

BEXAROTENO ORAL, BEXAROTENO GEL Y DENILEUKIN DIFTITOX

1.- INTRODUCCIÓN AL LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T (LCCT)

La infiltración cutánea por células malignas puede tener un origen cutáneo o ser la consecuencia de la diseminación cutánea de un linfoma sistémico. Según el consenso de la EORTC de 1997, se considera linfoma cutáneo primario aquel Linfoma no Hodgkin (LNH) que se presenta en la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico y en los primeros 6 meses de evolución de la enfermedad. Sin embargo, una excepción a esta definición la suponen precisamente 2 de las formas más comunes de linfoma cutáneo, micosis fungoide (MF) y síndrome de Sèzary (SS), las cuales se consideran siempre primarios cutáneos aunque ya exista diseminación extracutánea en el momento del diagnóstico (1).

El linfoma cutáneo de células T (LCCT) abarca un grupo heterogéneo de entidades que tienen en común la presencia de linfocitos T clonales malignos, generalmente maduros, con fenotipo cooperador o helper (TCD4+). Los linfomas cutáneos primarios constituyen el 2º grupo más frecuente de LNH extraganglionar, después de los linfomas gastrointestinales, representando algo más del 2% de los LNH. Los LCCT son los más frecuentes en la práctica habitual, y dentro de los mismos la MF y el SS constituyen las formas más habituales, representando el 50% del total de linfomas cutáneos, con una incidencia anual de 3-4 casos/1000000 hab (2). El resto de LCCT representan un 25%, quedando finalmente un 25% de linfomas cutáneos primarios de inmunofenotipo B (3).

La amplia heterogeneidad clínica, morfológica y pronóstica que presentan los linfomas cutáneos obliga a unificar criterios que faciliten el proceso de toma de decisiones. Hasta 15 modelos diferentes de clasificación de LNH han sido desarrollados. La clasificación

más reciente órgano-específica para los linfomas cutáneos primarios se propuso en 2005 por la EORTC-OMS (4). En ésta se definen 3 grandes grupos, linfomas cutáneos de células T y natural killer (NK), linfomas B cutáneos y neoplasias de células precursoras hematológicas. Desde un punto de vista práctico y atendiendo a los resultados clínicos en cuanto a supervivencia a 5 años, se ha propuesto una nueva clasificación para los LCCT (Tabla 1) que distingue linfomas de comportamiento indolente o agresivo.

<u>Clasificación EORTC-OMS</u>	Frecuencia (%)	Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 años
LINFOMAS T INDOLENTES		
Micosis Fungoide	50	88-100
Linfoma Anaplásico de Células Grandes	8	95
Papulosis Linfomatoide	12	100
Tipo Paniculitis Subcutánea	1	82
Pleomórfico de células pequeñas/medianas CD4+	2	75
LINFOMAS T AGRESIVOS		
Síndrome de Sèzary	3	24
Tipo nasal NK/T	<1	-
Linfoma cutáneo CD8+	<1	18
Linfoma cutáneo gamma/delta	<1	-
Linfoma T de células periféricas (sin especificar)	2	16

Tabla 1. Linfomas T Cutáneos Indolentes y Agresivos según Evolución Clínica

El sistema de estadificación TNM de la AJCC distingue 4 estadios clínicos de LCCT (Tabla 2)(5). La mayor parte de los casos, hasta un 65-75%, se diagnostican en fase localizada (T1,T2). De un 15-25% se presentan como tumores cutáneos (T3), y entre el 10-20% se diagnostican en fase avanzada con eritrodermia y/o afectación visceral. El pronóstico del LCCT guarda estrecha relación con el estadio clínico de la enfermedad, siendo así que la categoría más frecuente (T1,T2-estadios I y IIA) tienen una mediana de supervivencia superior a 12 años. Otros factores con impacto en el resultado clínico son la carga o volumen tumoral total, la atipia, el fenotipo CD 30 – y el estado de inmunocompetencia. Ésta última característica es una de las principales causas de mortalidad en los casos de LCCT, toda vez que a este hecho se añade la propensión de las lesiones cutáneas a ulcerarse y sobreinfectarse secundariamente. Se estima que las infecciones suponen el 50% de las muertes por LCCT (6).

