alto: 4-5	Alto: 3-4	Grupo 4: 3-4			

DHL: deshidrogenasa láctica; ECOG: escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; etapa III-IV de Ann Arbor; síntomas B: fiebre, pérdida de peso y diaforesis; PCR: proteína C reactiva; ALB: albúmina; IPI: índice pronóstico internacional; KPI: índice pronóstico coreano.

Cuadro 4. Diferentes opciones de tratamiento

Régimen	Protocolo
AspaMetDex ¹⁶	<p>Aplicar tres ciclos de quimioterapia cada tres semanas L-asparaginasa (<i>E. coli</i>) 6000 UI/m² IM. Días 2, 4, 6 y 8 Metotrexato 3 g/m² IV. Día 1 Dexametasona 40 mg IV o VO. Días 1, 2, 3 y 4</p>
DeVIC + RT ¹⁷	<p>Aplicar tres ciclos de DeVIC cada tres semanas y radioterapia 50 Gy. La radioterapia en la etapa I es en 25 fracciones durante 5 semanas; en etapa II en 28 fracciones durante 6 semanas Nivel 1 (DeVIC 2/3) Dexametasona 40 mg IV o VO. Días 1, 2 y 3 Etopósido 67 mg/m² IV. Días 1, 2 y 3 Ifosfamida 1000 mg/m² IV. Días 1, 2 y 3 Carboplatino 200 mg/m² IV. Día 1 Aplicar tres ciclos de DeVIC cada tres semanas y radioterapia 50 Gys Nivel 2 (DeVIC 100%) Dexametasona 40 mg IV o VO. Días 1, 2 y 3 Etopósido 100 mg/m² IV. Días 1, 2 y 3 Ifosfamida 1500 mg/m² IV. Días 1, 2 y 3 Carboplatino 300 mg/m² IV. Día 1</p>
RT + VIPD ¹⁸	<p>La fase de radiación es de 40 a 52 Gy y cisplatino a 30 mg/m² IV por 3 a 5 semanas durante la radiación. Seguido por tres ciclos cada tres semanas de VIPD Etopósido 100 mg/m² IV. Días 1, 2 y 3 Ifosfamida 1200 mg/m² IV. Días 1, 2 y 3 Cisplatino 33 mg/m²sc IV. Días 1, 2 y 3 Dexametasona 40 mg/m² IV o VO. Días 1, 2, 3 y 4</p>
LVP + RT ¹⁹	<p>Aplicar quimioterapia LVP durante dos ciclos cada tres semanas, seguido de radioterapia 56 Gy en 28 fracciones durante seis semanas, una semana después del término de radiación continuar dos a cuatro ciclos de LVP cada tres semanas L-asparaginasa 6000 UI/m² IV. Días 1, 2, 3, 4 y 5 Vincristina 1.4 mg/m² IV. Día 1 Prednisona 100 mg VO. Días 1, 2, 3, 4 y 5</p>
GELOX con o sin RT ^{20,21}	<p>Aplicar quimioterapia GELOX máximo seis ciclos cada tres semanas Oxaliplatino 130 mg/m² IV. Día 1 Gemcitabina 1000 mg/m² IV. Días 1 y 8 L-asparaginasa (<i>E. coli</i>) 6000 UI/m². Días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 Con radioterapia aplicar dos ciclos de quimioterapia GELOX cada tres semanas por dos ciclos, seguidos por 50-60 Gy, cinco dosis por semana a dosis de 2 Gy por fracción de RT, tras radioterapia dos a cuatro ciclos de GELOX adicionales Oxaliplatino 100 mg/m² IV. Día 1 Gemcitabina 800 mg/m² IV. Días 1 y 8 L-asparaginasa (<i>E. coli</i>) 6000 UI/m². Días 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7</p>
SMILE ²²	<p>Aplicar tres ciclos de SMILE cada tres semanas sin radioterapia Metotrexato 2000 mg/m². Día 1 Dexametasona 40 mg IV o VO. Días 2, 3 y 4 Acido fólico 15 mg IV o VO cada 6 horas. Días 2, 3 y 4 Ifosfamida 1500 mg/m². Días 2, 3 y 4 Mesna 300 mg/m² IV cada 8 horas. Días 2, 3 y 4 L-asparaginasa (<i>E. coli</i>) 6000 UI/m² IV. Días 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20 Tras dos ciclos puede realizarse trasplante autólogo Tras tres ciclos de SMILE iniciar radioterapia a dosis de 45-50 Gy durante dos a cuatro ciclos</p>
CMED ²³	<p>Aplicar seis ciclos cada dos a tres semanas Ciclofosfamida 1000 mg/m² IV. Día 1 Metotrexato 200 mg/m² IV. Con rescates con ácido fólico Etopósido 150 mg/m² IV. Días 1 y 2 Dexametasona 40 mg IV o VO. Días 1, 2, 3 y 4 El esquema puede incluir radioterapia 50 Gy fraccionada en 25 sesiones</p>

La incidencia de micosis fungoide en Europa y Estados Unidos es de aproximadamente seis casos por millón por año, representa alrededor de 4% de todos los casos de linfoma no Hodgkin.²⁵⁻²⁷ Los datos del registro de supervivencia, epidemiología y resultados finales en cáncer (SEER) sugieren que la incidencia de micosis fungoide ajustada por edad aumentó de 1973 a 1998. Las razones de esto no son claras, pero puede deberse a mejoría en la detección, cambios en la clasificación de la enfermedad o aumento en el agente o agentes etiológicos subyacentes. Desde 1998, el registro SEER informó que la incidencia parece haberse estabilizado.²⁸ La edad máxima de presentación es de 55 a 60 años, con proporción hombre:mujer de 2:1.^{29,30} La enfermedad es más común en la raza afroamericana. Aunque la micosis fungoide es una enfermedad principalmente de pacientes mayores, puede observarse en pacientes menores de 35 años de edad, con hallazgos clínicos y curso similares. La micosis fungoide no es una enfermedad heredada genéticamente; los hermanos e hijos de pacientes con micosis fungoide no tienen riesgo sustancialmente mayor de padecerla. Aunque hay un solo informe de la agrupación de micosis fungoide familiar en Israel, no hay otros casos de micosis fungoide familiar o síndrome de Sézary reportados por este u otros grupos. La evaluación con secuenciación completa del genoma y los estudios para descartar la leucemia-linfoma de células T adultas asociadas con HTLV1 son necesarios para confirmar si existe micosis fungoide familiar o hereditaria.^{14,15}

