

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**



**Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Incidenza ed evoluzione delle micosi fungoide seguite presso la  
clinica dermatologica: studio retrospettivo.**

*RELATORE*

Professor Emanuele Cozzani

*CANDIDATA*

Alice Tavakkoli

*Anno Accademico 2020-2021*

# Indice

<i>1</i>	<i>Introduzione</i> .....	<i>5</i>
1.1	Linfomi T cutanei .....	5
1.2	Micosi Fungoide .....	7
1.2.1	Patogenesi.....	7
1.2.2	Clinica delle Micosi Fungoide.....	10
1.2.3	Stadiazione .....	15
1.2.4	Varianti cliniche di MF.....	18
1.2.5	Terapia.....	20
1.3	Sindrome di Sezary.....	31
<i>2</i>	<i>Scopo della tesi</i> .....	<i>34</i>
<i>3</i>	<i>Materiali e metodi</i> .....	<i>35</i>
3.1	Descrizione dei pazienti in studio.....	35
3.2	Analisi dei dati.....	36
<i>4</i>	<i>Risultati</i> .....	<i>37</i>
<i>5</i>	<i>Discussione e conclusione</i> .....	<i>50</i>
<i>6</i>	<i>Bibliografia</i> .....	<i>55</i>

## **Abstract**

### **Introduzione:**

La micosi fungoide (MF) e la sindrome di Sezary (SS) rappresentano le forme più frequenti di linfoma T primitivo cutaneo con prognosi infausta.

Questo studio si propone di evidenziare le caratteristiche cliniche ed evolutive un campione di pazienti con MF e analizzarli in base all'età, sesso, stadio di malattia e terapie eseguite.

### **Metodi:**

Questo studio retrospettivo analizza 44 pazienti con MF e 8 con SS diagnosticati tra il 2011 e il 2021, presso la Clinica Dermatologica ed Ematologica del Policlinico IRCCS San Martino di Genova. I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche dei pazienti, unitamente ai referti istologici di anatomia patologica e successivamente elaborati tramite software statistici specifici.

### **Risultati:**

Tra i pazienti con MF e SS è emerso un rapporto M:F di 1,6:1 e un'età media di insorgenza delle lesioni di 58,3 anni per MF e 65,3 per SS. L'età media di diagnosi è risultata di 62,5 anni per MF e 66,1 per SS con un conseguente ritardo diagnostico di rispettivamente 4,2 e 0,8 anni. Tra i pazienti del campione con MF il 90,9% si trovava allo stadio I, il 18,2% è progredito in un tempo medio di 11 anni e il 6,8% è deceduto. I pazienti con SS si trovavano tutti allo stadio IV alla diagnosi, nessuno è progredito e il 25% è deceduto.

La remissione completa e parziale è stata ottenuta rispettivamente dal 15,9% e 18,2% dei pazienti con MF e dal 12,5% dei pazienti affetti da SS.

**Conclusioni:**

Da questo studio emerge la necessità di una maggiore sensibilizzazione del personale medico al fine di ridurre il ritardo diagnostico ritardando di conseguenza l'evoluzione di malattia. Si evidenzia inoltre la necessità di comprendere maggiormente i meccanismi di progressione con l'intento di stabilizzare i pazienti negli stadi precoci.

# 1 Introduzione

## 1.1 Linfomi T cutanei

I linfomi primitivi cutanei costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie linfoproliferative, che coinvolgono primitivamente la cute senza interessamento extracutaneo al momento della diagnosi. Tra questi, approssimativamente il 75-80% è rappresentato dai linfomi T primitivi cutanei (CTCL) e il restante 20-25% dai linfomi B primitivi cutanei (CBCL).

Per molti anni, la micosi fungoide (MF) e la sindrome di Sezary (SS) sono state le uniche due entità patologiche riconosciute tra i CTCL; attualmente, grazie all'integrazione di dati e criteri clinici, istologici e immunofenotipici, sono stati identificati numerosi altri disordini linfoproliferativi primitivi della cute, dapprima sconosciuti.

La classificazione dei linfomi cutanei più utilizzata attualmente è quella proposta dalla World Health Organization (WHO) – European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) nel 2005, successivamente integrata nella classificazione WHO del 2008, ulteriormente aggiornata nel 2016, sui linfomi a cellule B, T e NK. (*Tabella 1*) (1)

---

**Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas**

Mycosis fungoides

MF variants and subtypes

Folliculotropic MF

Pagetoid reticulosis

Granulomatous slack skin

Sézary syndrome

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Primary cutaneous CD30<sup>+</sup> lymphoproliferative disorders

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Lymphomatoid papulosis

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma\*

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified

Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8<sup>+</sup> T-cell lymphoma  
(provisional)

Cutaneous  $\gamma/\delta$  T-cell lymphoma (provisional)

Primary cutaneous CD4<sup>+</sup> small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma  
(provisional)

**Cutaneous B-cell lymphomas**

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

Primary cutaneous follicle center lymphoma

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other

Intravascular large B-cell lymphoma

**Precursor hematologic neoplasm**

CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma)†

---

*Tabella 1 Classificazione WHO del 2016 sui linfomi cutanei T, B e NK*

## **1.2 Micosi Fungoide**

La micosi fungoide (MF), descritta per la prima volta da Alibert nel 1806, poi riconosciuta come entità nosologica a se stante nel suo trattato sulle dermatosi del 1832 (2), rappresenta la forma più frequente di linfoma T cutaneo (circa il 60%), con un'incidenza di circa 6 nuovi casi su milione all'anno, in Europa e negli USA. (3) Interessa prevalentemente giovani adulti tra i 50 e i 60 anni, con maggiore incidenza nel sesso maschile, con un rapporto M:F di 1,6-2:1 (4).

### **1.2.1 Patogenesi**

Per quanto i meccanismi eziologici e patogenetici della MF rimangano tuttora, in parte sconosciuti, si ritiene siano coinvolti in maniera concomitante fattori genetici, ambientali e immunologici.

Tra i fattori genetici annoverati nell'insorgenza di MF rientra in primis il gene TOX (Thymocytes selection associated HMG-box), possibile futuro marker diagnostico (5), che risulta iperespresso rispetto alle lesioni infiammatorie cutanee a carattere benigno e aumentato nella fase nodulo-tumorale della MF rispetto alla fase chiazza. Gli studi in vitro dimostrano che l'espressione amplificata di questo gene accelera la proliferazione e la migrazione delle cellule neoplastiche (6).

Altre anomalie genetiche ricorrenti, riscontrate in particolar modo nella fase nodulo-tumorale, sono alcune aberrazioni cromosomiche studiate tramite tecnica Array-CGH, tra cui le acquisizioni 7p22-21 (45%), 7q21-22 (55%), 8q24 (35%), 17q21 (40%) e le delezioni 13q14 (30%) e 9p21.3 (40%), quest'ultima contenente le regioni CDKN2A, CDKN2B e MTAP codificanti per oncosoppressori.

Infine, sembra partecipare il fattore di trascrizione NF-kB, coinvolto nella regolazione genica durante le risposte infiammatorie, lo switch di classe delle immunoglobuline, la differenziazione cellulare e l'apoptosi, promuovendo la sopravvivenza dei linfociti neoplastici (4).

I fattori ambientali implicati nella genesi di MF risultano invece controversi. La stimolazione continuativa da parte di un antigene specifico è stata proposta come evento trigger della neoplasia; tuttavia, nonostante sia stato confermato un ruolo del virus della leucemia a cellule T umana 1 (HTLV-1) nell'eziopatogenesi della leucemia a cellule T degli adulti e del virus di Epstein-Barr (EBV) nel linfoma nasale a cellule NK/T, non è stata ancora dimostrata una correlazione certa per la MF (7).

Per quanto riguarda, infine, i fattori immunologici, la MF e la SS originano classicamente dalle cellule T CD4+; tuttavia, la dimostrazione di marcatori di superficie e di profili molecolari diversi, supporta l'ipotesi che le due patologie derivino da substrati linfocitari diversi: le cellule T della memoria residenti su cute (CCR4+/L-Selectina-/CCR7-) nella MF, e le cellule T centrali della memoria (CCR4+/L-Selectina+/CCR7+) nella SS. L'espressione di CCR4 determina la capacità di homing cutaneo da parte di queste cellule, mentre CCR7 e L-Selectina permettono la circolazione continua tra sangue periferico e linfonodo, spiegando pertanto il coinvolgimento sistemico iniziale della SS rispetto alla MF. (8)

Le cellule T CD4+ neoplastiche inoltre, presentano un profilo citochinico Th2, il quale ad alti livelli, sembra compromettere la risposta antitumorale Th1 e contribuire quindi all'immunosoppressione presente soprattutto nei pazienti in stadio avanzato. In accordo con questo concetto, è stata suggerita l'ipotesi di una graduale inversione del rapporto CD4+/CD8+ con netta predominanza dei linfociti T CD4+Th2 nelle fasi nodulo-tumorali rispetto alle fasi precedenti della MF. (9)

La riduzione del numero di linfociti T citotossici CD8+ sembra rivestire anch'esso un ruolo cruciale nella patogenesi, in quanto normalmente espletano un effetto antitumorale tramite la produzione di citochine quali IFN-gamma, granuli contenenti perforina, granzimi e antigeni T intracellulari (TIA-1), e l'espressione del FAS-ligando che interagisce con FAS (CD95, APO-1) delle cellule neoplastiche. La perdita dell'espressione di FAS è uno dei tanti meccanismi di escape tumorale da parte delle cellule neoplastiche. (10) Uno studio di Vermeer e colleghi ha dimostrato una relazione tra alte percentuali di linfociti CD8+ negli infiltrati neoplastici e un'augmentata sopravvivenza di questi pazienti. (11)

## 1.2.2 Clinica delle Micosi Fungoide

La MF classica presenta un'evoluzione clinica comune che attraversa 3 fasi di malattia, distinguibili tramite il progressivo spessore delle lesioni, rispettivamente in chiazza, in placca e nodulo-tumorale. Tuttavia, molti pazienti possono rimanere stabili in uno stadio di malattia senza evidenza di progressione o regressione di quest'ultima. Generalmente, il paziente con MF classica trascorre anni con lesioni classificate come eczematose e/o psoriasiformi prima di ricevere una diagnosi istologica definitiva con biopsia. Si stima che la durata media dalla comparsa delle suddette lesioni e la diagnosi di MF sia in media 4.2 anni. (12) Considerevoli osservazioni sono state compiute, a questo proposito, dal Mycosis Fungoides Cooperative Group (MFCG) che ha dimostrato come circa l'80% dei pazienti con diagnosi di MF, presentasse in anamnesi patologica remota, quadri cutanei, non infettivi, di natura non definita e come circa il 40% si fosse già esposto ad una valutazione dermatologica in precedenza. (13)

Nella fase in chiazza (T1) (*figura 1*), la MF si caratterizza per la comparsa di lesioni eritematose, psoriasiformi-eczematose, talvolta atrofiche, con aspetto tipico a cartina di sigaretta, a morfologia ovalare, anulare o rotondeggiante. Non è raro osservare lesioni poichilodermiche solcate da teleangectasie, iper/ipopigmentate, con sovrastante desquamazione, talora pruriginose. (14) Nei pazienti con pelle scura, le lesioni eritematose sono meno frequenti, mentre predominano quelle ipopigmentate con tonalità grigio-argentea. (15)

Le sedi preferenziali della MF sono le zone con minor fotoesposizione quali tronco, glutei e parte prossimale degli arti.