Estadio	TNM	Descripción
IA	T1N0M0	Parches eccematosos, pápulas o placas. <10% piel
IB	T2N0M0	Parches eccematosos, pápulas o placas generalizadas que cubren >10% superficie cutánea
IIA	T1-2N1M0	Ganglios periféricos clínicamente anormales
IIB	T3N0-1M0	Uno o más tumores cutáneos
III	T4N0-1M0	Eritrodermia generalizada
IVA	T1-4N2-3M0	Tumores cutáneos y/o eritrodermia. Ganglios periféricos

IVB	T1-4N0-3M1	clínicamente normales o anormales con patología LCCT
		Afectación visceral

Tabla 2. Sistema de estadificación TNM para LCCT

Dada la historia natural relativamente prolongada de la mayoría de los LCCT, especialmente en micosis fungoide, un buen número de terapias locales y sistémicas han sido probadas demostrando eficacia (Tabla 3). Sin embargo, interesa aplicar estos tratamientos con criterio, ya que, al contrario de lo que sucede en sus homólogos sistémicos, en la actualidad no se puede considerar ninguno de los tratamientos disponibles como estándar, entre otras cosas porque ninguno ha demostrado definitivamente impacto en supervivencia global. Antes de establecer la indicación terapéutica, debemos conocer el estadio y carga tumoral de la enfermedad, comorbilidades del paciente, estimación de expectativa de vida, accesibilidad y experiencia del centro en los tratamientos activos contra LCCT, así como intención de la terapéutica (remisión parcial o total de la enfermedad, o paliación de síntomas). Por supuesto, siempre habrá que tener en cuenta la propia historia natural de los LCCT y su heterogeneidad ya que, como se ha comentado con anterioridad, la progresión de los LCCT se asocia a mayor compromiso inmunológico y riesgo de infecciones potencialmente letales, con lo que los tratamientos mielosupresores, en particular la quimioterapia, deben ser reservados para situaciones muy concretas y administrados bajo estricta vigilancia médica.

	Tratamiento de 1ª línea	Tratamiento de 2ª línea
Micosis fungoide	PUVA	Tto sistémico:
IA, IB, IIA	UVB (lesiones parcheadas)	- Bexaroteno oral

	<p>Corticoides tópicos</p> <p>Radioterapia localizada</p> <p>Radioterapia corporal total (TSEB)</p> <p>Mostaza nitrogenada</p> <p>Carmustina</p>	<p>- IFN alfa con/sin retinoides</p> <p>- Denileukin diftitox</p> <p>Tto sistémico + cutáneo:</p> <p>- IFN alfa + PUVA</p> <p>- Retinoides + PUVA</p> <p>- Bexaroteno + PUVA</p>
<p>Micosis fungoide IIB</p>	<p>PUVA + IFN alfa</p> <p>TSEB + irradiación superficial</p> <p>Retinoides + IFN alfa</p> <p>PUVA + Retinoides</p>	<p>Bexaroteno oral</p> <p>Quimioterapia</p> <p>Denileukin diftitox</p>
<p>Micosis fungoide III</p>	<p>PUVA + IFN alfa</p> <p>IFN alfa</p> <p>Metotrexato</p> <p>TSEB</p> <p>Mostaza nitrogenada</p> <p>Carmustina</p> <p>Fotoféresis extracorpórea</p> <p>PUVA + retinoides</p>	<p>Bexaroteno oral</p> <p>Quimioterapia</p> <p>Denileukin diftitox</p>
<p>Micosis fungoide IVA-IVB</p>	<p>Quimioterapia</p> <p>TSEB</p> <p>Bexaroteno oral</p> <p>Denileukin diftitox</p> <p>IFN alfa</p> <p>Alemtuzumab</p> <p>Metotrexate a bajas dosis</p>	<p>Quimioterapia</p> <p>TSEB</p> <p>Bexaroteno oral</p> <p>Denileukin diftitox</p> <p>IFN alfa</p> <p>Alemtuzumab</p> <p>Metotrexate a bajas dosis</p>

