

Full English text available at
www.actasdermo.org

ORIGINAL

[Artículo traducido] Experiencia con bexaroteno en linfoma cutáneo de células T: un estudio del Grupo Español de Linfomas Cutáneos (GELC)



R. Izu-Belloso^{a,*}, I. Gainza-Apr aiz^a, P. Ortiz-Romero^b, O. Servitje-Bedate^c, R. Fernández de Misa-Cabrera^d, Y. Peñate^e, B. Hernandez-Machin^f, T. Estrach-Panella^g, M. Llamas-Velasco^h, J.I. Yanguas-Bayonaⁱ, M. Morillo-Andujar^j, E. Acebo-Mariñas^k, S. Perez-Gala^l, J.C. Armario-Hita^m, P. Sanchez-Sambucetyⁿ, A. Ortiz-Brugues^o, C. Eguren-Michelena^p, I. Bielsa-Marsol^q, A. Lopez-Pestaña^r, M. Blanes-Martinez^s, M. Fernandez-Guarino^t e I. Lopez-Lerma^u

^a Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

^b Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^c Hospital de Bellvitge, Barcelona, España

^d Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^e Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Gran Canaria, España

^f Clínica Buenaderma, Las Palmas de Gran Canaria, España

^g Hospital Clinic de Barcelona, España

^h Hospital La Princesa, Madrid, España

ⁱ Complejo Hospitalario Navarra, Pamplona, España

^j Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^k Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España

^l Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^m Hospital Universitario del Puerto Real, Cadiz, España

ⁿ Hospital Universitario de León, España

^o Hospital Arnau y Vilanova, Lérida, España

^p Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^q Hospital German Trias y Pujol, Barcelona, España

^r Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

^s Hospital de Alicante, España

^t Hospital Cruz Roja, Madrid, España

^u Hospital Vall D'Hebrón, Barcelona, España

Recibido el 25 de julio de 2023; aceptado el 4 de diciembre de 2023

Disponible en Internet el 21 de abril de 2024

Véase contenido relacionado en DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.12.007>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosamaria.izubelloso@osakidetza.eus (R. Izu-Belloso).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.04.017>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALABRAS CLAVE

Bexaroteno;
Retinoide;
Linfoma cutáneo de
células T;
Micosis fungoide;
Síndrome de Sézary

KEYWORDS

Bexarotene;
Retinoid;
Cutaneous T-cell
lymphoma;
Mycosis fungoides;
Sézary syndrome

Resumen

Antecedentes y objetivos: El bexaroteno está aprobado para el tratamiento de linfomas cutáneos de células T (LCCT) en estadio avanzado desde 1999. Sin embargo, se han publicado muy pocos datos sobre su seguridad y eficacia en el largo plazo. El objetivo del siguiente trabajo es determinar la eficacia y seguridad del bexaroteno en la serie de casos del Grupo Español de Linfomas Cutáneos (GELC) en su uso a largo plazo para el tratamiento de CTCL.

Material y método: Realizamos una revisión retrospectiva multicéntrica de 216 pacientes con micosis fungoide (174) o síndrome de Sézary (42) tratados con bexaroteno solo o en combinación con otras terapias en 19 hospitales universitarios de referencia en España durante 10 años.

Resultados: Se incluyeron 133 hombres (62%) y 83 mujeres (38%), con una edad media de 63,5 años (27-95). El 45% recibió monoterapia con bexaroteno durante todo el período de estudio, el 22% comenzó con bexaroteno pero posteriormente recibió una terapia adicional, el 13% estaba bajo otro tratamiento pero en algún momento se añadió bexaroteno y el 20% restante recibió una terapia combinada desde el principio. La mediana de duración del tratamiento fue de 20,78 meses (1-114). La tasa de respuesta global fue del 70,3%. Se lograron respuestas completas y parciales en el 26% y el 45% de los pacientes, respectivamente. El tratamiento fue bien tolerado; las toxicidades más frecuentes fueron la hipertrigliceridemia (79%), la hipercolesterolemia (71%) y el hipotiroidismo (52%). No se observaron efectos secundarios de grado 5 relacionados con el tratamiento.

Conclusiones: Nuestro estudio confirma que el bexaroteno es una terapia segura y eficaz para el tratamiento a largo plazo de CTCL.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Experience With Bexarotene to Treat Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Study of the Spanish Working Group of Cutaneous Lymphomas

Abstract

Background and objectives: Bexarotene has been approved to treat advanced stage cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) since 1999. However, very few data have been published on its long-term safety and efficacy profile. The aim of this study is to determine the tolerability to bexarotene and outcomes by collecting the 2nd largest case series to date on its long-term use vs CTCL.

Material and method: This was a multicenter retrospective review of 216 patients with mycosis fungoides (174), or Sézary syndrome (42) on a 10-year course of bexarotene alone or in combination with other therapies at 19 tertiary referral teaching hospitals.