Si stima che circa il 90% dei pazienti con diagnosi di MF in fase chiazza non presenterà mai progressione della malattia; tuttavia, il 10% evolverà, nell'arco di circa 10 anni, alla fase

successiva, con comparsa di placche e/o noduli, mostrando caratteristicamente la combinazione di lesioni in chiazza, in placca e nodulo-tumorali simultaneamente. (4)

A livello istopatologico, la fase in chiazza si contraddistingue per la presenza di un infiltrato minimo da parte di linfociti di taglia piccolo-media, di aspetto cerebriforme, con nuclei talvolta ipercromatici di 7-9 micron, confinati nello strato basale dell'epidermide. Lo strato malpighiano può presentare acantosi con ipercheratosi ortocheratosica o iperplasia psoriasiforme, aspetto lichenoidale o ancora una franca atrofia. (16) (14)



*Figura 1 MF in fase chiazza (17)*

Nell'evoluzione in fase placca (T2) (*figura 2*), le lesioni assumono un aspetto infiltrato, rilevate sul piano cutaneo e con margini netti ben definiti. Si presentano di colorazione rosso-violaceo e si distribuiscono su tutto il corpo, talvolta anche su viso e scalpo, in maniera asimmetrica, con tendenza a confluire in lesioni di morfologia anulare o a ferro di cavallo. (3) (14)

A livello istopatologico, la fase in placca presenta un maggiore epidermotropismo rispetto alla fase in chiazza, così come gli infiltrati dermici che contengono un numero elevato di cellule atipiche di aspetto cerebriforme frammentate talvolta a blasti, eosinofili e plasmacellule. Caratteristici di questa fase, ma non sempre presenti, sono gli ascessi di Pautrier, raccolte di cellule atipiche che si dispongono in teche, talora riscontrabili anche in fase chiazza. (15)



*Figura 2 MF in fase placca (18)*

Le lesioni possono evolvere infine all'ultimo stadio nodulo-tumorale (T3) (figura 2). Il quadro cutaneo è spesso polimorfo, con la presenza concomitante di tutti i tipi di lesione. I noduli, di colore rosso-violaceo, si ulcerano con frequenza, il prurito diviene incoercibile e non sono rare le sovra-infezioni batteriche.

L'interessamento extracutaneo, che è estremamente infrequente nella fase in chiazza/placca, potrebbe essere probabile in questa fase. Solitamente la prima sede di disseminazione sono i linfonodi drenanti l'area circostante le lesioni, seguiti da un interessamento viscerale che può coinvolgere pressoché qualsiasi organo. L'interessamento midollare è raro. (4)

Dal punto di vista istopatologico, l'infiltrato interessa il derma in tutto spessore e talvolta anche gli strati sottocutanei, assumendo un atteggiamento di dermatosi nodulare e perdendo il caratteristico epidermotropismo. Gli elementi cellulari atipici aumentano di numero e dimensioni, con un particolare incremento dei blasti rispetto alle cellule cerebriformi. (3) La presenza di blasti di grandi dimensioni, singoli o in micro aggregati, in una quota superiore al 75% può essere indicativo di una forma a maggiore aggressività con un peggioramento della prognosi. Tuttavia non è stata dimostrata una stretta correlazione tra la percentuale di blasti e la sopravvivenza media dei pazienti. (19)



*Figura 3 Micosi Fungoide in fase nodulo-tumorale (4)*

Un'ulteriore presentazione clinica, tipica della SS ma possibile anche nella MF, è l'eritrodermia (T4) (*figura 5*). La MF eritrodermica viene confermata con i reperti istopatologici di MF e si differenzia dalla SS per l'assenza di coinvolgimento sistemico. Generalmente, l'eritrodermia compare come lesione a seguito della progressione di chiazze o placche, talvolta può insorgere su cute ex novo. (20) L'associazione con il prurito incoercibile è frequente e occasionalmente può precedere di qualche settimana l'insorgenza della lesione cutanea. (21)

A livello istopatologico, sono presenti infiltrati densi nell'epidermide, e talora nel derma papillare, di cellule mononucleate di taglia piccolo-media con nuclei ipercromatici. Tuttavia, in alcuni casi, l'epidermotropismo può non essere evidente, come nella SS. (22)

### 1.2.3 Stadiazione

Identificare lo stadio dei pazienti con MF e SS è importante ai fini sia di gestione terapeutica, sia prognostici. Il Mycosis Fungoides Cooperative Group (MFCG) ha sviluppato un sistema di stadiazione per i linfomi T primitivi cutanei (23), incentrato sui reperti clinici della MF/SS e basato sui criteri TNM, sostenuto dall'International Union Against Cancer (UICC) (24) e dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (25), modificato successivamente in associazione con il National Cancer Institute (NCI) e il Veteran's Administration (VA) Hospital e pubblicato nel 1979 (26). Successivamente, nel 2007, è stata proposta, dall'International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) e dall'unità operativa dei linfomi cutanei dell'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), una revisione dei criteri di stadiazione, ancora oggi utilizzata. (27) *(Tabella 2)*

Il sistema di stadiazione TNM attuale valuta quindi l'estensione e il tipo di lesione (T1-T4), il coinvolgimento linfonodale (N0-N2), la presenza di metastasi viscerali (M0-M1) e la disseminazione ematogena (B0-B2).

Pertanto, ai fini del corretto inquadramento del paziente, è fondamentale un'attenta valutazione clinica delle lesioni e di eventuali linfonodi, la biopsia cutanea e dei linfonodi in caso di adenopatie palpabili, l'analisi su striscio di sangue periferico e i parametri ematici biochimici. Nei pazienti con sospetto di disseminazione extracutanea, è raccomandata l'esecuzione di una TC torace e addome, RX torace o FDG-PET, (28) mentre la valutazione del coinvolgimento del midollo osseo è indicata solo in casi selezionati. (29; 4)

La biopsia cutanea permette di distinguere istologicamente le lesioni, dando una conferma al sospetto clinico, classificandole in chiazza (T1a e T2a con l'estensione corporea maggiore del 10% come discriminante tra T1 e T2), in placca (T1b e T2b), in tumore (T3) e in

eritrodermia (T4). Ciò nonostante, la determinazione dello stadio T, rimane di pertinenza clinica. (27)

La biopsia linfonodale invece, consente di fare una distinzione tra linfadenopatia dermatopatica senza coinvolgimento da MF (N1), linfadenopatia dermatopatica con coinvolgimento da MF (N2) e linfonodo con perdita completa della normale architettura da parte dei linfociti T neoplastici (N3).

Una volta stadiati i pazienti tramite sistema TNM, si possono classificare in stadi clinici da IA a IVB.

Stage	T	N	M	B
IA	T1: patches and plaques over <10% of BSA T1a: patches only T1b: plaques only	N0: no palpable nodes or histological evidence of MF N0a: clone-negative N0b: clone-positive	M0: no visceral involvement	B0: <5% peripheral blood lymphocytes atypical B0a: clone-negative B0b: clone-positive B1: >5% of lymphocytes atypical but <1,000/ $\mu$ L B1a: clone-negative B1b: clone-positive
IB	T2: patches and plaques over >10% of BSA T2a: patches only T2b: plaques only	N0	M0	B0-1
IIA	T1 or T2	N1: no histological evidence of MF (dermatopathic) N1a: clone-negative N1b: clone-positive N2: early involvement with MF, aggregates of atypical cells with preservation of nodal architecture N2a: clone-negative N2b: clone-positive	M0	B0-1
IIB	T3: tumours; lesions >1 cm diameter with deep infiltration	N0-2	M0	B0-1
IIIA	T4: erythroderma >80% BSA involved	N0-2	M0	B0
IIIB	T4: erythroderma	N0-2	M0	B1: >5% of lymphocytes atypical but <1,000/ $\mu$ l
IVA1	T1-T4	N0-2	M0	B2: >1,000/ $\mu$ l circulating atypical lymphocytes (Sézary cells)
IVA2	T1-T4	N3: lymph nodes involved with loss of normal architecture	M0	B0-2
IVB	T1-T4	N0-N3	M1: metastasis	B0-2

Tabella 2 Stadiazione IA-IVB e classificazione TNMB della Micosi Fungoide e Sindrome di Sezary revisionata nel 2007

da ISCL/EORTC

B: Blood; BSA: Body Surface Area; M: Metastasis; MF: Mycosis Fungoides N: Node; T: Tumour (30)

#### 1.2.4 Varianti cliniche di MF

Oltre alla forma classica, più comune, descritta da Alibert-Bazin, sono state riportate diverse varianti cliniche ed istologiche. Alcune di queste, tra cui la variante follicolare, la reticulosi pagetoide e la granulomatosi con cute lassa, presentano caratteristiche distintive, talmente discordanti dal quadro clinico classico, da essere catalogate separatamente nella classificazione WHO-EORTC. (1)

Le manifestazioni cliniche della variante follicolare o follicolotropica (*figura 4*), consistono tipicamente nella presenza di placche eritematose accostate a papule follicolari e lesioni acneiformi, tra cui cisti e comedoni, localizzate a livello del collo e del cuoio capelluto, frequentemente associate ad alopecia e occasionalmente a mucinosi. (31) Il prurito, spesso invalidante, tende ad essere refrattario alla terapia ed è associato ad una prognosi peggiore. (32)

A livello istopatologico, le caratteristiche della variante follicolare includono linfociti atipici isolati o aggregati nella guaina epiteliale esterna del follicolo pilifero (fenomeno noto come follicolotropismo) associati ad un infiltrato infiammatorio perivascolare e periannessiale di linfociti neoplastici, eosinofili e plasmacellule, e alla degenerazione mucinosa dell'epitelio follicolare, evidenziabile con la colorazione Alcian blu. Le caratteristiche immunoistochimiche sono simili a quelle della variante classica e non sono rari infiltrati CD30+. (31)

La reticulosi pagetoide, o malattia di Woringer-Kolopp, si manifesta classicamente con un una lesione solitaria, generalmente localizzata nell'estremità, che consiste in una placca eritematosa dall'aspetto psoriasiforme. La progressione della lesione o il coinvolgimento extracutaneo corrisponde alla reticulosi pagetoide disseminata, o malattia di Ketrón-Goodman, che rappresenta una forma più aggressiva di linfoma cutaneo. (33)

I reperti istopatologici caratteristici includono un infiltrato di linfociti neoplastici con spiccato epidermotropismo associato ad iperplasia epidermica e ipercheratosi o paracheratosi. Frequentemente, i linfociti mostrano in superficie CD8+ e CD30+ (34) i quali non sembrano, tuttavia, essere associati ad un comportamento biologico più aggressivo. (35)

La granulomatosi con cute lassa rappresenta una variante molto rara di MF. Si caratterizza per la presenza di placche eritematose circoscritte con cute lassa e cascante. (36) Si presenta con maggior frequenza nei soggetti giovani e spesso è correlata all'insorgenza di un secondo linfoma, in particolare quello di Hodgkin. (31)

Gli aspetti istopatologici caratteristici consistono in un infiltrato infiammatorio occupante tutto lo spessore del derma, e occasionalmente anche i piani sottostanti, composto da istiociti, linfociti atipici e cellule giganti multinucleate. Reperto peculiare è l'importante perdita, o addirittura assenza, delle fibre elastiche, i cui frammenti possono essere osservati all'interno delle cellule giganti multinucleate (fenomeno noto come elastofagocitosi) (37)



*Figura 4 Micosi Fungoide follicolotropa (4)*

### 1.2.5 Terapia

Il trattamento della MF è strettamente correlato allo stadio della malattia, alle condizioni generali del paziente e all'età di quest'ultimo.

