

Tratamiento del linfoma cutáneo de células T con bexaroteno a dosis bajas en combinación con fototerapia o interferon alfa: comunicación de ocho casos tratados en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, 2003-2007, Lima, Perú

Therapy for cutaneous T-cell lymphoma using low-dose bexarotene combined with phototherapy or alpha-interferon: Report of eight cases treated in Hospital Nacional Edgardo Rebagliati-Martins, Lima, Peru between 2003 and 2007

Brady Beltrán Gárate¹, Antonio Paredes Arcos², Celia Moisés Alfaro², Gadwin Sanchez Félix², Luis Riva Gonzales¹, Fernando Hurtado de Mendoza¹, Esther Cotrina Montenegro³, Renzo Salas Rojas¹

RESUMEN

Introducción: bexaroteno es un retinoide aprobado en el tratamiento de estadios tempranos y avanzados del linfoma cutáneo de células T (LCCT).

Caso Clínico: el presente reporte de casos mostramos los resultados del empleo de bexaroteno en dosis bajas más fototerapia o Interferon alfa 9 millones en el tratamiento del LCCT.

Ocho pacientes fueron tratados, cinco fueron Micosis fungoides, dos Linfoma Epidermotrópico CD8 agresivo y uno fue un Síndrome Sézary. La respuesta global fue del 62.5% (5/8) y la duración media de respuesta fue de 20 meses.

El bexaroteno en dosis bajas en combinación a fototerapia o interferon alfa 2a puede ser efectivo en el tratamiento del LCCT.

Palabras clave: linfoma cutáneo de células T, bexaroteno, interferon alfa.

ABSTRACT:

Introduction: Bexarotene is a retinoid compound that is approved for use in the therapy for early and advanced stage cutaneous T-cell lymphoma (CTCL).

Clinical Cases: We present in this report the results of the use of low-dose bexarotene plus phototherapy or alpha-interferon, nine million units, in the treatment of CTCL. Eight patients were treated, five had mycosis fungoides, two had CD-8 epidermotropic aggressive lymphoma. The overall response rate was 62.5% (5/8), and the mean duration of response was 20 months. Low-dose bexarotene combined with phototherapy or alpha-interferon may be effective in the treatment of CTCL.

Keywords: Cutaneous T-cell lymphoma, bexarotene, alpha-interferon.

INTRODUCCIÓN

El linfoma primario cutáneo es el segundo más común de los linfomas extranodales con una incidencia anual estimada de 0,5 -1:100 000¹.

En el Perú, la información sobre la epidemiología de los linfomas cutáneos es limitada sin embargo en un reporte de Ferrel et al. de 327 pacientes con linfoma no Hodgkin, el 51% correspondieron a linfomas extranodales, siendo los linfomas cutáneos los terceros en frecuencia después de los linfomas gástricos e intestinales².

Los ligandos selectivos del receptor retinoide X (RXR) son compuestos que se unen a receptores retinoides nucleares modulando la expresión génica, y de esta forma regulando la proliferación y la diferenciación celular e induciendo la apoptosis celular³.

El bexaroteno es el primer agonista sintético selectivo de los receptores de retinoide X aprobado en monoterapia para el linfoma cutáneo de células T (LCCT) refractario en estadio temprano o avanzado³.

Bexaroteno logra tasas de respuesta de hasta el 50% con la dosis óptima de 300mg/m² diarios^{3,4}; sin embargo los efectos colaterales principalmente hipertrigliceridemia e hipotiroidismo que son dosis-dependiente pueden limitar su uso e incluso su discontinuación^{5,6}.

En vista que el LCCT es una entidad incurable, el empleo de agentes de manera sinérgica puede ser más eficaz y lograr respuestas sostenidas. Bexaroteno asociado a fototerapia, interferon (INF) o rosiglitazona logran resultados importantes en todos los estadios^{5,6}. Sin embargo la dosis empleada de bexaroteno varía dependiendo del estudio⁷⁻¹⁰. Por tanto la dosis óptima de bexaroteno a la inducción y durante el mantenimiento para lograr respuestas sostenidas aún no está definido.

El empleo de dosis menores de bexaroteno en combinación disminuiría los efectos colaterales del retinoide manteniendo la eficacia.

En este reporte de casos se muestran los resultados del tratamiento de ocho pacientes con bexaroteno a dosis bajas en asociación a fototerapia o INF alfa 2a en LCCT.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio corresponde a un reporte de casos reclutados entre el periodo 2003-2007. Ocho pacientes con el diagnóstico de LCCT fueron tratados bajo una combinación de PUVA (psoralen combinado con exposición a luz ultra violeta) o INF alfa 2a asociado a bexaroteno en dosis bajas. Los datos clínicos fueron recavados de las historias clínicas. Ocho pacientes fueron evaluados; cinco fueron micosis fungoides (MF), dos fueron linfoma agresivo epidermotrópico CD8 Citotóxico (LAECC) y uno fue una síndrome de Sézary (SS).

