

Ingrés d'Acadèmics corresponents

MICOSIS FUNGOIDE: DE LA CLÍNICA A LA GENÈTICA

María Teresa ESTRACH i PANELLA

Consultor Sènior Servei de Dermatologia Hospital Clínic
Catedràtica Dermatologia Universitat de Barcelona

Agraeixo molt sincerament als membres de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya l'elecció com a membre corresponent. Moltes gràcies. M'ha fet molta il·lusió. És per a mi un honor immens i una responsabilitat que procuraré correspondre en la mesura de les meves possibilitats.

Arribat el moment d'escollir un tema pel discurs d'ingrés, he triat la Micosis Fungoide (MF) una patologia a la que he dedicat una gran part de la meua activitat assistencial i de recerca.

INTRODUCCIÓ

No va ser fins l'any 1975 (Lutzner & Edelson et al.) que es demostrà que la gran majoria de limfomes que s'inicien a la pell deriven de les cèl·lules T (fins un 75%), a diferència del que passa amb els limfomes ganglionars no Hodgkin en els que la cèl·lula proliferant és amb més freqüència el limfòcit B. Aquest fet s'explica per l'especial tropisme que tenen les cèl·lules T per la pell. Des d'aleshores fins ara s'ha avançat molt en aquest terreny i de ser els limfomes cutanis unes entitats desconegudes i no reconegudes en les classificacions de les neoplàsies hematopoètiques, s'ha passat en les darreres classificacions; WHO-EORTC (Willemze et al., 2005), (Swerdlow et al. 2008), (Swerdlow et al. 2016) a ser considerats com síndromes limfoproliferatives independents (Olsen et al., 2007).

La Micosis Fungoide (MF) és la forma més freqüent de Limfoma Cutani Primari (LCP), té en general un curs indolent i unes característiques clíniques i també patològiques ben definides. Els darrers anys els avenços de la genètica ens han permès conèixer una mica millor la seva patogènia, fet important doncs obre una porta a nous tractaments.

Fou el dermatòleg francès Jean Louis Marc Alibert, l'any 1806, qui va descriure el cas d'un pacient, Lucas, de 56 anys que segons el text original deia així "presentava un procés descamatiu de la pell i després li varen aparèixer tumors a diferents parts del cos, semblaven

fongs i tenien una consistència que recordava els bolets" i li va donar el nom de micosis fungoide, nom un tant confús i una mica peculiar. No és d'estranyar aquest fet, cal tenir present que l'escola francesa de Dermatologia, s'ha caracteritzat des de sempre per comptar entre els seus membres amb uns excel·lents clínics, als quals devem les més acurades i completes descripcions de moltes malalties dermatològiques tal com les coneixem avui en dia.

EPIDEMIOLOGIA

La MF és una malaltia poc freqüent, la seva incidència és de 0.6 x 100.000 habitants però va en augment, probablement en part perquè amb els mitjans actuals s'arriba al diagnòstic en fases més inicials de la malaltia. Es considera una malaltia de les edats mitjanes de la vida 50-60 anys, però cada vegada trobem més casos entre gent jove i fins i tot nens. Afecta més a homes que dones amb una proporció de 2:1 (Olsen et al., 2007).

ETIOLOGÍA

És de causa desconeguda tot i que hi ha diferents teories que la relacionen amb possibles factors: antecedents d'exposició ambiental o professional a productes químics com hidrocarburs aromàtics i halogenats, metalls, herbicides o pesticides, que actuarien com un factor antigènic persistent que estimularia els limfòcits donant lloc a la seva transformació, virus; no s'ha demostrat la possible relació de la MF amb el virus limfotrópic humà (HTLV-1) que causa la leucèmia limfoma de cèl·lules T, ni tampoc amb el virus d'Epstein-Barr (VEB). S'ha assenyalat també un augment de la incidència de MF en pacients amb dermatitis atòpica i amb immunosupressió que sembla seria un factor de risc, ja que s'han descrit casos en pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH); en trasplantats i després de rebre tractaments de quimioteràpia (Whittaker et al. 2006).