Fisiopatología

La causa de la micosis fungoide no está clara, las hipótesis actuales incluyen anomalías genéticas y epigenéticas.³¹⁻³³ Aunque la exposición ambiental y ocupacional a solventes o productos químicos se ha implicado en la causa de la enfermedad, un gran estudio de casos y controles no apoyó esta hipótesis.³⁴ Se ha sugerido un origen

infeccioso de la micosis fungoide, especialmente de retrovirus, como el virus linfotrópico T humano tipo 1, pero no se ha confirmado ninguna relación.³⁵⁻³⁷ Se han identificado anomalías clonales en las células tumorales, en su mayor parte deleciones y translocaciones que implican varios cromosomas o segmentos cromosómicos. El aumento de la evidencia de perfiles de expresión génica y síntesis de microRNA sugiere que la micosis fungoide y el síndrome de Sézary (SS) pueden ser afecciones separadas con diferentes patogénesis.

Patología

Las biopsias cutáneas en micosis fungoide muestran células mononucleares atípicas de tamaño pequeño a mediano con núcleos cerebriformes que infiltran la dermis superior y los queratinocitos epidérmicos (epidermotropismo) o forman agregados intraepidérmicos (microabscesos de Pautrier). Los microabscesos de Pautrier son patognomónicos, pero poco frecuentes.³⁸ Se describen tres fases bien definidas de la manifestación clínica de la micosis fungoide (**Cuadro 5**).

La Sociedad de Linfomas Cutáneos estableció una serie de puntajes para establecer el diagnóstico de enfermedad temprana; aunque corresponde a una propuesta por panel de expertos sin validación, su difusión es útil (**Cuadro 6**).

Morfología

Se reconocen distintas variantes histológicas de micosis fungoide,³⁹ algunas tienen importancia pronóstica: la foliculotrópica es una variante de micosis fungoide que a menudo carece de evidencia de epidermotropismo y se caracteriza por linfocitos T CD4+ atípicos que rodean y permean los folículos pilosos (foliculotropismo), con o sin mucinosis folicular concomitante.³¹ Los pacientes con micosis fungoide tipo pla-

Cuadro 5. Fases de manifestación clínica de la micosis fungoide

Fases de la micosis fungoide	Clínica	Histopatología
Clásica/parches	Máculas eritematosas asimétricas e irregulares, concomitantes con atrofia, telangiectasias asintomáticas o ambas	Lifocitos escasos, dispersos en la capa basal de la epidermis. Fibrosis de las papilas dérmicas
Placas	Placas eritematosas u ocreas, bien marcadas. Pruriginosas y descamativas	Similar a la fase clásica + infiltrado linfocítico liquenoide. Linfocitos convolutos. Microabscesos de Pautrier*
Tumores	Placas + parches + tumores.** Tumores de crecimiento vertical con apariencia marrón-rojiza; ulcerados e infectados	Infiltrado linfocítico nodular difuso desde epidermis hasta el tejido celular subcutáneo. Microabscesos de Pautrier ausentes

* Conglomerado de linfocitos atípicos.

** En caso de no coexistir las tres lesiones, considerar otro diagnóstico. Creado de la referencia 38.

Cuadro 6. Criterios diagnósticos

Criterios	Puntaje
Clínicos Mayor: 1. Placas y parches persistentes y progresivos Adicionales: 1. Áreas no fotoexpuestas 2. Tamaño y forma variables 3. Poiquilodermia	Dos puntos: si hay criterio mayor y dos criterios adicionales Un punto: si hay criterio mayor y un criterio adicional
Histopatológicos Mayor: 1. Infiltrado linfocítico superficial Adicionales: 1. Epidermotropismo sin espongiosis 2. Linfocitos atípicos (con núcleos grandes hiper cromáticos e irregulares o cerebriformes)	Dos puntos: si hay criterio mayor y dos criterios adicionales Un punto: si hay criterio mayor y un criterio adicional
Biología molecular 1. Rearreglo clonal del gen receptor de células T	Un punto por evidencia de clonalidad
Inmunopatológico 1. < 50% de células T CD2+, CD3+, CD5+ 2. < 10% de células T CD7+ 3. Discordancia dermoepidérmica en la expresión de CD2, CD3, CD5 o CD7*	Un punto por uno o más criterios

Para diagnosticar micosis fungoide se requieren por lo menos cuatro puntos, sin importar la combinación de criterios clínicos, histopatológicos, biomoleculares e inmunohistoquímicos.

* Pérdida de la expresión de antígeno de células T en la dermis.

Adaptado de la referencia 40.

ca o eritrodérmica pueden padecer tumores cutáneos con histología de células grandes, característica asociada con peor pronóstico. Por definición, estas células grandes son al menos cuatro veces más grandes en tamaño

que un linfocito pequeño. La transformación a la histología de células grandes se diagnostica hasta en 25% del infiltrado linfoide total. Puede observarse una reacción granulomatosa en la histología con uno de los muchos patrones:

patrón sarcoidal, patrón similar al granuloma anular (también conocido como micosis fungoide intersticial) y patrón granulomatoso con células gigantes multinucleadas.⁴¹ En los ganglios linfáticos, los hallazgos histológicos son: linfadenitis dermatopática, que muestra histiocitosis sinusal, abundancia de macrófagos cargados de pigmento y un pequeño número de linfocitos atípicos. La detección de células anormales en el ganglio linfático se facilita con el uso de Southern blot o análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se puede demostrar una posible afectación neoplásica con la reordenación del TCR clonal, incluso en los ganglios linfáticos que sólo muestran cambios dermatopáticos en la evaluación rutinaria.¹⁶