Results: A total of 133 men (62%) and 83 women (38%) were included, with a mean age of 63.5 year (27–95). A total of 45% were on bexarotene monotherapy for the entire study period, 22% started on bexarotene but eventually received an additional therapy, 13% were on another treatment but eventually received bexarotene while the remaining 20% received a combination therapy since the beginning. The median course of treatment was 20.78 months (1–114); and the overall response rate, 70.3%. Complete and partial response rates were achieved in 26% and 45% of the patients, respectively. Treatment was well tolerated, being the most common toxicities hypertriglyceridemia (79%), hypercholesterolemia (71%), and hypothyroidism (52%). No treatment-related grade 5 adverse events were reported.

Conclusions: Our study confirms bexarotene is a safe and effective therapy for the long-term treatment of CTCL.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT) son un grupo de linfomas no Hodgkin originados a partir de linfocitos T malignos localizados inicialmente en la piel. La micosis fungoide (MF) es su variante más frecuente y representa más de la mitad de todos los LCCT notificados, mientras que el síndrome de Sézary (SS) es mucho más raro (5%). La defini-

ción actual de estas neoplasias se basa en la actualización de 2018 de la clasificación OMS-EORTC (Organización Mundial de la Salud - Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer) para los LCCT primarios¹. Aunque la MF y el SS se consideran enfermedades incurables, la mayoría de los pacientes sobreviven muchos años. La MF suele tener un curso clínico indolente con una tasa de supervivencia a los 5 años del 88%, mientras que el SS tiene un

mal pronóstico, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años cercana al 36%. Además, el estadio clínico en el momento del diagnóstico predice la supervivencia en la MF: el 65-85% de los pacientes presentan una enfermedad en estadio IA o IB, con una mediana de supervivencia >12 años; los pacientes en estadio IVB, sin embargo, tienen una mediana de supervivencia <2,5 años².

El algoritmo de tratamiento del LCCT también se basa en el estadio de la enfermedad mediante el sistema de estadificación tumor-nodo-metástasis-sangre (TNMB), revisado en 2007³. La enfermedad en estadio inicial (IA-IIA) suele tratarse con terapias dirigidas a la piel, como corticosteroides tópicos, fototerapia PUVA (psolaren+ultravioleta A), o UV-B de banda estrecha, (NBUVB), quimioterapia tópica, terapia cutánea total con haz de electrones y radioterapia localizada. La enfermedad en estadios avanzados (IIB-IVB) y la enfermedad refractaria en estadios iniciales suelen requerir abordajes sistémicos que incluyen retinoides (principalmente bexaroteno), interferón α , inhibidores de la histona deacetilasa (vorinostat, romidespina), inmunoterapia dirigida (denileukina difitox, alemtuzumab, brentuximab vedotin y, recientemente, mogamulizumab), quimioterapia, fotoaféresis extracorpórea y trasplante de células madre hematopoyéticas². Se han formulado recomendaciones consensuadas por etapas para la selección del tratamiento adecuado^{4,5}.

El bexaroteno (Targretin®; Cephalon pharmaceuticals, Inc., Maisons-Alfort, Francia) es un retinoide sintético selectivo del receptor X aprobado por la FDA en 1999 para tratar el LCCT en pacientes refractarios al menos a un tratamiento sistémico previo. En Europa se autorizó en el 2002⁶. El bexaroteno tiene una gran afinidad por los receptores X retinoides (RXR, tipos α , β y γ) que, cuando se activan, tienen propiedades antiproliferativas y proapoptóticas, inhibiendo el crecimiento de líneas celulares tumorales hematopoyéticas y epiteliales, e induciendo una apoptosis dependiente de linfocitos malignos⁷. A diferencia de otros retinoides, el bexaroteno no afecta a los linfocitos T reguladores, a las células de Langerhans de la piel ni a los queratinocitos, evitando así los conocidos efectos adversos de los fármacos inmunosupresores⁸. Además, el bexaroteno puede administrarse por vía oral, lo que también es una ventaja. Ha demostrado ser eficaz en todos los estadios del LCCT, con una tasa de respuesta global (RG) del 45% en los ensayos clínicos^{9,10}. La hipertrigliceridemia y el hipotiroidismo central son los acontecimientos adversos dosis dependientes más frecuentes, notificados en el 79% y el 40% de los pacientes respectivamente. Van a requerir una dosificación individual del fármaco y el uso preventivo de hipolipemiantes y la sustitución de la hormona tiroidea^{9,10}. Los acontecimientos adversos requieren la monitorización de los parámetros de laboratorio en el seguimiento y suelen controlarse bien con fármacos concomitantes¹¹. Todos los retinoides son teratogénicos.

El uso de bexaroteno para la enfermedad en estadios iniciales y avanzados está avalado por 2 ensayos clínicos de fase II/III⁹. Sin embargo, los datos sobre su tolerabilidad y respuesta a largo plazo en un entorno real son escasos, habiéndose publicado sólo unos pocos estudios de cohortes en la literatura¹²⁻¹⁷.

