

Evaluación del resultado de la terapia con PUVA en pacientes con estadios tempranos de micosis fungoides: seguimiento a 8 años

Eight years follow up of patients with early stage cutaneous t cell lymphoma in treatment with psoralen plus UVA

Olga Lucía Forero¹, Natalia Soto², Ana María Jiménez², Andrea Hernández², Ángela Zuluaga³, Sol Beatriz Jiménez³, Yolanda Torres⁴, Liliana Montoya⁵
Forma de citar: Forero OL, Jiménez AH, Zuluaga A, Jiménez SB, Torres Y, Montoya LP. Evaluación del resultado de la terapia con PUVA en pacientes con estadios tempranos de micosis fungoides: seguimiento a 8 años. Rev CES Med 2009;23(1) Supl. Dermatología: s59-s68

RESUMEN

Antecedentes: en la actualidad existen muy pocos datos en la literatura acerca de la evolución a largo plazo de los pacientes con micosis fungoides (MF) en tratamiento con PUVA. (fotoquimioterapia con radiación ultravioleta tipo A). **Objetivos:** Conocer las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de MF en tratamiento con PUVA en el servicio de dermatología del CES-Sabaneta, y determinar qué impacto tiene la terapia de mantenimiento en la prevención de recaídas y en la sobrevida.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, con los pacientes con diagnóstico de MF desde abril de 1997 hasta junio de 2005.

Resultados: Ingresaron 59 pacientes. El seguimiento promedio fue de 40 ± 25 meses. No hubo diferencias significativas en cuanto al tiempo libre de enfermedad y porcentaje de recaída entre los 38 pacientes que recibieron mantenimiento y los 13 pacientes que no lo hicieron ($p = 0,062$). La

¹ Dermatóloga Universidad CES cocaluforero@hotmail.co

² Médica y Cirujana CES

³ Dermatóloga CES. Grupo de Dermatología Universidad CES

⁴ Mg. Salud Pública. CES Grupo Observatorio de la Salud Pública CES

⁵ Mg. Epidemiología. CES Grupo Observatorio de la Salud Pública CES

Fecha de recibido: julio de 2009. revisado. Septiembre de 2009. Aceptado: octubre 30 de 2009

tasa de supervivencia a cinco años fue del 100 %. No hubo diferencia en cuanto a los efectos adversos entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron terapia de mantenimiento ($p = 0,368$).

Discusión: Un tercio de los pacientes no recibió terapia de mantenimiento, sin embargo esto no tuvo ningún impacto en el tiempo libre de enfermedad, porcentaje de recaídas ni supervivencia. De los pacientes que recayeron la mayoría logró una nueva remisión al intensificar la fototerapia.

Conclusión: La terapia con PUVA en estadios tempranos de MF permite una remisión de la enfermedad, sin embargo la terapia de mantenimiento no modifica el curso de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES

Micosis fungoides

PUVA

Fototerapia

ABSTRACT

Background: PUVA is considered first line therapy in early stages of mycosis fungoides. There are few reports in the literature about the long term follow up of these patients.

Objective: to describe the epidemiology and clinical characteristics of patients with early stages of mycosis fungoides in PUVA therapy, in the Dermatologic Center CES-Sabaneta. We wanted to know the relationship between PUVA therapy and patient's evolution, response to treatment, survival rates, relapse and adverse effects.

Methods: a single center, retrospective, descriptive study was done. We included all patients with confirmed diagnosis of mycosis fungoides, who assisted PUVA therapy between April of

1997 and June of 2005.

Results: 59 patients were included. The median follow up time was 40 ± 25 months. 51 patients (86.44 %) achieved initial remission. There was no difference in free disease intervals and number of relapses between patients with and without maintenance therapy ($p=0,062$). The survival rate at five years was 100 %. We found no difference in the presence of adverse effects between patients with and without maintenance therapy ($p=0,368$).

Discussion: All our patients had early stages of mycosis fungoides. 94.9 % underwent remission with a mean ultraviolet doses of 399 J/cm^2 . One third of patients didn't have maintenance therapy, and they had no difference in free disease intervals, relapse and survival rates.