Inmunofenotipo

Determinar el inmunofenotipo puede ser técnicamente difícil. La sensibilidad y especificidad varían dependiendo del tipo de tejido usado (sección congelada *versus* bloque de parafina), anticuerpo usado y valor de corte seleccionado. En la práctica rutinaria, la expresión de CD2, CD3, CD5 y CD7 es factor clave para determinar el inmunofenotipo, mientras que otros marcadores están todavía en investigación. La inmunofenotipificación puede ayudar a distinguir la micosis fungoide y el síndrome de Sézary de infiltrados linfoides reactivos o inflamatorios en la piel que muestran marcadores de linfocitos maduros. Los marcadores de células T maduras incluyen CD2, CD3, CD5 y CD7. La falta de uno o más de estos marcadores indica una célula más inmadura y es muy sugerente de linfoma. La micosis fungoide típicamente expresa CD2, CD3, CD4 y CD5 y carece de expresión de CD7 y CD8; rara vez subtipos de micosis fungoide expresan CD8. La expresión de CD30 está presente en 40 a 50% de los casos de micosis fungoide. Alguna expresión de CD30 es común en todos los pacientes con micosis fungoide.^{42,43}

Etapas

El sistema de clasificación utilizado con mayor frecuencia es el propuesto por la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) y la Organización Europea para el Tratamiento e Investigación en Cáncer (EORTC), es un sistema de etapas clínicas basado en el sistema TNM y su inclusión de afección sanguínea (**Cuadros 7 y 8**).

Si las células de Sézary no pueden usarse para determinar la carga tumoral para B2, entonces uno de los siguientes criterios modificados de ISCL junto con una reordenación clonal positiva del TCR puede usarse en su lugar: 1) células CD4+ o CD3+ expandidas con CD4/CD8 relación de ≥ 10 y 2) células CD4+ expandidas con inmunofenotipo anormal, incluida la pérdida de CD7 o CD26.

Una vez clasificada la extensión del tumor, afectación nodal, visceral y sanguínea, se determina la etapa clínica. Esto con implicación en pronóstico y definitorio para el tipo de tratamiento (**Cuadro 8**).

Asimismo, es necesario evaluar la extensión y la severidad de las lesiones. La herramienta denominada mSWAT contempla el porcentaje de superficie corporal afectada (**Cuadro 9**).

Tratamiento

No hay un tratamiento curativo contra la micosis fungoide y el síndrome de Sézary, por lo que debe maximizarse el control de la enfermedad, no existe consenso único para el tratamiento de estos padecimientos. De forma general, la enfermedad en etapa temprana requiere terapia directa en la piel, en tanto que la enfermedad avanzada amerita manejo combinado de tratamiento sistémico y terapia directa en la piel (**Cuadros 10 y 11**).

Cuadro 7. Clasificación TNMB

Piel	
T ₁	Parches limitados*, pápulas, placas (o los tres) [†] que cubren < 10% de la superficie de la piel. Podría estratificarse con mayor detalle en T _{1a} (sólo parches) vs T _{1b} (placa con o sin parche)
T ₂	Parches, pápulas o placas que cubren ≥ 10% de la superficie de la piel. Puede estratificarse con mayor detalle en T _{2a} (sólo parche) vs T _{2b} (placa con o sin parche)
T ₃	Uno o más tumores [‡] (≥ 1 cm de diámetro)
T ₄	Confluencia del eritema que cubre ≥ 80% de ASC
Ganglios	
N ₀	Sin ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales [§] ; no se requiere biopsia
N ₁	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología Dutch 1 o NCI LN0-2
N _{1a}	Clona negativa
N _{1b}	Clona positiva
N ₂	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología Dutch 2 o NCI LN3
N _{2a}	Clona negativa
N _{2b}	Clona positiva
N ₃	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 3-4 o NCI LN4; clona positiva o negativa
N _x	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales; sin confirmación histológica
Visceral	
M ₀	Sin afectación orgánica visceral
M ₁	Afectación visceral (debe tener confirmación por patología [¶] y se debe especificar el órgano afectado)
Sangre	
B ₀	Ausencia de afectación hemática significativa: ≤ 5% de los linfocitos en sangre periférica son células atípicas (Sézary) [‡]
B _{0a}	Clona negativa
B _{0b}	Clona positiva
B ₁	Carga tumoral sanguínea baja: > 5% de los linfocitos en sangre periférica son células atípicas (Sézary) pero no cumple con los criterios B ₂
B _{1a}	Clona negativa
B _{1b}	Clona positiva
B ₂	Carga tumoral sanguínea alta: ≥ 1000/μL de células Sézary [‡] con clona positiva

NCI LN: nodo linfático del Instituto Nacional del Cáncer; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TCR: receptor de células T; TNMB: tumor, nódulo tumoral, metástasis, sangre.

* En la piel, el parche indica una lesión cutánea de cualquier tamaño sin elevación o induración significativa. Se debe notar la presencia o ausencia de hipopigmentación o hiperpigmentación, incrustaciones, costras o poiquilodermia.

† En la piel, la placa indica cualquier lesión cutánea de cualquier tamaño que sea elevada o indurada. Se debe notar la presencia o ausencia de incrustaciones, costras o poiquilodermia. Las características histológicas como el foliculotropismo o la transformación de células grandes (> 25% de células grandes), CD30+ o CD30- y las características clínicas, como la ulceración, son importantes para documentar.

‡ En la piel, el tumor indica una lesión sólida o nodular de al menos 1 cm de diámetro con evidencia de profundidad, crecimiento vertical o ambos. Debe tenerse en cuenta el número total de lesiones, el volumen total de lesiones, la lesión de mayor tamaño y la región del cuerpo afectada. Además, tomar en cuenta si se ha tenido evidencia histológica de transformación de células grandes. Se recomienda fenotipado para CD30.

§ En los ganglios, los ganglios linfáticos periféricos anormales indican cualquier nodo periférico palpable que en el examen físico es firme, irregular, agrupado, fijo o ≥ 1.5 cm de diámetro. Los grupos de ganglios estudiados en el examen físico incluyen: cervical, supraclavicular, epitroclear, axilar e inguinal. Los ganglios centrales, que generalmente no son susceptibles de evaluación patológica, no se consideran actualmente en la clasificación ganglionar a menos que se utilicen para establecer N3 en términos histopatológicos.

El clon de células T IIA se define por reacción en cadena de la polimerasa o análisis de transferencia Southern del gen del receptor de células T (TCR).

¶ En las vísceras, el bazo y el hígado pueden diagnosticarse según los criterios de imagen.

‡ En la sangre, las células de Sézary se definen como linfocitos con núcleos cerebriformes hiperconvolucionados.

Tomado de las referencias 44 y 45.