El objetivo del presente estudio es evaluar retrospectivamente los resultados de un período de seguimiento de

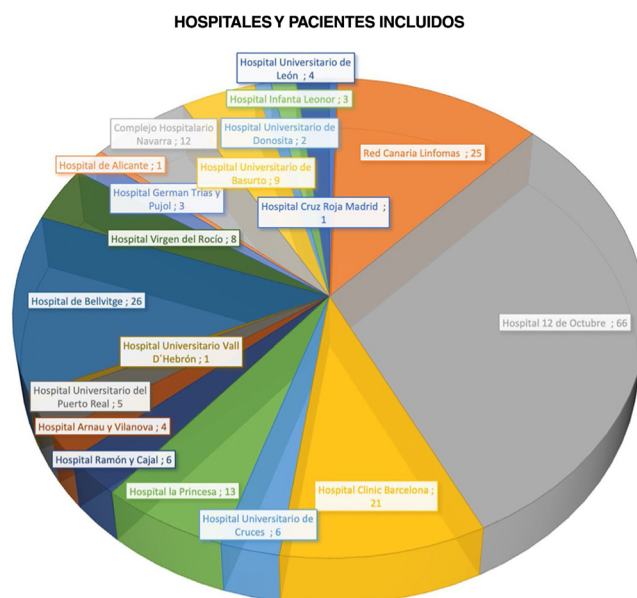


Figura 1 Hospitales españoles participantes en el estudio y nº de pacientes en tratamiento con bexaroteno en cada centro.

10 años del bexaroteno, así como su perfil de seguridad, recogiendo por los miembros del Grupo Español de Linfomas Cutáneos la mayoría de los pacientes tratados con bexaroteno, y comparar estos resultados con los datos de la literatura médica científica actualmente disponibles. Por lo que sabemos, después de la serie presentada por Hamada et al., esta es la segunda serie más grande de pacientes con LCCT tratados con bexaroteno solo o en combinación con otras terapias hasta el momento publicada.

Métodos

En este ensayo retrospectivo multicéntrico se incluyeron a la mayoría de los pacientes adultos con MF o SS tratados con bexaroteno oral solo o en combinación con otras terapias, provenientes de 19 hospitales docentes terciarios de referencia españoles siguiendo el método de muestreo por conveniencia (fig. 1). Se incluyeron en el estudio un total de 216 pacientes (174 de los cuales tenían MF y 42 SS). Todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) para la MF y el SS. En todos los casos se realizó un estudio diagnóstico adecuado, y los pacientes fueron estadificados según la clasificación de la OMS y la EORTC para los linfomas cutáneos primarios, y se utilizó el sistema de estadificación TNMB para los LCCT. El tratamiento se dejó a criterio del médico.

Los pacientes recibieron cápsulas de 75 mg de bexaroteno con una dosis variable de 150 mg/m² hasta 300 mg/m² una vez al día. La dosis se individualizó en función de la respuesta clínica y de los acontecimientos adversos. También se midieron periódicamente el perfil lipídico y los niveles de hormona tiroidea, y la mayoría de los pacientes recibieron concomitantemente hipolipemiantes y hormona tiroidea sustitutiva para prevenir o tratar los efectos adversos de laboratorio antes mencionados.

Tabla 1 Características de los pacientes y terapias previas

Sexo, N (%)	
Hombre	133 (61,6)
Mujer	83 (38,4)
Edad, años (min-max)	
Al inicio del bexaroteno	63,5 (27-95)
Al diagnóstico de LCLT	55,22 (13-94)
Estadio, N (%)	
IA	41 (19,2)
IB	78 (36,4)
IIA	5 (2,3)
IIB	40 (18,7)
IIIA	16 (7,5)
IIIB	6 (2,8)
IVA	25 (11,7)
IVB	3 (1,4)
Terapias previas, N (%)	
Ninguno	21 (9,7)
Corticosteroides tópicos	177 (81,9)
PUVA	113 (52,3)
NBUVB	29 (13,4)
IFN- α	53 (24,5)
Radioterapia	36 (16,7)
Metotrexato	22 (10,2)
Quimioterapia tópica	21 (9,7%)
Retinoides	20 (9,3)

A continuación, se registraron y clasificaron los acontecimientos adversos relacionados con el bexaroteno según los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE v.4.0) del Instituto Nacional del Cáncer. En cuanto a los resultados clínicos, se consideró respuesta completa (RC) la ausencia de evidencia de enfermedad en la piel u órganos extracutáneos durante al menos 1 mes. Las respuestas parciales (RP) fueron presentar $\geq 50\%$ reducciones en el área de las lesiones cutáneas durante al menos 1 mes, mientras que la progresión de enfermedad (PE) significó ≥ 50 aumentos en las lesiones cutáneas, o afectación sanguínea, ganglionar o visceral. La respuesta global (RG) incluía tanto la RC como la RP. La enfermedad estable (EE) se definió como la ausencia de cambios significativos en la piel o en los signos clínicos extracutáneos. Este estudio cumple plenamente los criterios establecidos por el Comité de Ética de la Investigación (Reg - 20070601).

