



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo 37

Settore Concorsuale: 06/D4 - MALATTIE CUTANEE, MALATTIE INFETTIVE E MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/35 - MALATTIE CUTANEE E VENEREE

STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO SULL'EFFICACIA E SULLA
TOLLERABILITA' DELLA CLORMETINA GEL NEI PAZIENTI AFFETTI DA
MICOSI FUNGOIDE E SINDROME DI SEZARY

Presentata da: Alba Guglielmo

Coordinatore Dottorato

Emanuela Marcelli

Supervisore

Alessandro Pileri

Co-supervisore

Bianca Maria Piraccini

Abstract

La Micosi Fungoide (MF) è la forma più comune di linfoma cutaneo primitivo a cellule T ed è una malattia caratterizzata tipicamente da un decorso indolente nelle fasi iniziali e da prognosi infausta nelle fasi avanzate. La sindrome di Sézary (SS) è una variante leucemica rara e aggressiva dei linfomi cutanei primitivi a cellule T ed è caratterizzata da eritrodermia, linfadenopatia generalizzata e linfociti atipici circolanti.

La clormetina gel (CG) rappresenta il primo agente citotossico chemioterapico in formulazione gel specificatamente sviluppato per il trattamento della MF. La CG è stata approvata inizialmente in monoterapia per i pazienti affetti da MF stadio IA-IB già trattati con *skin directed therapy* (SDT) negli USA, Israele, e poi in Europa. Successivamente l'indicazione si è estesa anche agli stadi avanzati e in combinazione con altri trattamenti, incluse le altre SDT e le terapie sistemiche.

Lo scopo del presente studio è quello di valutare sia l'efficacia della CG nei pazienti affetti da MF/SS in termini di *overall response rate* e riduzione di mSWAT, che la tollerabilità al trattamento con particolare attenzione alla comparsa della dermatite da contatto.

INDICE

INTRODUZIONE	4
LA MICOSI FUNGOIDE	4
Caratteristiche cliniche.....	6
Istopatologia, immunofenotipo e genetica molecolare.....	7
Varianti cliniche e istopatologiche.....	11
Micosi fungoide annessotropica.....	11
Micosi fungoide follicolotropa (o pilotropica).....	11
Reticulosi pagetoide localizzata (tipo Woringer-Kolopp).....	13
Micosi fungoide granulomatous slack skin	13
LA SINDROME DI SEZARY	14
Caratteristiche cliniche e laboratoristiche	14
Istopatologia, immunofenotipo e genetica molecolare.....	16
STADIAZIONE E PROGNOSI	18
Stadiazione.....	18
Prognosi	20
IL TRATTAMENTO	21
Raccomandazioni per la prima linea di trattamento della MF di stadio IA, IB e IIA.	21
Raccomandazioni per la seconda linea di trattamento della MF di stadio IA, IB e IIA.....	26
Raccomandazioni per la prima linea di trattamento della MF di stadio IIB.....	26
Raccomandazioni per la seconda linea di trattamento della MF di stadio IIB.	30
Raccomandazioni per la prima e la seconda linea di trattamento della MF di stadio IIIA e B.....	33
Raccomandazioni per la prima e la seconda linea di trattamento della SS.....	33
Criteri di risposta nella MF e nella SS	33
LA CLORMETINA GEL.....	35
PAZIENTI E METODI.....	39
Disegno dello studio	39
Analisi statistica	40
RISULTATI	41
Caratteristiche del campione.....	41
Risultati end point principale	42
Risultati end point secondari.....	42
DISCUSSIONE	46
CONCLUSIONI.....	50

BIBLIOGRAFIA.....	51
-------------------	----

INTRODUZIONE

LA MICOSI FUNGOIDE

La Micosi Fungoide (MF) è il linfoma primitivo della cute (LPC) più frequente e rappresenta circa il 50-60 % dei linfomi cutanei. La MF è un processo linfoproliferativo dei linfociti T-helper di piccola/media taglia (1). La prima descrizione della MF risale al 1806 ad opera del dermatologo francese Alibert. Dal punto di vista clinico si classifica in tre fasi: chiazza, placca e stadio nodulo-tumorale (2). L'incidenza mondiale della patologia è di 6-7 casi /10⁶ abitanti, con molte variazioni locali, e l'incidenza globale della patologia risulta in aumento nelle ultime decadi (3–5). La maggior parte dei pazienti affetti da MF sono adulti; tuttavia, sono riportati anche casi nei bambini e negli adolescenti (6).

L'eziologia della MF rimane sconosciuta. In alcuni casi sembra giocare un ruolo la predisposizione genetica, mentre in altri sembrano imputati fattori di tipo ambientale o alcuni agenti infettivi come *B. burgdorferi* e human T-lymphotropic virus I (7,8). La MF è stata descritta in associazione con altri linfomi, in particolar modo la Papulosa Linfomatoide e il Linfoma di Hodgkin, e i pazienti affetti da MF hanno un aumento rischio di sviluppare una seconda neoplasia non ematologica (9) .

Un sistema di classificazione degli stadi della MF è stato proposto da un gruppo di lavoro congiunto della International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) e dalla EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force. Nei pazienti che presentano solo MF in chiazza (*early* MF), non sono necessarie indagini di stadiazione e viene eseguito solo l'esame clinico, con valutazione della percentuale di coinvolgimento corporeo e dei linfonodi superficiali. Una biopsia del midollo osseo non è indicata in caso di MF precoce e i risultati delle analisi *real-time quantitative polymerase chain reaction* (PCR) non supportano il suo uso di

routine in questa fase. Sebbene la presenza di una popolazione monoclonale di linfociti T all'interno del sangue periferico sia stata osservata dalla tecnica PCR in alcuni pazienti con micosi fungoide precoce, in molti di questi casi il clone era diverso da quello rilevato nelle lesioni cutanee (10,11). I pazienti con placche infiltrate, tumori o eritrodermia devono essere sottoposti a screening per il coinvolgimento extracutaneo con indagini di laboratorio, ecografia dei linfonodi, TAC con mezzo di contrasto o PET del torace, dell'addome e della pelvi, biopsia del midollo osseo, esame del sangue periferico. I linfonodi sospetti (linfonodi di >1,5 cm di diametro e/o irregolari, raggruppati o non mobili) devono essere sottoposti a biopsia. La valutazione del sangue periferico è cruciale nei pazienti eritrodermici con sospetta sindrome di Sézary (SS), ma di scarsa rilevanza in quelli con MF in stadio di chiazza (1). Criteri aggiornati per la stadiazione ematica sono stati proposti nell'ambito dello studio Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (studio PROCLIP) (12). Molti studi hanno affrontato l'identificazione dei marcatori clinici della malattia, ma al momento non esiste alcuna indagine validata oltre all'esame obiettivo convenzionale e radiologico.

In generale, è frequente un ritardo diagnostico tra lo sviluppo delle prime manifestazioni e la diagnosi, evidenziando le difficoltà dovute alla mancanza di un test diagnostico unico per la MF. Il ritrovamento dello stesso clone di cellule T da diversi siti cutanei è stato proposto come altamente specifico per la MF rispetto alle dermatosi infiammatorie. Tuttavia, la durata dei sintomi non è correlata con la presenza o l'assenza di un clone di cellule T alla prima diagnosi, suggerendo che almeno in alcuni pazienti i sintomi prodromici possono essere aspecifici e/o non correlati alla malattia. La relazione tra MF e SS è stata oggetto

di innumerevoli studi. In passato, la SS era considerata la variante leucemica della MF ed entrambe le entità erano raggruppate nel gruppo non specifico dei linfomi cutanei a cellule T (CTCL). Tuttavia, ci sono dati fenotipici e genetici che supportano la distinzione della MF dalla SS. La MF è una malattia delle cellule T effettrici residenti nella pelle, mentre la SS è un tumore maligno delle cellule T *central memory* (13). Sebbene MF e SS abbiano alcune caratteristiche che si sovrappongono, esse presentano tuttavia altri aspetti distintivi e devono essere tenute separate ai fini della diagnosi, della stadiazione e del trattamento (14).

Caratteristiche cliniche

Le lesioni della MF possono essere suddivise dal punto di vista clinico in chiazze, placche e tumori. Queste tre possibili presentazioni cliniche riflettono tre "stadi" della patologia che correlano con l'attività della malattia e con la prognosi. Infatti, sebbene le chiazze e le placche siano considerate come un unico criterio morfologico nel sistema di stadiazione ISCL-EORTC, due studi hanno chiaramente dimostrato che la presenza di placche è associata a una prognosi peggiore in termini di sopravvivenza e rischio di progressione rispetto a quella delle sole chiazze. Le chiazze sono caratterizzate da lesioni di dimensioni variabili, eritematose e finemente desquamanti. Possono essere generalizzate o localizzate; quando sono localizzate, c'è spesso un interessamento dei glutei e delle altre aree protette dal sole (regione del "costume da bagno"). La perdita parziale di fibre elastiche e l'atrofia dell'epidermide possono conferire alle lesioni un tipico aspetto rugoso, talvolta descritto a "carta di sigaretta". Le placche sono caratterizzate da lesioni infiltrate, desquamative, bruno-rossastre. Le dimensioni e la forma delle placche sono variabili e l'ulcerazione è rara, mentre

l'impetiginizzazione - soprattutto secondaria al grattamento - è frequente. I tumori nella MF possono essere solitari, localizzati o generalizzati e sono spesso osservati in combinazione con chiazze e placche. In caso di lesioni tumorali l'ulcerazione è frequente. Il coinvolgimento delle superfici mucose è raro nelle fasi iniziali, mentre è più frequente nelle fasi avanzate soprattutto se caratterizzate da lesioni tumorali. Il prurito è spesso un sintomo importante in tutte le fasi della malattia e può essere molto difficile da trattare. L'onicodistrofia può essere prominente nella MF avanzata e nella SS. Altre alterazioni delle unghie includono discolorazione, l'ispessimento, l'onicolisi, l'onicomadesi, le emorragie a scheggia, l'ipercheratosi subungueale fino l'anonichia. L'eritrodermia può svilupparsi nel corso della malattia, rendendo difficile la distinzione dalla SS. I palmi delle mani e le piante dei piedi possono essere colpiti in alcuni pazienti, sia con eritema che con desquamazione e ipercheratosi (2,14–16).

Coinvolgimento extracutaneo

I linfonodi, il polmone, la milza e il fegato sono i siti di coinvolgimento extracutaneo più frequenti nella MF, mentre è meno frequente il coinvolgimento del midollo osseo. Il coinvolgimento linfonodale può essere difficile da differenziare istopatologicamente dalla cosiddetta linfadenopatia dermopatica ed è stato dimostrato che, indipendentemente dalle caratteristiche istopatologiche, i linfonodi ingrossati rappresentano un segno prognostico negativo (16,17).

Istopatologia, immunofenotipo e genetica molecolare.

La MF è caratterizzata citomorfologicamente dalla proliferazione di linfociti pleomorfi ("cerebriformi") di piccole e medie dimensioni. L'infiltrato

intraepidermico di linfociti è caratterizzato dai cosiddetti microascessi di Pautrier (o nidi di Darier), considerati il segno distintivo della malattia (18). Essi sono presenti solo in una minoranza di lesioni in chiazza, ma talvolta possono essere assenti anche nelle lesioni avanzate.

Sono stati identificati precisi criteri istopatologici per la diagnosi precoce della MF; tuttavia, in molti casi una diagnosi definitiva può essere fatta solo dopo un'attenta correlazione con le caratteristiche cliniche della malattia. Ulteriori problemi possono sorgere quando le biopsie vengono eseguite dopo diversi tipi di trattamento locale o dopo la fotoesposizione, che alterano le caratteristiche istopatologiche delle lesioni. Come regola generale, si consiglia di prelevare più biopsie da lesioni morfologicamente diverse, e se necessario di ripetere le biopsie dopo un periodo di almeno due settimane senza trattamento locale e di eseguire biopsie ripetute su lesioni ricorrenti (19–22).

Sono stati proposti score e algoritmi per la diagnosi della MF, combinando l'aspetto clinico con le caratteristiche immunofenotipiche e molecolari dell'infiltrato (19,20). L'algoritmo proposto dall'ISCL è stato ritenuto utile ma limitato dalla bassa specificità (21,23). Tuttavia, la diagnosi di MF può essere ottenuta nella maggior parte dei casi mediante un'accurata correlazione clinico-patologica, senza la necessità di algoritmi più o meno complessi. Sono stati descritti diversi pattern istopatologici di MF precoce, mostrando la natura proteiforme della malattia e le difficoltà nella diagnosi istopatologica. Inoltre, le cellule T neoplastiche nella MF possono rappresentare una percentuale molto piccola dell'infiltrato, spiegando le difficoltà nella diagnosi istopatologica delle lesioni precoci della malattia (15,16).