Conclusion: PUVA therapy in early stages of mycosis fungoides helps patients in achieving remission. Maintenance therapy doesn't modify patient outcome.

KEY WORDS

Mycosis Fungoides

PUVA

Phototherapy

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por la presencia de linfocitos T maduros malignos en la piel. Estos linfomas poseen una gran variabilidad en su presentación clínica, histológica, patrón de inmunohistoquímica y pronóstico (1). Dentro de los LCCT, la micosis fungoides (MF) es la forma más frecuente y mejor estudiada representando hasta un 50 %

de los casos (2). Se caracteriza por la proliferación de linfocitos T medianos o pequeños de núcleo cerebriforme en la epidermis, y es causa importante de morbilidad para los pacientes que consultan a los servicios de dermatología.

El término micosis fungoides se reserva para designar los casos de tipo clásico (descrito originalmente por Alibert Bazin), caracterizados por la evolución de máculas, placas y tumores o a las variantes histológicas que siguen una evolución parecida (2). En sus estadios iniciales es de muy buen pronóstico, con una sobrevida a 10 años de 90–100 %. Es importante por lo tanto elegir la terapia adecuada de manera oportuna, para prevenir su progresión (3, 4).

Una de las opciones de tratamiento que más ha sido utilizada en los últimos años es la fototerapia con PUVA, que consiste en la exposición a dosis específicas de radiación ultravioleta A posterior a la administración oral de psoralenos (5). La radiación ultravioleta induce apoptosis de células T, es una modalidad efectiva y bien tolerada en estadios precoces, ya sea como monoterapia o combinada con otras terapias (6). Desde su introducción en 1976, el PUVA ha demostrado buenos resultados, con mayor efectividad que UVB, y por tanto, debe ser la primera elección cuando se necesita fototerapia intensiva en pacientes con linfoma cutáneo en estadio temprano (IA,IB,IIA) (7). La utilización de PUVA consigue respuestas completas en 74 % a 90 % de pacientes según numerosas series, con respuestas globales del 95 %, y períodos libres de enfermedad habitualmente largos (hasta 43 meses) (3,5). Estas tasas de respuesta proceden en su mayoría de pacientes con enfermedad IA-IIA, con pobres respuestas en enfermedad tumoral, eritrodérmica y Síndrome de Sézary (4,8,9).

Dentro de los efectos adversos de esta terapia encontramos los agudos, relacionados con la ingesta del metoxalen o con la exposición a la radiación ultravioleta como eritema y prurito. A largo plazo, altas dosis de radiación ultravioleta

se asocian con fotoenvejecimiento, así como con un aumento en la incidencia de queratosis actínicas y carcinoma escamocelular y basocelular (10). El riesgo de presentar melanoma maligno es controvertido (11).

Existen muy pocos datos en la literatura acerca de la evolución a largo plazo de los pacientes con MF en tratamiento con PUVA y en la actualidad no existe un consenso acerca de si se debe o no continuar la terapia durante toda la vida. El objetivo del presente estudio fue conocer las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de MF en tratamiento con PUVA en el servicio de dermatología del CES-Sabaneta, haciendo especial énfasis en su evolución, respuesta al tratamiento, sobrevida, recaídas y efectos adversos, con el fin de determinar qué impacto tiene la terapia de mantenimiento en la prevención de las recaídas y en la sobrevida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, tomando todos los pacientes con diagnóstico clínico e histológico de MF que ingresaron a PUVA en el servicio de Dermatología CES de Sabaneta desde abril de 1997 hasta junio de 2005. Se recopilaron los datos de todos los pacientes a partir de las historias clínicas. Se utilizó una encuesta que incluyó las siguientes variables: sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, fototipo, estadio al momento del diagnóstico, características del tratamiento, presencia de recaídas y sobrevida a cinco años. Posteriormente, los pacientes fueron contactados con el fin de realizarles un examen físico completo y para determinar la respuesta al tratamiento y la presencia de efectos adversos.