Le opzioni terapeutiche disponibili sono molteplici e si dividono in terapie dirette cutanee e in terapie sistemiche.

In linea generale, negli stadi precoci di malattia (IA-IIA ed eventualmente IIB), sono preferite le prime dato l'elevato tropismo iniziale dei linfociti T neoplastici per l'epidermide e il derma superficiale, mentre le terapie sistemiche sono la prima scelta negli stadi avanzati, in quanto non sembrano aumentare la sopravvivenza nelle fasi precoci di malattia e sono associate ad alta morbilità. (4)

#### 1.2.5.1 *Terapie dirette cutanee*

La radioterapia (RT) è utilizzata pressoché in tutti gli stadi di MF, in quanto patologia estremamente radiosensibile, a scopo sia curativo, attraverso dosaggi elevati, che palliativo, con somministrazione della dose minima efficace. Nel 2015 sono state pubblicate le linee guida sulla radioterapia nei linfomi cutanei primitivi dall'International Lymphoma Radiation Oncology Groups (ILROG). (39) Nei pazienti in stadio IA-IIB è possibile utilizzare una dose bassa di RT localizzata da 8 Gy divisi in due frazioni con una percentuale di risposta del 92%. Dosaggi di 8-12 Gy permettono il trattamento ripetuto della stessa area o di aree adiacenti, il che risulta particolarmente utile nel trattamento di aree difficili come l'estremità distali delle gambe. Pazienti con un'unica lesione di MF, seppur rari, possono ricevere una dose più alta di RT localizzata di circa 20-30 Gy in 2 frazioni, a scopo curativo. In caso di interessamento di aree estese tra cui tronco, arti e scalpo, sarà necessario utilizzare dosaggi

bassi per frazione. A questo scopo, possono trovare impiego la radioterapia a intensità modulata (IMRT) (40), la tomoterapia (helical Hi-ART therapy) (41) e la brachiterapia ad alto dosaggio (HDR). (42)

I pazienti con chiazze e placche molto estese e distanti tra loro, traggono maggior giovamento dalla total skin electron beam radiotherapy (TSEBT), che ha dimostrato un tasso di risposta complessivo elevato. (43) Tuttavia, sarebbe opportuno considerarla dopo che il paziente non ha risposto a trattamenti di prima linea, poiché è stato documentato, attraverso uno studio comparativo negli stadi precoci di MF, un tasso risposta simile tra la Mecloretamina topica e la TSEBT a scapito di una maggiore tossicità di quest'ultima. (44) (45)

Nel 2002, sono state pubblicate le raccomandazioni EORTC sull'utilizzo clinico della TSEBT con diverse modifiche tecniche per ottimizzare l'efficacia della terapia dei linfomi T cutanei primitivi. (46) Gli svantaggi della terapia consistono nella poca disponibilità del trattamento nei centri ospedalieri (45) e negli effetti avversi, tra cui quelli a breve termine, dose-dipendenti, come le reazioni cutanee locali, dolore, onicolisi e anidrosi, e quelli a lungo termine, quali teleangectasie, alopecia (47) e l'insorgenza di neoplasie cutanee ex novo. (48)

Una delle terapie cardine della MF, insieme alla RT, è sicuramente la fototerapia, la quale induce un tasso elevato di remissione completa con una durata di risposta variabile a seconda dello stadio di malattia. Appartengono a questa categoria la fototerapia a raggi UVB a banda larga (bbUVB) e a banda stretta (nbUVB), la fotochemioterapia a raggi UVA in associazione a psoraleni (PUVA) e più recentemente, il laser ad eccimeri e la fototerapia a UVA1.

Attualmente, la fototerapia a UVB banda larga è utilizzata sempre meno, poiché rimpiazzata dagli UVB a banda stretta, in quanto meno eritematogeni e più efficaci. (49) Uno studio retrospettivo condotto su 111 pazienti, di cui 68 trattati con nbUVB e 43 con bbUVB, ha

evidenziato una completa risposta nell'arco di 12,8 e 10,6 settimane rispettivamente, del 84% e dell'89% nei pazienti in stadio IA e del 78% e del 44% nello stadio IB. Quando la terapia di mantenimento è stata interrotta, il 65% e il 30% non ha avuto ricadute durante il follow up delle 77 settimane successive. Comparando invece i pazienti che avevano effettuato terapia di mantenimento contro la quota non trattata, il tasso di non ricaduta è stato rispettivamente del 33% e del 48%, suggerendo che la terapia possa essere interrotta dopo l'induzione della risposta completa, considerando il mantenimento solo per i pazienti con ricadute frequenti. (50)

La fotochemioterapia PUVA consiste nella somministrazione di raggi UVA in associazione con psoraleni. Gli psoraleni più frequentemente utilizzati, nell'ambito del trattamento della MF, sono l'8-Metossipsoralene (8-MOP) e il 5-Metossipsoralene (5-MOP), quest'ultimo, in grado di causare meno nausea, utilizzato soprattutto in Europa. (51)

Per quanto concerne la scelta terapeutica, negli stadi precoci di MF, tra PUVA e nbUVB, sono stati diretti alcuni studi, tra cui uno retrospettivo su 95 pazienti in fase IA, IB e IIA, trattati con PUVA e 19 con nbUVB, che dimostrano un tasso di risposta completa nei due gruppi, pressoché sovrapponibile, rispettivamente del 68,4% e del 62,1% (52)

Tuttavia, in letteratura, si ritiene che la nbUVB sia meno efficace rispetto alla PUVA, soprattutto nelle fasi in placca, poiché i raggi UVA penetrano il derma in maggiore profondità. La British Association of Dermatologists (BAD) raccomanda pertanto la PUVA come terapia di prima linea nel trattamento della MF in placca. (53) La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raccomanda l'utilizzo della PUVA solo negli stadi precoci o avanzati di MF quando la placca è di elevato spessore. (54)

I pazienti, in stadi più avanzati (stadio IIB), presentano spesso lesioni nodulo-tumorali frammiste a lesioni in chiazza e placca, pertanto la fototerapia trova un impiego limitato, lasciando spazio ad altri trattamenti come la RT localizzata. Inoltre, nei pazienti con MF

eritrodermica e SS (stadio III/IVA) viene scarsamente tollerata, in quanto tende a provocare un'esacerbazione del prurito. (49)

Complessivamente, tra i casi pubblicati in letteratura, di pazienti con MF eritrodermica, con o senza SS, in monoterapia con PUVA, solo il 43% (16/37) ha ottenuto una risposta completa. (51)

Gli effetti collaterali acuti della PUVA comprendono manifestazioni associate agli psoraleni, tra cui nausea e dolore addominale (55), e sintomi correlati all'esposizione di UVA, tra cui eritema, astenia, cefalea, fotosensibilità, alterazioni ungueali e più raramente riattivazione di patologie sottostanti quali lupus eritematoso sistemico, pemfigoide bolloso, eruzioni acneiformi e manifestazioni erpetiche. (56)

Tra le manifestazioni croniche, bisogna sicuramente tener conto dell'aumentato rischio di tumori cutanei non melanoma, in particolar modo del carcinoma spinocellulare (SCC). (57)

Una meta-analisi ha dimostrato come i pazienti con psoriasi esposti ad alte dosi di PUVA (> 200 trattamenti o 2000J/cm<sup>2</sup>) presentassero un rischio pari a 14 volte superiore di sviluppare SCC rispetto a pazienti trattati con dosaggi inferiori (>100 trattamenti o 1000 J/cm<sup>2</sup>). (58)

Comprovato questo rischio, la British Association of Dermatologists (BAD) e il British Photodermatology Group (BPG) hanno sviluppato, nel 2015, delle linee guida sulla sicurezza e l'utilizzo della fotochemioterapia PUVA, limitando l'esposizione cumulativa massima a 1200J/cm<sup>2</sup> e/o 250 sessioni terapeutiche totali. (53) In accordo con le linee guida BAD sulla gestione dei linfomi T cutanei primitivi, la terapia di mantenimento con PUVA dovrebbe essere evitata in quanto poco efficace nel prevenire le recidive. (59)

Frequentemente, la fototerapia è utilizzata in combinazione con altre tipologie di trattamento, tra cui l'Interferone-alpha (IFNalfa) e i retinoidi, come il Bexarotene. Una revisione sistematica condotta su un gruppo di pazienti in monoterapia con PUVA comparati a pazienti trattati con l'associazione di PUVA e IFN-alfa o PUVA e retinoidi, ha dimostrato

che quest'ultimo gruppo non ha raggiunto una risposta complessiva superiore al primo (60). Tuttavia, l'utilizzo combinato di trattamenti diversi, permette di ridurre i dosaggi di PUVA e di conseguenza, gli effetti collaterali ad essa correlati. (51)

Tra le altre possibilità terapeutiche locali di secondo livello, rientrano i corticosteroidi topici (TCS), la Mecloretamina (MCH) e la Carmustina topica o Bis-Cloroetilnitrosourea (BCNU) e i retinoidi. Molti pazienti in stadio chiazza e placca, trovano giovamento dai TCS. Uno studio condotto su 79 pazienti in stadio T1 e T2, ha provato come l'utilizzo di questi farmaci, abbia portato a una remissione completa del 63% e parziale del 31% nei pazienti T1 e rispettivamente del 25% e del 57% in stadio T2. Tuttavia, alla sospensione del trattamento solo il 37% dei T1 e il 18% dei T2 è rimasto in completa remissione nei successivi 9 mesi di follow-up. (61) Basandosi sui dati disponibili, la raccomandazione è quella di utilizzare corticosteroidi ad alta potenza, i quali sono ben tollerati se vengono rispettate le dovute precauzioni associate all'uso di questi farmaci. (62)