CLÍNICA

La forma clàssica de MF, presenta una llarga evolució, progressa molt lentament, durant anys i es manifesta inicialment en forma de taques i plaques eritematoses, pruriginoses, localitzades a zones no fotoexposades "anomenades del banyador", glutis, abdomen, zones mamàries... que poden recordar i confondre's a l'inici amb moltes altres malalties dermatològiques com psoriasis, èczemes, reaccions a fàrmacs, etc. Amb el temps les lesions es van infiltrant, adoptant aspectes a vegades curiosos formes circulars, en mitja lluna. Per sort en molts casos la malaltia té un comportament indolent, però en un 30% dels casos apareixen tumors, que tenen tendència a ulcerar-se i sobre infectar-se i en fases més avançades evoluciona amb extensió extracutània; a ganglis, medul·la òssia o vísceres, empitjorant el pronòstic.

La pruija és un símptoma cabdal de la malaltia i juntament amb les lesions cutànies suposa una pèrdua important de qualitat de vida pels pacients.

S'han descrit nombroses variants clíniques (Jawed et al. 2014): hipopigmentades, psoriasiformes, ampulloses, ictiosiformes, poiquilodèrmiques, granulomatoses (Gallardo et al. 2009), foliculotropa amb afectació dels fol·licles pilosebàcics i lesions d'aspecte acneïforme amb quists i comedons i moltes vegades alopecia (Muniesa et al. 2010), amb aspectes clínics molt diferents de la MF clàssica, però amb pronòstic similar.

DIAGNÒSTIC

El diagnòstic clínic s'ha de confirmar mitjançant la biòpsia cutània per l'estudi histopatològic i l'immunofenotipatge fonamental per conèixer el subtipus de limfòcits proliferant.

HISTOPATOLOGIA

A la fase inicial el diagnòstic histopatològic pot ser molt difícil i a vegades és només de sospita.

S'observa un infiltrat de limfòcits de mida petita o mitjana, de localització subepidèrmica, que a mesura que avança la malaltia i s'entra a la fase de lesions en plaques, es pot veure una imatge característica de limfòcits de nucli irregular i envoltats d'un halo clar, que penetren dins de l'epidermis donant lloc al fenomen anomenat epidermotropisme, a vegades els limfòcits s'agrupen donant lloc a la imatge característica de microabscessos de Darier-Pautrier, que ens permet un diagnòstic de sospita de MF més ferm. A mesura

que avança la malaltia i apareixen els tumors es perd l'epidermotropisme i l'infiltrat pot ocupar tota la dermis i fins i tot el teixit subcutani (Whittaker et al., 2016).

IMMUNOFENOTIP

Per confirmar el diagnòstic disposem des de fa unes dècades de les tècniques de immunohistoquímica, que ens han permès demostrar que els limfòcits de la MF tenen un immunofenotip que correspon a limfòcits T col·laboradors (helper) de memòria amb marcadors CD3+, CD4+, CD45RO+ i alguns casos CD8+ i perden l'expressió d'antígens de superfície CD2, CD5 i CD7. La pèrdua de l'antigen CD7 es considera una troballa específica de la MF (Nasu et al., 1985).

CLONALITAT

Quan parlem de neoplàsia i en aquest cas de neoplàsia limfoide podem pensar que és sinònim de clonalitat, en el cas de la MF és compleix en la majoria dels casos i les cèl·lules mostren un reordenament clonal pel receptor de les cèl·lules T. En el cas de lesions inicials això només és en un 70% dels casos. Aquestes tècniques d'anàlisi de la clonalitat ens ajuden a confirmar el diagnòstic però no són imprescindibles en la majoria dels casos per decidir el tractament (Thurber et al., 2007).

PATOGENIA

Des de la primera descripció de la MF l'any 1806 fins ara s'han fet grans avenços en la genètica dels LCP, fet que ha ajudat en gran manera a entendre millor la seva patogènia i esperem que en el futur sigui útil per definir nous factors pronòstics i trobar noves dianes terapèutiques.

La patogènia de la MF es caracteritza per una suma d'alteracions genètiques i epigenètiques no ben definides.

Diferents estudis han demostrat que existeixen anomalies cromosòmiques complexes però recurrents en totes les fases de la malaltia les més freqüents són guanyes en els cromosomes 1 i 7 i pèrdues en els 5, 9 i 13. Tot i això no s'han identificat translocacions cromosòmiques específiques en la MF (Salgado et al., 2010).