Resultados

Características de los pacientes y de la enfermedad. Antecedentes de tratamiento previo

Las características de los pacientes y las terapias previas se muestran en la [tabla 1](#).

Modalidades de tratamiento y dosis

La superficie corporal (SC) de las pacientes se utilizó para determinar la dosis óptima de bexaroteno al inicio, para posteriormente individualizar y ajustar dichas dosis. Los datos

Tabla 2 Dosis y duración del tratamiento con bexaroteno y pauta de tratamiento (obsérvese que faltan los datos de 12 pacientes)

	Mediana	Min	Max
Superficie corporal (m ²)	1,81	1,38	2,36
Dosis inicial de bexaroteno (mg/día)	246,56	75	675
Dosis máxima de bexaroteno (mg/día)	363,62	75	750
Periodo en tratamiento con bexaroteno (meses)	20,78	1	114
N (%)			
Monoterapia con bexaroteno	92 (45,1)		
Terapia con bexaroteno en curso	44 (21,6)		
Otras terapias más bexaroteno añadidas posteriormente	27 (13,2)		
Terapia combinada	41 (20.1)		

Tabla 3 Terapias combinadas utilizadas concomitantemente con bexaroteno

Terapias concomitantes	N
Ninguna	101
Corticoides tópicos	3
Fototerapia	41
IFN- α	15
Metotrexato	5
Radioterapia	8
Quimioterapia tópica	7
Fotoféresis extracorpórea	5
Fototerapia + IFN- α	8
Metotrexato + IFN- α	1
Fototerapia + radioterapia + quimioterapia tópica	1
Corticoides tópicos + quimioterapia tópica	3
Fototerapia + quimioterapia tópica	2
IFN- α + radioterapia	3
Corticoides tópicos + radioterapia	1
Corticoides tópicos + radioterapia + fototerapia + IFN- α	1
Corticoides tópicos + radioterapia + fototerapia + metotrexato	1
Corticoides tópicos + radioterapia + fototerapia + metotrexato + IFN- α + quimioterapia tópica	1
Corticoides tópicos + fototerapia + IFN- α + quimioterapia tópica	1
Fototerapia + IFN- α + radioterapia	3
Radioterapia + quimioterapia tópica	1
Fototerapia + metotrexato + radioterapia	1
Fototerapia + radioterapia	1
Corticoides tópicos + metotrexato + quimioterapia tópica	1

se muestran en la [tabla 2](#), y las terapias concomitantes en la [tabla 3](#).

Respuesta clínica

Se alcanzaron RC y RP en el 26% y el 45% de los pacientes, respectivamente. Por lo tanto, la tasa OR fue del 70% (RC +

Tabla 4 Tiempo hasta alcanzar la respuesta clínica

	Mediana (meses)
Tiempo hasta la respuesta inicial	7,57
Tiempo hasta respuesta parcial	21,10
Tiempo hasta la respuesta completa	27,11

RP = OR). El 13% de los pacientes presentaron EE, mientras que el 17% una progresión a pesar del tratamiento con bexaroteno. La mediana del tiempo de respuesta inicial fue de 8 meses. El tiempo transcurrido hasta las respuestas parciales y completas fue de 21 y 27 meses, respectivamente (tabla 4).

Las tasas de respuesta y el tiempo hasta alcanzarlas variaron en función del estadio clínico (tabla 5). Se tardó más en conseguir respuestas parciales (23 meses) y completas (30 meses) en el grupo en estadio temprano que en el tardío (14 y 19 meses, respectivamente). En general, los pacientes en estadio temprano recibieron bexaroteno durante más tiempo (24 meses) que los pacientes en estadio tardío (10 meses).

En relación con los tratamientos combinados, se observó que el tratamiento con PUVA antes del bexaroteno aumentó la tasa de pacientes con RP (del 43% al 47,3%), mientras que la tasa de pacientes con PE descendió (del 20,6% al 13,4%). Los pacientes estables también se incrementaron en un 4%, sin embargo, estos datos no fueron significativos.

Un total de 44% de nuestros pacientes seguían en tratamiento de mantenimiento con bexaroteno (las dosis eran muy variables en función de la respuesta, los acontecimientos adversos y las comorbilidades del paciente, y a menudo oscilaban entre 150 mg/m² y 300 mg/m²) cuando se recogieron los datos del estudio.

Efectos adversos (tabla 6)

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la hipertrigliceridemia (79%), seguida de la hipercolesterolemia (71%). Un total de 197 pacientes precisaron fármacos hipolipemiantes (146 y 51 pacientes recibieron estos fármacos antes y después de iniciar el bexaroteno, respectivamente). Se administraron fibratos, estatinas y ácidos grasos omega-3 a 160, 145 y 50 pacientes, respectivamente.