Istopatologia

Le lesioni della *early MF* sono caratterizzate nella stragrande maggioranza dei casi da un infiltrato lichenoidale a chiazze o a banda in un derma papillare parzialmente fibrotico. L'epidermide può essere iperplastica o normale. I linfociti di piccole dimensioni sono predominanti e le cellule atipiche possono essere osservate solo in una minoranza di casi. Di solito si riscontra epidermotropismo dei linfociti solitari, mentre sono rari i microascessi di Pautrier e l'epidermotropismo "pagetoide". Nelle biopsie eseguite dopo l'applicazione di trattamenti locali (ad es. steroidi topici, fototerapia), l'infiltrato può essere scarso, ma l'epidermotropismo focale può comunque consentire una diagnosi specifica. Pattern istopatologici aspecifici nella *early MF* includono la presenza di un infiltrato superficiale perivascolare (al contrario di un infiltrato lichenoidale a chiazze o a banda), spongiosi prominente, a volte con microascessi di Pautrier che imitano vescicole spongiotiche. In alcuni pazienti soprattutto se di età pediatrica, le caratteristiche istopatologiche possono assomigliare a quelle osservate nella pitiriasi lichenoidale e varioliforme acuta (PLEVA). Le placche di MF sono caratterizzate da un denso infiltrato di linfociti in banda all'interno del derma superficiale. L'epidermotropismo mostra lo stesso pattern descritto per le chiazze della malattia, ma i microascessi di Pautrier sono più comuni. Dal punto di vista citomorfologico, predominano i linfociti pleomorfi (cerebriformi) di piccole/medie dimensioni. Nei tumori della MF, si trova un infiltrato nodulare o diffuso all'interno dell'intero derma, che di solito coinvolge il grasso sottocutaneo e l'epidermotropismo può essere perso. Negli stadi avanzati, le lesioni possono presentare molte cellule di grandi dimensioni, tra cui immunoblasti e grandi

cellule anaplastiche. La trasformazione a grandi cellule nella MF si definisce con la presenza di grandi cellule che superano il 25% dell'infiltrato o di grandi cellule che formano noduli microscopici ed è stata rilevata in oltre il 50% dei pazienti con MF in stadio tumorale (2,16).

Immunofenotipo

La micosi fungoide è caratterizzata da un infiltrato di linfociti della memoria T-helper α/β ($\beta F1+$, $TCR\gamma-$, $TCR\delta-$, $CD3+$, $CD4+$, $CD5+$, $CD8-$, $CD45Ro+$, $TIA-1-$) e solo una minoranza di casi presenta un fenotipo T-citotossico ($\beta F1+$, $TCR\gamma-$, $TCR\delta-$, $CD3+$, $CD4-$, $CD5+$, $CD8+$, $TIA-1+$) o γ/δ delle cellule T ($\beta F1-$, $TCR\gamma+$, $TCR\delta+$, $CD3+$, $CD4-$, $CD5+$, $CD8+$, $TIA-1+$). Tali fenotipi non presentano differenze cliniche e/o prognostiche rispetto alla forma $CD4+$. In questi casi, la correlazione con le caratteristiche cliniche è cruciale, al fine di escludere il coinvolgimento cutaneo da parte di linfomi citotossici aggressivi come il linfoma cutaneo epidermotropico aggressivo a cellule T citotossico $CD8+$ o il linfoma cutaneo a cellule T γ/δ (16). La positività per il recettore 4 delle chemochine C-C (CCR4) è stata riscontrata in un sottogruppo di casi con fenotipo helper o citotossico e può essere sfruttata dal punto di vista terapeutico (24). Nelle fasi avanzate può verificarsi una perdita (parziale) degli antigeni delle cellule Pan-T ($CD2$, $CD3$, $CD5$) e/o dell'espressione di $CD4/CD8$. Raramente, la MF precoce mostra un fenotipo aberrante $CD4+/CD8+$ o $CD4-/CD8-$ (25–29). I casi di doppio negativo possono essere positivi per PD-1 (30). Nelle placche e nelle lesioni tumorali (e raramente anche focalmente nelle chiazze), le cellule T neoplastiche possono esprimere l'antigene CD30 (31).

Genetica molecolare

Un riarrangiamento monoclonale dei geni TCR si riscontra frequentemente nelle placche e nei tumori della MF. Inoltre, la monoclonalità del TCR si può riscontrare anche nelle lesioni in fase di chiazza. La presenza di una popolazione monoclonale di linfociti T è stata rilevata nel sangue periferico in pazienti con *early-MF*. Tuttavia, in molti di questi pazienti, il clone era diverso da quello rilevato all'interno della pelle. La valutazione del TCR rappresenta un importante elemento diagnostico nei pazienti affetti da MF, anche se l'esatto valore diagnostico e prognostico del riarrangiamento del gene TCR all'interno del sangue periferico nei pazienti con MF precoce non è stato ancora chiarito (16,32,33).

Varianti cliniche e istopatologiche

La MF presenta diverse varianti cliniche e/o istopatologiche, tra di esse tre varianti della MF che sono elencate separatamente nella classificazione OMS-EORTC: la MF follicolotropa, la reticolosi pagetoide localizzata (Woringer-Kolopp) e la variante granulomatous slack skin (16).

Micosi fungoide annessotropica

La MF può presentarsi clinicamente e istopatologicamente con un importante coinvolgimento delle strutture annessiali, in particolare dei follicoli piliferi e delle ghiandole eccrine. Tali casi sono classificati, rispettivamente, come MF pilotropica (34) e siringotropica (35,36).

Micosi fungoide follicolotropa (o pilotropica)

Alcuni pazienti affetti da MF presentano lesioni caratterizzate da un importante coinvolgimento dei follicoli piliferi. Dal punto di vista clinico, a volte sono visibili

solo piccole chiazze di alopecia su diverse parti del corpo. Sul viso, a causa del gran numero di follicoli piliferi, le lesioni appaiono spesso più infiltrate. Le caratteristiche istopatologiche della micosi fungoide follicolotropa (fMF) variano a seconda del numero e della profondità dei follicoli piliferi nell'area corporea interessata. In generale e in qualsiasi area del corpo, in particolare nelle lesioni precoci della fMF, l'epidermide tra i follicoli piliferi colpiti non mostra le caratteristiche convenzionali della micosi fungoide e i cambiamenti patologici sono limitati al follicolo pilifero. Nelle aree ricche di follicoli che si estendono nel grasso sottocutaneo, come la regione della testa e del collo, l'aspetto istopatologico è completamente diverso rispetto alle aree con un piccolo numero di follicoli più corti. Le lesioni sulla regione della testa e del collo sono caratterizzate da infiltrati densi che si estendono nel tessuto sottocutaneo e mostrano un numero variabile di linfociti pilotropici all'interno di molti follicoli piliferi. Al contrario, le lesioni localizzate sul tronco e sulle estremità sono caratterizzate da infiltrati meno densi e più superficiali con frequente dilatazione cistica dei follicoli piliferi. La deposizione di mucina può essere presente o assente nella fMF. La deposizione di mucina è limitata ai follicoli piliferi (mucinosi follicolare) e può essere marcatamente variabile all'interno dei diversi follicoli piliferi. Il fenotipo della micosi fMF è tipicamente caratterizzato dalla predominanza dei linfociti T CD4+ e solo eccezionalmente si possono osservare casi di CD8+. Il modello di alopecia nella micosi fungoide è spesso distintivo ed è caratterizzato da aree irregolari di perdita di capelli, alopecia a chiazze associata a eritema e papule follicolari e/o comedoni. In alcuni pazienti si possono osservare lesioni simili all'alopecia areata o addirittura all'alopecia universale. La fMF si associa a una prognosi peggiore rispetto alla variante "convenzionale" della malattia (34,37–39).

Reticulosi pagetoide localizzata (tipo Woringer-Kolopp)

La reticulosi pagetoide localizzata è una variante della MF che si presenta con chiazze o placche eritematose e desquamative di aspetto psoriasiforme, di solito localizzate alle estremità. Le lesioni sono solitarie o localizzate in una sede acrale. Il quadro istologico mostra un'epidermide marcatamente iperplastica con un evidente epidermotropismo ("pagetoide") di linfociti pleomorfi di medie dimensioni. I linfociti possono mostrare un tropismo per le strutture annessiali e crescere lungo le ghiandole eccrine. La reticulosi pagetoide è solitamente caratterizzata da un fenotipo T-citotossico, ma è stato riportato un fenotipo helper o una doppia negatività sia per CD4 che per CD8, così come una doppia espressione di TCR $\alpha\beta$ e TCR $\gamma\delta$. Il termine "reticulosi pagetoide" deve essere limitato alle sole lesioni solitarie o localizzate (tipo di Woringer-Kolopp). La maggior parte dei pazienti che presentano la forma "generalizzata" di reticulosi pagetoide (tipo Ketron-Goodman) presenta uno dei linfomi cutanei aggressivi citotossici a cellule NK/T (linfoma cutaneo epidermotropico aggressivo a cellule T citotossico CD8+, linfoma cutaneo a cellule T $\gamma\delta$, linfonodale NK/T extranodale nasal-type). La prognosi dei pazienti con reticulosi pagetoide solitaria è eccellente e non è mai stato osservato un coinvolgimento degli organi interni. Lo sviluppo della MF convenzionale è stato documentato in alcuni pazienti (40–43).

Micosi fungoide granulomatous slack skin

Una rara variante della MF granulomatosa è rappresentata dalla granulomatous slack skin (granulomatosa con pelle rilassata), che è caratterizzata clinicamente dalla comparsa di pieghe cutanee voluminose e pendule, di solito localizzate in aree flessurali. È una variante osservata quasi esclusivamente negli adulti e nei pazienti anziani. In passato è stata segnalata l'associazione con altri linfomi, tra

cui il linfoma di Hodgkin. L'infiltrato granulomatoso nella granulomatous slack skin è solitamente diffuso e coinvolge i tessuti sottocutanei, in contrasto con i granulomi dermici a chiazze osservati nella MF granulomatosa "convenzionale", ma la differenziazione tra le due varianti potrebbe non essere possibile solo per motivi istopatologici. Le cellule giganti istiocitiche con molti nuclei e con leucociti fagocitari intracitoplasmatici sono un reperto comune e l'elastofagocitosi è tipicamente presente (44,45).

LA SINDROME DI SEZARY

Caratteristiche cliniche e laboratoristiche

La sindrome di Sézary (SS) è caratterizzata clinicamente da eritrodermia, linfadenopatia generalizzata e presenza di linfociti T maligni circolanti (cellule di Sézary). La sindrome prende il nome dal dermatologo francese Albert Sézary, che riportò il primo paziente nel 1938 descrivendo un uomo di 58 anni con eritrodermia e presenza di cellule mostruose nel derma e nel sangue (16).

Nell'aggiornamento del 2018 della classificazione dei linfomi cutanei da parte della EORTC e nella classificazione dell'OMS dei tumori dei tessuti ematopoietici, la SS è considerata come un tipo specifico di linfoma a cellule T, chiaramente separato dalla MF (1).

La diagnosi differenziale dell'eritrodermia è considerata uno dei problemi più sfidanti in dermatologia e dermato-patologia, e la differenziazione della SS dalle eritrodermie infiammatorie benigne può essere talvolta impossibile e solo il tempo e il follow up ravvicinato del paziente possono permettere di raggiungere la diagnosi definitiva. Le principali cause di eritrodermia, oltre alla SS e alla MF eritrodermica, sono la dermatite atopica, la psoriasi e le reazioni ai farmaci. In

alcuni casi non è possibile determinare la causa precisa e viene utilizzata solo una diagnosi descrittiva ("eritrodermia idiopatica"). La MF eritrodermica cioè l'eritrodermia che si sviluppa in pazienti con una precedente storia di MF caratterizzata da chiazze e placche deve essere distinta dalla vera SS. Altre alterazioni cutanee tipiche della SS sono l'ipercheratosi palmo-plantare, l'alopecia e l'onicodistrofia. La dimostrazione della stessa popolazione monoclonale di linfociti T all'interno del sangue periferico e della cute è considerata un criterio cruciale per la diagnosi della sindrome di Sézary, combinata con una popolazione CD4+ espansa nel sangue periferico con conseguente aumento marcato del rapporto CD4:CD8 (≥ 10), e con un aumento della popolazione nel sangue periferico di ≥ 1000 cellule/ μ L CD4+/CD7- o CD4+/CD26- (o cellule con altro fenotipo aberrante tra cui CD39) (16).