S'ha identificat una mutació del gen tumoral supressor p 53 (TP 53) present en molts casos de MF tumoral però no en lesions inicials, que estaria relacionada una "firma" que depèn de les radiacions UVB, suggerint que el tractament amb fototeràpia en la MF inicial podria contribuir a aquest tipus de mutació. La pèrdua d'altres

gens tumorals supressors com CDKN2A i CDKN2B localitzats en el cromosoma 9 i un augment d'expressió d'altres com NAV3, JUNB i cMYC així com hipermetilació de gens de reparació es deuen més a mecanismes epigenètics que a mutacions (McGirt et al. 2015).

La desregulació de múltiples vies de senyalització controlades per STAT3/STAT5 i receptors de la IL-2, NOTCH i NF-KB podrien contribuir a inhibir l'apoptosis de les cèl·lules tumorals i constituir vies futures de dianes terapèutiques.

Els fenòmens de resistència a l'apoptosi semblen un fet cabdal en la MF, en la apoptosis intervenen receptors com Fas, que forma part dels receptors de TNF (tumor necrosis factor), la disminució de Fas s'ha relacionat directament amb les formes avançades de MF (Jawed et al., 2014).

Els anomenats Micro RNAs són petites molècules de RNAs no codificant que regulen l'expressió gènica. S'ha demostrat que la sobre regulació d'alguns d'ells (miR-1559 y la sub regulació d'altres (miR 203 i miR 205) poden ser importants en la patogenia de la MF (Sandoval et al. 2015).

El microambient de les cèl·lules proliferants jugaria un paper important, s'arribaria al procés neoplàsic a través d'una inflamació crònica, en la qual intervindrien altres cèl·lules immunes; cèl·lules dendrítiques, limfòcits T reactius, macròfags, mastòcits i cèl·lules plasmàtiques. La presència a les lesions de les anomenades cèl·lules T reguladores (FOXP3+) i de les cèl·lules citotòxiques es correlaciona amb la supervivència, probablement aquestes cèl·lules actuarien suprimint la població de cèl·lules malignes en les primeres fases de la malaltia i disminuirien així que avanci.

Per altra banda molts dels limfòcits de la MF presenten l'antigen limfocitari comú (CLA), i l'expressió de receptors de citocines CCR4 i CCR10 amb lligands amb les cèl·lules endotelials, queratinocits i cèl·lules de Langerhans que faciliten la migració dels limfòcits de la dermis a l'epidermis i contribueixen a l'epidermotropisme (Jawed et al., 2014).

El perfil dels receptors de citocines a la MF canvia en progressar la malaltia, i això explica també la pèrdua de l'epidermotropisme en les fases més avançades de la malaltia canvien els limfòcits d'un perfil de limfòcits Th1 (secreció de IFN, IL2, IL 12) en les fases inicials a un perfil Th2 (secreció de IL4, IL5, IL 10, IL-13) en les fases avançades (Abraham et al., 2011).

ESTADIATGE I PRONÒSTIC

Disposem d'un sistema d'estaditge proposat pel Grup Cooperatiu Internacional d'Estudi dels Limfomes Cutanis ISCL (International Society of Cutaneous Lymphoma) i EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer) (Olsen et al., 2007) (Taula I) en aquesta classificació TNMB, es diferencien segons el tipus de lesions cutànies (T) taques, plaques i la seva extensió, tumors, eritrodèrmia (N) afectació ganglionar, (M) visceral i (B) sang perifèrica i s'inclou la presència o no de clonalitat. Segons els paràmetres anteriors s'estableix la classificació en diferents estadis de la malaltia (Taula II).

Són factors de mal pronòstic l'edat d'inici superior a 60 anys, el tipus de lesions cutànies, la transformació a cèl·lula gran (Benner et al. 2012), l'afectació ganglionar o visceral com factors pronòstics independents. La supervivència global és al 5 i 10 anys del 75% - 57% respectivament (Agar et al. 2010). La importància de trobar un índex pronòstic objectiu ha portat al Grup Internacional de Limfomes Cutanis (ISCL) a dissenyar el projecte CLIPi (Cutaneous lymphoma prognostic index) basat en un registre internacional prospectiu de MF, per tal de poder definir factors multivariants pronòstics independents (Scarlsbrick et al. 2015). Formant part de l'estudi d'extensió a tots els pacients amb diagnòstic MF es realitza una exploració cutània completa (T), analítica, hematologia i bioquímica amb determinació de LDH (lactodehidrogenasa sèrica) (Marti et al., 1991). Si és possible tècnicament es sol·licita estudi de clonalitat de sang i pell. Exploració ganglionar, si es palpen adenopaties perifèriques, es recomana biòpsia d'una d'elles si són més grans de 1,5 cm.