Tabla 3. Opciones terapéuticas en Micosis Fungoide

2.- BEXAROTENO ORAL (TARGRETÍN®)

2.1 Retinoides y rexinoides

Los análogos de los retinoides se clasifican en función de su patrón de unión a las principales clases de receptores para retinoides, RAR y RXR. Después de que algunos trabajos iniciales pusieran de manifiesto que los retinoides aprobados para el tratamiento del acné y la psoriasis (7) tenían también actividad sobre los LCCT, se comenzó el estudio específico de la eficacia de estos compuestos en estas entidades neoplásicas. Los retinoides son derivados de la vitamina A con un papel determinante en el correcto desarrollo, modulación del crecimiento y diferenciación celular, promoviendo la inmunidad antineoplásica y la apoptosis en las células cancerígenas (8). Esta acción la ejercen por mediación de 2 receptores hormonales nucleares: los receptores del ácido retinoico (RAR) y los receptores X de retinoides (RXR). Los retinoides de amplio espectro con gran afinidad para todos los RAR presentan escasa especificidad tisular y una actividad relativamente escasa. Sin embargo, retinoides específicos para una subfamilia de receptores parecen tener un mejor perfil terapéutico. Así, los nuevos compuestos sintéticos con selectividad para RXR regulan tramos de expresión génica más específicos con efectos selectivos y fisiológicos sobre células sanas, premalignas y tumorales(9).

2.2 Bexaroteno

Bexaroteno es un compuesto sintético que representa una nueva subclase de retinoides que activan los receptores X de retinoides (RXR), definiéndose por tanto como agente retinoide. La capacidad de los RXR de formar heterodímeros con receptores como los de la vitamina D3, receptor de la hormona tiroidea, etc, implican una amplia actividad biológica con propiedades fisiológicas y madurativas (10-11). Aunque diferentes ensayos preclínicos han probado su eficacia antineoplásica en líneas celulares tumorales hematopoyéticas y epiteliales, el mecanismo último de acción de estos retinoides permanece desconocido.

2.2.1 Indicación y posología.-

Tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T resistentes, al menos, a un tratamiento sistémico.

Cada cápsula blanda de Targretín posee 75 mg de Bexaroteno. La dosis inicial recomendada es de 300 mg/m², a tomar en una dosis única oral diaria con una comida.

2.2.2 Valoración de respuesta.-

Un apartado esencial en toda terapéutica antineoplásica es la medida de eficacia a emplear. En LCCT no son apropiados los criterios de respuesta utilizados en los linfomas sistémicos, por lo que interesaría fijar unas directrices homogéneas de valoración. Pese a que no son criterios que puedan considerarse estándar, los estudios fase II-III (12-13) que establecieron la indicación de Bexaroteno oral diseñaron 2 escalas de medida para LCCT. Son las siguientes:

* **Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA)**. Se basa en la medición por el investigador de la evolución de la totalidad de las lesiones objetivables,

transcurrido un tiempo prudencial desde la instauración del tratamiento antineoplásico, en relación con la situación basal. Mide todas las lesiones, ya sean de referencia o no, y también evalúa los ganglios linfáticos clínicamente anormales, los tumores cutáneos y el resto de posibles manifestaciones de LCCT. La PGA establece 4 categorías de respuesta: respuesta clínica completa, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva.

* **Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity (CA).** Se fundamenta en la evaluación de la gravedad de 5 lesiones de referencia seleccionadas, sumadas a todas las manifestaciones extracutáneas. Los signos clínicos se puntúan en una escala de 0 a 8 y la suma total de los valores asignados a cada uno de los mismos determina un valor de CA. La suma de los valores de CA en cada visita se divide por la suma de los valores de CA en condiciones basales. La relación resultante proporciona una medida relativamente objetiva de la respuesta al tratamiento. Dependiendo de la relación entre valores de CA, pueden definirse 4 situaciones: respuesta clínica completa, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva.

2.2.3 Estudios clínicos con Bexaroteno oral en monoterapia.-

2 estudios clínicos en fase II-III han confirmado la eficacia y seguridad de Bexaroteno en el tratamiento del LCCT refractario en estadio precoz y avanzado.