Cuadro 8. Revisión de ISCL/EORTC de la estadificación de la micosis fungoide y síndrome de Sézary

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	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
IVA1*	1-4	0-2	0	2
IVA2*	1-4	3	0	0-2
IVB*	1-4	0-3	1	0-2

B: sangre; M: metástasis; N: ganglios (nódulos); T: tumor.
 * Se considera enfermedad en etapa avanzada.
 Tomado de las referencias 44 y 45.

Evaluación de la respuesta

A diferencia de otros linfomas no Hodgkin, en la micosis fungoide y el síndrome de Sézary los órganos afectados deben evaluarse uno a uno buscando definir el grado de respuesta logrado, posteriormente debe incluirse en tablas de respuesta global (**Cuadros 12 a 16**).

Linfoma T periférico y linfoblástico

Los linfomas periféricos de células T (LPCT) son un grupo heterogéneo de neoplasias generalmente agresivas que constituyen menos de 15% de todos los linfomas no Hodgkin en adultos. Se postula que la leucemia linfocítica T precursora o linfoma linfocítico T precursor, también lla-

Cuadro 9. Herramienta de evaluación ponderada modificada de la severidad

Región corporal	Porcentaje de superficie corporal afectada	Evaluación de la afectación de la piel del paciente		
		Parche*	Placa [†]	Tumor [‡]
Cabeza	7			
Cuello	2			
Tronco anterior	13			
Brazos	8			
Antebrazos	6			
Manos	5			
Tronco posterior	13			
Nalgas	5			
Muslos	19			
Piernas	14			
Pies	7			
Ingle	1			
Subtotal del factor ponderado de la superficie corporal afectada		X1	X2	X4
Subtotal de la lesión en la superficie corporal afectada por factor de ponderación				

NOTA: la calificación mSWAT es igual a la suma de cada columna.
 mSWAT: herramienta de evaluación ponderada modificada de la severidad.
 * Lesión de cualquier tamaño sin induración o elevación importante sobre la piel circundante no afectada; podría haber poiquilodermia.
[†] Lesión de cualquier tamaño que muestra elevación o induración; podría haber costras, ulceración o poiquilodermia.
[‡] Cualquier lesión sólida o nodular ≥ 1 cm de diámetro con evidencia de infiltración profunda en la piel, crecimiento vertical o ambos.
 Tomado de la referencia 46.

Cuadro 10. Esquemas de tratamiento contra micosis fungoide

Terapia	Micosis fungoide			Síndrome de Sézary	Comentarios
	Etapa temprana	Etapa avanzada			
Manejo expectante	++				Sólo para pacientes en estadio IA. En pacientes con una sola lesión se prefiere radioterapia curativa
Corticosteroides tópicos	++++	++	+++		
PUVA	+++	+	+++		En etapa clásica, dos a tres veces por semana, durante 16 semanas. Puede combinarse con retinoides/rexinoides (riesgo de cáncer de piel)
UVB (tlo1)	++++	+	++		En etapa clásica, dos a tres veces por semana
Quimioterapia tópica	++				En enfermedad localizada
Imiquimod	+				En lesiones pequeñas y limitadas
Terapia fotodinámica	+				En lesiones pequeñas y limitadas
Retinoides	+	+	+		Segunda línea
Bexaroteno	++	+++	++++		Segunda línea. Puede ser concomitante con PUVA o interferón α
Interferón α	++	+++	++++		Se recomienda vigilancia de citopenias y enfermedad tiroidea
IDAH: vorinostat, romidepsin	++	+++	++++		Tercera línea
Metotrexato oral	+	+++	+++		Dosis semanal. Vigilar citopenias y enfermedad hepática. Puede ser utilizada con esteroides, FEC, PUVA e interferón
Radioterapia local	++	++			En placas grandes y localizadas, así como nódulos tumorales
BETP	+	++	+		En enfermedad diseminada, puede tener toxicidad dérmica
Terapia sistémica		++	++		Tercera línea
FEC			++++		Acceso venoso problemático
Pralatrexate		+++	+		Tercera línea. Vigilar mucositis. Se requiere suplementar con B ₁₂
Trasplante alogénico		+	++		Casos muy selectos
Denileukin difitox		++	++		Tercera línea. Puede causar fuga capilar severa
Alemtuzumab		+	++		Segunda o tercera línea. Más efectivo en síndrome de Sézary. Puede ocasionar reactivación de CMV
Lenalidomida		+			No aprobado
Inhibidores de proteosoma		+			Bajo investigación. Vigilar citopenias y neuropatía concomitante

PUVA: psoraleno-terapia con ultravioleta A; UVB: terapia ultravioleta B; IDAH: inhibidores de deacetilasa de histonas; FEC: fotoféresis extracorpórea; BETP: baño de electrones total a piel. Los símbolos + traducen poco uso y ++++ mayor uso. Adaptado de las referencias 44 y 45.

Cuadro 11. Opciones de tratamiento de acuerdo con la etapa clínica

Etapa IA		
Régimen con tratamiento directo a piel en zonas locales		
Corticoesteroides tópicos	Quimioterapia tópica	Radioterapia localizada
Retinoides tópicos	Fototerapia	Imiquimod tópico
Etapa IB-IIA		
Régimen con tratamiento directo a piel de extensión generalizada		
Esteroides tópicos	Quimioterapia tópica	Fototerapia
Terapia generalizada a piel con baño de electrones con 12 a 36 Gy		
Etapa IIB		
Lesión tumoral localizada		
Terapia directa a piel con o sin radioterapia local 8 a 36 Gy		
Tratamiento sistémico		
Retinoides	Interferón	Inhibidores HDAC
Fotoféresis extracorpórea	Metotrexato < 100 mg/sem	
Lesiones generalizadas del tumor		
Terapia sistémica mencionada o baño de electrones		
Primera línea		
Brentuximab vedotin	Doxorrubicina liposomal	Gemcitabina
Pralatrexate		
Segunda línea		
Clorambucil	Etopósido	Ciclofosfamida
Temozolamida	Metotrexato > 100 mg/sem	
Otros tratamientos sistémicos		
Bortezomib	Pembrolizumab	Praletrexato dosis estándar
Romidepsin	Lenalidomida	Alemtuzumab

Adaptado de las referencias 47 y 48.

mada leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras (LLA de células T precursoras), se origina a partir de linfoblastos T precursoros en diferentes etapas de diferenciación. Al igual que con otras formas de leucemia aguda, en sistemas experimentales sólo una pequeña fracción de células tumorales parece ser capaz de establecer la enfermedad en ratones inmunodeficientes, lo que sugiere que el tumor es mantenido por un pequeño número de células iniciadoras de leucemia (llamadas células madre leucémicas). Sigue habiendo incertidumbre en cuanto a la identidad exacta de estas células.⁴⁹

Los linfomas periféricos de células T son un grupo heterogéneo de neoplasmas generalmente agresivos que constituyen menos de 15% de todos los linfomas no Hodgkin en adultos.