Com a proves d'imatge el TAC (tomografia axial computeritzada) o PET/TAC està indicat en els pacients amb estadis IIA, IIB, III i IV, però no els estadis més inicials IA i IB. La biòpsia de moll d'ós només està indicada quan existeixen alteracions a sang perifèrica (Olsen et al. 2007).

TRACTAMENT

Disposem de moltes modalitats de tractament però ara com ara no podem parlar de curació sinó intentar obtenir remissions completes i prolongades.

L'elecció del tractament s'ha de fer en base a l'estadi clínic però considerant també altres factors com accessibilitat als tractaments, edat i estat general del pacient i cost/ benefici.

No existeixen dades que demostrin una eficàcia superior de tractaments sistèmics enfront dels dirigits només a la pell en els estadis inicials de la malaltia, per la qual cosa es recomanable en general una actitud conservadora i modificar el tractament segons la resposta (Jawed et al. 2014).

Els tractaments es poden classificar en tres grans grups:

1. Tractaments dirigits a la pell

Es el tipus de tractament recomanat com a primera línia en les fases inicials de la MF. En les fases avançades constitueix una alternativa, formant part dels tractaments combinats. En aquest grup s'inclouen:

Corticoides tòpics. Són molt útils en estadis inicials i amb lesions cutànies localitzades (Zackheim et al. 1988).

Quimioteràpia tòpica. La Mecloretamina s'aplica en solució aquosa o unguent obtenint un 50-75% de remissions completes en estadis inicials IA-IB. Entre els efectes secundaris ocasiona dermatitis de contacte i el seu ús prolongat incrementa el risc de càncer de pell. La Carmustina (BCNU) té respostes similars (Lesin et al., 2013)

Fototeràpia. És el tractament d'elecció en els estadis IA-IIA. Es poden fer servir diferents tipus de fototeràpia per la MF.

UVB: especialment de banda estreta (311nm) és útil en lesions inicials, amb respostes d'un 75 % (Boztepe et al., 2005).

PUVA: Raigs UVA i 8 metoxipsoralen o 5-metoxipsoraleno com substància fotosensibilizant. És el tractament d'elecció en estadis IA-IIA, obtenint-ne remissions completes entre 80 i 90% tot i que les recidives són freqüents. Existeix un risc de carcinogènesi que s'ha de valorar en cas de tractaments prolongats (Querfeld et al., 2005).

Radioteràpia: Es basa en el fet que les lesions de la MF són molt radiosensibles. Es pot usar:

-**Radioteràpia local:** s'utilitza per lesions tumorals resistents a altres tractaments (Neelis et al., 2009).

-**Irradiació corporal total amb electrons** (bany d'electrons) (Navi et al., 2011): Es el tractament d'elecció en casos de plaques infiltrades generalitzades o lesions tumorals. En estadis inicials IA-IB les taxes de remissió completes són elevades tot i que els efectes

secundaris poden ser importants; eritema, descamació, edemes, butllofes, alopecia, xerosi, atrofia unguial i telangiectasies.

2. Tractaments sistèmics

2.1 Modificadors de la resposta biològica

Interferons. L'interferó IFN- α 2, s'utilitza com monoteràpia per via subcutània a dosis de 3-20 MUI, 3 dies setmana, amb bones respostes especialment als estadis inicials o amb combinació amb altres tractaments com PUVA, retinoïdes o anàlegs de les purines. Entre els efectes secundaris es pot observar quadre pseudogripal, trastorns gastrointestinals, depressió de la medulla òssia i augment de les transaminases (Olsen et al. 2003).

Retinoïdes. S'han utilitzat la isotretinoïna, l'etretinat i l'acitretino amb eficàcia similar. El bexaroté és un retinoïde amb el que s'obtenen molt bons resultats. Es dona per via oral a dosis de 300 mg/m²/dia, produeix hipertrigliceridèmia, pel que s'ha d'instaurar tractament preventiu a estatines i/o fenfibrats. L'hipotiroidisme és un altre efecte secundari i obliga prescriure tractament substitutiu. La combinació del bexaroté amb PUVA o IFN α 2b. Millora els resultats i permet disminuir les dosis de PUVA (Abbott et al. 2009).

Inmunotoxines. La proteïna de fusió DAB 389- interleucina 2 (IL-2) fou la primera citotoxina de fusió aprovada per la FDA pel tractament dels LC (Duvic et al. 2013).