- **Estadio Precoz: Estudio L 1069-23. Duvic et al, Arch Dermatol 2001 (12).**

Estudio fase II-III abierto y multicéntrico con controles históricos, realizado en LCCT refractario o persistente en estadios I-IIA. Los pacientes debían ser refractarios o intolerantes a como mínimo 2 terapias anteriores de las siguientes: PUVA, irradiación con luz ultravioleta-B, baño de electrones, fotoféresis,

interferón, quimioterapia, mostaza nitrogenada o carmustina tópicas. Se evaluó la eficacia y seguridad de dosis diferentes, altas y bajas, de Bexaroteno oral (Targretín Cápsulas). El grupo de dosis bajas recibió 6,5 mg/m²/día, mientras que el de dosis altas comenzó a dosis de 650 mg/m²/día. Con enmiendas posteriores al protocolo, éste último grupo fue seleccionado para una dosis inferior, de 300 mg/m²/día.

En este trabajo se obtuvieron respuestas (RC+RP) en el 54% de los pacientes tratados con Bexaroteno a dosis de 300 mg/m²/día (RC: 3,6%) y en el 67% de los pacientes tratados a dosis superiores (RC: 17%), en cambio el grupo de dosis bajas no obtuvo resultados satisfactorios. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 8,1 semanas (rango, 4-16). Las respuesta a Targretín se consideraron duraderas, con medianas de tiempo hasta enfermedad progresiva en los grupos de 6,5, 300 y > 300 mg/m²/día que oscilaban en un rango entre 95-124 días, 147-204 días y 413-456 días, respectivamente.

- **Estadio Avanzado: Estudio L 1069-24. Duvic et al. J Clin Oncol 2001 (13)**

Estudio fase II-III abierto y multicéntrico con controles históricos, realizado en LCCT refractario o persistente en estadios IIB-IV. Los pacientes debían ser refractarios o intolerantes a como mínimo 2 terapias anteriores, las mismas que en el estudio de estadio precoz. Se evaluó la eficacia y seguridad de dosis altas de Bexaroteno oral (Targretín Cápsulas). Todos los pacientes recibieron inicialmente una dosis de 650 mg/m²/día, que se redujo finalmente a 300 mg/m²/día con enmiendas sucesivas al protocolo.

En este estudio se lograron respuestas del 48% en el grupo a dosis de 300 y del 55% a dosis superiores. Asimismo, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 25,7 semanas y 8,1 semanas, respectivamente. En cuanto a la mediana de

tiempo hasta la progresión, en el grupo de 300 fue de 97 días frente a 206 días en el de dosis superiores a 300.

Es interesante reseñar la notable mejoría en la calidad de vida referida por los enfermos en este trabajo, así en torno al 80% de los enfermos consideraron que habían experimentado una mejoría moderada o grande después de 16 semanas de tratamiento.

2.2.4 Estudios clínicos con Bexaroteno oral en combinación.-

En LCCT se han ensayado pautas de tratamiento combinado con potencial sinérgico para mejorar tasas de respuesta y lograr un control de la enfermedad más duradero. En general, el fármaco más empleado en LCCT para combinaciones ha sido el interferón α , que se ha utilizado con PUVA y retinoides(14).

Los estudios con Bexaroteno son más escasos en la literatura, aunque éste se ha probado a dosis bajas con PUVA, con resultados favorables(15). Guitart y cols estudiaron el efecto de Bexaroteno y PUVA en 4 pacientes en estadios precoces, obteniendo respuesta en todos y respuesta completa en 2(16). Bexaroteno y PUVA parece una terapia eficaz y segura, sin embargo, los resultados finales del estudio prospectivo aleatorizado fase II EORTC 21011 serán los que definan mejor la actividad de esta combinación.