La determinación del empleo de la combinación bexaroteno/PUVA o bexaroteno/INF se estableció por el tipo de lesiones y extensión de enfermedad. Si las lesiones sólo se presentaban en

1 Médico Oncólogo, Departamento de Oncología-Radioterapia, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

2 Médico Dermatólogo, Servicio de Dermatología, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

3 Enfermera, Departamento de Enfermería, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

piel y eran de cualquier tipo excepto tumoral, la combinación elegida fue bexaroteno/PUVA. Si la enfermedad presentaba compromiso extracutáneo o lesiones en piel del tipo tumoral, la estrategia elegida era bexaroteno/INF.

El bexaroteno fue iniciado a una dosis total de 150mg/día y se fue escalando progresivamente a 300mg/día. Controles de perfil lipídico y niveles de TSH se realizaron mensualmente. El bexaroteno fue administrado de manera continua hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para el tratamiento de fototerapia, dos pacientes recibieron PUVA, recibiendo 8 metoxipsolareno a 0,6mg/kg que fue dado para administrarse dos horas antes de la terapia, y se aplicó a todo el cuerpo excepto en el área genital tres veces por semana. Una vez alcanzada la máxima respuesta, las sesiones de PUVA fueron establecidas a intervalos menos frecuentes. Un paciente recibió rayos ultravioleta B (UVB) de banda angosta, tres veces por semana.

Interferon alfa 2a fue administrado a dosis de 9 millones tres veces por semana subcutáneo, excepto dos pacientes que recibieron tres millones tres veces por semana. El INF alfa fue empleado hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

El manejo del hipotiroidismo fue manejado con levotiroxina; la hipertrigliceridemia con fenofibrato y la hipercolesterolemia con atorvastatina.

La respuesta completa (RC) fue definida como desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad por lo menos por cuatro semanas, respuesta parcial (RP) como una disminución del 50% o más de las lesiones; enfermedad estable cuando la respuesta es menor del 50% y enfermedad progresiva cuando existe un incremento de más del 25% de las lesiones en extensión o severidad. La respuesta global fue definida como la suma de las RC con RP.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población de estudio

Edad	Sexo	Tipo histológico	Estadio clínico	Tratamientos previos	
1	69	F	SS	-	CHOP, VAPEC-B
2	36	F	LAECC	IB	CHOP, INF alfa, radioterapia, alemtuzumab
3	57	M	MF	IIB	CVP, CHOP, radioterapia, metrotexate, fludarabina, mitoxantrona
4	44	M	MF	IB	PUVA, alemtuzumab
5	61	M	MF	III	CHOP, ciclofosfamida/etopósido
6	59	M	MF	IIB	CVP, alemtuzumab
7	67	M	LAECC	IIB	CHOP, fludarabina /mitoxantrona, alemtuzumab
8	70	F	MF	IIB	CHOP, alemtuzumab

M: masculino; F: femenino; CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona), VAPEC-B (vincristina, doxorubicina, prednisolona, etopósido, ciclofosfamida, bleomicina).

Los pacientes que respondieron fueron 5/8 (62,5%), uno presentó respuesta completa y la duración de la misma fue de 17 meses y cuatro respuestas parciales con una duración de 7,12, 17 y 67 meses.

El paciente que presentó la respuesta parcial de 67 meses discontinuó interferon alfa por miocardiopatía asociada éste agente, 17 meses después de iniciado el tratamiento, manteniéndose sólo con bexaroteno a 300mg/día. La respuestas ocurrieron en 3/5(60%) MF, en 1/1 (100%) SS y el ½(50%) LAECC. La respuestas ocurrieron en 2/5 (40%) pacientes con el régimen bexaroteno/ INF alfa y en 3/3 (100%) pacientes con el régimen fototerapia/bexaroteno.

Los dos pacientes que respondieron al régimen INF/ bexaroteno presentaron la forma eritrodérmica. Ver Tabla 2.

Los efectos colaterales más frecuentes asociados a bexaroteno fueron hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipotiroidismo, tal como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento de bexaroteno en combinación por tipo histológico

Respuesta	MF	SS	LAECC	%
Respuesta completa	1 (12,5)	0	0	12,5
Respuesta parcial	2 (25)	1 (12,5)	1 (12,5)	50
Enfermedad estable	0	0	0	0
Progresión enfermedad	2 (25)	0	1 (12,5)	7,5

Tabla 3. Toxicidad de bexaroteno

Toxicidad	Grado ½	Grado 3/4	%
Hipercolesterolemia	5/8	-	62
Hipertrigliceridemia	4/8	1/8	62
Hipotiroidismo	2/8	-	25



Figura 1. Vista esquemática de uno de los pacientes antes y después del tratamiento

DISCUSIÓN

El bexaroteno es el primer agonista sintético selectivo de los receptores de retinoide X aprobado en monoterapia para el tratamiento del LCCT refractario en estadio temprano o avanzado². Las respuestas obtenidas alcanzan hasta el 50% con la dosis óptima de 300mg/m² diarios^{3,4}. sin embargo los efectos colaterales principalmente hipertrigliceridemia e hipotiroidismo que son dosis-dependiente limitan su uso^{5,6}. bexaroteno puede combinarse con otros tratamientos logrando sinergismo.