Actua com una citocina específica per les cèl·lules que presenten el receptor de la IL-2 (CD25) inhibint la síntesi de proteïnes. S'administra per via iv a dosis de 9 o 18 μ g/kg/dia en tandes de 5 dies cada 3 setmanes, és eficaç pels estadis IIB. Com efectes secundaris el 60-70% dels malalts presenten urticària, reaccions per infusió o síndrome de la fuga capilar.

Inhibidors de les histones desacetilases (Tiffon et al. 2011) El Vorinostat y Romidepsina actuen restablint l'expressió de gens supressors tumorals i/o gens reguladors del cicle cel·lular, augmentant l'acetilació de les histones fet que suposa inhibició de la proliferació i l'apoptosi. Tant amb el Vorinostat que s'utilitza per via oral com la Romidepsina per via endovenosa, s'obtenen respostes parcials només d'un 30% i amb efectes secundaris importants com depressió hematològica, gastrointestinals i cardíacs que limita la seva aplicació

Anticossos monoclonals. Alemtuzumab (anti-CD52) usat com a tractament per leucèmia limfàtica crònica s'usa en casos de MF eritrodèrmica (Lundin et al., 2003) té efectes secundaris importants com reaccions per la infusió i immunosupressió greu que pot suposar l'aparició d'infeccions oportunistes severes.

Fotofèresis extracorporia. S'usa en les formes eritrodèrmiques de MF. Es pauta en sessions 2 dies consecutius cada 2 setmanes i la resposta s'inicia als 4-6 mesos. S'han observat respostes del 40% (completes del 21%). L'addició de bexarotè o interferó millora els resultats. Els efectes secundaris deriven de les dificultats de l'accés vascular (Knobler et al., 2012).

2.2 Quimioteràpia.

La quimioteràpia s'ha de reservar pels estadis avançats de la malaltia. Es fan servir les mateixes pautes que per els limfomes sistèmics, agents alquilants, metotrexate, cisplatí, etopoxid, bleomicina, vinblastina, ciclofosfamida. La combinació més efectiva i utilitzada és la pauta CHOP tot i que les respostes són parcials i de curta durada.

Els anàlegs de les purines i pirimidines (pentostatina, fludarabina, 2- clorodesoxiadenosina, gemcitabina) i doxorubicina liposomal pegilada, són altres dels citotàctics que s'han empleat amb resultats variables (Olsen et al., 2011).

3. Altres tractaments

El trasplantament al·logènic de cèl·lules precursors ha aconseguit remissions completes de llarga durada i estaria indicat en malalts joves i que presentin des de l'inici formes agressives amb respostes limitades als tractaments convencionals (Duarte et al., 2008).

Basats amb els recents coneixements de la patogènia de la malaltia s'estan buscant noves dianes terapèutiques entre les quals es troben:

Inhibidors de la via de NF-κB com el Bortezomid (Zinzani et al., 2007)

Inhibidors de la mutació del receptor CD 28 com l'Abatacept (CTLA-4-Ig), (Genovese et al., 2005)

Inhibidors dels gens JAK3/STAT5: JAK3 com el Tofacitinib (McGirt et al., 2015).

Probablement a la velocitat que avança el coneixement, alguna part del que he escrit quedarà obsoleta en poc temps, però així és la ciència i voldria acabar

amb unes paraules que poden definir les conclusions d'aquest discurs:

"El que sabem és una gota d'aigua, el que ignorem és l'oceà" I Newton

Referències

- Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ, Scarisbrick JJ. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2009;160:1299-1307
- Abraham RM, Zhang Q, Odum N, Wasik MA. The role of cytokine signaling in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Biology & Therapy* 2011;12:1019-1022
- Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Robson A, Calonje E, Stefanato CM, Wain EM, Wilkins B, Fields PA, Dean A, Webb K, Scarisbrick J, Morris S, Whittaker SJ. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28:4730-4739
- Alibert JLM. Descriptions des maladies de la peau observées a l'Hôpital Saint-Louis, et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement (in French). Paris: Barrois l'ainé. 1806, p.286
- Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012;119:643-1649
- Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, Erkin G, Kilemen F. Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:242-246
- Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:597-604
- Duvic M, Geskin L, Prince HM. Duration of response in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox: results from 3 phase III studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:377-384
- Gallardo F, García-Muret MP, Servitje O, Estrach T, Bielsa I, Salar A, Abella E, Barranco C, Pujol RM. Cutaneous lymphomas showing prominent granulomatous component: clinicopathological features in a series of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;6:639-47
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerly DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005; 353:1114-23.

- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014 ; 70:205-220.
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70:223.-239.
- Knobler R, Duvic M, Querfeld C, Straus D, Horwitz S, Zain J. Long-term follow-up and survival of cutaneous T-cell lymphoma patients treated with extracorporeal photopheresis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28:250-257
- Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, Hull CM, Knobler EH, Rook AH, Kim EJ, Naylor MF, Adelson DM, Kimball AB, Wood GS, Sundram U, Wu H, Kim YH. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol* 2013;149:25-32
- Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, Freden S, Juliusson G, Rosenblad E, Tjønnfjord G, Wiklund T, Osterborg A. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2003;101:4267-4272
- Lutzner M, Edelson R, Schein P, Green I, Kirkpatrick C, Ahmed A. Cutaneous T-cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Ann Intern Med*. 1975;83:534-552
- Marti RM, Estrach T, Reverter JC, Mascaró JM. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1991;12:1511-1516
- McGirt LY, Jia P, Baerenwald DA, Robert J, Duszynski RJ, Dahlman KB, Zic JA, Zwerner JP, Hucks D, Dave U, Zhao Z, Eischen ChM. Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. *Blood*. 2015;126:508-519
- Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, Gallardo F, García-Muret MP, Servitje O.
- Folliculotropic mycosis fungoides: Clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62: 418–426
- Nasu K, Said J, Vonderheid E, Olerud J, Sajo D, Kadin M. Immunopathology of cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1985;119:436-437
- Navi D, Riaz N, Levin YS, Sullivan NC, Kim YH, Hoppe RT. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011;147:561-567
- Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, Senff NJ, Willemze R, Noordijk EM. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:154-158
- Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:311-21
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg SI, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whittaker S. 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; 110:1713-1722.
- Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, Wood G, Demierre MF, Pittelkow M, Wilson LD, Pinter-Brown L, Advani R, Parker S, Kim EJ, Junkins-Hopkins JM, Foss F, Cacchio P, Duvic M. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011;64:352-404
- Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH Jr, Prinz BM, Guitart J. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141:305-311
- Rangwala S, Zhang C, Duvic M. HDAC inhibitors for the treatment of cutaneous T-cell lymphomas. *Future Med Chem*. 2012; 4:471–86.
- Salgado R, Servitje O, Gallardo F, Vermeer MH, Ortiz-Romero PL, Karpova MB, Zipser MC, Muniesa C, Garcia-Muret MP, Estrach T, Salido M, Sanchez-Schmidt J, Herrera M, Romagosa V, Suela J, Ferreira BI, Cigudosa, JC Barranco C, Serrano, S, Dummer, R, Tensen CP, Sole F, Pujol RM, Espinet B
- Oligonucleotide Array-CGH Identifies Genomic Subgroups and Prognostic Markers for Tumor Stage Mycosis Fungoides. *J Invest Dermatol* 2010; 130, 1126–1135
- Sandoval J, Diaz-Lagares A, Salgado R, Servitje O, Climent F, Ortiz-Romero PL, Perez-Ferriols A, Garcia-Muret MP, Estrach T, Garcia M, Nonell L, Esteller M, Pujol RM, Espinet B, and Gallardo F. MicroRNA Expression Profiling and DNA methylation signature for deregulated MicroRNA in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2015;135:1128–1137
- Scarlsbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, Stadler R, Wood GS, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Foss F, Girardi M, Bagot M, Michel L, Battistella M, Guitart J, Kuzel TM, Martinez-Escala ME, Estrach T, Papadavid E, Antoniou C, Rigopoulos D, Nikolaou V, Sugaya