Bexaroteno se ha estudiado con otros antineoplásicos. Un ensayo fase II analizó su combinación con interferón α a dosis bajas, sin que se pudiese demostrar claramente beneficio terapéutico(17). Bexaroteno también se ha probado con la toxina de fusión, Denileucina Diftitox (Ontak®). Esta sustancia se une al receptor de Interleucina-2 (IL-2) y se internaliza en la célula por endocitosis,

inhibiendo la síntesis de proteínas e induciendo finalmente la muerte celular. Se ha podido demostrar que Bexaroteno posee funciones inmunogénicas, entre las que figura la capacidad de regular al alza la IL-2. Por tanto, es interesante conocer la potencial sinergia de la combinación Bexaroteno y Denileucina Diftitox. Un ensayo fase I pudo analizar esta cuestión, demostrando una tasa de respuestas del 67% (RC, 33%), con un perfil de efectos adversos aceptable siempre que se empleasen corticoides como premedicación para evitar el síndrome de hiperpermeabilidad capilar asociado a la toxina(18).

Serían necesarios más estudios, idealmente prospectivos randomizados, para conocer mejor el impacto real de las combinaciones en LCCT y su ubicación en el escenario terapéutico global de estas neoplasias. Sin embargo, la relativa rareza de estos tumores hace extraordinariamente difícil la consecución de estudios fase III con suficiente tamaño muestral para arrojar resultados más definitivos, que ayuden a la toma de decisiones clínicas apoyadas en evidencias científicas sólidas.

2.2.5 Toxicidad.-

Bexaroteno presenta un perfil de efectos secundarios específico, que interesa conocer para manejar anticipadamente. La seguridad de Bexaroteno oral ha sido testada en 152 pacientes con LCCT y en 352 pacientes con otras neoplasias, con una duración media del tratamiento de 166 y 84 días, respectivamente. Entre los efectos adversos muy comunes (>25%) figuran: astenia (46%), cefalea (34%), hiperlipidemia (34%), sequedad de piel (33%), dolor (32%), náuseas (28%), dermatitis exfoliativa (27%), leucopenia (26%) y rash (25%). Asimismo, en casi todos los enfermos tratados con Bexaroteno se produce un hipotiroidismo

central por la disminución reversible de la hormona tirotrópica (TSH), que permanece en niveles bajos durante el tratamiento. En este sentido, se deben medir los valores de T4 libre antes y durante el tratamiento con Bexaroteno, para proceder a corregirlos si fuese preciso

2.2.6 Recomendaciones para prevenir la toxicidad de Bexaroteno oral.-

Dados los efectos secundarios característicos y frecuentes de Bexaroteno, es aconsejable tomar una serie de medidas previas para minimizar los mismos(19). Interesa realizar siempre una determinación basal de T4, TSH, triglicéridos, colesterol, LDL y HDL.

La hiperlipidemia, en especial la hipertrigliceridemia, puede ocurrir hasta en el 80% de los enfermos tratados con Bexaroteno, sobre todo a dosis superiores a 300 mg/m². Por tanto, es conveniente monitorizar y normalizar los niveles de triglicéridos con fibratos antes de iniciar el tratamiento. Una vez se normalicen, se puede iniciar Bexaroteno a dosis de 150 mg/m²/día durante 2-4 semanas, escalando progresivamente la dosis hasta 300 mg/m². De manera rutinaria, una semana antes de comenzar el tratamiento, se puede añadir fenofibrato entre 145-200 mg/día, controlándose semanalmente los niveles lipídicos, y en función de los mismos ajustar las dosis de fibratos y/o estatinas si acontece hipercolesterolemia.

El hipotiroidismo central es otro de los efectos comunes de estos rexinoides, por tanto se aconseja administrar levotiroxina a una dosis inicial de 0,05 mg/día, aumentando a razón de 0,1-0,125 mg/día en función de la dosis de Bexaroteno y el nivel de T4 libre, que habrá de medirse con una frecuencia mínima mensual.

Talpur y cols (20) probaron las medidas previamente comentadas en 70 enfermos con LCCT, confirmando que esta estrategia preventiva permitía optimizar el tratamiento con Bexaroteno y disminuir la frecuencia de abandonos de tratamiento, que llegaba a casi un 20% en los enfermos con LCCT en los que se estudió inicialmente la toxicidad del fármaco. Asimismo, una vez se alcanza la dosis óptima con niveles lipídicos controlados, se recomienda proseguir el tratamiento durante al menos 6 meses, ya que las respuestas pueden ser tardías, hasta 28 semanas después de iniciado el mismo. En caso de existir enfermedad activa después de 3 meses a dosis de 300 mg/m²/día puede considerarse un aumento de dosis, siempre que sea bien tolerado. Si por el contrario se ha obtenido una remisión completa durante los 6 meses iniciales, se aconseja mantener la misma dosis al menos otros 6 meses, e incluso mantenerlo indefinidamente en LCCT con comportamiento agresivo. De igual manera, en los casos de respuesta parcial es conveniente seguir el tratamiento mientras dure la respuesta.