Se diagnosticó hipotiroidismo en el 52% de los pacientes. En total, 205 pacientes recibieron suplementos tiroideos, que se añadieron de forma preventiva en 121 pacientes antes del tratamiento con bexaroteno. En los 84 pacientes restantes, se añadió después de iniciar el bexaroteno.

No se notificaron acontecimientos adversos de grado 5.

Discusión

El uso de bexaroteno se aprobó basándose en 2 ensayos clínicos de fase II/III^{9,10} realizados en 58 pacientes con enfermedad en estadio inicial (estadios I-IIA) y 94 pacientes con enfermedad en estadio avanzado (estadios IIB-IVB). Sin embargo, los estudios que muestran el perfil de seguridad y eficacia en un entorno real son escasos. Por lo que sabemos, ésta es la séptima cohorte de pacientes con LCCT tratados con bexaroteno de la que se dispone actualmente en la literatura médica. En primer lugar, en el 2009 Abbott et al.

publicaron su experiencia de 5 años con bexaroteno en 66 pacientes ingleses. Poco después en el 2012, Väkevä et al. publicaron su experiencia de 10 años con bexaroteno en 37 pacientes finlandeses, mientras que Quéreux et al. en el 2013 presentaron su experiencia de 10 años en 32 pacientes franceses. Por último, en el 2016, Sokolowska-Wojdylo et al. realizaron un estudio similar sobre sus resultados a 5 años en 21 pacientes polacos. Hay otras 2 series japonesas disponibles: Fujimura et al. (29 pacientes), y Hamada et al. (267 pacientes), que incluyen muchos tipos de LCCT y seguimientos más cortos. Por lo tanto, nuestra cohorte, presentada por el Grupo Español de Trabajo de Linfomas Cutáneos, parece ser la 2ª serie más amplia hasta el momento, ya que incluye 216 pacientes con LCCT (exclusivamente MF y SS) que fueron tratados con bexaroteno. Los datos en condiciones reales son esenciales para evaluar los resultados a largo plazo de la molécula y la tolerabilidad sin las condiciones ideales de los ensayos clínicos.

El 90% de nuestros pacientes ya habían recibido otras terapias tóxicas o sistémicas antes del bexaroteno, lo que supone una tasa similar a la de otros estudios. La tasa de pacientes pretratados con terapias sistémicas fue del 44% (39% y 75% en las cohortes finlandesa y francesa, respectivamente, y 52% en la serie de Hamada).

Nuestro estudio confirma que el bexaroteno es eficaz para tratar el LCCT tanto en estadio temprano como avanzado, con una OR del 70,3% (RC, 25,5%; RP, 44,8%). Abbott et al. comunicaron una OR del 44% (RC, 9%; RP, 35%), Väkevä et al. del 75%, Quéreux et al. del 59% (RC, 13%; RP, 47%) y Sokolowska-Wojdylo et al. del 81%. Hamada et al. obtuvieron el OR más bajo de todos (46,8%) con una RC del 11,5%. En nuestra cohorte, el 12% de los pacientes lograron la estabilización de la enfermedad y el 17% no se controlaron y progresaron a pesar del uso de bexaroteno.

En nuestro estudio, la mayor respuesta clínica informada puede deberse a que más de la mitad de la población fue tratada con una terapia combinada (55%) en algún momento mientras recibía bexaroteno. En el estudio francés, menos pacientes (44%) fueron tratados en combinación con otras terapias sistémicas, obteniéndose una OR inferior (59%). Sin embargo, esta hipótesis no concuerda con otros estudios: por un lado, en el estudio británico, una tasa similar de pacientes en comparación con los de nuestro estudio (58%) recibían 1 o más terapias adicionales para el LCCT, con una OR mucho menor (44%); por otro lado, menos pacientes finlandeses (41%) recibieron terapia combinada más adelante en el curso del tratamiento con bexaroteno, con mejores tasas de respuesta (las OR fueron del 75% y el 73% en los grupos de monoterapia y terapia concomitante, respectivamente). Aunque el estudio polaco alcanzó la OR más alta (81%), hay que mencionar que tuvieron una elevada tasa de mortalidad (53%). La menor OR alcanzada por Hamada et al. podría deberse a la presencia de más pacientes en estadios avanzados frente a otras series.

Nuestro estudio no tiene potencia suficiente para comparar la eficacia de la monoterapia con bexaroteno frente a su combinación con otras terapias, ya que los regímenes, la duración y el calendario de los tratamientos combinados son heterogéneos. Según un ensayo controlado prospectivo aleatorizado, la combinación de PUVA más bexaroteno es segura y bien tolerada, aunque no se comunicaron diferencias significativas en las tasas de respuesta clínica¹⁸. Al igual