La Metacloramina e la Carmustina topica consistono in chemioterapici alchilanti appartenenti alla famiglia delle mostarde azotate. Studi condotti su pazienti in trattamento con questi due farmaci, dimostrano un'efficacia pressoché sovrapponibile con un tasso di risposta del 51-84% dei pazienti in stadio T1 e del 31-62,2% in stadio T2, per la Metacloramina topica (55) e rispettivamente del 86% e del 48% nella Carmustina topica. (64) Nonostante quest'ultima provochi minori reazioni di ipersensibilità rispetto alla MCH (5-10% dei casi) (59), presenta un maggior assorbimento cutaneo, causando una conseguente mielosoppressione (in circa il 28% dei pazienti). (65) Pertanto è indicato un monitoraggio ematocimico, ed è raccomandato un periodo di trattamento per brevi periodi di 2-4 settimane. La terapia di mantenimento è controindicata. (59) In merito agli effetti collaterali della MCH, sono dimostrate le manifestazioni cutanee acute quali dermatiti irritative da contatto, dermatiti allergiche da contatto e iperpigmentazione, mentre la possibilità di

umentato rischio di neoplasie maligne secondarie è controverso. Nel 2014 è stato condotto uno studio di coorte comparativo tra due gruppi di pazienti rispettivamente in terapia con MCH e non in terapia, il quale ha dimostrato l'assenza di correlazione tra il trattamento e l'insorgenza di melanoma, neoplasie cutanee non melanoma e patologie polmonari, permettendo pertanto di considerare il farmaco come sicuro. (66)

I retinoidi, quali il Bexarotene, sono spesso utilizzati in pazienti resistenti ad altre terapie. (49) Quest'ultimo è un retinoide sintetico, utilizzato già dal 1999, appartenente alla famiglia dei "Rexinoidi", così chiamati poiché in grado di attivare selettivamente il recettore dei retinoidi X (RXR), un recettore nucleare implicato nella funzione di differenziazione, proliferazione e apoptosi. (59) Un trial eseguito su pazienti in trattamento con Bexarotene topico, al fine di valutarne la sicurezza, la tolleranza e l'efficacia, ha dimostrato una risposta completa pari al 63% e al 21% in pazienti rispettivamente in stadi IA e IB. Il tasso di risposta è stato superiore (75%) nei pazienti che non erano stati trattati con altre terapie (67%) precedentemente, mentre il periodo di risposta media è stato approssimativamente di 23 mesi, concludendo pertanto che il Bexarotene è un trattamento sicuro, ben tollerato e con un tasso di risposta consistente. (68) La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il gel al Bexarotene (1%) nel trattamento dei pazienti con linfomi T primitivi della cute, negli stadi precoci IA e IB con malattia recidivante o resistente ad altre terapie. (69)

#### *1.2.5.2 Terapie sistemiche*

Una delle terapie sistemiche cardine utilizzata negli stadi avanzati di MF/SS, è sicuramente l'Interferone-Alfa e Gamma (IFN-alfa/gamma). La famiglia degli Interferoni comprende una serie di proteine immunomodulatrici con proprietà citostatiche e antivirali. Sono prodotte principalmente dai leucociti e trovano impiego nei CTCL inibendo le interleuchine

IL-4e IL-5 prodotte dalle cellule T neoplastiche e attivando contemporaneamente i linfociti T CD8+ e NK, favorendo pertanto la risposta Th1 mediata e sopprimendo le citochine Th2 derivate dalle cellule neoplastiche. (70) (71)

Recentemente è stato suggerito un ulteriore ruolo da parte dell'IFN-alfa nella modulazione dei macrofagi M2 tumore-associati. (72)

L'utilizzo dell'IFN-alfa nei CTCL risale al 1984. (73) Tramite uno studio a lungo termine, è stata osservata una risposta completa del 41% nei pazienti in trattamento, tuttavia il 57% di questi ha avuto una recidiva in un tempo medio di 7.5 mesi, indipendentemente dallo stadio clinico. (74)

Un ulteriore studio più recente di Hughes e colleghi ha dimostrato la maggior efficacia di IFN-alfa rispetto alla chemioterapia, se utilizzato come terapia intermedia piuttosto che in prima linea. (75)

Nel trattamento della MF/SS, l'IFN-alfa è utilizzato spesso in combinazione con altre terapie quali il Bexarotene, (76) la fotochemioterapia e la fotoafesi (77), e l'IFN-gamma. (78) Tuttavia l'associazione con i retinoidi, non sembra aumentarne l'efficacia ma può comunque trovare utilità nei pazienti con eosinofilia in quanto inibisce la chemiotassi e l'attivazione eosinofila. (79)

Riguardo all'utilizzo dell'IFN-gamma, nella gestione terapeutica di questi pazienti, è stato documentata un'efficacia relativa con un tasso di risposta parziale del 31% in stadi I e II (80) (81) e nessuna risposta completa. Uno studio più recente riporta un tasso di risposta complessiva pari a circa 60% dei pazienti in stadio I-III A (82)

Un'altra opzione terapeutica sistemica consiste nell'impiego del Metotrexato (MTX), un analogo sintetico dell'acido folico, che inibisce competitivamente la deidrofolato reductasi, bloccando di conseguenza, la sintesi delle purine e pirimidine. (83) Ha dimostrato benefici, in ambito dei CTCL, già a bassi dosaggi, con un tasso di risposta complessiva pari

al 33% in stadio T2 e 58% in stadio T4. (84) Tra gli effetti collaterali di questo farmaco, sono sicuramente da ricordare nausea, astenia, malessere generale e più raramente mucositi, aumento delle infezioni opportunistiche e tossicità polmonare. (83)

La fotoaferesi o fotochemioterapia extracorporea (ECP) è un'altra alternativa terapeutica che può essere applicata ai pazienti in stadi avanzati. Venne introdotta nel 1987 come potenziale trattamento dell'eritrodermia. (85) L'ECP consiste nell'esposizione extracorporea dei leucociti all'irradiazione di luce ultravioletta (UVA) in presenza del farmaco fotosensibilizzante 8-Metossipsoralene (8-MOP), previa re-infusione nel paziente. Il National Comprehensive Cancer Network (NCCN), il British Photodermatology Group (BPG) e le linee guida EORTC raccomandano l'ECP come trattamento di prima linea nei pazienti con MF/SS eritrodermica. (86)

In monoterapia, il tasso di risposta dell'ECP corrisponde circa al 63%, di cui un 20% di risposta completa (87); tuttavia, la combinazione con altre terapie, quali Bexarotene, IFN-alfa RT localizzata, TSEBT e chemioterapia risulta più efficace in una quota di pazienti. (88) (89) (90)

Un farmaco che trova impiego nella terapia di un numero limitato di pazienti, ma che merita particolare attenzione ai fini di questo studio, è il Brentuximab Vedotin, il quale consiste nell'anticorpo monoclonale anti-CD30 coniugato alla monometil auristatin E (MMAE) responsabile dell'attività antimitotica. (91) L'espressione dell'antigene CD30 è limitata ad un gruppo ristretto di linfociti neoplastici, riscontrabili nel linfoma anaplastico a grandi cellule, nel linfoma di Hodgkin e talvolta nei linfomi T primitivi cutanei, tra cui la MF/SS. (92)

Tradizionalmente, per definire una neoplasia CD30 positiva, era necessaria la presenza di almeno 75% delle cellule tumorali esprimenti CD30. (93) Tuttavia, studi successivi hanno

permesso di ridefinire questo cut-off, dimostrando come anche pazienti, con percentuali di cellule CD30 inferiori, abbiano risposto significativamente a terapie mirate.

Uno studio di fase II di Kim e colleghi, condotto su 30 pazienti con MF e SS con espressione variabile di CD30 e in stadi differenti di malattia, ha riportato un tasso di risposta globale in 21 pazienti (70%) di cui 1 con risposta completa. Tuttavia, i pazienti con una percentuale di cellule tumorali esprimenti CD30 minore del 5% hanno mostrato un tasso di risposta inferiore rispetto a pazienti con percentuali più alte. (94) Uno studio più recente di fase III ALCANZA ha coinvolto 131 partecipanti con diagnosi di MF CD30 positiva o linfoma cutaneo anaplastico a grandi cellule, già trattati in precedenza. I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg per via endovenosa una volta ogni 3 settimane e per un massimo di 48 settimane (16 cicli) o a una terapia a scelta tra Metotrexato da 5 a 50 mg una volta alla settimana o Bexarotene 300 mg/m<sup>2</sup> per via orale una volta al giorno per un massimo di 16 cicli di 3 settimane. Brentuximab Vedotin ha mostrato di migliorare in modo significativo sia il tasso di risposta complessiva (ORR) sia la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana rispetto alla terapia scelta dallo sperimentatore. A un follow-up mediano di 22,9 mesi, Brentuximab Vedotin ha indotto una risposta obiettiva della durata di almeno 4 mesi nel 56,3% dei pazienti contro il 12,5% nei pazienti trattati con MTX o Bexarotene. Tra gli effetti collaterali più comuni di questo farmaco, citiamo la neuropatia periferica, disturbi gastrointestinali, alopecia, prurito, diminuzione dell'appetito, febbre e astenia. (95)

Un altro trattamento riservato ad un gruppo circoscritto di pazienti consiste nell'anticorpo monoclonale Alemtuzumab, un'immunoglobulina ricombinante di classe G1 rivolta verso l'antigene di superficie CD52, una glicoproteina espressa dalle cellule B e T normali e neoplastiche ma non dai progenitori ematopoietici. (62) Diversi studi hanno dimostrato un tasso di risposta complessivo maggiore del 50% in pazienti in stadi avanzati

di MF o SS, alla dose standard di 30 mg EV per 3 somministrazioni a settimana. (96) (97) Da questi studi e da un più recente studio retrospettivo, Alemtuzumab risulta efficace primariamente nei pazienti con MF eritrodermica (T4) e coinvolgimento ematico ( $B \geq 1$ ) inducendo una remissione a lungo termine. (98) Al fine di ridurre la tossicità del farmaco, che induce immunosoppressione e di conseguenza infezioni opportunistiche, sono stati introdotti dei regimi terapeutici a basso dosaggio, mantenendone comunque l'efficacia. (99) (100)

Infine, tra le terapie sistemiche cardine utilizzate nella MF/SS, rientra sicuramente la chemioterapia (CT). Diversi agenti chemioterapici hanno dimostrato efficacia nei CTCL, tuttavia uno studio retrospettivo ha evidenziato la scarsa capacità, da parte di questi farmaci, di fornire un controllo duraturo della malattia. (75) Inoltre, dati i frequenti effetti avversi, si preferisce utilizzare la CT negli stadi avanzati in cui sono presenti lesioni nodulo-tumorali o coinvolgimento viscerale (101), previo fallimento o controindicazione di altre linee di trattamento. (102) (75)

Tra i farmaci chemioterapici più frequentemente utilizzati rientrano la Doxorubicina (in particolare la forma liposomiale pegilata), un'antraciclina utilizzata nei linfomi e nei tumori solidi, che ha dimostrato un tasso di risposta complessivo del 41-88%, con un tempo di recidiva di circa 13 mesi (103), la Gemcitabina, un nucleoside analogo della deossicitabina che inibisce la sintesi di DNA e che ha portato il 48-68% dei pazienti ad avere una risposta, di cui 9-20% completa (104), la Bendamustina, un agente antineoplastico associato ad una mostarda azotata e ad un antimetabolita analogo della purina, il Clorambucile, un agente alchilante che viene utilizzato nel trattamento dei CTCL in monoterapia o in combinazione con i glucocorticoidi (105).