Al ingreso los pacientes fueron estadificados de acuerdo a la clasificación TNM y se solicitaron ecografía abdominal total, rayos x de tórax, hemograma, transaminasas y fosfatasa alcalinas.

Se inició la fototerapia con una fase de aclaramiento, consistente en 3 sesiones semanales, a una dosis determinada según el fototipo del pacien-

te (Cuadro 1). Se realizaron incrementos semanales de 1 J/cm², según tolerancia del paciente, hasta obtener la resolución completa de las lesiones.

Cuadro 1. DOSIS INICIALES E INCREMENTOS DE UVA SEGÚN FOTOTIPO

Fototipo de piel	Característica	Joules/cm ²	Aumento de joules
Tipo I	Siempre se quema, nunca se broncea	0,5	0,5
Tipo II	Siempre se quema, algunas veces se broncea	1	0,5
Tipo III	Algunas veces se quema, siempre se broncea	1,5	1
Tipo IV	Nunca se quema, siempre se broncea	2	1
Tipo V	Moderadamente pigmentados	2,5	1,5
Tipo VI	Raza negra	3	1,5

Se continuó con la misma dosis con la cual se logró el aclaramiento tres veces por semana hasta completar 48 sesiones. Después de esto se tomó una biopsia de control en un sitio adyacente al sitio de la lesión inicial. En caso de ser negativa para MF, los pacientes pasaron a fase de mantenimiento, asistiendo a la terapia una vez por semana por seis meses, y luego cada 15 días de manera indefinida. En los casos en los que la biopsia mostró persistencia tumoral, se continuó en fase de aclaramiento. Los pacientes fueron evaluados cada dos meses y en caso de presentar recaída se tomaron nuevas biopsias de piel y se solicitaron exámenes de extensión según el caso, iniciando de nuevo fase de aclaramiento. Se siguieron las indicaciones del consenso de la Organización Europea para la investigación y el tratamiento del Cancer- EORTC, para iniciar terapia combinada (25).

Los datos recolectados fueron procesados en Epi Info versión 3.3.2 y se realizaron los procesos de control de consistencia y verificación de la calidad de los datos recogidos, comparándolos con las encuestas diligenciadas manualmente. Se calcularon las frecuencias para las diferentes variables y posteriormente, la base de datos fue exportada al programa estadístico SPSS versión 10.0 ® para calcular la diferencia de medias, con

su respectiva p, a través de la prueba T de Student.

El trabajo no recibió financiación alguna por el hospital ni la industria farmacéutica. Los costos derivados de la investigación fueron asumidos por los investigadores.

RESULTADOS

Setenta pacientes remitidos con diagnóstico de MF ingresaron al servicio de Dermatología del CES Sabaneta entre abril de 1997 y junio de 2005, representando un 10 % de los 686 pacientes que ingresaron a terapia con PUVA en el servicio durante este periodo. De estos 70 pacientes, se excluyeron tres; dos de ellos por ser referidos a otra institución para seguir el tratamiento y uno por la imposibilidad de confirmar el diagnóstico. De los 67 pacientes restantes, ocho pacientes mas fueron excluidos del estudio porque no fue posible contactarlos para el seguimiento. Quedaron finalmente 59 pacientes en la población de estudio.

Del total de pacientes (59), el 50,8 % fueron mujeres. El promedio de edad fue 55 ± 19.36 años (mediana 56 años, rango 6-86 años), siendo un

poco mayor en los hombres (60,3 años) que en las mujeres (50 años) ($p=0,046$). El 67 % era mayor de 45 años.

El 42,4 % de los pacientes tenía fototipo II, seguido por fototipos I y III, ambos con un 22 %. Ningún paciente tuvo fototipo V y sólo hubo 1 paciente con fototipo VI. Teniendo en cuenta el estadiaje TNM al momento del diagnóstico, se encontraron 23 pacientes (39,0 %) en estadio IA, 33 pacientes (55, %) en estadio IB y los 3 pacientes restantes (5,1 %) en estadio IIA. El tiempo de

evolución de la enfermedad antes de iniciar tratamiento con PUVA en promedio fue de 63 ± 58 meses (mediana 48 meses, rango 6-288 meses). Con respecto al compromiso de áreas corporales en las cuales no hay exposición a la radiación ultravioleta durante la fototerapia, se encontró que nueve pacientes (15,3 %) tenían compromiso de areolas, cuatro pacientes (6,8 %) de genitales y 3 (5,1 %) de párpados.