I criteri ematici per la diagnosi della SS e per la definizione del coinvolgimento ematico (B) nella MF sono stati pubblicati dall'EORTC (46). La conta manuale delle cellule di Sézary è altamente soggettiva e viene in gran parte sostituita dalla citometria a flusso, che fornisce dati più oggettivi. Inoltre, l'eritrodermia può svilupparsi in diverse condizioni infiammatorie e l'eritrodermia neoplastica può essere osservata in altri linfomi cutanei come la MF e la leucemia prolinfocitica a cellule T, rendendo ancora più complessa la diagnosi differenziale con la SS.

La presenza di cellule T clonali all'interno del sangue periferico da sola non dovrebbe indurre a una diagnosi di SS. Infatti, il rilevamento nel sangue periferico di un clone di cellule T senza significato clinico non è infrequente nei pazienti anziani, e solo il ritrovamento di cloni identici nel sangue e nella pelle insieme alle tipiche aberrazioni dimostrate dalla citometria a flusso è considerato diagnostico.

Un sistema di classificazione della stadiazione per la MF e SS è stato proposto da un gruppo di lavoro congiunto dell'ISCL e della Cutaneous Lymphoma Task Force EORTC. L'eritrodermia è classificata come T4 (corrispondente agli stadii III e IV) e l'ulteriore determinazione dello stadio si ottiene in base ai linfonodi (N) e allo stato del sangue (B) (46,47).

Nello studio Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIP), per il coinvolgimento ematico vengono utilizzati i seguenti valori:

B0: <250/ μ L CD4+/CD7- o CD4+/CD26- cellule/ μ L;

B1: 250/ μ L–<1000/ μ L CD4+/CD7- o CD4+/CD26- cellule/ μ L;

B2: $\geq$ 1000/ μ L CD4+/CD7- o CD4+/CD26- cellule/ μ L (o altro fenotipo aberrante) più l'evidenza di un clone di cellule T nel sangue identico al clone cutaneo (46).

Le cellule di Sézary hanno un fenotipo central memory con un profilo di citochine helper di tipo 2 (Th2) caratterizzate dall'espressione di IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (16). La stragrande maggioranza dei casi mostra un'elevata espressione del recettore 4 delle chemochine delle cellule T (CCR4), che funge da bersaglio terapeutico. I batteri possono svolgere un ruolo diretto nella progressione della malattia e gli isolati batterici dalla pelle colpita contengono enterotossina A stafilococcica, che stimola l'attivazione del trasduttore di segnale e dell'attivatore della trascrizione 3 (STAT3) e sovraregolando la IL-17 nelle cellule T, attivando così una via oncogenica nella SS (12,24,48).

Istopatologia, immunofenotipo e genetica molecolare

In generale, gli aspetti istopatologici delle lesioni cutanee nella SS sono simili a quelli della MF, sebbene l'epidermotropismo sia di solito meno evidente. A causa della mancanza o del minimo epidermotropismo, le caratteristiche

istopatologiche sono spesso difficili da interpretare e la differenziazione dall'eritrodermia benigna dovuta ad altre malattie può essere impossibile in alcuni casi. Quando l'epidermotropismo è presente, in una minoranza di casi si possono osservare microascessi di Pautrier, indistinguibili da quelli osservati nella MF. Nelle biopsie diagnostiche un infiltrato di linfociti a banda nel derma superficiale associato con l'epidermotropismo permette una corretta classificazione. La citomorfologia rivela la predominanza di linfociti cerebriformi pleomorfi di piccole e medie dimensioni, spesso indicati come "cellule di Sézary". A causa della sovrapposizione delle caratteristiche istopatologiche, la diagnosi differenziale dalla MF può essere ottenuta solo per correlazione con il quadro clinico (2).

In molti casi di SS precoce, l'infiltrato è solo sparso e non chiaramente diagnostico di un linfoma cutaneo. In queste lesioni "prodromiche" aspecifiche, di solito predominano le caratteristiche di una dermatosi "eczematosa".

L'immunoistochimica rivela una predominanza di linfociti T-helper (CD3+, CD4+, CD7-, CD8-). Il CD30 può essere espresso in biopsie che mostrano una trasformazione a grandi cellule (2,19). Nella maggior parte dei casi di SS, gli studi genetici molecolari delle lesioni cutanee mostrano un riarrangiamento clonale dei geni TCR, ma la clonalità potrebbe non essere rilevata nelle biopsie degli stadi iniziali. Ancora una volta, l'individuazione dello stesso clone all'interno del sangue periferico e della pelle è un criterio diagnostico cruciale (10,16,32).

STADIAZIONE E PROGNOSI

Stadiazione

Una volta raggiunta la diagnosi di MF/SS è necessaria una corretta stadiazione della malattia che tenga conto del coinvolgimento cutaneo, linfonodale, viscerale ed ematico (TNMB staging) (47,49). Per maggiori dettagli si rimanda alle tabelle 1 e 2.

Tabella 1. TNMB staging per MF/SS

T Cute	
T1	Chiazze, papule e/o placche che coprono meno del 10% della superficie cutanea. Può stratificarsi ulteriormente in T1a (solo chiazze) e T1b (placche +/- chiazze).
T2	Chiazze, papule e/o placche che coprono almeno il 10% della superficie cutanea. Può stratificarsi ulteriormente in T2a (solo chiazze) e T2b (placche +/- chiazze).
T3	Uno o più tumori (≥ 1 cm di diametro)
T4	Eritrodermia (chiazze e placche che coprono almeno l'80% della superficie corporea)
N Linfonodi	
N0	Nessun linfonodo periferico clinicamente anormale; biopsia non richiesta
N1	Linfonodi periferici clinicamente anormali; Classificazione istopatologica Dutch di grado 1 o National Cancer Institute (NCI) LN 0-2, N1a Clone negativo, N1b Clone positivo

N2	Linfonodi periferici clinicamente anormali; Classificazione istopatologica Dutch di grado 2 o NCI LN ₃ , N2a Clone negativo, N2b Clone positivo
N3	Linfonodi periferici clinicamente anormali; Classificazione istopatologica Dutch di gradi 3-4 o NCI LN ₄ ; clone positivo o negativo
Nx	Linfonodi periferici clinicamente anormali; nessuna conferma istologica
M Viscerale	
M0	Nessun coinvolgimento degli organi viscerali
M1	Coinvolgimento viscerale (deve avere una conferma patologica e deve essere specificato l'organo coinvolto)
B Sangue*	
B0	Assenza di coinvolgimento ematico significativo: $\leq 5\%$ dei linfociti del sangue periferico sono cellule atipiche (SS) - B0a Clone negativo - B0b Clone positivo
B1	Bassa carica tumorale nel sangue: $> 5\%$ dei linfociti del sangue periferico sono cellule atipiche (SS) ma non soddisfano i criteri di B2 - B1a Clone negativo - B1b Clone positivo
B2	Elevato carico tumorale nel sangue: $\geq 1000/\mu\text{l}$

*La stadiazione del sangue per MF/SS è ulteriormente definita come B0 = <250/ml di cellule CD4+/CD26 o CD4+/CD7-, B1 = non soddisfa i criteri per B0 o B2 e B2 = ≥1000/ml di cellule CD4+/CD26 o CD4+/CD7- o altra popolazione aberrante di linfociti identificati mediante citometria a flusso.

Prognosi

Tabella 2. Stadiazione e sopravvivenza a 5 anni secondo Olsen et al (15).

Stadio	T	N	M	B	Sopravvivenza a 5-anni (%)
IA	1	0	0	0,1	98
IB	2	0	0	0,1	89
IIA	1,2	1,2	0	0,1	89
IIB	3	0-2	0	0,1	56
IIIA	4	0-2	0	0	54
IIIB	4	0-2	0	1	48
IVA1	1-4	0-2	0	2	41
IVA2	1-4	3	0	0-2	23
IVB	1-4	0-3	1	0-2	18

IL TRATTAMENTO

Il trattamento di scelta nella MF/SS dipende dallo stadio della patologia. Negli stadi iniziali sono indicate le *skin directed therapies* (SDT), mentre negli stadi avanzati le terapie sistemiche e il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. La scelta del trattamento si basa da un lato sulla presentazione clinica e sulla anamnesi del singolo paziente, e dall'altro sulla disponibilità dei trattamenti e sull'esperienza del singolo centro.

Nel 2023 il *Cutaneous Lymphoma Tumours Group* della *European Organisation of Research and Treatment of Cancer* (EORTC) ha pubblicato una consensus con le raccomandazioni per il trattamento della MF/SS (47).

Di seguito si riportano le opzioni terapeutiche assegnate a ciascuno stadio della malattia e, quando possibile e clinicamente utile, la suddivisione in opzioni di prima e seconda linea sulla base dei livelli di evidenza.

Raccomandazioni per la prima linea di trattamento della MF di stadio IA, IB e IIA.

- **Attenta osservazione (*wait and see*). Livello di evidenza 4.**

Nei pazienti con malattia in stadio IA, soprattutto se T1a, un'attenta osservazione può rappresentare un'opzione. Infatti, questi pazienti hanno un basso rischio di progressione e un'aspettativa di vita simile a quella della popolazione generale. I pazienti che presentano malattia in placca (T1/2b) hanno un rischio di progressione maggiore, e un trattamento di prima linea dovrebbe essere offerto (50).

Secondo i dati emersi dallo studio internazionale multicentrico PROCLIP l'osservazione attenta è stata l'opzione scelta nel 7,3% dei pazienti con diagnosi di *early MF* (12).

- **Corticosteroidi topici. Livello di evidenza 3.**

L'uso dei corticosteroidi topici è ampiamente utilizzato nella pratica clinica per il trattamento della MF. Nonostante questo, sono poche le evidenze disponibili in letteratura riguardo al loro utilizzo. In uno studio retrospettivo e monocentrico, Kartan et al. hanno confermato l'efficacia e la sicurezza della monoterapia topica con clobetasolo propionato in 37 pazienti con MF mostrando un alto tasso di risposta (81%) nella MF in fase iniziale (stadio IA/IB) (51). Pertanto, l'utilizzo di corticosteroidi topici nel trattamento della *early MF* dovrebbe prediligere quelli ad alta potenza, mettendo in atto le misure per ridurre il rischio di atrofia cutanea.

- **Clormetina topica. Livello di evidenza 2.**

La clormetina è un agente alchilante che ha ricevuto l'approvazione per il trattamento della MF negli Stati Uniti nel 1949. Il suo utilizzo in varie formulazioni ha una lunga storia documentata in diversi studi non controllati (52). La formulazione attualmente approvata è la clormetina gel 0,016%. Sulla base delle raccomandazioni EORTC del 2023 la clormetina gel rappresenta il trattamento di prima linea della fase iniziale della malattia (stadi da IA a IIA) (47). Per maggiori dettagli si rinvia al paragrafo dedicato.

- **Fototerapia con raggi ultravioletti. Livello di evidenza 2.**

La fototerapia PUVA (8-metossipsoralene + UVA 320-400 nm) e la fototerapia UVB a banda stretta (311-312 nm, nbUVB) sono efficaci e permettono di raggiungere alti tassi di risposta nella MF in fase iniziale (49,53). Una recente revisione e metanalisi di Phan et al. ha confrontato l'efficacia e gli effetti avversi di PUVA e nbUVB, includendo sette studi con un totale di 778 pazienti con MF in

fase iniziale (54). In tale studio gli autori concludono che la PUVA è una potenziale alternativa a nbUVB nella gestione della MF in fase iniziale. Per quanto riguarda il confronto delle due fototerapie in termini di efficacia e sicurezza, tuttavia, i dati di letteratura sono talvolta discordanti. Infatti, in uno studio retrospettivo su 227 pazienti con MF iniziale, Nikolaou et al hanno osservato che i pazienti trattati con PUVA avevano delle risposte migliori e degli intervalli liberi da malattia più lunghi rispetto ai pazienti trattati con nbUVB (55). In un'altra analisi retrospettiva sull'uso della fototerapia nbUVB in 117 pazienti in fase iniziale, Pavlotsky et al hanno osservato che oltre la metà dei pazienti in stadio I è rimasta libera da malattia per più di 5 anni. Infine, la fototerapia è frequentemente somministrata in combinazione con altre terapie sistemiche, tra cui i retinoidi e l'interferone (56).

Uno studio monocentrico italiano condotto su pazienti affetti da *early* MF ha osservato tassi di risposta analoghi per la fototerapia nbUVB e la PUVA, sebbene quest'ultima fosse maggiormente associata alla comparsa di eventi avversi (57).

La *bath* PUVA con applicazione locale di 8-metossipsoralene può rappresentare una opzione efficace nella *early* MF; tuttavia, il suo uso non è generalmente raccomandato perché la regione del capo non è esposta al fotosensibilizzante e potrebbe rappresentare una sede di recidiva precoce. Tra i possibili eventi avversi della fototerapia si riportano l'eritema indotto dai raggi UV e le reazioni fototossiche, inoltre la fototerapia comporta un potenziale rischio di cancerogenicità cutanea, come documentato per la PUVA nei pazienti con psoriasi. Per la fototerapia nbUVB tale associazione non è stata ancora confermata (58).