Tabla 5 RC, RP, EE and PE según el estadio de la enfermedad

Estadio	Respuesta Completa, n (%)	Respuesta parcial, n (%)	Enfermedad estable n (%)	Progresión N° (%)	Total (%)
IA	18 (43,9)	13 (31,7)	5 (12,2)	5 (12,2)	41 (19,3)
IB	20 (25,7)	39 (50,0)	10 (12,8)	9 (11,5)	78 (36,6)
IIA	1 (20)	1 (20)	1 (20)	2 (40)	5 (2,3)
IIB	5 (12,8)	21 (53,8)	4 (10,3)	9 (23,1)	39 (18,3)
IIIA	4 (25,0)	6 (37,5)	1 (6,3)	5 (31,2)	16 (7,5)
IIIB	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	0	6 (2,8)
IVA	3 (12,0)	12 (48,0)	4 (16,0)	6 (24,0)	25 (11,8)
IVB	1 (33,3)	2 (66,7)	0	0	3 (1,4)
Total	54 (25,5)	95 (44,8)	27 (12,7)	36 (17)	212 (100)

Tabla 6 Efectos adversos asociados al tratamiento con bexaroteno notificados en nuestro estudio

	Todos los grados	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hipertrigliceridemia	170	74	47	32	17
Hipercolesterolemia	152	97	42	12	1
Hipotiroidismo	108	72	29	6	1
Neutropenia	26	11	2	8	5
Hipertransaminasemia	26	12	9	5	0
Efectos adversos dermatológicos	21	17	3	1	0
Mialgia	21	14	6	1	0
Trastornos glucémicos	20	8	5	7	0
Alteraciones GI	7	3	4	0	0
Pancreatitis	6	5	1	0	0
Impotencia	3				
Anemia	2				
Astenia	2				
Mareos	2				
Fotodermatitis	2				
Disgeusia	1				
Sequedad ocular	1				

que nosotros, Hamada et al. encontraron una diferencia en la OR entre los 2 grupos de pacientes con y sin adición de PUVA (57,6% frente a 25,5%).

Las tasas de respuesta también parecen estar relacionadas con la duración y las dosis del tratamiento. Cuanto mayor es la duración del tratamiento, mejores son los resultados clínicos: Abbott et al. informaron de una OR del 44% con un tratamiento medio de 11 meses, Quéreux et al. informaron de una OR del 59% con 17 meses de tratamiento, nuestro estudio informó de una OR del 70% con 21 meses de tratamiento y Väkevã et al. informaron de una OR del 75% con 26 meses de tratamiento. Una vez más, el estudio de Sokolowska-Wojdylo et al. parece ser la excepción a la regla, ya que lograron una OR del 81% con un tratamiento de 15 meses. La mayor duración de la terapia en un paciente se registró en nuestro estudio (114 meses) y la menor en el estudio realizado por Hamada et al. (0,3 meses con una mediana de 9,1 meses). En cuanto a las dosis, sus resultados indicaron que los pacientes con una dosis media más alta de bexaroteno tendían a mostrar mejores tasas de respuesta. Sin embargo, los pacientes en estadios avanzados recibieron dosis más bajas para evitar efectos secundarios adversos.

En nuestro estudio, el tiempo hasta la respuesta fue mayor que en estudios anteriores (las respuestas iniciales, parciales y completas se alcanzaron a los 8, 21 y 27 meses,

respectivamente), con un tiempo medio hasta la respuesta de casi 2-4 meses¹²⁻¹⁵. Esto podría deberse a la dosis diaria más baja utilizada en nuestro estudio (364 mg/día, es decir, 200 mg/m²/día) frente a los 275 y 225 mg/m²/día utilizados por Quéreux y col. y Abbot y col., respectivamente. De hecho, se ha demostrado que la respuesta clínica está relacionada con la dosis en los ensayos clínicos^{9,10}, como también confirmaron Hamada et al.

En nuestro estudio, los casos más precoces parecen tener mejores resultados que los avanzados, lo que resulta controvertido en la literatura médica científica actualmente disponible. Los resultados de Väkevã, Sokolowska-Wojdylo y Hamada coinciden con los nuestros, mientras que Abbot obtuvo resultados opuestos, y la cohorte de Quéreux muestra una OR similar entre la enfermedad temprana y la avanzada. Abbott et al. plantean la hipótesis de que las mayores tasas de respuesta en sus pacientes con enfermedad en estadio avanzado pueden deberse a una mayor tolerancia a los efectos secundarios del bexaroteno en este grupo. Curiosamente, la respuesta clínica en nuestra cohorte parece ser más rápida en estadios avanzados.

Según la literatura médica científica actualmente disponible, el bexaroteno puede mantener respuestas duraderas (mediana de duración de la respuesta de 16 meses en la cohorte de Quéreux), y una vez alcanzada la respuesta

clínica, la progresión es rara¹⁴. Las directrices recientes establecen que el bexaroteno debe continuarse como terapia de mantenimiento con una dosis mínima efectiva hasta la pérdida de la respuesta, ya que el LCCT tiende a progresar lentamente y no tiene tratamiento curativo, siendo el único objetivo de la terapia alcanzar la remisión más duradera^{5,13}.