Los resultados de la terapia con PUVA se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2. DETALLES DE LA TERAPIA CON PUVA (N = 59).

PUVA	Promedio	Mediana	Rango	Desv estándar
Número de sesiones de primer aclaramiento	58	52	10-227	41
Dosis de primer aclaramiento (J/cm ²)	339	215	27-1419	314
Número de sesiones de mantenimiento	31	19	0-121	33
Dosis de mantenimiento (J/cm ²)	191	100	0-1158	58
Número total de sesiones	103	99	10-309	63
Dosis total (J/cm ²)	753	525	753-1050	803
Tiempo para alcanzar primera remisión (meses)	18	10	1-80	20
Número de recaídas	1.1	1	1-4	0,68

A 17 pacientes (28,8 %) se les dio terapia combinada así: a cinco pacientes (29,4 %) se les administró quimioterapia (interferon, metotrexate, prednisolona), dos pacientes (11,8 %) recibieron radioterapia y 6 pacientes (35,3 %) utilizaron esteroides tópicos.

El seguimiento promedio fue de 40 ± 25 meses, con un rango entre 5 y 108 meses (media 35 meses). El 86,4 % de los pacientes ($n=51$) lograron una remisión inicial con una dosis de aclaramiento promedio de 339 ± 314 J/cm² (mediana 215 J/cm², rango 27-1419 J/cm²). De éstos, sólo 39 (74,5 %) recibieron terapia de mantenimiento, ya que ocho de los pacientes (15,6 %) abandonaron el tratamiento antes de iniciar el mantenimiento y los 4 (9,8 %) restantes se en-

contraban aún en fase de aclaramiento en el momento de corte del estudio.

El tiempo libre de enfermedad, una vez lograda la remisión, fue 18 ± 10 meses (media 10 meses, rango 1 - 80 meses). No hubo diferencias significativas en cuanto al tiempo libre de enfermedad entre los 39 pacientes que recibieron mantenimiento (24,8 meses) y los 12 pacientes que no lo hicieron (6,5 meses) ($p=0,06$).

De los 51 pacientes que lograron resolución clínica e histopatológica, el 48,7 % ($n=25$) recayó; 18 pacientes lo hicieron en una sola ocasión y un paciente recayó en cuatro ocasiones. De los 39 pacientes que recibieron terapia de manteni-

miento recayeron 16 (41 %) y de los 12 pacientes que no recibieron terapia de mantenimiento recayeron 3 pacientes (30 %) ($p=0,78$). No hubo diferencias significativas según sexo, edad y estadio entre los pacientes que recayeron y los que no lo hicieron ($p > 0,05$).

Los pacientes con compromiso de areolas o genitales presentaron un porcentaje mayor de recaídas ($p>0,05$). No hubo diferencias significativas entre el promedio de la dosis de aclaramiento y la de mantenimiento entre los pacientes que recayeron y los que no lo hicieron (Cuadro 3).

Cuadro 3. PORCENTAJE DE RECAÍDA SEGÚN COMPROMISO Y DOSIS PROMEDIO

	Recaída		
	No	Sí	Valor p
Compromiso areolas	6,3	31,6	0,044
Compromiso genitales	6,3	100	0,000
Compromiso párpados	6,3	5,3	0,637
Promedio dosis aclaramiento J/cm²	274,6	326,0	0,458
Promedio dosis mantenimiento J/cm²	213,5	235,3	0,780

Con el fin de evaluar la respuesta de los pacientes que recayeron frente a una segunda fase de aclaramiento, se evaluaron los 11 pacientes que llevaban mas de 48 sesiones de PUVA y se encontró que 10 de estos pacientes (90,9 %) lograron de nuevo una remisión completa. La progresión de la enfermedad, entendida como el paso a un estadio mayor, se dio en dos (10,5 %) de los 19 pacientes que recayeron.