- **Radioterapia localizzata. Livello di evidenza 4.**

La radioterapia localizzata e superficiale rappresenta un trattamento efficace per le singole lesioni, comprese le sedi speciali come il viso e i genitali, e può anche indurre una remissione a lungo termine nella malattia unilesionale. Possono essere utilizzati fotoni ed elettroni e le dosi possono variare da 0,7 a 35 Gy (59). I regimi a basso dosaggio hanno il vantaggio di consentire il successivo ritrattamento delle stesse aree. Infine, sono possibili combinazioni con altre terapie locali e sistemiche (47).

- **Altri trattamenti topici (senza livello di evidenza).**

Retinoidi topici: Il gel di bexarotene è approvato dalla FDA per trattamento topico delle lesioni cutanee in pazienti con CTCL (stadio IA e IB) che hanno una malattia refrattaria o persistente dopo altre terapie o che non hanno tollerato altre terapie (60). Il farmaco non è ancora approvato in Europa. Il tazarotene è un altro retinoide disponibile per uso topico e approvato negli Stati Uniti per il trattamento della psoriasi e dell'acne (61). Tuttavia, anche in questo caso il farmaco non è approvato in Europa.

Inibitori topici della calcineurina: Tacrolimus e pimecrolimus sono inibitori della calcineurina inizialmente sviluppati e ampiamente utilizzati per il trattamento topico della dermatite atopica. Per quanto riguarda l'uso di tacrolimus nella MF è disponibile un solo caso clinico, mentre pimecrolimus è stato studiato di recente in uno studio di fase 2 multicentrico a braccio singolo (PimTo-MF). Sono stati inclusi 39 pazienti con MF in fase iniziale e il tasso di risposta complessivo è del 56%, senza eventi avversi diversi di rilievo (lieve prurito o bruciore transitorio). Sebbene promettenti, i risultati devono essere interpretati con cautela fino a quando l'efficacia e la sicurezza di pimecrolimus nella MF non sarà confermata in uno studio controllato con follow-up più lungo (62).

Agonista del recettore Toll-like: Imiquimod è stato utilizzato con successo per il trattamento della MF in alcuni casi clinici (63). Resiquimod ha dimostrato sicurezza ed efficacia in uno studio di fase 1 in pazienti con MF in fase iniziale (64).

Terapia fotodinamica: nella terapia fotodinamica (PDT) un fotosensibilizzante viene applicato localmente all'organo bersaglio e successivamente attivato dalla luce della lunghezza d'onda e dell'intensità appropriate, con conseguente formazione di radicali liberi dell'ossigeno citotossici solo nell'area esposta, risparmiando il tessuto circostante. In dermatologia, l'acido (metil-) amminolaevulinico (ALA, MAL; profarmaci che vengono metabolizzati in protoporfirina IX nelle cellule bersaglio) è il più comunemente usato in combinazione con la luce rossa per il trattamento delle cheratosi attiniche e dei tumori cheratinocitari superficiali. L'uso con successo della PDT nella MF è descritto in vari articoli (65,66), recentemente riassunti da Hooper et al. La risposta completa (CR) è stata raggiunta nel 67,3% dei casi e la risposta parziale (PR) nel 13,5%. La malattia stabile (SD) è stata riportata nel 3,8% dei casi; tuttavia, nell'11,5% dei casi i dati di risposta clinica non erano disponibili. Il numero medio di trattamenti in questa analisi è stato di 9,5 sedute (range 1-46), dimostrando che la PDT seriale è probabilmente necessaria per il successo del trattamento della MF (66).

Raccomandazioni per la seconda linea di trattamento della MF di stadio IA, IB e IIA.

Per quanto riguarda le raccomandazioni per la seconda linea di trattamento nei pazienti affetti da MF in stadio IA, IB e IIA viene posta l'indicazione all'utilizzo delle terapie sistemiche, in monoterapia o, più spesso in associazione alle SDT e alla total skin electron beam therapy.

I trattamenti sistemici includono i retinoidi, interferone- α , metotrexate a basse dosi, brentuximab vedotin e mogamulizumab. Per maggiori dettagli si rinvia ai paragrafi dedicati.

Raccomandazioni per la prima linea di trattamento della MF di stadio IIB.

- **Retinoidi sistemici (inclusi gli agonisti del recettore dell'acido retinoico (RAR) e gli agonisti del recettore X dei retinoidi (RXR)).**

Livello di evidenza 2.

I farmaci appartenenti alla classe dei retinoidi maggiormente utilizzati nel trattamento dei CTCL sono acitretina e bexarotene.

Un ampio studio di sorveglianza post-marketing è stato condotto in Giappone nel 2022 su 294 pazienti trattati con bexarotene. Di questi, 267 sono stati inclusi nell'analisi di sicurezza e 175 nell'analisi di efficacia. È stata rilevata una differenza significativa nei tassi di risposta obiettiva tra i pazienti che hanno iniziato con bexarotene a 300 mg/m² (61,6%) e quelli che hanno iniziato con una dose più bassa. Novantadue pazienti con MF sono stati trattati con una combinazione di bexarotene più foto(chemio)terapia ed è stato osservato un tasso di risposta significativamente migliore per la combinazione rispetto alla monoterapia con bexarotene. Gli eventi avversi non differivano da quanto noto dalle evidenze già pubblicate e dalla pratica clinica, e includevano ipotiroidismo

dose-dipendente, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e neutropenia (67). Gli autori concludono che il bexarotene dovrebbe essere iniziato in accordo alla scheda tecnica a 300 mg/m²/die, sebbene in un lavoro pubblicato da un gruppo europeo (Gniadecki et al) sia raccomandato di avviare il trattamento al dosaggio di 150 mg/m²/die (68). Infine, bexarotene ricopre un ruolo importante nella terapia di mantenimento nella MF di stadio avanzato (69). Nel complesso, secondo le prove pubblicate, non è possibile trarre alcuna conclusione sulla superiorità di un retinoide sull'altro. In ogni caso i tassi di risposta raggiunti con la sola monoterapia con retinoidi nella MF/SS sono moderati. L'uso dei retinoidi dovrebbe essere preferito in combinazione con altre terapie o nel mantenimento.

- Interferone (IFN)-α. Livello di evidenza 2.

A seguito del ritiro dal mercato degli interferoni ricombinanti (IFN- ricombinante IFN-α 2a e IFN-α 2b), l'unico interferone attualmente disponibile è l'IFN-α 2a pegilato (peg-IFN-α 2a). L'uso dell'interferone ricombinante è supportato dalla lunga storia di utilizzo, in vari regimi, nel trattamento dei CTCL (70,71). Per quanto concerne il peg-IFN-α 2a, uno studio retrospettivo ha evidenziato in una corte di 31 pazienti affetti da MF in tutti gli stadi una risposta globale del 54,8% (CR 9,7%, PR 45,2%). Il peg-IFN-α 2a era somministrato in monoterapia o in combinazione con altri farmaci, tra cui bexarotene, acitretina, metotrexato e chemioterapia topica. Peg-IFN-α 2a è stato generalmente ben tollerato, gli eventi avversi più comuni sono stati affaticamento, sintomi simil-influenzali acuti ed epatotossicità. Gli eventi avversi sono dose-dipendenti e includono sintomi simil-influenzali, transaminasi elevate, leucopenia, trombocitopenia, depressione, aritmie cardiache e disfunzione tiroidea (70). Per quanto riguarda il dosaggio, in

conformità con le evidenze di letteratura e il parere degli esperti, il trattamento dovrebbe iniziare con 135-180 µg/settimana per via sottocutanea con monitoraggio clinico e di laboratorio e, eventuale adattamento della dose in base alla risposta clinica e alla tollerabilità.

- **Radioterapia localizzata. Livello di evidenza 4.**

La radioterapia localizzata è usata come trattamento aggiuntivo in combinazione con altre terapie sistemiche o SDT. Inoltre, è efficace e ben tollerata soprattutto nel trattamento dei pazienti in stadio IIB con una o poche lesioni tumorali (72).

- **Total skin electron beam therapy. Livello di evidenza 2.**

La *total skin electron beam (TSEB) therapy* utilizza degli acceleratori lineari di elettroni in grado di agire a livello della cute, ma evitando la tossicità a livello degli organi interni. La TSEB è utilizzata per trattare l'intera superficie corporea dei pazienti. TSEB ha una lunga storia nel trattamento della MF (73). Tradizionalmente, un ciclo di trattamento standard consisteva in una dose totale di 30-36 Gy applicata per un periodo di 8-10 settimane e in pazienti selezionati la TSEB è stata ripetuta con successo alla recidiva dopo la risposta iniziale senza una significativa tossicità aggiuntiva. Per ridurre al minimo la tossicità dose-dipendente della TSEB per la pelle e le strutture annessiali, sono stati successivamente utilizzati regimi a basso dosaggio (8-12 Gy), con un soddisfacente profilo di efficacia, tollerabilità e sopravvivenza libera da malattia (74,75). Alcuni studi hanno confrontato la TSEB convenzionale (36 Gy) con la TSEB a basso dosaggio (12 Gy). In entrambi i gruppi di trattamento le *overall*

response rates sono state eccellenti con un buon profilo di tollerabilità, inoltre la durata della risposta non differiva in maniera significativa tra i gruppi analizzati (76,77).

- **Monochemioterapia. Livello di evidenza 4.**

I trattamenti chemioterapici approvati in monoterapia per la MF avanzata e per la SS sono la doxorubicina pegilata liposomiale (78,79) e la gemcitabina (80,81).

- **Metotrexato a basso dosaggio. Livello di evidenza 4.**

Il metotrexato (MTX) a basso dosaggio è ampiamente utilizzato nella MF/SS, ma pochi studi hanno valutato questo trattamento. Alenezi et al. in uno studio retrospettivo su pazienti affetti da MF/SS ha valutato il rapporto beneficio/rischio del MTX a basso dosaggio (il dosaggio settimanale iniziale di MTX era di 10 e 25 mg, con un dosaggio iniziale mediano di 15 mg per MF e 17,5 mg per SS). Su un totale di 48 pazienti, la risposta completa e la risposta parziale sono state raggiunte rispettivamente in 10 (21%) e 25 (52%) pazienti, senza differenze significative nei tassi di risposta tra MF e SS. Dei *responder*, 20 su 35 (57%) hanno avuto una recidiva dopo un tempo mediano di 11 mesi (82). Nel complesso, il rapporto beneficio/rischio del MTX a basso dosaggio nella MF/SS appare favorevole e questo trattamento rimane una valida opzione. Tuttavia, la sua attività è limitata in termini di durata dell'effetto terapeutico e in alcuni pazienti può verificarsi una tossicità significativa (82).

Per quanto riguarda i dati di efficacia e tollerabilità nel MTX rispetto a IFN- α in pazienti affetti da MF/SS, Chmielowska et al hanno osservato che il tasso di

risposta tra i due gruppi di trattamento era simile nei pazienti con MF in stadio IIB e III, mentre nei pazienti in stadio IV affetti da MF/SS il trattamento con IFN- α si era dimostrato significativamente più efficace. Infine, nel gruppo di pazienti trattato con IFN- α si sono osservati meno eventi avversi rispetto al gruppo trattato con MTX (83).

Raccomandazioni per la seconda linea di trattamento della MF di stadio IIB.

I trattamenti raccomandati per la seconda linea di trattamento della MF di stadio IIB includono la mono-/polichemioterapia, brentuximab vedotin, mogamulizumab e il trapianto di cellule staminali allogeniche (47).

- **Polichemioterapia. Livello di evidenza 3.**

Lo schema polichemioterapico più ampiamente utilizzato è quello CHOP oppure CHOP-like, che includono ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone, eventualmente associati ad altri chemioterapici (47).

- **Brentuximab vedotin. Livello di evidenza 2.**

Brentuximab vedotin è un anticorpo coniugato costituito da un anticorpo IgG1 anti-CD30 legato alla monometil auriostatina E. Brentuximab vedotin è approvato in Europa per il trattamento di pazienti adulti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30+, dopo almeno una precedente terapia sistemica. La sicurezza e l'efficacia di brentuximab vedotin nel CTCL sono state dimostrate nel trial ALCANZA, uno studio multicentrico internazionale, in aperto, randomizzato, di fase 3. Lo studio includeva 97 pazienti adulti con MF CD30-positiva (stadi da IA

a IVB) definita dalla presenza $\geq 10\%$ di cellule maligne CD30 positive in almeno una biopsia e che avevano ricevuto almeno una precedente linea di terapia sistemica. La neuropatia sensoriale periferica è stato l'evento avverso più frequentemente descritto in 44 su 66 (67%) pazienti trattati con Brentuximab vedotin (84).