Diversi studi hanno inoltre avvalorato l'efficacia della chemioterapia combinata: Fludarabina e Ciclofosfamida hanno complessivamente dimostrato un tasso di risposta del

58% in stadi IIB-III con un tempo di recidiva di 10 mesi (106), mentre lo schema terapeutico CHOP (Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina e Prednisone) e CHOEP (aggiunta di Etoposide) hanno raggiunto rispettivamente il 66% nello stadio IIB e l'80% nei IIB-IV (107) (108).

### 1.3 Sindrome di Sezary

La Sindrome di Sezary (SS) si caratterizza storicamente per la presenza di eritrodermia (*figura 5*), linfadenopatia generalizzata e la presenza di cellule T neoplastiche (cellule di Sezary) a livello cutaneo, linfonodale e nel sangue periferico.

I criteri diagnostici di SS includono la dimostrazione del clone T cellulare su sangue periferico in combinazione con una conta assoluta di cellule di Sezary  $\geq 1000$  cell/mcl o alterazioni immunofenotipiche quali una popolazione CD4+ espansa con un rapporto CD4/CD8  $> 10$  e/o un'espressione aberrante degli antigeni di superficie pan-T. (1) (109)

Nonostante, la SS sia spesso considerata la variante leucemica della MF, studi recenti hanno dimostrato ulteriori differenze genomiche e fenotipiche tra le due entità, che dovrebbero pertanto, essere considerate come due linfomi separati che originano da sottoclassi distinte di cellule T. (110) (8)

Clinicamente, l'eritrodermia è spesso, associata ad esfoliazione marcata, edema e lichenificazione. Sono comuni reperti quali linfadenopatia, alopecia, onicodistrofia ed ipercheratosi palmo-plantare. La prognosi è scarsa, con una sopravvivenza media a 5 anni di circa il 25%. La principale causa di morte sono le infezioni opportunistiche conseguenti all'importante immunodepressione. (4)

A livello patologico, la SS condivide delle caratteristiche con la MF, tuttavia l'infiltrato nella SS è più frequentemente monomorfo, e l'epidermiotropismo può talvolta essere assente. In circa un terzo delle biopsie cutanee di pazienti con SS, i reperti istologici non sono specifici. (111)

I linfonodi coinvolti, mostrano tipicamente un infiltrato denso di cellule di Sezary associato ad una perdita dell'architettura linfonodale mentre il midollo osseo, quando interessato, presenta infiltrati scarsi e principalmente interstiziali. Fenotipicamente, le cellule T

neoplastiche mostrano in superficie, nella maggior parte dei casi, CD3+, CD4+ CD8- in associazione alla perdita di espressione di CD7 e CD26 e all'acquisizione di PD-1 e CD279. (112)

Il trattamento della SS, in quanto patologia sistemica, consiste di conseguenza nella somministrazione di terapie sistemiche. Tuttavia, le terapie cutanee dirette, quali PUVA e corticosteroidi topici, possono trovare comunque impiego come trattamento adiuvante. La fotochemioterapia extra-corporea (ECP) rientra tra gli approcci terapeutici di prima scelta nella SS e nella MF eritrodermica con un tasso di risposta complessivo pari a 30-80%, di cui completo del 14-25%. L'ampia variazione del tasso di risposta è correlato alle differenze tra i pazienti selezionati per lo studio e le terapie effettuate in maniera concomitante. (113)

Altri trattamenti considerati efficaci sono l'IFN-alfa, il Metotrexato (MTX) e bassi dosi di Clorambucile associate a Prednisone, tuttavia le remissioni complete sono rare. I regimi terapeutici quali lo schema CHOP producono un tasso di risposta più elevato ma spesso di breve durata. Recenti studi, hanno dimostrato l'efficacia di anticorpi monoclonali quali Alemtuzumab e Brentuximab Vedotin, di cui è già stato spiegato il meccanismo di azione nel capitolo 1.2.5.2, in gruppi ristretti di pazienti. Infine, nei pazienti con SS, riveste un ruolo particolarmente importante, il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, il quale risulta avere un potenziale curativo, anche in pazienti in stadi avanzati. (62)



*Figura 5 paziente con eritrodermia. (4)*

## **2 Scopo della tesi**

Lo studio consiste in un'indagine retrospettiva osservazionale di pazienti affetti da Micosi fungoide e sindrome di Sezary, al fine di valutare l'andamento, la prognosi di malattia in relazione a dati anagrafici dei pazienti, all'insorgenza e durata della malattia e alle terapie eseguite.

## **3 Materiali e metodi**

### **3.1 Descrizione dei pazienti in studio**

Il campione utilizzato nello studio è costituito da 52 pazienti seguiti presso la Clinica Dermatologica dell'IRCCS ospedale San Martino di Genova nel periodo compreso tra gennaio 2011 e maggio 2021.

Il principale criterio di inclusione consiste nella presenza di una diagnosi clinica di micosi fungoide (MF) o di sindrome di Sezary (SS) ricevuta presso il reparto di dermatologia, di ematologia della stessa struttura ospedaliera o in altra sede.

L'unico criterio di esclusione è rappresentato dall'assenza di una conferma diagnostica istologica di MF o SS.

Il campione di pazienti risulta così costituito:

- ✓ 44 pazienti con diagnosi di micosi fungoide
- ✓ 8 pazienti con diagnosi di sindrome di Sezary

### **3.2 Analisi dei dati**

La raccolta dati è stata condotta attraverso un'accurata analisi delle cartelle cliniche dei pazienti e dei referti medici del reparto di dermatologia ed ematologia del Policlinico IRCCS San Martino di Genova, unitamente ai referti istologici di anatomia patologica.

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata attraverso l'utilizzo di Excel 2018. I principali indici utilizzati sono stati: media, mediana, moda, deviazione standard.

## 4 Risultati

Il campione in analisi, ha comprende 52 pazienti con diagnosi clinica ed istologica di micosi fungoide (MF) o sindrome di Sezary (SS) seguiti presso la clinica dermatologica dell'ospedale San Martino di Genova nel periodo compreso tra gennaio 2011 e maggio 2021.

Su un totale di 52 pazienti, sono presenti 32 maschi (61,5%) e 20 femmine (38,5%)

L'età media di insorgenza di malattia è di 59,4 anni con un intervallo esteso che presenta un'età minima di 9 anni e massima di 88 anni. (tabella xa, b)

N° paziente	Sesso	Malattia	Stadio iniziale	Stadio finale
1	M	MF	IA	IA
2	M	MF	IB	IB
3	M	SS	IVA	DECEDUTO
4	F	MF	IA	IA
5	M	MF	IA	IA
6	M	MF	IA	IIB
7	F	MF	IB	IB
8	M	MF	IIIA	IIIA
9	M	MF	IB	IB
10	F	MF	IB	REMISSIONE
11	M	MF	IA	IA
12	F	MF	IIB	IIB
13	M	MF	IB	IB
14	M	MF	IB	IB
15	M	MF	IA	IA
16	M	MF	IA	IA
17	M	MF	IB	IB
18	M	MF	IB	IIA

19	F	MF	IB	IB
20	M	MF	IA	IA
21	F	MF	IA	IB
22	F	MF	IB	REMISSIONE
23	F	MF	IIIA	DECEDUTO
24	M	SS	IVA	IVA
25	F	MF	IB	REMISSIONE
26	M	MF	IA	IA
27	M	SS	IVA	IVA
28	F	MF	IA	IA
29	F	SS	IVA	IVA
30	F	MF	IA	IB
31	M	MF	IB	IB
32	M	MF	IA	DECEDUTO
33	F	MF	IA	IIB
34	F	MF	IB	IB
35	M	MF	IA	IA
36	M	MF	IA	IA
37	F	MF	IA	IA
38	F	SS	IVA	IVA
39	M	MF	IA	IB
40	F	MF	IB	IB
41	M	SS	IVA	DECEDUTO
42	M	MF	IA	IA
43	F	MF	IA	REMISSIONE
44	M	MF	IB	IB
45	F	MF	IA	REMISSIONE
46	M	MF	IIIA	DECEDUTO
47	M	SS	IVA	IVA

48	F	SS	IVA	REMISSIONE
49	F	MF	IB	IB
50	M	MF	IB	IB
51	M	MF	IB	REMISSIONE
52	M	MF	IA	IA

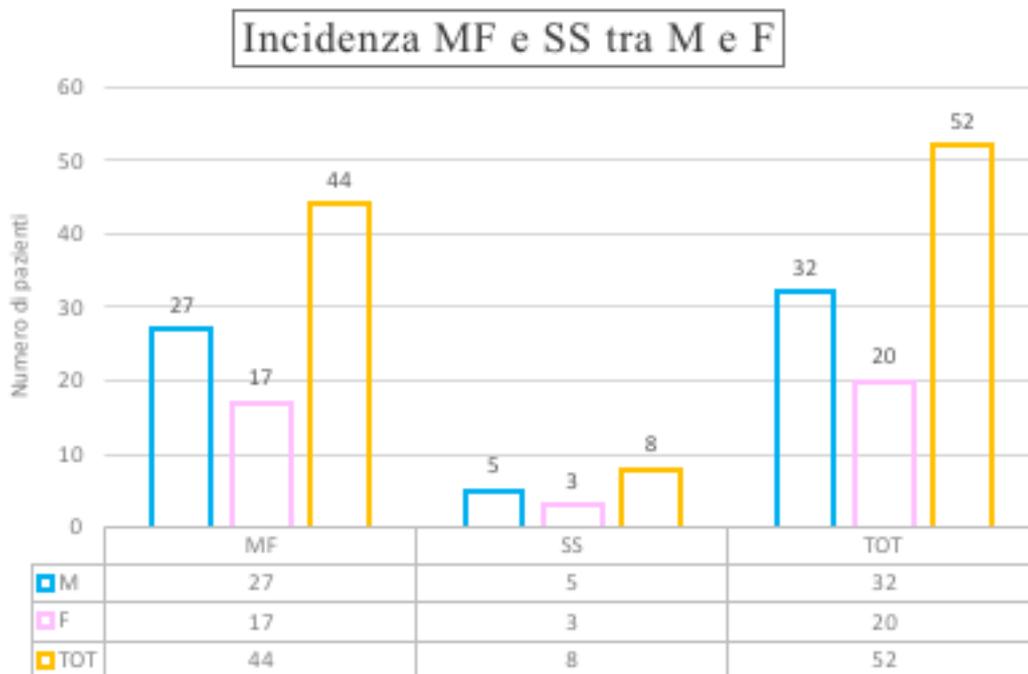
*Tabella 3 legenda con elenco dei pazienti totali del campione numerati*