- M, Miyagaki T, Gniadecki R, Sanches JA, Cury-Martins J, Miyashiro D, Servitje O, Muniesa C, Berti E, Onida F, Corti L, Hodak E, Amitay-Laish I, Ortiz-Romero PL, Rodríguez-Peralto JL, Knobler R, Porkert S, Bauer W, Pimpinelli N, Grandi V, Cowan R, Rook A, Kim E, Pileri A, Patrizi A, Pujol RM, Wong H, Tyler K, Stranzenbach R, Querfeld C, Fava P, Maule M, Willemze R, Evison F, Morris S, Twigger R, Talpur R, Kim J, Ognibene G, Li S, Tavallae M, Hoppe RT, Duvic M, Whittaker SJ, Kim YH. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2015; 33:3766-3773.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J.; Vardiman J W .WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC; 2008.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri S A, Harris N.L, Stein H, Siebert HR, Advani R.; Ghielmini M, Salles G A, Zelenetz A D, Jaffe E S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127 :2375-2390
- Thurber SE, Zhang B, Kim YH, MD, Schrijver I, Zehnder J, Kohler S T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2007;57: 782-790
- Tiffon C, Adams J, van der Fits L, Wen S, Townsend P, Ganesan A, Hodges E, Vermeer M, Packham G . The histone deacetylase inhibitors vorinostat and romidepsin down modulate IL-10 expression in cutaneous T-cell lymphoma cells. *Br J Pharmacol* 2011;162:1590-602
- Whittaker SJ, Chil, F. Capítol 140 Cutaneous lymphoma en Griffiths, C.h; Barker, J.; Bleike, T.; Chalmers, R.; Creamer, D -Rook's Textbook of Dermatology. Ninth Edition (2016) Edit Viley Blackwell SBN: 9781118441190
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G; Cerroni L, Swerdlow SH, Ralfkiaer, E Chimenti, S, Diaz-Perez JL, Duncan I.M, Grange F, Harris, NL Kempf, W Kerl, H Kurrer, M Knobler, R Pimpinelli, N Sander C Santucci M Sterry W Vermeer, MH Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. . WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:, 3768-3785.
- Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-54
- Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M, Pellegrini C, Alinari L, Derenzini E, de Vivo A, Sabbatini E, Pileri S, Baccarani M.. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4293-7

CLASSIFICACIÓ TNM MICOSIS FUNGOIDE/SINDROME DE SÉZARY (ISCL/EORTC)**T. Pell**

T1: Plaques, màcules o taques limitades que afectem a menys d'un 10% de la superfície corporal

T1a: només taques

T1b: taques ± plaques

T2: Plaques, màcules o taques limitades que afectem a més d'un 10% de la superfície corporal

T2a: només taques

T2b: taques ± plaques

T3: Un o més tumors (≥1 cm)

T4: Eritema confluent que afecta ≥80% de la superfície corporal

N: Ganglis limfàtics

N0: Ganglis limfàtics perifèrics sense anomalies clíniques, no es requereix biòpsia

N1: Ganglis limfàtics perifèrics amb anomalies clíniques, histologia Dutch grau 1 o NCI LN0-2

N1a: no es detecta monoclonalitat

N1b: Clonalitat positiva

N2a: no se detecta monoclonalitat

N2b: Clonalitat positiva

N3: Ganglis limfàtics perifèrics con anomalies clíniques, histologia Dutch grado 3-4 o NCI LN4; clonalitat positiva o negativa

Nx: Ganglis limfàtics perifèrics con anomalies clíniques sense confirmació histològica

M: òrgans interns
M0: Sense afectació visceral
M1: Afectació visceral (es requereix confirmació histològica ¹ y especificació del òrgan afecte)
B: sang perifèrica
B0: Absència d'afectació significativa de sang perifèrica: ≤5% dels limfòcits perifèrics son atípics (cèl·lules de Sézary) B0a: no es detecta monoclonalitat B0b: clonalitat positiva
B1: Baixa carrega tumoral en sang perifèrica: >5% de limfòcits en sang perifèrica son atípics (cèl·lules de Sézary) però no compleixen criteris de B2 B1a: no es detecta monoclonalitat B1b: clonalitat positiva
B2: Elevada carrega tumoral en sang perifèrica: ≥1000 cèl·lules de Sézary/μL ² con clonalitat positiva

Taula II
CLASSIFICACIÓ DE LA MICOSIS FUNGOOIDE/SINDROME DE SÉZARY

ESTADI	T(Pell)	N(Gangli)	M(Metàstasis)	B (sang)
IA	T1a/b	N0	M0	B0-1
IB	T2a/b	N0	M0	B0-1
IIA	T1-2	N1	M0	B0-1
IIB	T3	N0-2	M0	B0-1
IIIA	T4	N0-2	M0	B0
IIIB	T4	N0-2	M0	B1
IVA1	T1-4	N0-2	M0	B2
IVA2	T1-4	N3	M0	B0-2
IV	T1-4	N0-3	M1	B0-2