- **Mogamulizumab. Livello di evidenza 2.**

Mogamulizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 κ umanizzato defucosilato diretto contro il recettore 4 delle chemochine C-C (CCR4) con attività citotossica cellulare anticorpo-dipendente. CCR4 è coinvolto nella migrazione cellulare dei linfociti verso la pelle ed è costantemente espresso sulla superficie delle cellule tumorali del linfoma cutaneo a cellule T (compresi MF e SS), della leucemia-linfoma a cellule T dell'adulto e del linfoma periferico a cellule T (24,85,86).

Il farmaco è approvato in Europa per il trattamento di pazienti adulti affetti da MF o SS che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica. La sicurezza e l'efficacia di mogamulizumab sono state dimostrate in un ampio studio di fase 3, randomizzato e controllato, in aperto (studio MAVORIC), in cui 372 pazienti (204 con MF e 168 con SS) sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con mogamulizumab (n = 186) o vorinostat (n = 186). Mogamulizumab ha dimostrato una efficacia migliore in termini di sopravvivenza mediana libera da progressione rispetto a vorinostat (7,7 contro 3,1 mesi) con un tasso di risposta superiore. L'analisi dei sottogruppi ha rivelato che l'efficacia è superiore nella SS rispetto alla MF e nella malattia in stadio III/IV rispetto agli stadi IB/II (86). Un'analisi post hoc ha valutato l'effetto del carico tumorale nel sangue al basale sulla risposta dei pazienti e ha identificato il coinvolgimento del sangue (B1 e B2)

come predittore di risposta a mogamulizumab. Mogamulizumab ha indotto riduzioni rapide e prolungate della conta delle cellule CD4+ CD26- e del rapporto CD4:CD8. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento correlati a mogamulizumab più comuni nello studio MAVORIC sono stati reazioni correlate all'infusione, rash da farmaco, diarrea e affaticamento (86). Si presume che l'eruzione cutanea associata a mogamulizumab (*mogamulizumab-associated rash*, MAR) sia correlata alla deplezione da parte di mogamulizumab delle cellule T regolatorie, e alla conseguente promozione dell'attività alle cellule T citotossiche responsabili, tra le varie attività, dell'induzione della infiammazione cutanea (87). L'eruzione cutanea risultante è altamente variabile, e può assomigliare clinicamente a MF/SS. La differenziazione dei MAR dalla persistenza o progressione della malattia è essenziale per prevenire la sospensione prematura del farmaco. È stato segnalato che i MAR sono associati a una sopravvivenza globale più elevata (88).

- Trapianto di cellule staminali allogeniche. Livello di evidenza 2.

Il trapianto allogenico di cellule staminali è l'unica opzione nella MF/SS con intento curativo nei pazienti con malattia avanzata. Il trapianto allogenico dovrebbe essere offerto ai pazienti con MF/SS in stadio avanzato, ad alto rischio e con remissione della malattia pre-trapianto. Il trapianto ha il potenziale di indurre remissioni prolungate nella MF/SS avanzata in una percentuale sostanziale di pazienti. È, tuttavia, associato ad un alto rischio di recidiva post-trapianto, mortalità associata alla procedura e grave morbidità dovuta alla malattia del trapianto contro l'ospite e alle infezioni. Il trapianto allogenico dovrebbe essere preso in considerazione solo nei pazienti con malattia avanzata e

prognosi sfavorevole ma senza comorbidità significativa. Per ottenere i migliori risultati, è necessario ottenere una remissione completa o quasi completa prima del trapianto. Pertanto, l'allogtrapianto non viene utilizzato in modo ottimale come "ultima risorsa" quando tutte le altre opzioni hanno fallito, ma piuttosto in pazienti che sono ad alto rischio di progressione e morte a causa della malattia ma non sono ancora refrattari alle opzioni terapeutiche più efficaci (89–91).

Raccomandazioni per la prima e la seconda linea di trattamento della MF di stadio IIIA e B

Le terapie raccomandate per la prima linea in questi stadi di patologia includono retinoidi, interferone- α , brentuximab vedotin, mogamulizumab, metotrexato, TSEB e fotochemioterapia extracorporea. Nella seconda linea di terapia si aggiungono la mono-chemioterapia e il trapianto allogenico (47).

Raccomandazioni per la prima e la seconda linea di trattamento della SS

La prima linea di trattamento nella SS include fotochemioterapia extracorporea (92) e PUVA (spesso associate con terapie sistemiche), retinoidi, interferone- α , clorambucina con prednisone e metotrexato a bassa dose. La seconda linea include brentuximab vedotin, mogamulizumab, alemtuzumab, mono- e polichemioterapia e trapianto allogenico (47).

Criteri di risposta nella MF e nella SS

Le società scientifiche International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC), ed European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - Cutaneous

Lymphoma Task Force hanno pubblicato una dichiarazione di consenso sugli endpoint standardizzati e sui criteri di risposta.

La risposta completa (CR) nella pelle è definita come il 100% di guarigione delle lesioni cutanee, la risposta parziale (PR) come il 50-99% di clearance senza la comparsa di nuovi tumori, la malattia stabile (SD) con un aumento $<25\%$ fino a $<50\%$ di clearance della malattia a livello della pelle senza nuovi tumori e la malattia progressiva (PD) come un aumento $\geq 25\%$ della malattia della pelle o la comparsa di nuovi tumori (15).

LA CLORMETINA GEL

La clormetina è un agente alchilante bifunzionale che inibisce la rapida proliferazione delle cellule. Gli agenti alchilanti possono interferire con la replicazione del DNA e causare alterazioni agli acidi nucleici. Studi in vitro hanno valutato i meccanismi antitumorali della clormetina sulle cellule T neoplastiche estratte dai campioni di pelle dei pazienti con MF. Inoltre, è stato studiato l'impatto in vitro della clormetina sulle cellule T maligne, con particolare attenzione alla capacità di indurre rotture del doppio filamento di DNA ed espressione dei geni associati alla riparazione del DNA. Tali studi hanno evidenziato che le linee cellulari T neoplastiche erano più suscettibili ai danni indotti dalla clormetina rispetto alle cellule T sane e che ciò si traduceva in una aumentata apoptosi delle cellule T linfomatose (93,94).

La clormetina è stata utilizzata per il trattamento della MF per decenni. La preparazione iniziale era su base acquosa, e a partire dagli anni '80 la formulazione usata era un unguento. Sebbene tali formulazioni fossero efficaci, esse erano gravate da problemi relativi alla preparazione e alla stabilità del composto. Al fine di ovviare a questi problemi è stata sviluppata la formulazione in gel. La clormetina gel (CG) rappresenta il primo agente citotossico chemioterapico in formulazione gel specificatamente sviluppato per il trattamento della MF. La CG è stata approvata inizialmente in monoterapia per i pazienti affetti da MF stadio IA-IB già trattati con *skin directed therapy* (SDT) negli USA, Israele, e poi in Europa. Successivamente l'indicazione si è estesa anche agli stadi avanzati e in combinazione con altri trattamenti, incluse le altre SDT e le terapie sistemiche.

Lo studio registrativo “201 trial” NCT00168064 ha confrontato la clormentina 0,02% in gel con un unguento con pari concentrazione, dimostrando la non inferiorità della preparazione in gel (95).

Ma non solo, gli studi di permeazione e assorbimento in vitro (*In Vitro Release and Permeation Testing*, IVPT) che hanno confrontato i tassi di permeazione di clormentina in formulazione gel con la formulazione in unguento hanno rivelato valori maggiori di permeazione epidermica per la formulazione in gel rispetto all'unguento (5,70 contro 2,38 lg/cm² /Hh). Queste evidenze contribuiscono a confermare la maggior efficacia della formulazione in gel rispetto all'unguento nel trattamento delle lesioni in chiazza e placca, caratterizzate dall'infiltrazione a livello epidermico delle cellule neoplastiche (96). Peraltro, sebbene nello studio NCT00168064 l'end point fosse attestare la non inferiorità della formulazione in gel rispetto all'unguento, i dati già evidenziavano una maggior efficacia della CG (95). Successivamente, tali dati di superiorità sono stati confermati nello studio di estensione “202 trial” NCT00535470 (97).

La CG in accordo con la scheda tecnica deve essere applicata una volta al giorno su tutte le aree interessate dalla malattia. In caso di malattia diffusa, l'applicazione su tutta la superficie del corpo è possibile e sicura. La dermatite da contatto si è verificata in oltre il 50% dei pazienti con conseguente sospensione del trattamento nel 20,3% e nel 17,3% dei casi (gel vs unguento, rispettivamente) nello studio registrativo. La tossicità secondaria a clormentina è usualmente di grado lieve e limitata alla cute, pertanto può essere gestita interrompendo momentaneamente l'applicazione e reintroducendo il trattamento aumentando l'intervallo di tempo tra le applicazioni e associando corticosteroidi topici, come riportato dagli studi *real-life* attualmente disponibili (98–104).

Gli eventi avversi emersi durante lo studio registrativo includevano: irritazione cutanea (25%), prurito (19,5%), eritema (17,2%), dermatite da contatto (14,8%), iperpigmentazione cutanea (5,5%) e follicolite (5,5%) (95). Analogamente, i dati sulla sicurezza nella *real-life* provenienti dallo studio PROVe hanno evidenziato che il 41,9% dei pazienti aveva sviluppato almeno un evento avverso e che gli eventi avversi più frequenti sono stati la dermatite (12,8%), il prurito (9,7%), l'irritazione cutanea (7,4%) e l'eritema (5,0%) (99). Querfeld et al hanno dimostrato l'assenza di assorbimento sistemico della clormentina nel plasma dei pazienti trattati con CG allo 0,02%, 0,04% e clormentina unguento allo 0,02% una volta al giorno. L'assenza di assorbimento sistemico è stata dimostrata anche nei pazienti con concomitante dermatite da clormentina (la quale potrebbe rappresentare un danno di barriera favorente l'assorbimento sistemico) o in coloro che applicavano il farmaco su una ampia superficie corporea (105). Infine, l'assenza di assorbimento plasmatico della clormentina topica permette di associare tale trattamento con altri agenti sistemici senza il rischio di eventuali interazioni farmaco-farmaco o tossicità sistemica, inclusa quella ematologica. Pertanto, nei pazienti in trattamento con clormentina topica non è indicata l'esecuzione di esami laboratoristici aggiuntivi.

La EORTC ha realizzato e concluso lo studio REACH (NCT04218825), volto a determinare l'eziologia della dermatite indotta da clormentina e la sua associazione con la risposta clinica. Al momento attuale i risultati di tale studio non sono ancora disponibili (<http://clinicaltrials.gov/study/NCT04218825>).

Per quanto concerne il rischio di tumori della pelle è stato dimostrato che durante un periodo di osservazione di 24 mesi (costituito da 12 mesi di trattamento e 12 mesi di follow up) non è stato osservato alcun aumento del numero dei tumori

cutanei nelle aree trattate. Sebbene in periodo di osservazione non sia lungo, questi dati in aggiunta ai dati storici sulla sicurezza della clormetina non supportano l'associazione tra l'uso della CG e un maggior rischio di tumori cutanei. Infine, in accordo con le raccomandazioni della consensus europea EORTC sul trattamento della MF e SS (aggiornamento del 2023) la clormetina rappresenta la prima linea di trattamento negli stadi precoci (IA e IIA).

PAZIENTI E METODI

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico italiano condotto presso due centri di riferimento dermatologici (U.O. Dermatologia IRCSS Sant'Orsola-Malpighi di Bologna e SOC Clinica Dermatologica Azienda Sanitaria Friuli Centrale di Udine). Sono stati inclusi pazienti adulti, di età maggiore o uguale a 18 anni, affetti da MF/SS in diversi stadi e trattati con CG (160 µg/g), in monoterapia o in combinazione con altre terapie secondo la pratica clinica, dal 1/8/2022 al 31/7/2024. Lo studio è stato condotto secondo la Good Clinical Practice International Conference on Harmonization (GCP ICH) seguendo i principi etici della Dichiarazione di Helsinki e la normativa vigente in materia di studi osservazionali no profit. Il protocollo di studio è stato notificato al Comitato Etico di Bologna (protocollo EPI.DERM.LINFOMI). Tutti i partecipanti hanno firmato un modulo di consenso informato.

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: sesso, età, etnia, terapie concomitanti, diagnosi e variante clinico-patologica, stadio, modified severity-weighted assessment (mSWAT) (14,106) all'inizio della terapia e dopo 3, 6, 12, 18 e 24 mesi, ove applicabile.

