

# LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS

[LINFOMAS CUTÁNEOS 2006.pdf](#)

[Otros artículos relacionados](#)

## 1. INCIDENCIA

- a. Tasa de Incidencia: 1 caso/100.000 hab/año.
- b. 2º linfoma más frecuente extranodal (después del gástrico)
- c. Incluye varios Sds linfoproliferativos:
  - i. 75% son Linfomas T cutáneos
  - ii. 25% son Linfomas B cutáneos.
  - iii. Resto son inclasificables o raros.

## 2. DIAGNOSTICO

- a. Historia detallada
- b. Exploración física minuciosa
- c. **Biopsia excisional**, con
  - i. Análisis histológico e inmuno-histo-químico.
  - ii. Probar la clonalidad celular ;**OJO**; **Algunos procesos inflamatorios cutáneos también muestran clonalidad**

Diagnosis	Clinical features	Immune phenotype
Mycosis fungoides variants and subtypes Folliculotropic MF Pagetoid reticulosis Granulomatous slack skin	Patches and plaques, later tumors Follicular mucinosis, alopecia Solitary, often hyperkeratotic, patch or plaque Circumscribed areas of initially, diffusely infiltrated, later on slack skin, typically in groins and axillae.	CD3+, CD4+, CD45R0+, CD8- rarely, CD4-, CD8+
Sézary syndrome	Erythroderma; hyperkeratosis of palms and soles, lymphadenopathy, alopecia.	CD3+, CD4+, CD45R0+, CD8-
Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma Lymphomatoid papulosis	Solitary to localized nodules and tumors with or without ulceration, sometimes spontaneous regressions. Papular and papulonecrotic skin lesions that may ulcerate during regression, and may heal with a superficial scar.	CD3+ or CD3-, CD4+, CD30+, frequent expression of cytotoxic proteins, CD8+ cases possible.
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	Solitary or multiple subcutaneous nodules to indurated plaque-like lesions	CD3+, CD4-, CD8+, cytotoxic proteins, typically TCRβ+ (betaF1+), CD56-
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	Mid-facial destructive tumor; multiple plaques and tumors on trunk and extremities	CD2+, CD56+, cytoplasmic CD3, cytotoxic proteins, no surface CD3; EBV !
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma (provisional) Cutaneous γ/δ T-cell lymphoma (provisional)	Mostly disseminated eruptive patches, plaques and nodules with erosions, ulceration and necrosis Disseminated plaques and ulcero-necrotic nodules. Involvement of mucosal membranes	TCRβ+, CD3+, CD8+, cytotoxic protein+, CD45RA+, CD45R0-, CD4-, CD5-, CD7+/-, EBV- TCRβ-, CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+, TCRδ+
Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma (provisional)	Solitary or few plaques or tumors	CD3+, CD4+, CD8-, CD30-
Precursor hematologic neoplasm  CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm (formerly blastic NK-cell lymphoma)	Typically multiple nodules and tumors, often bruise like aspect	CD4+, CD56+, CD8-, CD7+/-, CD45RA+, CD123+ BDCA1+
Cutaneous B-cell lymphomas		
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma	Multiple red papules plaques or nodules	CD20+, CD79a+, BCL2+, BCL6- (marginal zone B-cells)
Primary cutaneous follicle center lymphoma	Solitary or grouped plaques and tumors	CD20+, CD79a+, BCL6+, BCL2-, CD10+/-, MUM-1-, FoxP1-
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	Red to bluish-red tumors (legs, in elderly patients)	CD20+, CD79a+, BCL2+, BCL6+, MUM-1+, FoxP1+
Primary cutaneous intravascular large B-cell lymphoma	Net-like reddish patches and plaques	CD20+, CD79a+

### 3. CLASIFICACIÓN OMS-EORTC 2005

SUPERVIVENCIA 5 A

#### LINFOMAS CUTÁNEOS A CÉLULAS T (CTCL)

• Micosis Fungoide (MF)	88%
• Variantes o subtipos de Micosis Fungoide	
• MF foliculotrópica	80%
• Reticulosis pagetoide	100%
• Cutis laxa granulomatosa	100%
• Síndrome de Sèzary (SS)	24%
• Desórdenes linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios	
• Linfoma Anaplásico a células grandes primariamente cutáneo (PCALCL)	95%
• Papulosis linfomatoide (LyP)	100%
• Linfoma a células T subcutáneo simil paniculitis	82%
• Linfoma a células T extranodal NK/T, tipo nasal	
• Linfomas T periféricos cutáneos primarios no especificados (PTL-NOS)	16%
• Linfoma T epidermotropo agresivo CD8+ (provisional)	18%
• Linfoma T gamma/delta (provisional)	
• Linfoma T pleomórfico de células pequeñas/medianas (provisional)	75%
• Linfoma/leucemia a células T del adulto (ATLL)	

#### LINFOMAS CUTÁNEOS A CÉLULAS B (CBCL)

• PCBCL de la zona marginal	99%
• PCBCL centrofolicular	95%
• PCBCL difuso a células grandes, de la pierna	55%
• PCBCL difuso a células grandes, otro 50%	
• PCBCL a células grandes intravascular	65%

#### NEOPLASIA PRECURSOR HEMATOLÓGICO

- Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (Linfoma NK blástico).