Bexaroteno está contraindicado en el embarazo y se desaconseja en los enfermos con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia

3.- BEXAROTENO GEL (TARGRETÍN GEL®)

3.1 Indicaciones

Bexaroteno gel al 1% está indicado para el tratamiento tópico de las lesiones cutáneas de los pacientes con LCCT en estadios iniciales (IA y IB), con enfermedad refractaria o persistente a otras terapias o bien que sean intolerantes a otros tratamientos

3.2 Estudios clínicos con Bexaroteno gel

Bexaroteno gel ha sido estudiado en el tratamiento de pacientes con estadios iniciales IA a IIA de LCCT en un ensayo abierto, multicéntrico, internacional, así como en un estudio fase I-II para conocer la dosis óptima de uso(). Entre estos 2 trabajos sumaron un total de 117 pacientes.

- **Ensayo abierto internacional. Heald et al. J Am Acad Dermatol 2003 (21)**

Estudio en pacientes con LCCT en estadios IA a IIA. Los pacientes debían presentar enfermedad refractaria, persistente, o intolerante a al menos 2 terapias previas de las siguientes: PUVA, UVB, baño de electrones, fotoféresis, interferón, mostaza nitrogenada tópica, carmustina tópica y quimioterapia sistémica. Al menos 1 de los tratamientos debía haber incluido mostaza nitrogenada o carmustina tópicos, tratamiento con haces de electrones o fototerapia (PUVA, UVB). La eficacia clínica se evaluó según las escalas Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) y Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity (CA). De acuerdo al protocolo, se consideraba respondedor aquel enfermo que reunía criterios de respuesta ya fuese por PGA o por CA (primary endpoint classification, PEC)

Se incluyeron finalmente 50 pacientes para el análisis por intención de tratar. El 94% de los enfermos se encontraban en estadio IA-IB. La mediana de terapias previas recibidas fue de 3. En cuanto a eficacia según PEC, se obtuvo un 54% de respuestas globales (27/50) con un 10% de respuestas completas (5/50). Los

resultados fueron más favorables cuanto más inicial fuese la enfermedad, así en estadio IA se obtuvo un 64% de respuestas, frente a un 50% en estadio IB. Ninguno de los 2 pacientes en estadio IIA, ni el único paciente en estadio IIB, respondieron a Bexaroteno gel. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 142 días. También se apreció una notable mejoría en la calidad de vida, hecho muy destacable en situaciones en las que la paliación de síntomas es una prioridad, ya que, según los cuestionarios de calidad de vida específicos, hasta un 75% de los enfermos consideraba que su estado había mejorado de forma moderada o muy importante.

- **Ensayo fase I-II con escalada de dosis. Breneman D et al. Arch Dermatol 2002 (22)**

Se incluyeron enfermos con LCCT en estadios IA a IIA, que presentasen enfermedad refractaria, persistente, o intolerante a al menos 2 terapias previas, las mismas que en el trabajo de Heald et al. Con objeto de conocer la dosis idónea de Bexaroteno gel, se inició a una dosis de 0,1% una vez al día, para subir cada 2 semanas a 0,1% 2 veces al día y, sucesivamente, 0,5% una vez al día, 0,5% 2 veces al día, 1% una vez al día y 1% 2 veces al día, con la opción de llegar hasta 1% 4 veces al día. De nuevo, las escalas PGA y CA fueron las empleadas para valorar respuestas.