Al momento de escribir el trabajo 55 pacientes (93,22 %) estaban vivos y, de éstos, 31 pacientes (52,2 %) se encontraban en remisión. Tres pacientes fallecieron por causas diferentes a la MF y uno falleció como consecuencia de esta, siete años después del diagnóstico. La tasa de sobrevivida a 5 años fue del 100 %.

Se encontraron efectos adversos en 22 pacientes (37 %). Sólo un paciente presentó carcinoma basocelular, el cual fue resecado completamente sin complicaciones. Vale la pena resaltar que se trataba de un paciente con fototipo II y antecedentes de carcinomas basocelulares previos al inicio de la terapia con PUVA. Tres pacientes presentaron queratosis actínicas, las cuales fue-

ron tratadas satisfactoriamente con crioterapia. A un paciente se le diagnosticó carcinoma papilar de tiroides durante el tratamiento y 18 pacientes (28,8 %) presentaron fotoenvejecimiento caracterizado por la presencia de arrugas, telangiectasias, pigmentación irregular, color opaco y textura rugosa de la piel.

Teniendo en cuenta la diferencia de medias, se encontró un mayor porcentaje de efectos adversos a mayor número de sesiones ($p=0,003$).

DISCUSIÓN.

De acuerdo a lo reportado por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y el tratamiento del Cáncer (EORTC), la MF constituye el 50 % de todos los linfomas cutáneos primarios (1). La ausencia de criterios estandarizados para el diagnóstico de la enfermedad dificulta la elaboración de estudios epidemiológicos; sin embargo, se estima que hay 1 000 casos nuevos al año en los Estados Unidos (4,10). La incidencia en Colombia es desconocida.

El centro dermatológico CES de Sabaneta fue uno de los primeros en organizar una unidad de fototerapia en Colombia. Desde sus inicios en 1997 hasta junio del 2005 ingresaron 686 pacientes y, de estos, 59 tenían un diagnóstico confirmado de MF. Teniendo en cuenta la baja incidencia de esta enfermedad, el número de pacientes incluido en el estudio representa un buen tamaño muestral. En nuestro estudio encontramos una proporción igual de hombres y mujeres, a diferencia de lo encontrado en otros trabajos que reportan un predominio en hombres con una relación que va de 1,73:1 a 2:1 (4,12).

La MF es una enfermedad de adultos con una edad media en el momento del diagnóstico de 64,3 años, (4,10,13) similar a lo encontrado en nuestro trabajo. Todos nuestros pacientes presentaron un estadio temprano de micosis fungoides (IA, IB, IIA), lo cual se correlaciona con el hecho de que son estos estadios son los que más se benefician de la fotoquimioterapia con PUVA (14).

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso a PUVA fue 63 meses en promedio, lo cual se deriva de la dificultad para realizar el diagnóstico en esta entidad. Estudios recientes reportan un promedio de 73,2 meses para llegar al diagnóstico (4,10). La mayoría de los pacientes (86,4 %) lograron una remisión inicial con una dosis promedio de radiación ultravioleta A de 399 J/cm² y 58 sesiones, similar a lo reportado por Wackernagel y col en un estudio reciente (15). En la elaboración de nuevos trabajos se recomienda tener en cuenta el promedio de la dosis y número de sesiones de aclaramiento, que permitan determinar cuál es el esquema de PUVA óptimo en estos pacientes.

Una vez lograda la resolución clínica e histológica, un tercio de nuestros pacientes abandonaron el tratamiento, por lo cual no recibieron mantenimiento con PUVA. Esto nos permitió trabajar con dos grupos: pacientes con y sin terapia de mantenimiento. De esta forma pudimos evaluar no sólo la respuesta al tratamiento sino el impacto de la terapia de mantenimiento en la evolución de la enfermedad.