<b>Variabili</b>	<b>Valore</b>
<b>Demografiche</b>	
Totale pazienti	52
Sesso	Maschi 32 (61,5%) Femmine 20 (38,5%)
<b>Età di insorgenza malattia</b>	
Età (media in anni)	59,4 (min 9 – max 88)
Età < 35 anni	5 (9,6%)
Età 35-70 anni	30 (57,7%)
Età > 70 anni	17 (32,7%)

*Tabella 4 Variabili demografiche: caratteristiche del campione di pazienti in esame*

Poiché, come descritto nel *capitolo I*, MF e SS sono considerate due entità nosologiche a sé stanti, con presentazione clinica e prognosi differente, sono stati analizzati i 2 gruppi di pazienti separatamente, in base all'età, sesso, stadio di malattia e terapie eseguite, ai fini di stabilire delle correlazioni per entrambi i gruppi di pazienti.

Su un totale di 52 pazienti esaminati, 44 hanno ricevuto diagnosi di MF e 8 di SS. Nel gruppo dei pazienti con MF sono presenti 27 maschi (61,4%) e 17 femmine (38,6%) mentre il gruppo di pazienti con SS è formato da 5 maschi (62,5%) e 3 femmine (37,5%).



In entrambi i gruppi di pazienti sono state messe in comparazione l'età media di insorgenza delle lesioni e l'età media di diagnosi istologica.

Il gruppo di pazienti con MF presenta un'età media di insorgenza delle lesioni nei maschi di 61,4 anni, nelle femmine di 53,9 anni con un'età media complessiva di 58,3 anni.

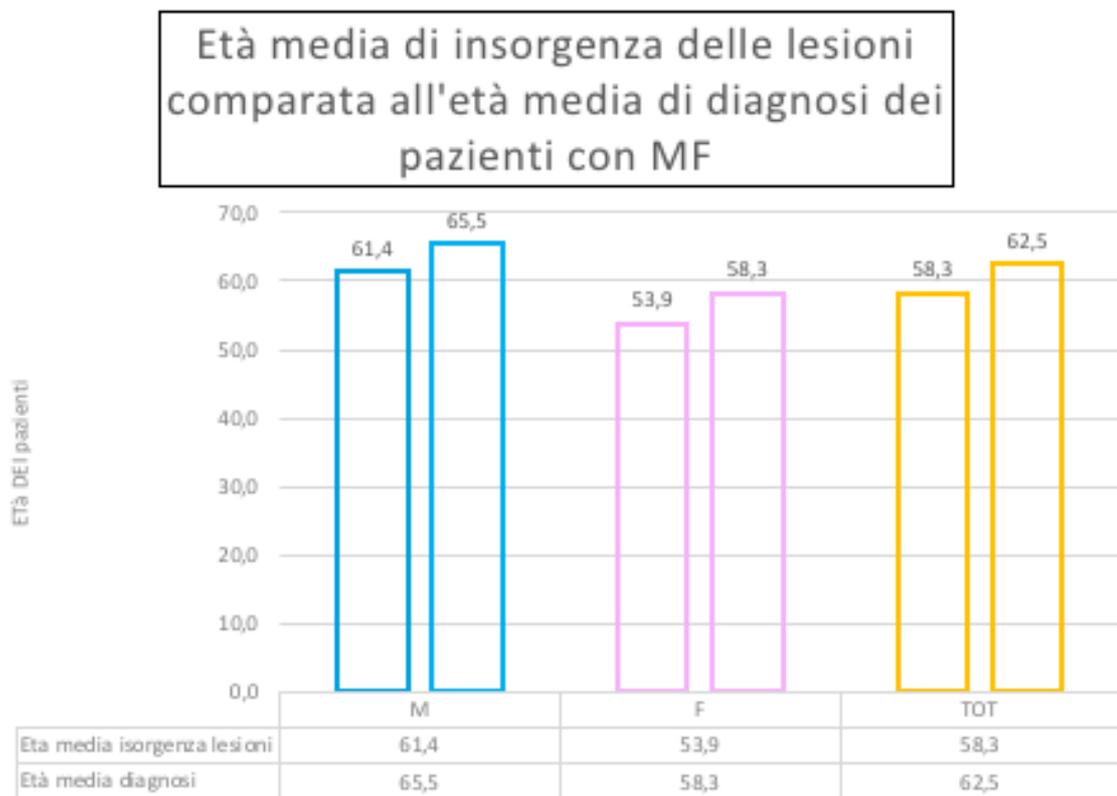
L'età media di diagnosi dei pazienti maschi con MF è di 65,5 anni, 58,3 anni per le femmine ed un'età media complessiva di 62,5 anni.

Pertanto il tempo medio di ritardo diagnostico trascorso dall'insorgenza delle lesioni alla diagnosi definitiva di MF è di 4,4 anni (4,1 anni per i pazienti maschi e 4,4 per le femmine).

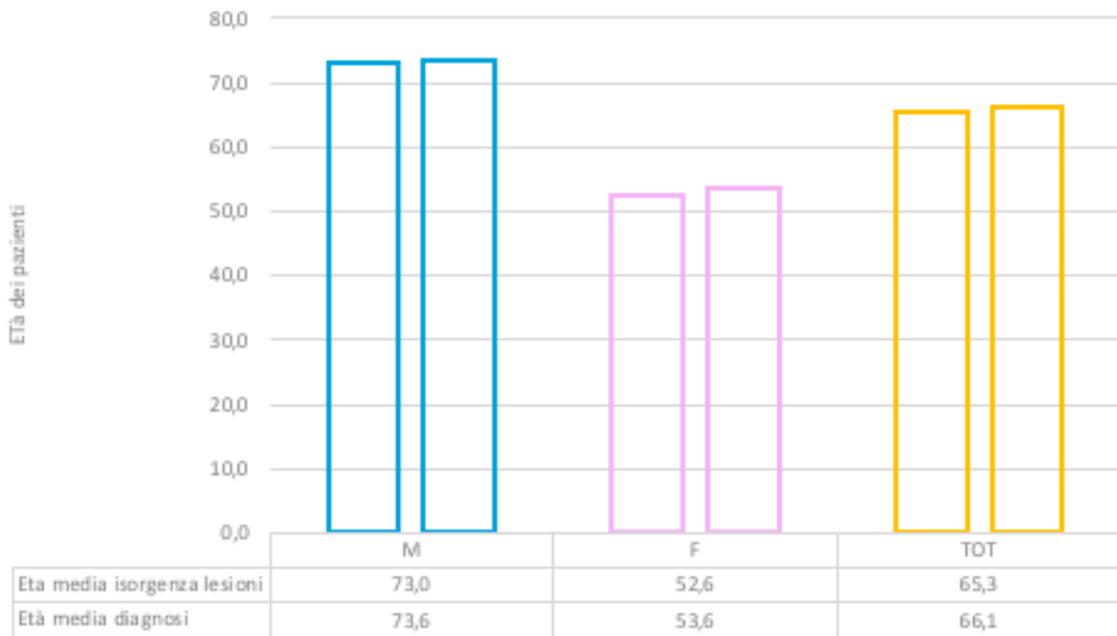
Il gruppo di pazienti con SS mostra un'età media di insorgenza di malattia nei maschi di 73 anni, 52,6 anni nelle femmine ed una media complessiva di 65,3 anni.

L'età media di diagnosi per i maschi affetti da SS è di 73,6 anni mentre per le femmine è di 53,6 anni con una media complessiva di 66,1 anni.

Il ritardo diagnostico medio è di 0,8 anni (0,6 anni per i maschi e 1 per le femmine).



### Età media di insorgenza delle lesioni comparata all'età media di diagnosi dei pazienti con SS



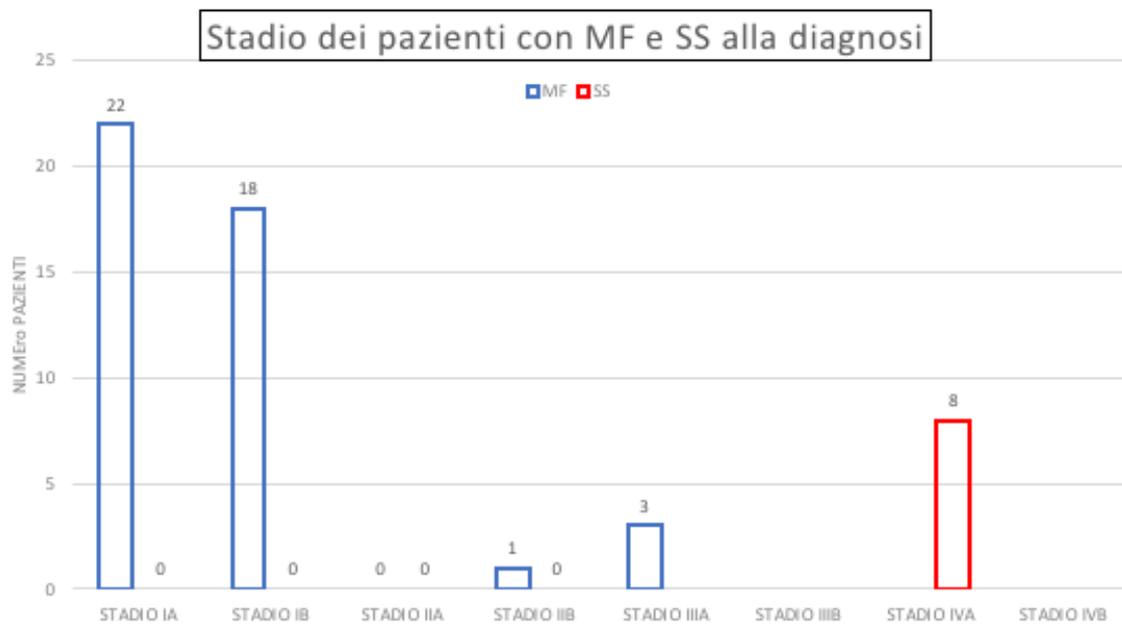
Poiché MF e SS condividono la stessa classificazione ISCL/EORTC (30), i 52 pazienti sono stati raggruppati all'interno dello stesso grafico raffigurante i diversi stadi e fasi dei pazienti alla diagnosi.