Fisiopatología

El reordenamiento de los genes del receptor del antígeno es variable en las neoplasias linfoblásticas y puede no ser específico del linaje. Las neoplasias de precursoros de células T pueden tener uno o ambos reordenamientos de genes de cadena beta o gamma de receptores de células T

Cuadro 12. Respuesta en la piel

Respuesta	Definición
Respuesta completa	100% de aclaramiento de las lesiones cutáneas*
Respuesta parcial	50 a 99% de aclaramiento de la enfermedad cutánea desde la basal sin tumores nuevos (T ₃) en pacientes con enfermedad T ₁ , T ₂ o T ₄ sólo en piel
Enfermedad estable	Incremento < 25% a < 50% de aclaramiento de la enfermedad cutánea desde la basal sin tumores nuevos (T ₃) en pacientes con enfermedad T ₁ , T ₂ o T ₄ sólo en piel
Progresión de la enfermedad [†]	Incremento ≥ 25% de la enfermedad cutánea desde la basal o tumores nuevos (T ₃) en pacientes con enfermedad T ₁ , T ₂ o T ₄ sólo en piel o pérdida de la respuesta: en sujetos con respuesta completa o parcial, aumento de la calificación cutánea mayor a la suma del nadir más 50% de la calificación basal
Recaída	Cualquier recurrencia de la enfermedad en sujetos con respuesta completa

Nota: Con base en la calificación de la herramienta de evaluación modificada de la severidad ponderada.

* No es necesaria una biopsia de piel con apariencia normal para asignar una respuesta completa. Sin embargo, se debe tomar una biopsia de piel de un área representativa de la misma si existe alguna duda de enfermedad residual (eritema persistente o cambio de la pigmentación) en donde, de otra forma, existiría una respuesta completa. Si las características histológicas son sospechosas o sugieren micosis fungoide-síndrome de Sézary (ver criterios histológicos de las micosis fungoides tempranas⁷), la respuesta sólo debe considerarse parcial.

[†] Cualquier criterio que ocurra primero.

Tomado de la referencia 46.

Cuadro 13. Respuesta en ganglios linfáticos*

Respuesta	Definición
Respuesta completa	Todos los ganglios linfáticos son ahora ≤ 1.5 cm en el diámetro transversal mayor (eje largo) por un método que se utilice para evaluar los ganglios linfáticos en la basal o con biopsia negativa para linfoma; además, los ganglios linfáticos que eran clasificación N3 y ≤ 5 cm en su eje más largo y > 1 cm en su eje corto en la basal deben ser ahora ≤ 1 cm en su eje corto o tener biopsia negativa para linfoma
Respuesta parcial	Reducción acumulada ≥ 50% de la SPD de cada ganglio linfático anormal en la basal y sin ganglios linfáticos nuevos > 1.5 cm en el diámetro del eje largo o > 1.0 cm en el diámetro del eje corto si el eje largo tiene 1-1.5 cm de diámetro
Enfermedad estable	No se alcanzan los criterios para respuesta completa, parcial y progresión de la enfermedad
Progresión de la enfermedad [†]	Incremento ≥ 50% de la SPD desde la basal o ganglios linfáticos o cualquier ganglio nuevo > 1.5 cm en el eje largo o > 1 cm en el eje corto si se ha comprobado histológicamente que un eje largo de 1-1.5 cm es N3 o pérdida de la respuesta: incremento > 50% desde el nadir en la SPD de los ganglios linfáticos en sujetos con respuesta parcial
Recaída	Cualquier ganglio linfático > 1.5 cm en el eje largo en sujetos con respuesta completa con comprobación histológica de N3

SPD: suma de la dimensión lineal máxima (eje mayor) por la dimensión perpendicular más larga (eje menor).

* Ganglios linfáticos periféricos y centrales.

[†] Cualquier criterio que ocurra primero.

Tomado de la referencia 46.

(RCT) y reordenamientos génicos de cadena pesada de inmunoglobulina. Las translocaciones cromosómicas que implican el locus del RCT alfa y delta en el cromosoma 14q11, beta y gamma en el locus del 7q34 están presentes en alrededor

de un tercio de los casos; los genes asociados son variables e incluyen los factores de transcripción c-MYC (8q24), TAL1/SCL (1p32), LMO1 (11p15), LMO2 (11p13) y HOX11 (10q24) y la tirosina cinasa LCK citoplásmica (1p34). En 25%

Cuadro 14. Respuesta visceral

Respuesta	Definición
Respuesta completa	No debe haber aumento del tamaño del hígado o bazo o de cualquier órgano que se considere afectado en la basal durante el examen físico y se debe considerar normal por imágenes; no debe haber ganglios en las imágenes del hígado o bazo; se deberá determinar por biopsia que cualquier masa posterior al tratamiento sea negativa para linfoma
Respuesta parcial	Regresión $\geq 50\%$ en cualquier ganglio esplénico o hepático, o en la enfermedad medible (SPD) en cualquier órgano anormal en la evaluación basal; sin aumento del tamaño del hígado o del bazo y sin sitios nuevos de afectación
Enfermedad estable	No cumple con los criterios para respuesta completa, parcial o progresión de la enfermedad
Progresión de la enfermedad*	Incremento $> 50\%$ del tamaño (SPD) de cualquiera de los órganos afectados en la evaluación basal o nueva afectación orgánica o pérdida de la respuesta: incremento $> 50\%$ desde el nadir en el tamaño (SPD) de cualquier órgano afectado anteriormente en sujetos con respuesta parcial
Recaída	Nueva afectación orgánica en sujetos con respuesta parcial

SPD: suma de la dimensión lineal máxima (eje mayor) x la mayor dimensión perpendicular (eje menor).

* Cualquier criterio que ocurra primero.