L'**end point principale** dello studio era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di CG. L'efficacia è stata valutata in termini di ORR, intesa come la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta completa (*complete response*, CR) o parziale (*partial response*, PR), e in termini di riduzione di mSWAT dal baseline all'ultima osservazione disponibile. La definizione di CR e PR si è basata sui criteri EORTC-ISCL-USCLC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer, International Society for Cutaneous Lymphomas, United States Cutaneous Lymphoma Consortium) (15).

Gli **end point secondari** includevano:

- La valutazione della risposta clinica in termini di riduzione di mSWAT e di *time to best response* tra il gruppo di pazienti che aveva sviluppato dermatite da contatto (irritativa o allergica) e il gruppo di pazienti che non aveva sviluppato dermatite da contatto.
- La valutazione della risposta clinica in termini di riduzione di mSWAT e di *time to best response* tra il gruppo di pazienti che aveva applicato localmente solo CG e il gruppo di pazienti che aveva applicato CG in associazione con corticosteroidi topici.

La dermatite allergica da contatto è stata determinata in base alla positività ai test epicutanei a lettura ritardata. Il *time to best response* è definito come l'intervallo di tempo che intercorre tra l'avvio della terapia e il raggiungimento del valore più basso di mSWAT.

Analisi statistica

La distribuzione delle variabili categoriche è stata sintetizzata mediante frequenze assolute e percentuali. Le variabili continue sono state sintetizzate attraverso media, mediana e deviazione standard. Per la valutazione dell'end point primario dell'efficacia è stato utilizzato il test dei segni; mentre, per la valutazione degli end point secondari è stato utilizzato il test di Kruskal-Wallis. La scelta è ricaduta su test non-parametrici dato che il campione risulta di piccole dimensioni e l'assunzione di normalità distributiva non è verificabile. Un p-value (p) inferiore alla soglia di 0,05 è stato considerato statisticamente significativo in tutte le analisi.

RISULTATI

Caratteristiche del campione

Sono stati arruolati 31 pazienti, 12 femmine e 19 maschi, di età compresa tra i 27 e 82 anni (età media 60,7 anni). Trenta pazienti erano affetti da MF, di cui 24 con variante classica e 6 pazienti con variante follicolotropa (fMF); mentre, solo un paziente era affetto da SS. Tutti i pazienti erano di etnia caucasica. Venticinque pazienti (25/31; 80%) presentavano malattia in stadio precoce, in particolar modo 20 pazienti erano in stadio IA, 4 in stadio IB e un paziente in stadio IIA. Sei pazienti (6/31; 20%) presentavano malattia in stadio avanzato, con 5 pazienti in stadio IIB e un paziente in stadio IVA1.

Undici pazienti (11/31; 35%) avevano ricevuto terapie concomitanti (sistemiche e *skin-directed*), tra cui retinoidi, interferone, fototerapia, TSEB, mogamulizumab e brentuximab vedotin, in base allo stadio di malattia. Acitretina è stata prescritta in 2 pazienti, in associazione con fototerapia PUVA (1 caso) e UVB (1 caso); bexarotene è stato prescritto in 3 pazienti, sia in associazione con TSEB (1 caso) e PUVA (1 caso), che, come sola terapia concomitante (1 caso); interferone è stato prescritto in un paziente; mogamulizumab è stato prescritto in due pazienti, sia in associazione con UVB (1 caso), che, come sola terapia concomitante (1 caso); brentuximab vedotin è stato prescritto in un paziente; infine, la fototerapia è stata prescritta come sola terapia concomitante in due pazienti (1 caso PUVA e 1 caso UVB).

Per quanto riguarda la frequenza di applicazione, la CG veniva applicata tutti i giorni da 6 (19%) pazienti e a giorni alterni da 25 (81%) pazienti.

Diciotto pazienti (18/31; 58%) applicavano CG in associazione con corticosteroidi topici ad alta potenza, mentre 13 (42%) pazienti applicavano CG come unica

terapia topica. Relativamente al follow up erano disponibili dati a 24 mesi (T24) per 9/31 pazienti, a 18 mesi (T18) per 4 pazienti, a 12 mesi (T12) per 7 pazienti, a 6 mesi (T6) per 8 pazienti, mentre per 3 pazienti erano disponibili solo dati al baseline (T0). Pertanto, gli end point dello studio sono stati valutati solo per i pazienti in cui era disponibile un follow-up di almeno due valutazioni consecutive, ovvero 28 pazienti. Per maggiori dettagli si rimanda alla tabella 3.

Risultati end point principale

Relativamente alla valutazione dell'efficacia, l'ORR era del 71 % (20/28), con 9/28 (32%) pazienti con CR e 11/28 (39%) con PR. Mentre, 5/28 (18%) pazienti avevano SD. Infine, 3/28 (10%) pazienti avevano PD. La CG si è dimostrata un trattamento efficace anche in termini di riduzione di mSWAT, con una riduzione media pari a -2.09 e una riduzione mediana pari a -2.75. La riduzione mediana è statisticamente significativa (ovvero inferiore a 0) con $p < 0.00001$.

Relativamente alla valutazione della sicurezza 15/28 (53%) pazienti avevano sviluppato DC, di cui 10/15 (67%) DIC e 5/15 (33%) DAC. La sospensione della terapia si era resa necessaria solo per una paziente (3%) che aveva sviluppato una DAC grave e generalizzata associata ad angioedema.

Infine, 11/28 (39%) pazienti avevano sviluppato iperpigmentazione locale in sede di applicazione.

Risultati end point secondari

Dermatite da contatto

I pazienti che sviluppavano DC in corso di terapia con CG presentavano una riduzione di mSWAT mediana pari a -2 e media pari a -0.5 (sd = 15.09), mentre i pazienti che non sviluppavano DC presentavano una riduzione di mSWAT

mediana pari a -3 e media pari a -3.82 (sd = 5.33). Non si osserva una differenza statisticamente significativa in termini di riduzione di mSWAT tra i due gruppi ($p = 0.908$).

I pazienti con DC avevano un *time to best response* mediano pari a 6 mesi e medio pari a 7 mesi (sd = 5.51), mentre i pazienti senza DC avevano un *time di to best response* mediano pari a 6 mesi e medio pari a 9.92 mesi (sd = 7.18). Non si osservava una differenza statisticamente significativa in termini di *time to best response* tra i due gruppi ($p = 0.226$).

Associazione con corticosteroidi topici

I pazienti che applicavano CST in associazione a CG presentavano una riduzione di mSWAT mediana pari a -2.5 e media pari a -3.76 (sd = 4.70), mentre i pazienti che non applicavano CST presentavano una riduzione di mSWAT mediana pari a -2.75 e media pari a -1.06 (sd = 19.52). Non si osserva una differenza statisticamente significativa in termini di riduzione di mSWAT tra i due gruppi ($p = 0.962$).

I pazienti che applicavano CST in associazione con CG avevano un *time to best response* mediano pari a 6 mesi e medio pari a 8 mesi (sd = 5.24), mentre i pazienti che non applicavano CST avevano un *time di to best response* mediano pari a 6 mesi e medio pari a 9 mesi (sd = 8.36). Non si osserva una differenza statisticamente significativa in termini di *time to best response* tra i due gruppi ($p = 0.668$).

Tabella 3: caratteristiche del campione studiato

ID	M / F	Età	Dx	St	C.tp	mSWAT						DC (N/ Y DIC/ Y DAC)	CS T (Y / N)	I. p.	Out come
						T0	T3	T6	T12	T18	T24				
BO 01	M	63	fMF	IIB	Bexa TSEB	10	8	2	1	2	0.1	Y DIC	N	Y	PR
BO 02	M	73	MF	IIB	Acit PUVA	15	5	3	1	4	7	Y DIC	Y	Y	PR
BO 03	M	76	MF	IA		2	1	1	0.3	0.3	1	N	Y	N	PR
BO 04	M	68	fMF	IB	Acit UVB	10	7	10	10	5	3	N	N	N	PR
BO 05	M	82	MF	IA		1	0.5	0.1	0.1	6	1.5	N	N	Y	PD
BO 06	M	56	MF	IB		5	4	4	3	2	0	N	Y	N	CR
BO 07	M	78	MF	IA		4	1	0	2	0	0	Y DAC	Y	N	CR
BO 08	F	62	MF	IA		8	4	7	7	6	6	Y DIC	Y	Y	PD *
BO 09	F	81	MF	IA		1.5	1	0	0	0	0	Y DAC	Y	Y	CR
BO 10	F	21	fMF	IA		2	1	0.1	0	0	/	Y DIC	N	N	CR
BO 11	F	58	MF	IA		3	0	0	0	0	/	Y DAC	N	Y	CR
BO 12	F	70	MF	IA		8	0.5	0	0	0	/	Y DAC	Y	Y	CR
BO 13	F	66	MF	IA	PUVA	2	1.0	6	0.5	6	/	N	Y	N	PD
BO 14	M	27	fMF	IA	UVB	8	8	0.5	5	/	/	N	Y	N	SD
BO 15	F	42	fMF	IA		5	3	0,3	0.5	/	/	N	Y	N	PR
BO 16	F	70	MF	IA		0.7	0	0	0	/	/	N	Y	Y	CR
BO 17	M	48	SS	IVA 1	Moga	10	8	7	6	/	/	N	Y	N	SD
BO 18	F	63	MF	IA		1.5	1	4	1	/	/	Y DIC	Y	N	SD
BO 19	M	53	MF	IA		3	2	1	2	/	/	Y DIC	Y	N	SD
BO 20	M	35	MF	IB	Moga UVB	12	10	10	4	/	/	N	Y	N	PR
BO 21	M	77	MF	IA		5	0	0	/	/	/	Y DIC	N	N	CR
BO 22	M	65	MF	IIB	B.V.	4	3	2	/	/	/	Y DIC	Y	Y	PR
BO 23	M	78	MF	IIB	Bexa	25	30	80	/	/	/	Y DIC	N	N	PR
BO 24	M	38	MF	IIB	PUVA Bexa	25	4	7	/	/	/	N	Y	Y	PR
BO 25	F	43	MF	IA		1.5	1.5	1	/	/	/	Y DAC	Y	Y	SD
BO 26	M	50	MF	IA		4	2.5	1.5	/	/	/	N	N	N	PR
BO 27	F	71	MF	IA		0.5	0	0	/	/	/	N	N	N	CR
UD 01	M	52	fMF	IB	INF	25	18	10	/	/	/	Y DIC	N	N	PR
BO 28	F	60	MF	IA		8	/	/	/	/	/	N	N	N	N.V.

BO 29	M	78	MF	IIA		10	/	/	/	/	/	N	N	N	N.V.
BO 30	M	79	MF	IA		0.5	/	/	/	/	/	N	N	N	N.V.

Legenda: M: maschio; F: femmina; Dx: diagnosi; MF: micosi fungoide; fMF: micosi fungoide follicolotropa; SS: sindrome di Sézary; St: stadio; C.tp: terapie concomitanti; TSEB: *total skin electron beam*; Bexa: bexarotene; Acit: acitretina; Moga: mogamulizumab; B.V.: brentuximab vedotin; INF: interferone; Y:yes,sì; N:no; DIC: dermatite irritativa da contatto; DAC: dermatite allergica da contatto; I.P.: iperpigmentazione; CR: *complete response*, risposta completa; PR: *partial response*, risposta parziale; SD: *stable disease*, malattia stabile; PD: *progression disease*, progressione di malattia; N.V.: non valutabile; * comparsa di noduli.

DISCUSSIONE

Il trattamento con CG dei pazienti con MF ha dimostrato un profilo rischio/beneficio favorevole non solo nello studio registrativo condotto su pazienti affetti da *early MF* (stadio IA-IIA) (107), ma anche in diversi studi *real-life* condotti su pazienti affetti da qualsiasi stadio di malattia (101,104,108,109).

Papadavid et al hanno realizzato uno studio su 58 pazienti trattati con CG affetti da MF in diversi stadi (da IA a IIB) (101). La CG era stata somministrata in monoterapia nel 55% dei pazienti con *early MF*, mentre i pazienti con *advanced MF* applicavano CG in combinazione con altri trattamenti. In uno studio italiano condotto su 79 pazienti affetti da MF in diversi stadi (da IA a IIB) (104), il 44% aveva eseguito terapie concomitanti. Nel presente studio sono stati coinvolti pazienti affetti da MF/SS da stadio IA a stadio IVA1 e le terapie concomitanti sono state utilizzate nel 35% dei pazienti. L'insieme di questi dati evidenzia come la CG possa essere associata ad altre terapie, sia *skin-directed* che sistemiche, in maniera efficace e sicura, in virtù dell'assenza di assorbimento plasmatico della clormetina topica. L'efficacia di CG aumenta progressivamente anche a distanza di svariati mesi di trattamento, come dimostrato da uno studio che aveva valutato la ORR a un mese dall'avvio di CG con la ORR dopo nove mesi di trattamento. Durante questo intervallo di tempo aumentava il numero dei pazienti che raggiungeva la CR, a fronte di una riduzione del numero di pazienti con PR o SD (101). Nello studio italiano il tempo medio per raggiungere CR/PR era di circa 7 mesi (104). Nel presente studio al fine di valutare l'efficacia nel tempo sono stati utilizzati sia i criteri EORTC-ISCL (CR/PR/SD/PD) che l'indicatore mSWAT.