I pazienti con MF in stadio IA al momento della diagnosi, rappresentano il 50% del totale (22 pazienti) mentre quelli in stadio IB corrispondono al 40,9% (18 pazienti). Il restante 9,1% è composto da 1 paziente in stadio IIB (2,3%) e 3 pazienti in stadio IIIA (6,8%).

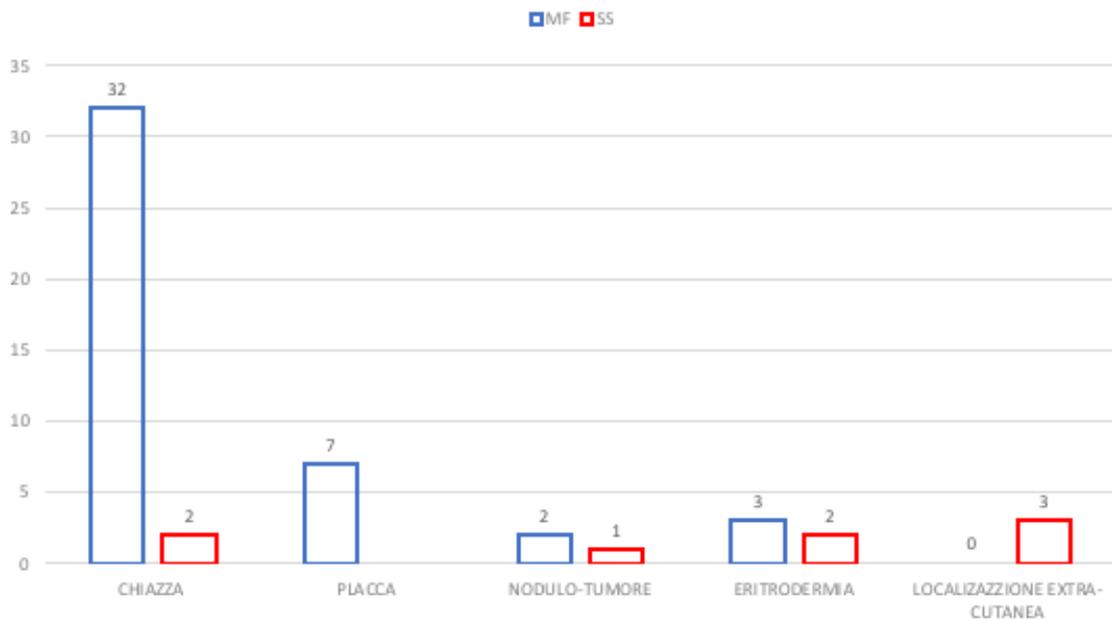
Degli 8 pazienti con diagnosi di SS, 3 hanno ricevuto diagnosi iniziale di MF di cui 1 in stadio IA (12,5%) e 2 in stadio IB (25%) mentre i restanti 5 hanno ricevuto diagnosi iniziale di SS in stadio IVA (62,5%).

Per quanto riguarda la fase di malattia alla diagnosi, dei 44 pazienti con MF, 32 (72,7%) si trovavano in fase chiazza, 7 (15,9%) in fase placca, 2 (4,5%) in fase nodulo-tumorale e 3 (6,8%) presentavano la variante di MF eritrodermica con conseguente eritrodermia al momento della diagnosi.

Per quanto per la SS, non si utilizza classicamente la suddivisione in chiazza, placca, nodulo-tumore, va riportato che degli 8 pazienti esaminati, 2 (25%) presentavano lesioni in chiazza alla diagnosi, 1 (12,5%) nodulo-tumori, 2 (25%) eritrodermia e 3 (35,5%) localizzazione extracutanea linfonodale.



### Fase dei pazienti con MF e SS alla diagnosi

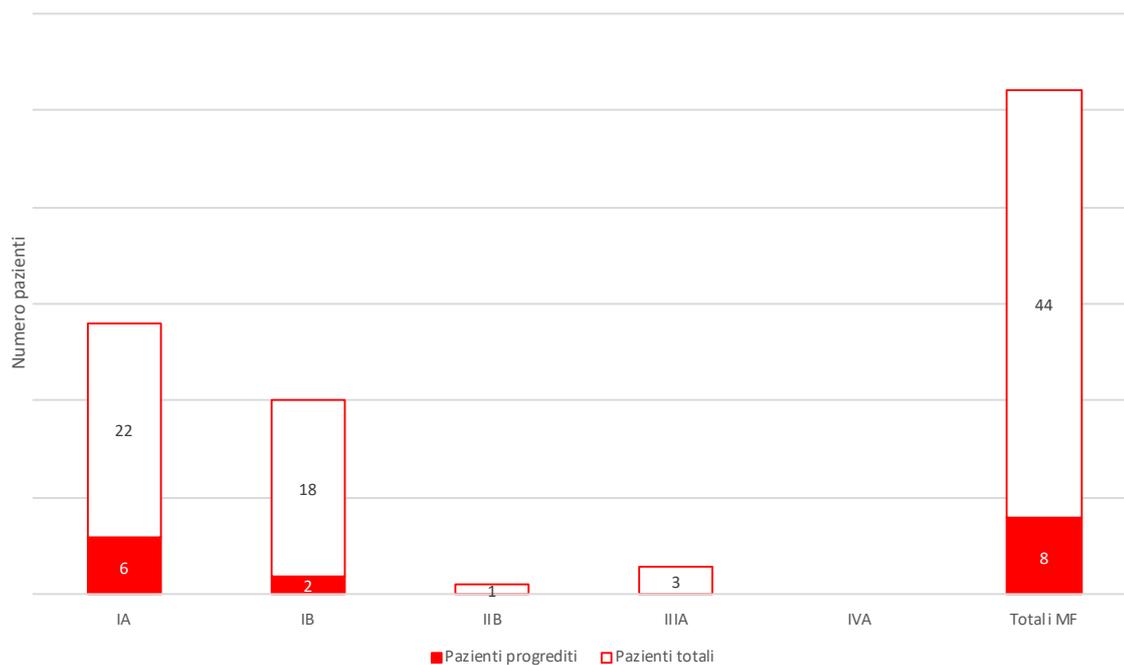


Per quanto concerne la progressione tumorale, 8 (18,2%) pazienti su 44 con diagnosi di MF sono progrediti ad un diverso stadio di malattia, mentre 3 (6,8%) sono deceduti. I pazienti con diagnosi di SS, in quanto già allo stadio IV, non sono progrediti e 2 (25%) sono deceduti. Analizzando più approfonditamente il gruppo di pazienti con MF, il 27,3% (6 pazienti su 22) in stadio IA è progredito in un tempo medio di 10,2 anni, di cui 13,6% (3 pazienti) in stadio IB e 13,6% in stadio IIB. Dei 18 pazienti in stadio IB l'11,1% (2 pazienti) sono progrediti in un tempo medio di 13,5 anni, di cui il 5,5% (1 paziente) in stadio IIA e il 5,5% in stadio IIB.

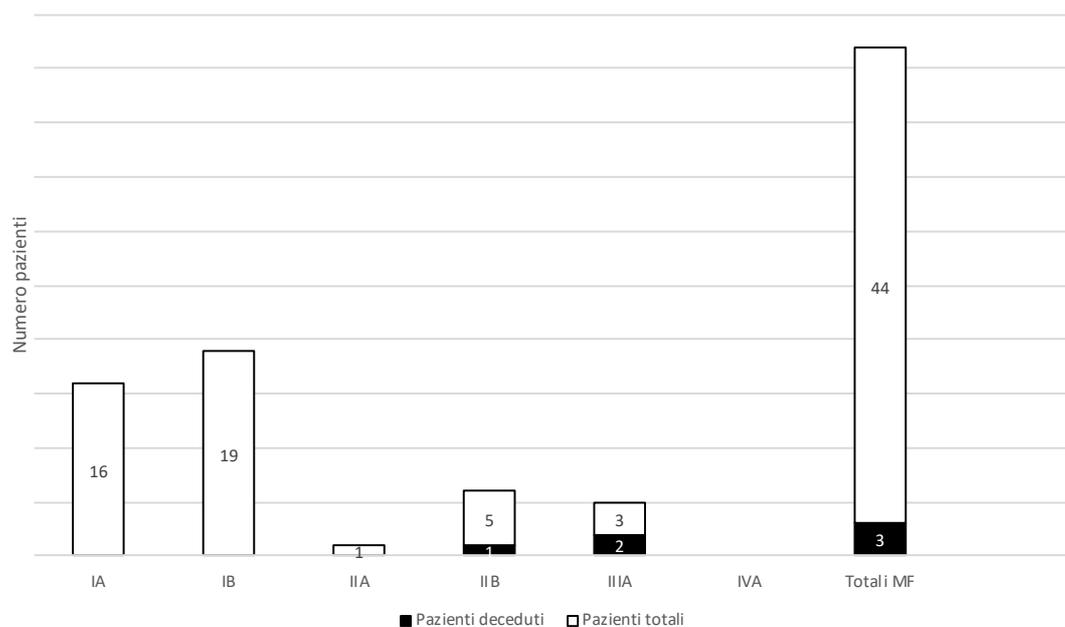
In seguito a progressione il quadro complessivo dei pazienti con diagnosi di MF è costituito da 16 pazienti in stadio IA, 19 in IB, 1 in IIA, 5 in IIB, 3 in IIIA mentre gli 8 pazienti con SS in stadio IVA sono rimasti stabili.

Considerando gli stadi dei deceduti per MF, il 20% (1 paziente) si trovava in stadio IB e il 66,6% (2 pazienti) in stadio IIIA mentre tra i deceduti per SS, il 25% (2 pazienti) si trovava in stadio IVA.

Numero di pazienti con MF progrediti nei diversi stadi di malattia su totale



Rappresentazione dei pazienti dopo progressione e numero di decessi di MF e SS su totale



Nell'ambito delle terapie eseguite dai pazienti con MF e SS nei diversi stadi di malattia, bisogna premettere che la quasi totalità dei pazienti ha eseguito più trattamenti nel corso della patologia, per cui la somma del numero delle terapie per ogni stadio tumorale risulterà maggiore dell'effettivo numero di pazienti in quello stadio.

Per fornire un maggiore impatto visivo nel grafico sottostante, sono state raffigurate le terapie dirette cutanee con diverse sfumature di blu mentre le terapie sistemiche sono indicate in rosso e simili.