Tomado de la referencia 46.

Cuadro 15. Respuesta en sangre*

Respuesta	Definición
Respuesta completa [†]	B_0
Respuesta parcial [†]	Disminución $> 50\%$ en las mediciones cuantitativas de la carga tumoral sanguínea desde la evaluación basal en sujetos con carga tumoral alta en la basal (B_2)
Enfermedad estable	No cumple con los criterios para respuesta completa, respuesta parcial o progresión de la enfermedad
Progresión de la enfermedad [§]	B_0 o B_2 o incremento $> 50\%$ desde la evaluación basal y al menos 5000 células neoplásicas/ μL ³⁶ o pérdida de la respuesta: en sujetos con respuesta completa quienes eran B_2 originalmente en la basal, incremento $> 50\%$ desde el nadir y al menos 5000 células neoplásicas/ μL
Recaída	Aumento de linfocitos neoplásicos en sangre a $\geq B_1$ en sujetos con respuesta completa

* Determinado por los números absolutos de células neoplásicas/ μL .

[†] Si se realizó una biopsia de médula ósea en la evaluación basal y se determinó que de forma inequívoca era indicativa de afectación linfomatoso, entonces para confirmar una respuesta completa global, en la que las evaluaciones sanguíneas ahora cumplen con los criterios para B_0 , una biopsia de médula ósea de repetición no debe mostrar enfermedad residual o la respuesta sólo deberá considerarse respuesta parcial.

[‡] No existe respuesta parcial en sujetos con enfermedad B_1 en la evaluación basal debido a que la diferencia en el rango de células neoplásicas que definen B_1 no se considera significativa y no debe afectar la determinación de la respuesta global objetiva.

[§] Lo que ocurra primero.

Tomado de la referencia 46.

el locus TAL1 en 1p32 tiene deleciones en la región reguladora 5; junto con translocaciones, los reordenamientos de TAL1 son la aberración cromosómica más común que implica un protooncogén en T-ALL. También se observan deleciones de 9p, que implican la deleción del gen supresor tumoral p16 (ink4a, inhibidor de

CDK4) en una fracción elevada de neoplasias T linfoblásticas.⁵⁰⁻⁵²

Morfología

En los frotis de sangre periférica, los linfoblastos varían de células pequeñas con citoplasma esca-

Cuadro 16. Calificación de la respuesta global

Calificación global*	Definición	Piel	Ganglios	Sangre	Vísceras
Respuesta completa	Desaparición completa de toda la evidencia clínica de la enfermedad	Respuesta completa	Todas las categorías tienen respuesta completa/sin afectación		
Respuesta parcial	Regresión de la enfermedad medible	Respuesta completa	Ninguna de las categorías tiene respuesta completa/sin afectación y ninguna categoría tiene progresión de la enfermedad		
		Respuesta parcial	Ninguna categoría muestra progresión de la enfermedad y si alguna categoría tenía afectación en la evaluación basal, al menos una muestra respuesta completa o respuesta parcial		
Enfermedad estable	Falla en lograr una respuesta completa, respuesta parcial o progresión de la enfermedad representativa de toda la enfermedad	Respuesta parcial	Ninguna categoría muestra progresión de la enfermedad y ninguna categoría con afectación basal tiene respuesta completa o respuesta parcial		
		Enfermedad estable	Respuesta completa/sin afectación, respuesta parcial, enfermedad estable en cualquier categoría y ninguna categoría tiene progresión de la enfermedad		
Progresión de la enfermedad	Progresión de la enfermedad		Progresión de la enfermedad en cualquier categoría		
Recaída	Recurrencia de la enfermedad con una respuesta completa previa		Recaída en cualquier categoría		

* Se recomienda no sólo calcular la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta o con un resultado desfavorable, sino también generar una tabla de vida que represente la duración del intervalo durante el que cada paciente esté en observación. Tomado de la referencia 46.

so, cromatina nuclear condensada y nucléolos indistintos a células más grandes con cantidades moderadas de citoplasma, cromatina dispersa y nucléolos múltiples. Pueden estar presentes algunos gránulos citoplasmáticos azurofílicos. En las secciones de tejido, las células tumorales son de tamaño pequeño a mediano, con citoplasma escaso, núcleos redondos, ovales o enrevesados, cromatina fina y nucléolos indistintos o pequeños. Los casos ocasionales tienen células más grandes. La célula T de precursor LBL/ALL es morfológicamente indistinguible de ALL/LBL de células B precursoras.⁵³

Inmunofenotipo

Al igual que en la célula B precursora, la evaluación a menudo incluye la histoquímica y la citometría de flujo. En la histoquímica, las tinciones muestran a menudo positividad “gruesa” en la tinción con ácido periódico de Schiff (PAS), positividad variable para la esterasa no específica y Sudán negro B y negatividad para la mieloperoxidasa.

En la citometría de flujo, los linfoblastos son típicamente positivos para CD7 y CD3 de su-

perficie o citoplásmica y expresan de forma variable CD2, CD5, CD1a, CD4, CD8 o todos. Un subconjunto de tumores es positivo para CALLA (CD10). Sólo el CD3 de superficie es totalmente específico del linaje y debe utilizarse un panel de marcadores para confirmar el diagnóstico. La etapa de diferenciación puede entonces ser determinada por la evaluación de una constelación de antígenos (de la más temprana a la última): CD3 temprana o pro-T, CD5, CD7, CD38 y CD3 citoplasmático (30%); timocito común - CD1a, sCD3, CD4/CD8 doble positivo (50%); timocito tardío - CD4 o CD8 positivo único (20%). **Cuadro 1**

Existe cierta correlación entre la presentación y la etapa de diferenciación (los casos con médula ósea y presentación de sangre en general se detienen en una etapa de diferenciación anterior que los casos con manifestación tímica); sin embargo, hay una superposición significativa.⁵⁴

Pronóstico

Respecto al pronóstico de los linfomas T, la utilidad del IPI se ha cuestionado en diversos estudios, aun cuando en la elaboración del IPI se incluyó un gran número de pacientes con linfomas de estirpe T. Durante los primeros esfuerzos, el grupo italiano de linfomas diseñó el índice pronóstico para linfomas de células T (PIT) que incluyó edad, estado funcional, concentraciones de DHL e infiltración a la médula ósea; sin embargo, posteriormente el mismo grupo modificó la escala pronóstica al sustituir la infiltración a la médula ósea por el índice de proliferación medido por KI67 (mPIT), ambos sistemas con las limitaciones de validez. El esfuerzo más importante lo realizó en fechas recientes el proyecto internacional de linfomas de células T periféricos (IPTCL); sin embargo, el grupo coreano considera factores de pronóstico a los síntomas B, estadio clínico, concentraciones de DHL y linfadenopatía regional (**Cuadro 17**).