#### *SUPERVIVENCIA EN LINFOMAS T CUTANEOS POR ESTADIOS*

ESTADIO	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB
A 5 años	96-100	73-86	49-73	40-65	40-57	15-40	0-15
A 10 años	84-100	58-67	45-49	20-39	20-40	5-20	0-5

### 4. ESTADIFICACIÓN [según la nueva clasificación de la ISCL y EORTC TNM, útil sobre todo para Micosis fungoide y Sd Sezary](#)

- Historia clínica, Exploración física.
- Hemograma y bioquímica completa.
- Ecografía o TAC para descartar afectación 2ª de la piel.

ESTADIO	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

TABLA 3: Estadificación ISCL/EORTC para MF/SS

<b>T: Piel</b>
T1: parches limitados, pápulas y/o placas que cubran <10% de la superficie de la piel. T1a parches únicamente T1b placas +/- parches.
T2: parches, placas o pápulas que afectan >10% de la superficie de la piel. T2a: parches únicamente T2b: placas +/- parches.
T3: 1 o más tumores (> a 1 cm de diámetro)
T4: eritema confluyente que afecte una superficie igual o mayor a 80% de la superficie corporal total
<b>N: Ganglios</b>
N0: ausencia de ganglios clínicamente anormales. No requieren biopsia.
N1: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 1 o NCI LN0-2 N1a: rearreglo clonal de TCR negativo N1b: rearreglo clonal de TCR positivo
N2: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 2 o NCI LN3 N2a: rearreglo clonal de TCR negativo N2b: rearreglo clonal de TCR positivo
N3: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 3-4 o NCI LN4. Rearreglo clonal positivo o negativo.
Nx: ganglios linfáticos clínicamente anormales; sin confirmación histológica
<b>M: Vísceras</b>
M0: ausencia de compromiso visceral. M1: compromiso visceral presente
<b>B: Sangre</b>
B0: ausencia de compromiso significativo en sangre periférica: <5% de células de Sézary, y no cumplen criterios para ser B2 B0a: rearreglo clonal de TCR negativo B0b: rearreglo clonal de TCR positivo
B1: bajo compromiso tumoral: >5% de células de Sézary en sangre periférica pero sin cumplir criterios para ser B2 B1a: rearreglo clonal de TCR negativo B1b: rearreglo clonal de TCR positivo
B2: alto compromiso tumoral: conteo absoluto de células de Sézary > o igual a 1000/uL con rearreglo clonal positivo.

TABLA 2: Revisión de la clasificación TNM PARA Mycosis Fungoides y Síndrome de Sézary ISCL/EORTC

## 5. TRATAMIENTO

### a. GENERALIDADES

- Son neoplasias indolentes con distintas manifestaciones clínicas:
  - Locales: molestias estética y prurito.
  - Sistémicas: inmuno-supresión: riesgo de infecciones y otras neoplasias.
  - Complicaciones de tratamientos previos como fototerapia o QTx o RTX.
- Con frecuencias aparecen en edades avanzadas con mucha co-morbilidad
- Un planteamiento realístico es:
  - Usar fármacos que produzcan remisiones largas sin toxicidad
  - El tratamiento inicial siempre a la piel
  - Si no se controla añadir agentes biológicos
  - PoliQTx agresiva SOLO indicada en enfermedad avanzada.

### b. LINFOMAS CELS T/MICOSIS FUNGOIDES/MUCINOSIS FOLICULAR:

#### i. Enfermedad local:

1. Esteroides tópicos.
2. Psoraleno con Ultravioleta A (PUVA).
3. Rayos X baja dosis.
4. Baño de electrones.
5. QTx tópica: meclorethamina, BCNU.

- ii. Enfermedad Avanzada:
  - 1. Mayor tasa de respuestas: pero + efectos 2º y No modifica SG
    - ✚ Baño de electrones (30 Gy) +
    - ✚ QTx sistémica +
    - ✚ TTo tópico ( fototerapia ó meclretamina)
- iii. Enf. más Avanzada:
  - 1. Tratamiento combinado tópico y sistémico: p.ej. PUVA con retinoides sistémicos o Interferón alfa.