Este reporte representa el primer estudio latinoamericano que sugiere efectividad de un régimen de bexaroteno en dosis bajas en combinación con fototerapia o INF alfa. La respuesta global obtenida fue de 62,5% en 8 casos reclutados con LCCT.

Además de los reportes iniciales del uso de PUVA en combinación con bexaroteno para LCCT (5,8,11), Singh and Lebwohl reporta en una serie de casos de MF estadios tempranos (IA, IB), que la combinación de bexaroteno a dosis de 75mg/día más PUVA logra un a respuesta del 75% con 63% de respuestas completas⁹. La racional para el empleo de dosis bajas de bexaroteno fue la de minimizar los efectos adversos manteniendo la eficacia del tratamiento¹¹.

En otra serie de 9 casos tratados con PUVA más bexaroteno (150-300mg/día) en MF estadios I-III, la tasa de respuesta fue del 67%¹².

En el presente reporte, tres pacientes recibieron el régimen de bexaroteno a dosis bajas más fototerapia logrando respuesta en todos los casos; dos de ellos con diagnóstico de MF en estadio temprano refractario a otros tratamientos y un LAECC. Debemos considerar que el paciente que había recibido previamente PUVA obtuvo una respuesta completa con la combinación bexaroteno/UVB banda angosta. No existen reportes de eficacia de este tipo de fototerapia en asociación con bexaroteno en dosis bajas.

Varios reportes sugieren efectos benéficos en pacientes individuales de la combinación de bexaroteno a dosis bajas y dosis bajas de INF alfa, aunque esta data no puede ser generalizada a una población más grande de pacientes^{13,14}. Straus et al. exploró la eficacia de esta combinación en un fase II en 22 pacientes con MF estadios I-IV¹⁵. Ellos fueron tratados con bexaroteno 300mg/m² por día más INF alfa, inicialmente a 3 millones de unidades y luego a 5 millones de unidades

subcutáneamente tres veces por semana. Los resultados indican que la tasa de respuesta para la combinación de bexaroteno e INF alfa a las 16 semanas fue del 41%¹⁵, valor por debajo de lo reportado por bexaroteno en monoterapia (45%)^{16,17}.

Los pacientes experimentaron efectos adversos de ambas drogas, sugiriendo la inconveniencia del régimen.

En nuestro estudio, incluimos a cinco pacientes que reciben bexaroteno a dosis bajas asociado a INF alfa 2a a nueve millones subcutáneo tres veces por semana en tres pacientes y a tres millones subcutáneo tres veces por semana en dos pacientes. Se logró respuesta sólo en dos pacientes (uno con MF y otro con SS). Ambos casos presentaron la presentación eritrodérmica y la dosis empleada de INF alfa fue de nueve millones. Cabe resaltar que uno de los pacientes es portador de un SS y presenta una respuesta parcial después de 67 meses de tratamiento, a pesar de sólo haber recibido INF alfa los primeros diecisiete meses, lo que sugeriría el rol eficaz de bexaroteno como mantenimiento.

En el estudio se incluyeron dos pacientes con LAECC, una patología reconocida en la clasificación WHO-EORTC para linfomas cutáneos¹⁸. Uno de los pacientes presentó una respuesta parcial con la combinación bexaroteno /PUVA. Este sería el segundo caso en la literatura mundial sobre la eficacia de bexaroteno en esta entidad. El primer reporte fue descrito por Kamstrup¹⁹, sin embargo también existen reportes de la eficacia de bexaroteno en otros LCCT no MF como en el linfoma T paniculítico. En este linfoma cutáneo más agresivo que la MF, Molina et al. reporta respuesta clínicas en 5/8 pacientes empleando bexaroteno en monoterapia²⁰. El hipotiroidismo es uno de los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes tratados con bexaroteno. Se trata de un hipotiroidismo central porque hay un descenso de los niveles de TSH y una disminución secundaria de la producción de hormonas tiroideas. Este hipotiroidismo secundario ocurre también en sujetos sanos, es de aparición muy precoz, dosis dependiente y reversible tras la suspensión del fármaco. En nuestro estudio, si se presentó hipotiroidismo en dos pacientes que fue controlado con levotiroxina.