Tratamiento

Tratamiento de primera línea:

1. Protocolo de investigación.

ALK +:

2. CHOP-21 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona).
3. CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona).

Otras histologías (ALCL, ALK-; c PTCL, NOS, AITL, EATL, MEITLd). Los regímenes que se pueden prescribir incluyen:

1. CHOEP.
2. CHOP-14.
3. CHOP-21.
4. EPOCH ajustado a la dosis (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina).

Regímenes alternativos (en orden alfabético):

1. CHOP seguido por IVE (ifosfamida, etopósido, epirubicina) alternando con metotrexato de dosis intermedia (régimen de Newcastle. Estudiado sólo en pacientes con EATL).
2. HiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona) alternando con dosis altas de metotrexato y citarabina.

Consolidación de primera línea:

- a) Considerar la consolidación con terapia de alta dosis y rescate de células madre.
- b) Los pacientes con bajo IPI ALCL, ALK + enfermedad en remisión no necesitan trasplante.

Terapia de segunda línea (con intención de proceder al trasplante) y terapia posterior:

1. Protocolo de investigación.

Agentes individuales preferidos-regímenes combinados

Agentes individuales (en orden alfabético):

1. Belinostat.

Cuadro 17. Comparación de diferentes escalas pronósticas en linfoma T N/K

	IPI	PIT	IPCLP	Mpit
Edad en años < 60 vs > 60	X	X	X	X
ECOG ≤ 1 vs > 1	X	X	X	X
DHL Normal vs alta	X	X		X
Ann Arbor I-II vs III-IV	X			
Daño a sitios extranodales < 2 vs > 2	X			
Infiltración a la médula ósea + vs -		X		
Plaquetas < 150,000/μL vs mayor			X	
Ki67 % < 75 vs > 75				X

Tomado de la referencia 55.

2. Brentuximab vedotin para CD30+.⁵⁶
3. Pralatrexato.
4. Romidepsina.

Regímenes combinados (en orden alfabético):

1. DHAP (dexametasona, cisplatino, citarabina).
2. ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino).
3. PIB (gemcitabina, dexametasona, cisplatino).
4. GemOx (gemcitabina, oxaliplatino).
5. ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido).

Regímenes alternativos

Agentes individuales (en orden alfabético):

1. Bendamustina,⁵⁷ gemcitabina, lenalidomida.

Terapia de segunda línea (sin intención de trasplantar) y terapia subsecuente:

Protocolo de investigación

Agentes individuales preferidos (en orden alfabético):

1. Belinostat.⁵⁸
2. Brentuximab vedotin para CD30 + pralatrexato.⁵⁹
3. Romidepsina.

Agentes individuales alternativos (en orden alfabético):

1. Alemtuzumab.⁶⁰
2. Bendamustina.
3. Bortezomib (categoría 2B).
4. Gemcitabina.

O lenalidomida

O radioterapia

Régimen combinado:

O GVD (gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal).

REFERENCIAS

1. Kanavaros P, Lescs MC, Brière J, et al. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993;81(10):2688-2695.

2. Quintanilla-Martinez L, Franklin JL, Guerrero I, et al. Histological and immunophenotypic profile of nasal NK/T cell lymphomas from Peru: high prevalence of p53 overexpression. *Hum Pathol* 1999;30(7):849-855.
3. Li T, Hongyo T, Syaifudin M, et al. Mutations of the p53 gene in nasal NK/T-cell lymphoma. *Lab Invest* 2000;80(4):493-499.
4. Chan JKC, Ng NA, Lau WH, Lo STH. Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987;11(9):742. doi:10.1097/0000478-198709000-00024.
5. Jaffe ES. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies. *Blood* 1996;87(4):1207-1210.
6. Chan JK, Ng CS, Lau WH, Lo ST. Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987;11(6):418-429.
7. Ferry JA, Sklar J, Zukerberg LR, Harris NL. Nasal lymphoma. A clinicopathologic study with immunophenotypic and genotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 1991;15(3):268-279.
8. Ho FC, Choy D, Loke SL, et al. Polymorphic reticulosis and conventional lymphomas of the nose and upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 70 cases, and immunophenotypic studies of 16 cases. *Hum Pathol* 1990;21(10):1041-1050.
9. Yan Z, Huang HQ, Wang XX, et al. A TNM staging system for nasal NK/T-cell lymphoma. *PLoS ONE* 2015;10(6):1-15.
10. Li YJ, Li ZM, Xia Y, et al. Serum C-reactive protein (CRP) as a simple and independent prognostic factor in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *PLOS ONE* 2013;8(5):e64158.
11. Huang JJ, Zhu YJ, Xia Y, Zhao W, Lin TY, Jiang WQ, Huang HQ, Li ZM. A novel prognostic model for extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Med Oncol* 2012 Sep;29(3):2183-90. doi: 10.1007/s12032-011-0030-x.
12. Cai Q, Luo X, Liang Y, et al. Fasting blood glucose is a novel prognostic indicator for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Br J Cancer* 2013;108:380-386.
13. Cai Q, Luo X, Liang Y, et al. A new prognostic model for extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2013;122:1769.
14. Seyoung S, Jung Y, Dok H, et al. A prognostic index for extranodal natural killer/T cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment (PINK-B): Prognostic index of natural killer cell lymphoma (PINK) combined with serum beta-2 microglobulin. *Blood* 2016;128:1821.
15. Jin-Hua L, Chong-Yang D, Li W, et al. The prognostic value of whole-body suvmax of nodal and extranodal lesions detected by 18F-FDG PET-CT in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma. *Blood* 2015;126:3918.
16. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (Aspa-MetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011;117(6):1834-9.
17. Motoko Y, Kensei T, Masahiko O, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG021. *J Clin Oncol* 2009;27:5594-5600.
18. Seok J, Kihyun K, Byung S, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by vipd chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma Study. *J Clin Oncol* 2009;35:6027-6032.
19. Jiang M, Zhang H, Jiang Y, et al. Etoposido 100 mg/m²sc IV. Días 2, 3 y 4. Phase 2 trial of "sandwich" L-asparaginase, vincristine, and prednisone chemotherapy with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer* 2012;118(13):3294-301.
20. Yan G, Hui-qiang H, Cai Q, et al. Efficacy and safety of pegaspargase with gemcitabine and oxaliplatin in patients with treatment-naïve, refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a single-centre experience. *Blood* 2013;122:642.
21. Bi XW, Xia Y, Zhang WW, et al. Radiotherapy and PGEMOX/GELOX regimen improved prognosis in elderly patients with early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2015;94(9):1525-33.
22. Motoko Y, Yok-L, Won S, et al. Phase II Study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. *J Clin Oncol* 2011;4410-4416.
23. Avilés A, Neri N, Fernández R, et al. Nasal NK/T-cell lymphoma with disseminated disease treated with aggressive combined therapy. *Med Oncol* 2003;20:13-17.
24. Crowley JJ, Nikko A, Varghese A, Hoppe RT, Kim YH. Mycosis fungoides in young patients: clinical characteristics and outcome. *J Am Dermatol* 1998;38(5 Pt 1):696-701.
25. Quaglino P, Zaccagna A, Verrone A, Dardano F, Bernengo MG. Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology (Basel)* 1999;199(1):8-14.
26. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724-3734. doi:10.1182/blood-2010-05-282632.
27. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143(7):854-859. doi:10.1001/archderm.143.7.854.
28. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013;149(11):1295-1299. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5526.
29. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113(21):5064-5073. doi:10.1182/blood-2008-10-184168.