Table 2. Therapy recommendations for MF, MF variants and pagetoid reticulosis (level of evidence III)

Stage	Recommended therapy First line	Second line	Comments
IA	Watch and wait PUVA  Topical corticosteroids class III-IV Topical HN2/BCNU UVB/UVB narrow band	Bexarotene gel (not available in Europe)	PUVA favored in Europe; UVB/TL01 (for patches)
Unifocal MF; pagetoid reticulosis	Radiation therapy (soft X-rays or electron beam, total dose 30-40 Gy; 2 Gy 5 x weekly)	Topical PUVA  Intralesional IFN Topical corticosteroids class III-IV Bexarotene gel or PUVA + retinoids PUVA + IFN-α	These disorders represent special presentation forms of CTCL in Stage IA
IB-IIA	PUVA Topical HN2/BCNU	Oral bexarotene	
IIB	PUVA + IFN-α and radiation therapy for tumors	Low-dose methotrexate oral bexarotene	Consider maintenance therapy with PUVA + IFN-α or bexarotene when remission is achieved
III*	Topical HN2/BCNU	Total body electron beam Denileukin difitox	
	PUVA + IFN-α	Low-dose methotrexate	Consider maintenance therapy with PUVA + IFN-α or bexarotene when remission is achieved
IVA	Topical HN2/BCNU Extracorporeal photopheresis	Oral bexarotene Total body electron beam Chlorambucil/corticosteroids Vorinostat	
	PUVA + IFN-α	Low-dose methotrexate	Consider maintenance therapy with PUVA + IFN-α or bexarotene when remission is achieved
IVB	Extracorporeal photopheresis Evt. combined with IFN or methotrexate	Oral bexarotene Total body electron beam Chlorambucil/corticosteroids Vorinostat	
	PUVA + IFN-α	Low-dose long-distance (2 m) soft X-rays Oral bexarotene	Consider maintenance therapy with PUVA + IFN-α or bexarotene when remission is achieved
	Chlorambucil/corticosteroids Liposomal doxorubicin Soft X-rays or electron beam for tumors	Gemcitabine CHOP polychemotherapy Denileukin difitox Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) Gemcitabine Vorinostat Alemtuzumab (anti-CD52)	

- c. RETICULOSIS PAGETOIDE:
  - i. Forma localizada de MF
  - ii. Mejor tratamiento es la RTx:
    - 1. rayos X blandos (12-20 Gy en 3-5 sem)
    - 2. Electrones: 30-40 Gy
- d. ENF LINFOPROLIFERATIVA CD 30 + (mayoría cels grandes) y PAPULOSIS LINFOMATOIDE (cels T)
  - i. Tienen un pronóstico excelente.
  - ii. Con frecuencia cicatrizan y curan con cicatriz
  - iii. Papulosis linfomatoide:

Degree of involvement	First-line therapy	Second-line therapy
Solitary or localized lesions	Excision	
Multifocal lesions	Observation	
	Observation PUVA	IFN IFN + retinoid
	Methotrexate up to 20 mg/weekly	Bexarotene

- iv. LNH CD 30+ de cels grandes (Anaplásicos cutáneos):

Degree of involvement	First-line therapy	Second-line therapy
Solitary or localized lesions	Excision	Methotrexate
Multifocal lesions without spontaneous remission	Radiation therapy	IFN
	Methotrexate	Radiation therapy, IFN

e. **SINDROME DE SEZARY:**

First-line therapy	Second-line therapy
PUVA + IFN	Bexarotene
Extracorporeal photopheresis	Chlorambucil/corticosteroids
HN2	Low-dose methotrexate
	CHOP polychemotherapy
	Denileukin–difitox
	Vorinostat
	Total skin electron beam therapy

f. **LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS B BAJO GRADO(foliculares y marginal zona):**

- i. Son morfológicamente similares a los MALT, por lo que algunos autores los denominan **SALT** (skin associated lymphoma tissue)
- ii. Pronóstico favorable.
- iii. Relacionados con infección por *Borrelia burgdorferi*. A veces se puede iniciar un tratamiento con **Doxiciclina**.
- iv. Indistinguibles de los pseudolinfomas reactivos B, incluso tienen clonalidad.
- v. Rituximab sólo si CD 20 +.

Degree of involvement	First-line therapy	Second-line therapy
Solitary lesions	Excision Antibiotics (only in PCMZL)	Intralesional Intralesional corticosteroids
Multiple lesions	Radiation therapy Antibiotics (only in PCMZL)	Intralesional IFN- $\alpha$ Intralesional rituximab i.v. rituximab

g. **LINFOMA CUTANEO DE CELULAS GRANDES B DIFUSO:**

- i. Son de peor pronóstico que los foliculares.
- ii. Radioterapia en casos localizados.
- iii. R-CHOP en casos diseminados, sobre todo los de la pierna.

h. **NEOPLASIAS HEMATODÉRMICAS NO CD4+/CD56+:**

- i. En general son neoplasias de céls dendríticas plasmocitoides y otros tipos raros inclasificables.
- ii. Se recomienda poliQTx agresiva en general.

6. **EVALUACIÓN DE RESPUESTA**

- 🚩 Historia
- 🚩 Exploración física
- 🚩 Radiología SOLO si lesiones extracutáneas.

7. **SEGUIMIENTO**

- a. No influye en supervivencia, depende de cada evolución clínica
- b. Enf. precoz: estadios Ia, Ib:
  - i. Cada 6-12 meses
- c. Enf. avanzada: estadios III-IV:
  - i. Cada 4-6 meses.