El tiempo libre de enfermedad fue de 18 meses en promedio similar a lo reportado por Lap-Shing Ku y col en Hong Kong en un estudio retrospectivo con 40 casos (4). Al igual que lo reportado por otros autores (10) en nuestro trabajo, la terapia de mantenimiento no prolongó el tiempo libre de enfermedad. La necesidad de mantenimiento con PUVA una vez lograda la remisión ha generado gran controversia a través de los años. Sin embargo, la mayoría de autores coinciden, es en que el PUVA, independientemente del protocolo utilizado, induce remisión a largo plazo en los estadios tempranos (16).

El porcentaje global de recaída fue de 48,7 %, sin diferencias entre el grupo con mantenimiento y el grupo que abandonó la terapia. Lo anterior concuerda con lo encontrado por Cristiana Querfeld y col en un estudio retrospectivo con 66 pacientes, en el que 50 % de los pacientes recayeron a pesar de estar recibiendo terapia de mantenimiento (5).

Los pacientes con compromiso de areolas y genitales presentaron un porcentaje de recaídas significativamente mayor, como era de esperar, por tratarse de factores clínicos de mal pronóstico (17). Vale la pena resaltar la importancia de la terapia adyuvante en los pacientes con compromiso de áreas anatómicas que no pueden ser expuestas durante la fototerapia. La respuesta a un nuevo ciclo con PUVA se mantiene a pesar de presentar una recaída (18,19). En nuestro trabajo más del 90 % de los pacientes respondieron satisfactoriamente al iniciar un nuevo ciclo de aclaramiento.

La sobrevida a los 5 años fue del 100 %, similar a lo reportado en otras series (17,20) a pesar de que en nuestro trabajo, un grupo importante de los pacientes no recibió terapia de mantenimiento. Se requiere, sin embargo, un estudio con un tiempo de seguimiento mayor, con el fin de determinar si a largo plazo la sobrevida es modificada o no por la terapia de mantenimiento, y de esta manera aportar bases sólidas que le permitan al clínico hacer modificaciones en el protocolo de fototerapia.

Sabemos que la radiación ultravioleta junto con los psoralenos tiene un efecto carcinogénico que es proporcional a la dosis de radiación acumulada; este potencial carcinogénico sumado a la susceptibilidad inmune de los pacientes con micosis fungoides les confiere un alto riesgo de presentar cáncer de piel (21,22). De los 59 pacientes estudiados, solo un presentó un carcinoma basocelular. Este bajo porcentaje de cáncer de piel se debe, probablemente, a que se requiere un tiempo de latencia prolongado, 10 años en promedio, para desarrollar este tipo de tumores secundarios a fototerapia (22). Como era de esperarse no observamos ningún caso de melanoma, ya que el riesgo de este se presenta 15 años después de la terapia con PUVA (23). Hasta el momento no hay estudios que reporten la asociación de PUVA con carcinoma papilar de tiroides y consideramos por tanto, que el que se presentó en nuestro paciente puede ser considerado como un evento aislado.

Un alto porcentaje de los pacientes presentó fotoenvejecimiento el cual constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de piel. La presencia de fotoenvejecimiento es mayor en la medida que aumenta el número de sesiones (11,24). De lo anterior deducimos la importancia de optimizar el tratamiento tratando de evitar la exposición adicional innecesaria a la radiación ultravioleta, lo cual sería el caso de la radiación recibida durante la terapia de mantenimiento que, como vimos, no disminuye el porcentaje de recaídas, ni prolonga el tiempo libre de enfermedad (25).

CONCLUSIÓN

La MF puede progresar desde un estadio inicial de parches o placas en la piel, hacia un compromiso extracutáneo que pone en riesgo la vida del paciente. En sus estadios iniciales es de muy buen pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 90–100 %, con una expectativa de vida similar a la población general. Es importante elegir la terapia adecuada y oportuna desde un inicio para prevenir su progresión.

La MF es una de las enfermedades dermatológicas en las que la fototerapia constituye una herramienta terapéutica importante. A pesar de que se sabe que el PUVA induce aclaramiento de las lesiones de MF, hasta el momento no está claro si se debe o no continuar el tratamiento de mantenimiento de por vida. En el presente estudio se observó la capacidad del PUVA de inducir la remisión de la enfermedad y que la terapia de mantenimiento no modificó el curso de la enfermedad una vez logrado el aclaramiento.