Nel presente studio sono stati riportati due tipi di eventi avversi correlati alla terapia: la DC e l'iperpigmentazione osservati rispettivamente nel 53% e nel 39%

dei pazienti. Tale dato differisce da quello osservato nello studio italiano, in cui l'iperpigmentazione (43%) era più frequente della DC (37%) (104). Mentre è in linea con quanto osservato nello studio PROVe, nel quale gli eventi avversi più frequenti erano di tipo eczematoso e irritativo, e includevano la dermatite (12,8%), il prurito (9,7%), l'irritazione cutanea (7,4%) e l'eritema (5,0%) (99).

Il presente studio contribuisce al dibattito tuttora in corso sul significato prognostico della DC. In precedenza, era stato suggerito che la dermatite possa essere un indicatore prognostico positivo per la risposta clinica (107,110). Tuttavia, tale osservazione non trova riscontro in altri studi clinici (101,104,111). Papadavid et al. hanno dimostrato che la presenza o la gravità della dermatite non è associata all'ORR, indicando che lo sviluppo della DC non ha influenzato la probabilità di risposta al trattamento; tuttavia, sempre nel medesimo studio si osservava come i pazienti che avevano sviluppato dermatite presentassero un *time to best response* minore rispetto ai pazienti senza dermatite, suggerendo una più rapida risposta alla terapia (101). Nel presente studio lo sviluppo di DC non risulta associato né ad una migliore prognosi, né ad una più rapida risposta.

L'uso quotidiano di CG in monoterapia è associato alla comparsa di dermatite nel 72% dei casi: dermatite lieve-moderata nel 37,5%, dermatite generalizzata e grave nel 34,5 % dei casi (101). Nella pratica clinica corrente (104) e nel presente studio, la CG è più frequentemente prescritta con un regime di applicazione a giorni alterni e in combinazione con CST ottenendo un profilo di sicurezza nettamente migliore.

Se da un lato l'uso di CST è associato a una migliore tollerabilità, resta aperto il dibattito sull'efficacia. I risultati dello studio MIDAS avevano evidenziato che l'associazione di CG con un corticosteroide topico (triamcinolone unguento 0.1%)

permetteva una riduzione del rischio di dermatiti da contatto senza che si osservasse una riduzione dell'efficacia (111). Al contrario, l'associazione tra CG e corticosteroidi topici era associata a una maggiore efficacia. Tale dato è in contrasto con quanto riportato da Vonderheid et al. nel 1998 (112).

Alexander-Savino et al avevano ipotizzato un effetto sinergico tra CG e CST, che individualmente hanno comprovata efficacia nel trattamento della *early* MF (47,111). Nel presente studio l'uso di CST in associazione a CG non si associa a una migliore prognosi rispetto all'uso di CG in monoterapia.

Gilmore et al. hanno descritto tre distinti pattern di dermatite da contatto nei pazienti trattati con GC (113):

- Dermatite di grado lieve-moderato, caratterizzata dall'assenza di bolle o sintomatologia pruriginosa o dolorosa tali da richiedere la sospensione del trattamento
- Dermatite allergica da contatto grave con bolle e sintomatologia dolorosa tale da causare la sospensione del trattamento. In alcuni casi è possibile tentare la reintroduzione della CG riducendo la frequenza della applicazione e valutano la tollerabilità
- Dermatite irritativa da contatto grave. In questi casi i test epicutanei a lettura ritardata sono negativi ed è generalmente possibile reintrodurre la terapia con CG riducendone la frequenza di applicazione.

Nella nostra esperienza tutti i pazienti hanno sviluppato dermatite di grado lieve-moderato, ad eccezione di una paziente con DAC grave per la quale si è resa necessaria la sospensione del trattamento.

I limiti del presente studio sono rappresentati dal numero di pazienti arruolati e dal periodo di osservazione talvolta breve per alcuni di essi. I risultati necessitano di venire confermati su un campione di pazienti più ampio e con un più lungo periodo di follow-up.

CONCLUSIONI

In conclusione, la CG si conferma un trattamento efficace e ben tollerato per i pazienti affetti da MF/SS in diversi stadi di malattia. La DC rappresenta un possibile evento avverso, la cui comparsa non condiziona né la prognosi né la velocità di risposta al trattamento. L'applicazione a giorni alterni di CG e l'associazione con i CST permette di migliorare la tollerabilità al trattamento, senza impattare sull'efficacia dello stesso. I risultati del presente studio contribuiscono al dibattito attualmente in corso sull'utilizzo nella pratica clinica di CG.

BIBLIOGRAFIA

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(16):1703–14.
2. Cerroni. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(1).
3. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*.2007;143(7):854–9.
4. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*.2013;149(11):1295–9.
5. Saunes M, Lund Nilsen T i., Johannesen T b. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):376–9.
6. Sechi A, Guglielmo A, Patrizi A, Bertuzzi C, Neri I, Pileri A. Atopic dermatitis and mycosis fungoides in a child: an overlooked association. *Ital J Dermatol Venereol*.2021;156(5):625–6.
7. Fanok MH, Sun A, Fogli LK, Narendran V, Eckstein M, Kannan K, et al. Role of dysregulated cytokine signaling and bacterial triggers in the pathogenesis of Cutaneous T Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*.2018;138(5):1116–25.
8. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*.2011;64(2):423–31.

9. Pileri A, Guglielmo A, Fuligni F, Lastrucci I, Patrizi A, Pimpinelli N, et al. Second neoplasm in cutaneous T-cell lymphoma patients: a marker of worse prognosis? *Ital J Dermatol Venereol*.2021;156(4):484–8.
10. Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, Williamson DW, Scott LL, Elco CP, et al. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med*.2015;7(308):308ra158.
11. Delfau-Larue MH, Laroche L, Wechsler J, Lepage E, Lahet C, Asso-Bonnet M, et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood*. 2000;96(9):2987–92.
12. Quaglino P, Prince HM, Cowan R, Vermeer M, Papadavid E, Bagot M, et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides: results from the PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPi) study. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):722–30.
13. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*.2010;116(5):767–71.
14. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*.2011;29(18):2598–607.

15. Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, Pinter-Brown L, Foss F, Geskin L, et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood*.2022;140(5):419–37.
16. Mycosis Fungoides. In: *Skin Lymphoma: The Illustrated Guide*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 11–56.
17. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*.2001;19(3):779–84.
18. Cribier BJ. The myth of Pautrier’s microabscesses. *J Am Acad Dermatol*.2003;48(5):796–7.
19. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol*.2005;29(4):550–60.
20. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*.2005;53(6):1053–63.
21. Vandergriff T, Nezafati KA, Susa J, Karai L, Sanguinetti A, Hynan LS, et al. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Cutan Pathol*.2015;42(5):318–28.
22. Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222

- biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(7):645–67.
23. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(1):40–50.
24. Zengarini C, Guglielmo A, Mussi M, Motta G, Agostinelli C, Sabattini E, et al. A Narrative Review of the State of the Art of CCR4-Based Therapies in Cutaneous T-Cell Lymphomas: Focus on Mogamulizumab and Future Treatments. *Antibodies*. 2024;13(2):32.
25. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):881–6.
26. Rodríguez-Pinilla SM, Ortiz-Romero PL, Monsalvez V, Tomás IE, Almagro M, Sevilla A, et al. TCR- γ expression in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):375–84.
27. Tournier E, Laurent C, Thomas M, Meyer N, Viraben R, Brousset P, et al. Double-positive CD4/CD8 mycosis fungoides: a rarely reported immunohistochemical profile. *J Cutan Pathol*. 2014;41(1):58–62.
28. Bekel L, Chaby G, Lok C, Dadban A, Chatelain D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma presenting as mycosis fungoides with a T-/null-cell phenotype: report of two cases. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1637–41.

29. Kempf W, Kazakov DV, Cipolat C, Kutzner H, Roncador G, Tomasini D. CD4/CD8 double negative mycosis fungoides with PD-1 (CD279) expression - a disease of follicular helper T-cells? *Am J Dermatopathol*. 2012;34(7):757–61.
30. Pileri A, Tabanelli V, Fuligni F, Agostinelli C, Guglielmo A, Sabattini E, et al. PD-1 and PD-L1 expression in mycosis fungoides and Sézary Syndrome. *Ital J Dermatol Venereol*. 2022;157(4):355–62.
31. Ogino J, Saga K, Kagaya M, Kamada A, Hirosaki K, Kaneko R, et al. CD30+ large cell transformation of mycosis fungoides after psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):148–51.
32. Assaf C, Hummel M, Steinhoff M, Geilen CC, Orawa H, Stein H, et al. Early TCR-beta and TCR-gamma PCR detection of T-cell clonality indicates minimal tumor disease in lymph nodes of cutaneous T-cell lymphoma: diagnostic and prognostic implications. *Blood*. 2005;105(2):503–10.
33. de Masson A, O'Malley JT, Elco CP, Garcia SS, Divito SJ, Lowry EL, et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med*. 2018;10(440):eaar5894.
34. Roccuzzo G, Mastorino L, Gallo G, Fava P, Ribero S, Quaglino P. Folliculotropic Mycosis Fungoides: Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1899–907.
35. Pileri A, Facchetti F, Rütten A, Zumiani G, Boi S, Fink-Puches R, et al. Syringotropic mycosis fungoides: a rare variant of the disease with peculiar clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):100–9.

36. de Masson A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, Cavelier-Balloy B, Mouly F, Rybojad M, et al. Syringotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):926–34.
37. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, Gallardo F, Garcia-Muret P, Climent J, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: Clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):418–26.
38. Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K, Bertsch HP, Kind P, Kaudewitz P, et al. Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. *J Cutan Pathol*. 2001;28(10):525–30.
39. Wieser I, Wang C, Alberti-Violetti S, Lyons G, Tran C, Talpur R, et al. Clinical characteristics, risk factors and long-term outcome of 114 patients with folliculotropic mycosis fungoides. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(6):453–9.
40. Leinweber B, Chott A, Kerl H, Cerroni L. Epidermotropic precursor T-cell lymphoma with highly aggressive clinical behavior simulating localized pagetoid reticulosis. *Am J Dermatopathol*. 2007;29(4):392–4.
41. Lee J, Viakhireva N, Cesca C, Lee P, Kohler S, Hoppe RT, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Woringer-Kolopp disease. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):706–12.
42. Cerroni L, Fink-Puches R, El-Shabrawi-Caelen L, Soyer HP, LeBoit PE, Kerl H. Solitary skin lesions with histopathologic features of early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1999;21(6):518–24.

43. Oliver GF, Winkelmann RK, Banks PM. Unilesional mycosis fungoides: clinical, microscopic and immunophenotypic features. *Australas J Dermatol*. 1989;30(2):65–71.
44. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, Lucioni M, Wechsler J, Audring H, et al. Granulomatous Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin: A Multicenter Study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol* 2008;144(12).
45. Battesti G, Ram-Wolff C, Dobos G, Aubin F, Algros M, Guenova E, et al. Granulomatous slack skin: clinical characteristics, prognosis and response to therapy. A study from the Cutaneous Lymphoma French Study Group. *Br J Dermatol*. 2022;187(5):790–3.
46. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, Stranzenbach R, Stadler R, Ortiz-Romero PL, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018;93:47–56.
47. Latzka J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Guenova E, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2023;195:113343.