Se reclutaron 67 pacientes con LCCT en estadio IA-IIA, objetivándose respuestas en el 63% (42/67), 58% (22/41) en estadio IA, 80% (16/20) en estadio IB y 40% (2/5) en estadio IIA. Se obtuvieron un 21% (14/67) de respuestas completas. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 20,1 semanas y la duración mediana del tratamiento de 10,5 meses. La duración mediana de la respuesta fue de 61,1 semanas (rango, 4-85), habiendo un 52,2%

de los pacientes con Bexaroteno gel como tratamiento único de LCCT después de 1 año de iniciar el mismo (20% durante más de 2 años).

3.3 Toxicidad

Bexaroteno tópico al 1% es un tratamiento en general bien tolerado, con escasos efectos adversos sistémicos. La toxicidad constatada en los estudios clínicos ha sido principalmente local, con signos y síntomas cutáneos irritativos en el lugar de aplicación del gel. Así, en el estudio de Heald et al. (21) ocurrió rash en el 72% de los casos, prurito en el 32% y dolor en el 22%. A pesar de la frecuencia de estos síntomas, su severidad fue leve-moderada, llevando a la interrupción del tratamiento en sólo el 9% de los enfermos. La irritación dérmica inducida por Bexaroteno tópico es autolimitada, aunque puede ser aliviada con el empleo de emolientes y/o corticoides tópicos administrados algunas horas después de Bexaroteno. Esta toxicidad local suele acontecer con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y es fácilmente manejable con breves interrupciones del tratamiento, o disminución en la frecuencia de aplicación del gel (23).

3.4 Forma de administración

Se recomienda administrar inicialmente Bexaroteno gel al 1% 1 aplicación en todas las lesiones linfomatosas a días alternos. Esta frecuencia se aumentará semanalmente a 1 aplicación al día y, posteriormente, hasta 2 y 3 aplicaciones/día, llegando inclusive a 4 aplicaciones/día según tolerancia individual y aparición de efectos adversos. La aplicación debe hacerse exclusivamente sobre el área tumoral, evitándose la exposición de la piel sana y zonas cercanas a mucosas. El gel debe dejarse secar antes de cubrirse por la ropa (23).

REFERENCIAS.-

- 1) Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood Review* 1997;1:1354-71
- 2) Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. 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
- 3) Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004;22:634
- 4) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768
- 5) Willemze R, Meijer CJ. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol* 2006;33(Suppl 1):18
- 6) Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA* 1992;267:1354
- 7) Boehm M, Heyman R, Nagpal S. A new generation of retinoid drugs for the treatment of dermatological diseases. *Expert Opin Emerg Drugs* 1997;2:287-303
- 8) Clarke N, Germain P, Altucci L, et al. Retinoids: potential in cancer prevention and therapy. *Expert Rev Mol Med* 2004;6:1-23

- 9) Zhang C, Hazarika P, Xioa N, et al. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-lymphoma cells: relevance to mechanisms of therapeutic action. *Clin Cancer Res* 2002;8:1234-40
- 10) Budgin JB, Richardson SK, Newton SB, et al. Biological effects of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2005;141:315-21
- 11) Porcu P, Baiocchi R, Buckner M et al. Bexarotene-induced T-cell immunomodulation and response in CTCL. *Blood* 2004;104:744(Abstr)
- 12) 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 aerly-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581-93
- 13) 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
- 14) Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1089
- 15) Thomsen K, Hammar M, Molin L et al. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta DermVenereol*. 1989;69:536-8
- 16) Guitart J, Tucker R, Stevens V. Low dose bexarotene (Targretin©) capsules and phototherapy for early stage cutaneous T-cell lymphoma. Proceedings of the 63rd Society for Investigative Dermatology Annual Meeting, Los Angeles, CA, USA, May 15-18 2002; Abstract 199
- 17) Knobler RM, Trautinger F, Radaszkiewicz T et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa 2-b and retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:247-52

- 18) Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-1 trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blod* 2005;106:454-7
- 19) Assaf C, Bagot M, Dummer R et al. Minimizing adverse side effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol* 2006;155:261-6
- 20) Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N et al. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:672-84
- 21) Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:801-15
- 22) Breneman D, Duvic M, Kuzel T et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell. *Arch Dermatol* 2002;138(3):325-32
- 23) Martin AG. Bexarotene gel: a new skin-directed treatment option for cutaneous T-cell lymphomas. *J Drugs Dermatol* 2003;2(2):155-167