Con este trabajo obtuvimos herramientas que nos permiten cuestionar la utilidad de la terapia de mantenimiento con PUVA en la MF. Sin embargo, se requiere un ensayo clínico con un mayor nivel de evidencia para recomendar o no su uso.

REFERENCIAS

1. Willemze R, Jaffe E, Buró G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow Set al. WHO-EORTC classification for cutaneous T cell Lymphomas, Blood 2005;105 (10):3768-85
2. Siegel R, Pandolfi T, Guitart J, Rosen S, Kuzel T. Primary Cutaneous T- cell Lymphoma: Review and Current Concepts. Review. J Clin Oncol 2000; 18(5): 2908- 25.
3. Zuckerman HS, Amin S, Kashain-Sabet M, Mc-Millan A. Prognosis in cutaneous T cell – lymphoma by skin stage: long term survival in 489 patients. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 418 -25.
4. Lap-shing Ku and Kuen-Kong Lo. Mycosis Fungoides - a retrospective study of 40 cases in Hong Kong. Int J Dermatol 2005; 44 :215-220
5. Querfeld C, Rosen F, Kuzel T, Kirby K, Roenigk H, et al. Long Term Follow up of patients with early stage cutaneous T cell Lymphoma

- who achieved complete remission with psoralen plus UVA monotherapy. *Arch Dermatol* 2005; 141: 305
6. Moreno D, Herrera A, Camacho F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31(2): 75-100
 7. Scarisbrick JJ. Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31 (2):181-186
 8. Duvic M. Current treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Online J* 2001; 7:3.
 9. Toro JR, Stoll HL, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:58-67.
 10. Van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst-Vader PC, et al. Mycosis fungoides. Disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000; 136:504-510.
 11. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A et al. UVA and cancer risk: the Swedish follow up study. *Br J Dermatol* 1999; 141:108-112.
 12. Lorinez AL. Cutaneous T cell Lymphoma (Mycosis Fungoides). *Lancet* 1996;347:871-876
 13. Zackheim HS, Mecalmont TH, Deanovic FW, et al. Mycosis fungoides with onset before 20 years of age: review of 24 patients and report of a case diagnosed at age 22 months. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:557-562
 14. Gettler SL, Fung MA. Efficacy of treatments for mycosis fungoides and sezary syndrome: Nation Wide survey responses. *Dermatology online J* 2005;11(3):6
 15. Wackernagel A, Hofer A, Legat F, Kerl H, Wolf P. Efficacy of 8-methoxypsoralen vs 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2006; 154(3):519-523
 16. Prince H, McCormack C, Ryan G, O Keefe R, Seymour J, et al. Management of the primary cutaneous lymphomas. *Aust J Dermatol* 2005;44:227-242
 17. Kim Y, Liu H, Mraz-gernhard S, Varghese A, Hoppe R. Long-Term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary Syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003; 139(7):857-866
 18. Baron E, Stevens S. Phototherapy for cutaneous T cell Lymphoma. *Dermatologic Therapy* 2003; 16:303-310
 19. Hermann J, Roenigk H, Hurria A, Kuzel T, Samuelson E, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): Long Term Follow up. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:234-242
 20. Klemke C-D, Mansmann U, Poenitz N, Dipel, Goerd S. Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL severity index in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2005;153:118
 21. Stern RS, Bolshakov S, Nataraj AJ. P53 mutation in nonmelanoma skin cancers occurring in psoralen ultraviolet A treated patients; evidence of heterogeneity and field cancerization. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 522-526
 22. Nijsten TE, Stein RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen + ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;121:252-258
 23. Stern R. The risk of melanoma in association with long – term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 755-761

24. Tsu-yi C, Lori A, Mathew D, George T, Randal C, et al. PUVA and skin cancer. J Am Acad Dermatol 1992; 26:173-177 profile of long term PUVA therapy. J Am Acad Dermatol 1999; 41(3): 755-761
25. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. Eur J Cancer 2006;42:1014-1030