48. Guglielmo A, Zengarini C, Agostinelli C, Motta G, Sabbatini E, Pileri A. The Role of Cytokines in Cutaneous T Cell Lymphoma: A Focus on the State of the Art and Possible Therapeutic Targets. *Cells*. 2024;13(7):584.
49. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):27–58.
50. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol*. 1996;132(11):1309–13.
51. Kartan S, Shalabi D, O'Donnell M, Alpdogan SO, Sahu J, Shi W, et al. Response to topical corticosteroid monotherapy in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(3):615–23.
52. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol*. 2003;139(2):165–73.
53. Grandi V, Baldo A, Berti E, Quagliano P, Rupoli S, Alaibac M, et al. Italian expert-based recommendations on the use of photo(chemo)therapy in the management of mycosis fungoides: Results of an e-Delphi consensus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(4):334–42.
54. Phan K, Ramachandran V, Fassihi H, Sebaratnam DF. Comparison of Narrowband UV-B With Psoralen-UV-A Phototherapy for Patients With Early-

- Stage Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(3):335–41.
55. Nikolaou V, Sachlas A, Papadavid E, Economidi A, Karambidou K, Marinos L, et al. Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: The results of a large retrospective analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018;34(5):307–13.
 56. Pavlotsky F, Dawood M, Barzilai A. Potential of narrow-band ultraviolet B to induce sustained durable complete remission off-therapy in patients with stage I mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1550–5.
 57. Zengarini C, Baruffaldi G, Piraccini BM, Bardazzi F, Mussi M, Hrvatin Stancic B, et al. Nb-UVB and PUVA therapy in treating early stages of Mycosis Fungoides: A single-center cross-sectional study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2023;39(5):435–40.
 58. Almohideb M, Walsh S, Walsh S, Shear N, Alhusayen R. Bath Psoralen-ultraviolet A and Narrowband Ultraviolet B Phototherapy as Initial Therapy for Early-stage Mycosis Fungoides: A Retrospective Cohort of 267 Cases at the University of Toronto. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(9):604–12.
 59. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):11–31.
 60. Martin AG. Bexarotene gel: a new skin-directed treatment option for cutaneous T-cell lymphomas. *J Drugs Dermatol JDD.* 2003;2(2):155–67.

61. Besner Morin C, Roberge D, Turchin I, Petrogiannis-Halioitis T, Popradi G, Pehr K. Tazarotene 0.1% Cream as Monotherapy for Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(3):244–8.
62. Ortiz-Romero PL, Maroñas Jiménez L, Muniesa C, Estrach T, Servitje O, Fernández-de-Misa R, et al. Activity and safety of topical pimecrolimus in patients with early stage mycosis fungoides (PimTo-MF): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(6):e425–33.
63. Shalabi D, Vadalía N, Nikbakht N. Revisiting Imiquimod for Treatment of Folliculotropic Mycosis Fungoides: A Case Report and Review of the Literature. *Dermatol Ther*. 2019;9(4):807–14.
64. Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, Troxel AB, Benoit B, Surber C, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(12):1452–61.
65. Pileri A, Sgubbi P, Agostinelli C, Infusino SD, Vaccari S, Patrizi A. Photodynamic therapy: An option in mycosis fungoides. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;20:107–10.
66. Hooper M, Hatch L, Seminario-Vidal L. Photodynamic therapy of mycosis fungoides: A systematic review of case studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(6):549–52.
67. 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(2):253–62.

68. Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Knobler R, et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2007;157(3):433–40.
69. Pileri A, Fava P, Fuligni F, Gunnella S, Guglielmo A, Astrua C, et al. Bexarotene as maintenance treatment after therapies other than skin-directed therapy in advanced-stage mycosis fungoides: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019;33(10):e367–9.
70. Patsatsi A, Papadavid E, Kyriakou A, Georgiou E, Koletsa T, Avgeros C, et al. The use of pegylated interferon α -2a in a cohort of Greek patients with mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2022;36(4):e291–3.
71. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):311–21.
72. O'Malley JT, de Masson A, Lowry EL, Giobbie-Hurder A, LeBoeuf NR, Larocca C, et al. Radiotherapy Eradicates Malignant T Cells and Is Associated with Improved Survival in Early-Stage Mycosis Fungoides. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2020;26(2):408–18.
73. Micaily B, Campbell O, Moser C, Vonderheid EC, Brady LW. Total skin electron beam and total nodal irradiation of cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol*. 1991;20(4):809–13.
74. Morris S, Scarisbrick J, Frew J, Irwin C, Grieve R, Humber C, et al. The Results of Low-Dose Total Skin Electron Beam Radiation Therapy (TSEB) in

- Patients With Mycosis Fungoides From the UK Cutaneous Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(3):627–33.
75. Song A, Gochoco A, Zhan T, Sahu J, Alpdogan O, Porcu P, et al. A prospective cohort study of condensed low-dose total skin electron beam therapy for mycosis fungoides: Reduction of disease burden and improvement in quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):78–85.
76. Georgakopoulos I, Papadavid E, Platoni K, Kougioumtzopoulou A, Patatoukas G, Kypraiou E, et al. Low dose total skin electron beam therapy for the management of T cell cutaneous lymphomas. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13478.
77. Hoppe RT, Harrison C, Tavallaee M, Bashey S, Sundram U, Li S, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):286–92.
78. Falkenhain-López D, Fulgencio-Barbarin J, Puerta-Peña M, Montero-Menárguez J, Sánchez-Velázquez A, Ortiz-Romero PL. Single-centre experience of using pegylated liposomal doxorubicin as maintenance treatment in mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2022;186(2):363–5.
79. Falkenhain-López D, Puerta-Peña M, Fulgencio-Barbarin J, Sánchez-Velázquez A, Vico-Alonso C, Postigo-Llorente C, et al. Real-life experience of using pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(9):1712–5.

80. Di Raimondo C, Vaccarini S, Nunzi A, Rapisarda V, Zizzari A, Meconi F, et al. Continuous low-dose gemcitabine in primary cutaneous T cell lymphoma: A retrospective study. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15482.
81. Blazejak C, Stranzenbach R, Gosman J, Gambichler T, Wehkamp U, Stendel S, et al. Clinical Outcomes of Advanced-Stage Cutaneous Lymphoma under Low-Dose Gemcitabine Treatment: Real-Life Data from the German Cutaneous Lymphoma Network. *Dermatol Basel Switz.* 2022;238(3):498–506.
82. Alenezi F, Girard C, Bessis D, Guillot B, Du-Thanh A, Dereure O. Benefit/risk Ratio of Low-dose Methotrexate in Cutaneous Lesions of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(2):adv00384.
83. Chmielowska E, Sokołowska-Wojdyło M, Olszewska B, Studziński M, Grzanka-Gadzińska A, Zabłotna M, et al. Efficacy, quality of life, and safety of methotrexate versus interferon in head-to-head treatment in advanced stages of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Prospective trial (NCT02323659). *Postepy Dermatol Alergol.* 2021;38(2):295–301.
84. Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, Whittaker S, Duvic M, Kim YH, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data. *Blood Adv.* 2021;5(23):5098–106.
85. Caruso L, Castellino A, Dessì D, Flenghi L, Giordano A, Ibatici A, et al. Italian Real-Life Experience on the Use of Mogamulizumab in Patients with Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Manag Res.* 2022;14:3205–21.

86. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1192–204.
87. Pileri A, Clarizio G, Zengarini C, Casadei B, Sabbatini E, Agostinelli C, et al. Mogamulizumab-associated rashes, their presentation and prognostic significance: a single-centre retrospective case series analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(5):e615–7.
88. Avallone G, Roccuzzo G, Pileri A, Agostinelli C, Maronese CA, Aquino C, et al. Clinicopathological definition, management and prognostic value of mogamulizumab-associated rash and other cutaneous events: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(9):1738–48.
89. de Masson A, Beylot-Barry M, Ram-Wolff C, Mear JB, Dalle S, d’Incan M, et al. Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study. *Lancet Lond Engl*. 2023;401(10392):1941–50.
90. Iqbal M, Reljic T, Ayala E, Sher T, Murthy H, Roy V, et al. Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Cutaneous T Cell Lymphoma: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):76–82.
91. Dumont M, Peffault de Latour R, Ram-Wolff C, Bagot M, de Masson A. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancers*. 2020;12(10):2856.

92. Knobler R, Arenberger P, Arun A, Assaf C, Bagot M, Berlin G, et al. European dermatology forum – updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 – part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2693–716.
93. Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A. Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(4):684–91.
94. Chang YT, Ignatova D, Hoetzenecker W, Pascolo S, Fassnacht C, Guenova E. Increased Chlormethine-Induced DNA Double-Stranded Breaks in Malignant T Cells from Mycosis Fungoides Skin Lesions. *JID Innov Skin Sci Mol Popul Health*. 2022;2(1):100069.
95. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. 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(1):25–32.
96. Giuliano C, Frizzarin S, Alonzi A, Stimamiglio V, Ortiz-Romero PL. Chlormethine Gel for the Treatment of Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphoma: In Vitro Release and Permeation Testing. *Dermatol Ther*. 2022;12(11):2517–29.
97. Querfeld C, Kim YH, Guitart J, Scarisbrick J, Quaglino P. Use of chlormethine 0.04% gel for mycosis fungoides after treatment with topical chlormethine 0.02% gel: A phase 2 extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(1):209–11.

98. Wehkamp U, Ardigò M, Papadavid E, Querfeld C, Nikbakht N. Chlormethine Gel for Patients with Mycosis Fungoides Cutaneous T Cell Lymphoma: A Review of Efficacy and Safety in Clinical Trial and Real-World Settings. *Adv Ther.* 2022;39(9):3979–4002.
99. Kim EJ, Guitart J, Querfeld C, Girardi M, Musiek A, Akilov OE, et al. The PROVe Study: US Real-World Experience with Chlormethine/Mechlorethamine Gel in Combination with Other Therapies for Patients with Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(3):407–14.
100. Prag Naveh H, Amitay-Laish I, Zidan O, Leshem YA, Sherman S, Noyman Y, et al. Real-life experience with chlormethine gel for early-stage mycosis fungoides with emphasis on types and management of cutaneous side-effects. *J Dermatol Treat.* 2022;33(4):2364–70.
101. Papadavid E, Koumourtzis M, Nikolaou V, Lampadaki K, Marinos L, Patsatsi A, et al. Chlormethine gel is effective for the treatment of skin lesions in patients with early- and late-stage mycosis fungoides in clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(10):1751–7.
102. Correia E, Krishnasamy S, Suriano JG, Shi W, Alpdogan SO, Sahu J, et al. Response to Chlormethine/Mechlorethamine gel Maintenance Treatment Regimen in Patients With Mycosis Fungoides: A Single-center Retrospective Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22(8):581–8.
103. Koumourtzis M, Lampadaki K, Dalamaga M, Papadavid E. Chlormethine Gel is Efficient and Safe in Mycosis Fungoides Skin Lesions. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00730.

104. Alberti-Violetti S, Ardigo M, Massone C, Pileri A, Sala R, Teoli M, et al. Effectiveness and tolerability of chlormethine gel for the management of mycosis fungoides: a multicenter real-life evaluation. *Front Oncol.* 2023;13:1298296.
105. Querfeld C, Geskin LJ, Kim EJ, Scarisbrick JJ, Quaglino P, Papadavid E, et al. Lack of Systemic Absorption of Topical Mechlorethamine Gel in Patients with Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2021;141(6):1601-1604.e2.
106. Scarisbrick JJ, Morris S. How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *Br J Dermatol.* 2013;169(2):260–5.
107. Querfeld C, Scarisbrick JJ, Assaf C, Guenova E, Bagot M, Ortiz-Romero PL, et al. Post hoc Analysis of a Randomized, Controlled, Phase 2 Study to Assess Response Rates with Chlormethine/Mechlorethamine Gel in Patients with Stage IA-IIA Mycosis Fungoides. *Dermatol Basel Switz.* 2022;238(2):347–57.
108. Querfeld C, Nelson WW, Gor D, Pashos CL, Doan QV, Turini M, et al. Maintenance and Concomitant Therapy Use with Chlormethine Gel Among Patients with Stage IA/IB Mycosis Fungoides-Type Cutaneous T-Cell Lymphoma (MF-CTCL): A Real-World Evidence Study. *Dermatol Ther.* 2022;12(12):2781–95.
109. Crimp C, Gangal A, Tarabadkar ES, Shinohara MM. Mechlorethamine Hydrochloride Gel in the Treatment of Mycosis Fungoides-Type Cutaneous T-Cell Lymphoma (MF-CTCL): A Focus on Patient Selection and Special Considerations. *Cancer Manag Res.* 2022;14:3271–9.

110. Veelken H, Sklar JL, Wood GS. Detection of low-level tumor cells in allergic contact dermatitis induced by mechlorethamine in patients with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* 1996;106(4):685–8.
111. Alexander-Savino CV, Chung CG, Gilmore ES, Carroll SM, Poligone B. Randomized Mechlorethamine/Chlormethine Induced Dermatitis Assessment Study (MIDAS) Establishes Benefit of Topical Triamcinolone 0.1% Ointment Cotreatment in Mycosis Fungoides. *Dermatol Ther.* 2022;12(3):643–54.
112. Vonderheid EC, Ekbote SK, Kerrigan K, Kalmanson JD, Van Scott EJ, Rook AH, et al. The prognostic significance of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene and mechlorethamine hydrochloride in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 1998;110(6):946–50.
113. Gilmore ES, Alexander-Savino CV, Chung CG, Poligone B. Evaluation and management of patients with early-stage mycosis fungoides who interrupt or discontinue topical mechlorethamine gel because of dermatitis. *JAAD Case Rep.* 2020;6(9):878–81.