Los niveles de triglicéridos suelen elevarse también de forma precoz y pueden alcanzar valores tan altos que conlleven un riesgo de pancreatitis para el sujeto.

La hipertrigliceridemia es dosis dependiente y reversible. Así mismo, la importancia de este efecto secundario ha hecho

que algunos autores recomienden el tratamiento preventivo con fibratos simultáneo al inicio con el bexaroteno²¹. La hipertrigliceridemia ocurrió en un cinco de los ocho pacientes siendo manejable con fenofibrato.

La hipercolesterolemia es otro posible efecto secundario favorecido por el uso del bexaroteno. Ésta, suele ser más leve y responde muy bien a dosis moderadas de estatinas. Además, en algunas ocasiones, el leve efecto que el fenofibrato tiene sobre la reducción de las cifras de LDL-colesterol es suficiente para normalizarlas. Así mismo, el hipotiroidismo inducido por estos compuestos también ejerce un papel coadyuvante en la elevación plasmática del colesterol, por lo que el simple tratamiento de éste es a veces suficiente para su normalización. En nuestro estudio 5/8 pacientes tuvieron hipercolesterolemia grado ½, corregida con atorvastatina.

Considerando que el presente estudio se constituye sólo en un reporte de casos, es necesario la ejecución de estudios prospectivos randomizados para establecer el verdadero papel de bexaroteno a dosis bajas en combinación con PUVA o INF alfa a dosis bajas o altas.

En conclusión, bexaroteno en dosis bajas en combinación con INF alfa o fototerapia puede ser efectivo en el tratamiento de la MF, SS y LAECC con mínimos efectos colaterales sin embargo estudios prospectivos son requeridos para confirmar estos resultados.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente reporte de casos se llevó a cabo de acuerdo a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que han actualizado los referidos postulados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1240-1251.
2. Ferrel G, Beltran B et al. Epidemiological characteristics of non hodgkin's lymphoma in a general hospital from Peru. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 2470).
3. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene 14. Stern DK, Lebwohl M. Treatment of mycosis fungoides with oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage combined with PUVA. *J Drugs Dermatol* 2002; 1 (2): 134-64. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of Targretin capsules combined with PUVA, compared to PUVA treatment alone refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase in patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): EORTC study 21011.II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001; 19 (9): 2456-71 EORTC data center. Brussels: EORTC Taskforce, 2002
5. Sepmeyer JA, Greer JP, Koyama T, et al. Open-label pilot study of combination therapy with rosiglitazone and bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2007 Apr; 56 (4): 584-587.
6. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109 (9): 1799-17803.

7. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: an effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2003; 139 (6): 771-775.8. Coors EA, von den Driesch P. Treatment of mycosis fungoides with bexarotene and psoralen plus ultraviolet A. *Br J Dermatol* 2003; 152 (6): 1381-1379.
9. Singh F, Lebwohl MG. Cutaneous T cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: a case series. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (4): 570-573
10. McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford G. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (3): 375-379.
11. Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 2007 157, pp433-440.
12. Papadavid E, Antoniou C, Nikolaou V et al. Safety and Efficacy of Low-Dose Bexarotene and PUVA in the Treatment of Patients with Mycosis Fungoides *Am J Clin Dermatol* 2008; 9 (3): 169-173.
13. Richardson S, Budgin JB, Junkins-Hopkins JM et al. Low-dose bexarotene and low-dose interferon alfa-2b for adult T-cell leukaemia D lymphoma associated with human T-lymphotropic virus 1. *Arch Dermatol* 2005; 141:301-314.
14. French LE, Shapiro M, Junkins-Hopkins JM et al. Regression of multifocal, skin-restricted, CD30-positive large T-cell lymphoma with interferon alfa and bexarotene therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:914-918.
15. Straus D, Duvic M, Kuzel T et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene combined with interferon alfa-2b for patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2004; 104:2644.
16. Duvic M, Martin AG, Kim Y et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137:581-593.
17. Duvic M, Hymes K, Heald P et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001; 19:2456-71.
18. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, Dummer R, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz WHO/ORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol.* 2005 Nov;32(10):647-674.
19. Kamstrup M, Gniadecki R. Bexarotene monotherapy for epidermotropic CD8+ CTCL. *Dermatol Clin.* 2008 Jan;26 Suppl 1:45-47.
20. Molina A, Advani R, Reddy S, Hoppe R et al. Bexarotene Is Highly Active in the Treatment of Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005 106: Abstract 3344. © 2005 American Society of Hematology.
21. Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Gniadecki R, Knobler R et al. Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol* 2006; 155: 261-266.

CORRESPONDENCIA

Brady Beltrán Gárate

bgbrady@hotmail.com

Recibido: 01/06/08

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/12/08