Nuestro trabajo también confirma que el bexaroteno fue bien tolerado, ya que sólo 24 pacientes (11%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 4 relacionados con el fármaco, y 0 experimentaron acontecimientos adversos de grado 5. Como se informó anteriormente, los efectos secundarios más frecuentes fueron la hiperlipidemia y el hipotiroidismo, que parecían estar relacionados con la dosis¹⁷.

La hipertrigliceridemia fue el efecto secundario registrado con mayor frecuencia, en el 79% de los pacientes, y más de dos tercios de ellos fueron de bajo grado (grados 1 ó 2). Otras cohortes comunicaron 14 tasas similares (78%), al igual que el ensayo clínico inicial^{9,10} (64% y 79%). No obstante, la administración simultánea de hipolipemiantes suele controlar los niveles de lípidos, y en nuestra serie sólo se observaron 6 casos de pancreatitis, todos ellos reacciones de bajo grado (uno de grado 5 y otro de grado 2). La hipercolesterolemia también fue frecuente (70%) y generalmente leve. Casi todos los pacientes recibieron fármacos hipolipemiantes, aunque una cuarta parte de ellos los recibió tras el inicio del bexaroteno. De hecho, las nuevas directrices clínicas recomiendan pretratar a los pacientes con un fibrato 1 semana antes de iniciar el tratamiento con bexaroteno, preferiblemente con fenofibrato 150-300 mg diarios^{11,19,20}. A continuación deben controlarse los niveles de lípidos y, si es necesario, pueden añadirse otros agentes como las estatinas a los fibratos si persisten los niveles elevados de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad. No obstante, esta combinación aumenta el riesgo de inducir miopatía, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda, por lo que se recomienda extremar las precauciones. Además, los fibratos se asocian a varios efectos adversos, como dolor muscular, elevación de los niveles de creatina cinasa e hipertransaminasemia, que requerirían la interrupción del tratamiento. Si se producen efectos secundarios relacionados con los fibratos o se necesita una estatina para controlar la hipercolesterolemia, Musolino et al. demostraron que los ácidos grasos omega-3 son una buena alternativa al fenofibrato, ya que son eficaces y bien tolerados.

Se observó hipotiroidismo en más de la mitad de los pacientes, y en casi todos los casos estos fueron leves (el 93% fueron de grado 1 o 2). Otras series comunicaron tasas más elevadas de este efecto secundario (74% y 93% en los estudios de Abbott y Quéreux, respectivamente, y 85,8% en el ensayo de Hamada), mientras que los 2 ensayos clínicos iniciales comunicaron tasas más bajas (40% y 39%)^{9,10}, subestimando probablemente su tasa de incidencia real. No obstante, no suele haber casos graves de hipotiroidismo y, cuando se producen, siempre se controlan con dosis bajas de tiroxina, lo que significa que no es una reacción preocupante. Las guías clínicas recientes recomiendan añadir suplementos de hormona tiroidea de forma rutinaria desde el día 1 del tratamiento con bexaroteno, comenzando con 50 µg de levotiroxina al día y titulándola individualmente

en función de los niveles séricos de T4^{11,19}. En nuestro estudio, el 95% de los pacientes recibieron suplementos tiroideos, pero más de la mitad de ellos los iniciaron después de comenzar su régimen de bexaroteno. Así pues, añadir levotiroxina al bexaroteno podría evitar algunos de estos acontecimientos adversos. Además, corregir el hipotiroidismo ayuda a controlar la hiperlipidemia al aumentar el aclaramiento de lípidos, que se reduce en presencia de una función tiroidea baja²⁰. Deben seguir administrándose hipolipemiantes y suplementos de hormona tiroidea durante el tratamiento para mantener estables los niveles de lípidos y T4, y sus niveles deben controlarse también durante el tratamiento.

Los efectos adversos antes mencionados parecen estar relacionados con la dosis^{10,17}, por lo que la dosificación puede individualizarse para lograr el máximo beneficio clínico con las mínimas reacciones adversas. Algunas directrices recomiendan comenzar inicialmente con bexaroteno a dosis medias (150 mg/m² diarios) durante 2 a 4 semanas, y luego aumentar la dosis hasta alcanzar la dosis completa (300 mg/m² diarios) en pacientes sin toxicidad²⁰, mientras que Hamada et al. recomiendan comenzar con la dosis completa para lograr mejores respuestas.

En general, el bexaroteno se tolera bien, y tiene la ventaja de ser menos inmunosupresor que otros fármacos⁸, lo que evita la aparición de más enfermedades infecciosas en estos pacientes (no observamos infecciones en nuestra cohorte, y tampoco en el ensayo de Quéreux). Además, se administra por vía oral, lo que realmente ayuda.

En cuanto a otros efectos secundarios, se produjo hipertransaminasemia en el 12% de nuestros pacientes, que se notificó en el ensayo de Väkevä (10%) por primera vez en 2012 y después en el ensayo de Quéreux (3%, solo la desarrolló 1 paciente), y en la serie de Hamada (15%).