30. Fujita A, Hamada T, Iwatsuki K. Retrospective analysis of 133 patients with cutaneous lymphomas from a single Japanese medical center between 1995 and 2008. *J Dermatol* 2011;38(6):524-530. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.01049.x.
31. Van Doorn R, Zoutman WH, Dijkman R, et al. Epigenetic profiling of cutaneous T-cell lymphoma: promoter hypermethylation of multiple tumor suppressor genes including BCL7a, PTPRG, and p73. *J Clin Oncol* 2005;23(17):3886-3896. doi:10.1200/JCO.2005.11.353.
32. Shin J, Monti S, Aires DJ, et al. Lesional gene expression profiling in cutaneous T-cell lymphoma reveals natural clusters associated with disease outcome. *Blood* 2007;110(8):3015-3027. doi:10.1182/blood-2006-12-061507.
33. Wong HK. Novel biomarkers, dysregulated epigenetics, and therapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Discov Med* 2013;16(87):71-78.
34. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(20):1560-1567.
35. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):423-431. doi:10.1016/j.jaad.2009.11.692.
36. Li G, Vowels BR, Benoit BM, Rook AH, Lessin SR. Failure to detect human T-lymphotropic virus type-I proviral DNA in cell lines and tissues from patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107(3):308-313.
37. Wood GS, Salvekar A, Schaffer J, et al. Evidence against a role for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in the pathogenesis of American cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107(3):301-307.
38. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Clinicopathologic variants of mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(3):192-208. doi:10.1016/j.ad.2016.08.009.
39. Foss FM, Girardi M. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(2):297-315. doi:10.1016/j.hoc.2016.11.008.
40. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(6):1053-1063.
41. Belousova IE, Samtsov AV, Kazakov DV. A rare case of solitary hemorrhagic mycosis fungoides with angiocentric features. *Am J Dermatopathol* 2017;39(4):313-315. doi:10.1097/DAD.0000000000000759.
42. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2009;33(12):1860-1868. doi:10.1097/PAS.0b013e3181bf677d.
43. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012;119(7):1643-1649. doi:10.1182/blood-2011-08-376319.
44. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009 Nov 12;114(20):4337-53. doi:10.1182/blood-2009-07-202895. Epub 2009 Aug 20.
45. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2016 Jun 23;127(25):3142-53.
46. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2598-607.
47. Trautinger, et al. *Eur J Cancer* 2017;77:57e74.
48. Al Hothali GI. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A stage-based approach. *Int J Health Sci (Qassim)* 2013;7(2):220-39.
49. Bernt KM, Armstrong SA. Leukemia stem cells and human acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46(1):33-38. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.09.010.
50. Begley CG, Green AR. The SCL gene: from case report to critical hematopoietic regulator. *Blood* 1999;93(9):2760-2770.
51. Szczepański T, Pongers-Willemse MJ, Langerak AW, et al. Ig heavy chain gene rearrangements in T-cell acute lymphoblastic leukemia exhibit predominant DH6-19 and DH7-27 gene usage, can result in complete V-D-J rearrangements, and are rare in T-cell receptor alpha beta lineage. *Blood* 1999;93(12):4079-4085.
52. Khalidi HS, Chang KL, Medeiros LJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Survey of immunophenotype, French-American-British classification, frequency of myeloid antigen expression, and karyotypic abnormalities in 210 pediatric and adult cases. *Am J Clin Pathol* 1999;111(4):467-476.
53. Bernard A, Bousmell L, Reinherz EL, et al. Cell surface characterization of malignant T cells from lymphoblastic lymphoma using monoclonal antibodies: evidence for phenotypic differences between malignant T cells from patients with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1981;57(6):1105-1110.
54. Gouttefangeas C, Bensussan A, Bousmell L. Study of the CD3-associated T-cell receptors reveals further differences between T-cell acute lymphoblastic lymphoma and leukemia. *Blood* 1990;75(4):931-934.
55. Gutiérrez-García G, et al. *Ann Oncol* 2011;22:397-404.
56. Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35). *Clinical Cancer Research* 2011;17(20):6428-6436. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0488.
57. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: The BENTLY

- Trial. *J Clin Oncol* 2016;31(1):104-110. doi:10.1200/JCO.2012.43.7285.
58. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol* 2016;33(23):2492-2499. doi:10.1200/JCO.2014.59.2782.
59. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. <http://dxdoiorg/101056/NEJMoa1002965>. 2010;363(19):1812-1821. doi:10.1056/NEJMoa1002965.
60. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004;103(8):2920-2924. doi:10.1182/blood-2003-10-3389.