Curiosamente, 3 pacientes desarrollaron impotencia, en la que las estatinas pueden desempeñar un papel. Se ha informado de que las estatinas pueden reducir los niveles de testosterona, favoreciendo la disfunción eréctil^{21,22}. Sin embargo, esto es controvertido en la literatura, ya que hay estudios que apoyan que estos fármacos hipolipemiantes podrían tener efectos positivos sobre la función eréctil, especialmente para los que no responden a los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5²³. Por lo tanto, se necesitan más estudios para investigar el papel de las estatinas en este síntoma.

Somos conscientes de que nuestro estudio conlleva algunas limitaciones. En primer lugar, presenta los principales inconvenientes de los estudios retrospectivos, incluido el sesgo de selección, con una población heterogénea que presenta diferentes características pronósticas basadas en diferentes comorbilidades, tratamientos previos y diferentes terapias combinadas, y el sesgo de información, ya que los datos registrados dependen de la disponibilidad y la exactitud de los registros sanitarios. En segundo lugar, no pueden extraerse conclusiones sólidas de los estudios retrospectivos, que sólo pueden generar nuevas hipótesis que deberán confirmarse en ensayos prospectivos controlados. Y, por último, al igual que en las cohortes publicadas anteriormente, no pudimos utilizar un sistema de puntuación estandarizado para evaluar la carga tumoral, utilizando en su lugar una evaluación global de las respuestas de los pacientes²⁴.

Conclusiones

El bexaroteno parece ser eficaz, seguro y bien tolerado para tratar el LCCT temprano y avanzado, y debe continuarse como terapia de mantenimiento una vez alcanzada la RC. Puede utilizarse como monoterapia o combinado con otras terapias. La dosis debe individualizarse para lograr el máximo beneficio con efectos secundarios manejables. Además, es necesario realizar pruebas de laboratorio rutinarias para monitorizar cuidadosamente los efectos adversos más frecuentes (hiperlipidemia e hipotiroidismo), que suelen ser prevenibles y/o controlables con fármacos concomitantes.

Contribución de los autores

Todas las personas que cumplen los criterios de autoría figuran como autores, y todos los autores certifican que han participado lo suficiente en el trabajo como para asumir la responsabilidad pública de su contenido, incluida la participación en el concepto, el diseño, el análisis, la redacción o la revisión del manuscrito. Además, cada autor certifica que este material, o material similar, no ha sido ni será presentado ni publicado en ninguna otra publicación.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado.

Bibliografía

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703–14.
2. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and sezary syndrome. *Blood*. 2009;114:4337–53.
3. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713–22.
4. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57–74.
5. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180:496–526.
6. Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res*. 2002;8:1234–40.
7. European Medicines Agency. Targretin: summary of product characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/targretin>.
8. Knol AC, Quéreux G, Brocard A, Ballanger F, Khammari A, Nguyen JM, et al. About the cutaneous targets of bexarotene in CTCL patients. *Exp Dermatol*. 2010;19:e299–301.
9. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, 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;137:581–93.
10. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski 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.
11. Musolino A, Panebianco M, Zendri E, Santini M, Di Nuzzo S, Ardizzone A. Hypertriglyceridaemia with bexarotene in cutaneous T cell lymphoma: the role of omega-3 fatty acids. *Br J Haematol*. 2009;145:84–6.
12. Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ, et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol*. 2009;160:1299–307.
13. Väkevää L, Ranki A, Hahtola S. Ten-year experience of bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma in Finland. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:258–63.
14. Quéreux G, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, Knol AC, Dréno B. Bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: third retrospective study of long-term cohort and review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:1711–21.
15. Sokolowska-Wojdyla M, Florek A, Zaucha JM, Chmielowska E, Giza A, Knopinska-Posluszny W, et al. Polish lymphoma research group experience with bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Ther*. 2016;23:e749–56.
16. Fujimura T, Sato Y, Tanita K, Amagai R, Shimauchi T, Ogata D, et al. Case series of cutaneous T-cell lymphomas treated with bexarotene-based therapy. *J Dermatol*. 2020;47:636–40.
17. Hamada T, Morita A, Suga H, Boki H, Fujimura T, Hirai Y, et al. Safety and efficacy of bexarotene for Japanese patients with cutaneous T-cell lymphoma: real-world experience from post-marketing surveillance. *J Dermatol*. 2022;49:253–62. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.16201>.
18. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, Ranki A, Hasan B, Meulemans B, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB–IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol*. 2012;167:678–87.
19. Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, Illidge T, Parry E, Graham-Brown R, et al. U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2013;168:192–200.
20. 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;155:261–6.
21. Corona G, Boddi V, Balercia G, Rastrelli G, De Vita G, Sforza A, et al. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7:1547–56.
22. Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, Cowling BJ. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2013;11:57.
23. Cai X, Tian Y, Wu T, Cao CX, Bu SY, Wang KJ. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2014;16:461–6.
24. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, 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;29:2598–607.