Tra i pazienti in stadio IA, 7 (31,8%) hanno eseguito fototerapia nb-UVB, 8 (36,3%) PUVA, 7 (36,3%) corticosteroidi (CS) topici, 4 (18,2%) retinoidi, 3 (13,6%) interferone alfa (IFN-alfa) mentre 1 paziente (4,5%) ha eseguito una terapie sistemica quale Metotrexato (MTX). Dei pazienti in stadio IB, 11 pazienti (52,4%) hanno eseguito fototerapia nb-UVB, 9 (42,8%) PUVA, 6 (28,6%) CS topici, 8 (38,1%) retinoidi, 4(19%) IFN-alfa, mentre per quanto riguarda le terapie sistemiche 2 (9,5%) sono stati trattati con MTX, 2 (9,5%) con radioterapia (RT) e 2 (9,5%) con fotoaferesi.

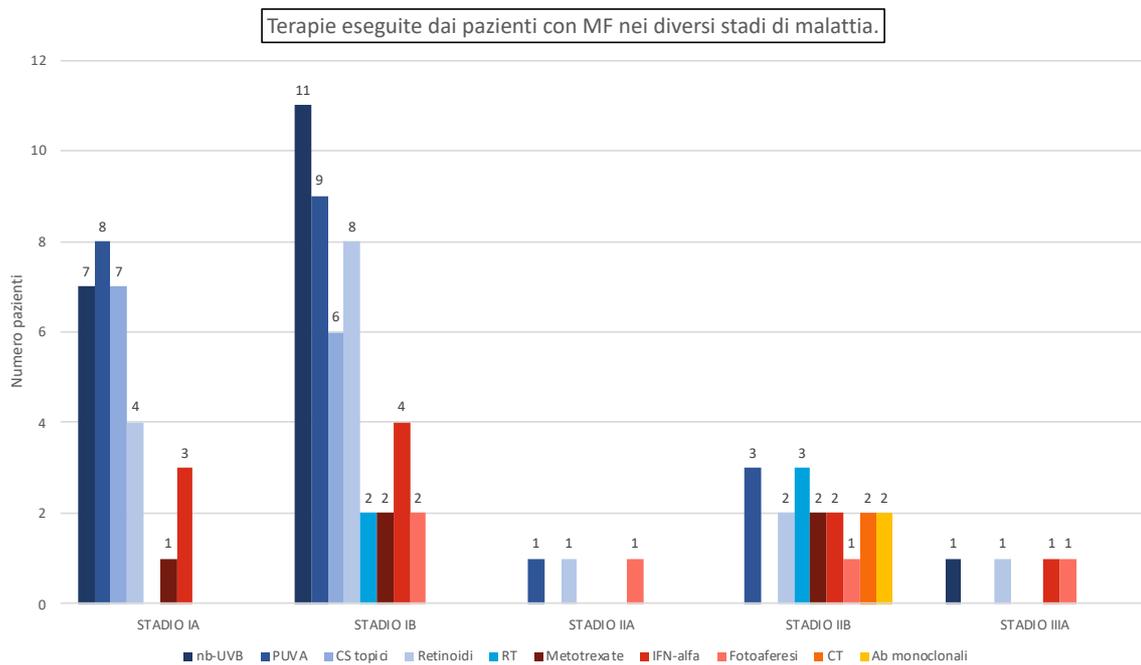
L'unico paziente in stadio IIA ha eseguito come terapie: PUVA (100%), Retinoidi (100%) e fotoaferesi (100%).

In stadio IIB, 3 pazienti (60%) sono stati trattati con PUVA, 2 (40%) con retinoidi, 2 (40%) con IFN-alfa, 3 (60%) con RT, 2 (40%) con MTX, 2 (40%) con CT, 1 (20%) con fotoaferesi e 1 (20%) con anticorpi monoclonali (Brentuximab Vedotin).

Tra i pazienti in stadio IIIA, 1 (33,3%) ha eseguito fototerapia nb-UVB, 1 (33,3%) IFN-alfa, 1 (33,3%) retinoidi e 1 (33,3%) fotoaferesi.

Infine, i pazienti con SS (stadio IVA) sono stati così trattati: 1 paziente (12,5%) con fototerapia nb-UVB, 1 (12,5%) con PUVA, 1 (12,5%) con IFN-alfa, 3 (37,5%) con retinoidi, 2 (25%) con CS topici, 2 (25%) con chemioterapia (CT), 3 (37,5%) con fotoaferesi, 3

(37,5%) con anticorpi monoclonali (Brentuximab Vedotin, Alemtuzumab e Mogamulizumab) e 1 (12,5%) con trapianto allogenico di midollo osseo (MO).



Infine, per quanto riguarda la remissione della malattia, nell'ambito della MF (rappresentata in blu), 7 (15,9%) pazienti hanno raggiunto la remissione completa e 8 (18,2%) la remissione parziale.

Tra i pazienti con SS (indicati in rosso), solo 1(12,5%) ha ottenuto remissione completa e nessuno parziale.

Esaminando più approfonditamente i pazienti con remissione parziale, 4 (9,1%) appartenevano allo stadio IA e 4 (9,1%) allo stadio IB.

Le ultime terapie eseguite pre-remissione dai pazienti in stadio IA sono state per 2 pazienti (4,5%) PUVA e per gli altri 2 (4,5%) nb-UVB. Il tempo medio di remissione prima di recidivare in stadio IA è stato di 3,7 anni circa.

Tra i pazienti in stadio IB, 3 (6,8%) hanno eseguito nb-UVB e 1 (2,3%) PUVA con un tempo medio di remissione parziale di 1,1 anni prima di recidivare in stadio IB.

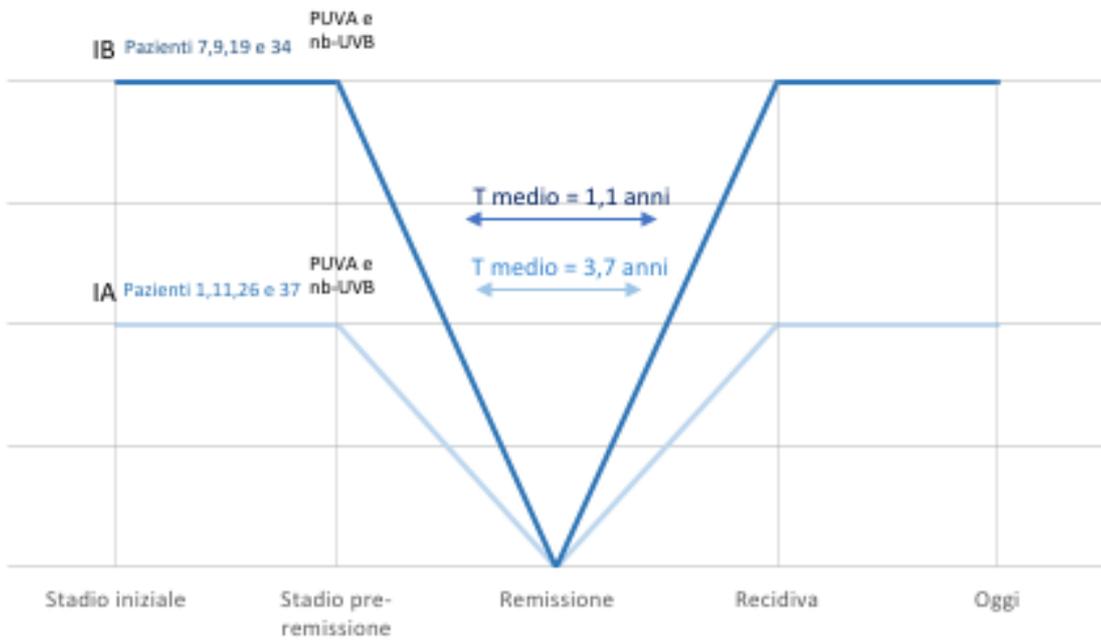
Complessivamente, di tutti i pazienti andati in remissione parziale (stadio IA-IB), 5 (11,4%) sono stati trattati con fototerapia nb-UVB e 3 (6,8%) PUVA.

Per quanto riguarda i pazienti con MF che hanno ottenuto la remissione completa 2 (4,5%) si trovavano in stadio IA, 3 (6,8%) in stadio IB e 1 (2,3%) in IIB.

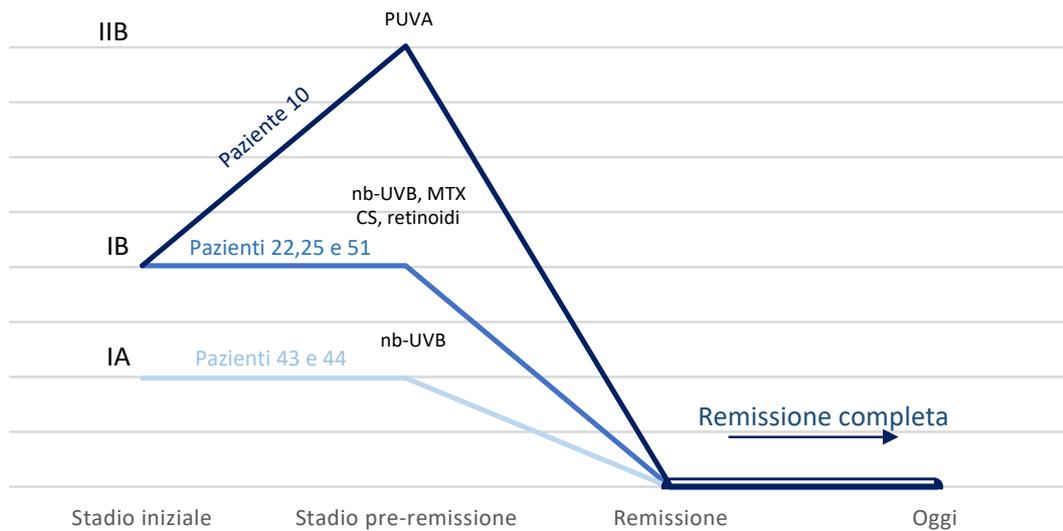
I 2 (4,5%) pazienti in stadio IA, prima di ottenere la remissione, sono stati trattati con fototerapia nb-UVB entrambi, mentre tra i pazienti in stadio IB, 2 (4,5%) hanno applicato CS topici, 1 è stato trattato con nb-UVB e retinoidi e 1 con retinoidi e MTX. Il paziente in stadio IIB invece, ha eseguito fototerapia PUVA.

Per finire, tra i pazienti con diagnosi di Sindrome di Sezary , solo 1 (12,5%) ha ottenuto la remissione completa dopo trapianto allogenico di MO.

Stadi e terapie dei pazienti con MF e SS andati in remissione parziale



Stadio e terapie dei pazienti con MF e SS andati in remissione completa



## 5 Discussione e conclusione

Dal punto di vista epidemiologico, il campione di pazienti con MF rispecchia i dati presenti in letteratura. Il rapporto M:F risulta essere di 1,6 con 27 maschi e 17 femmine e l'età di insorgenza media di 58,3 anni, presentando per le femmine un'età media più precoce di 53,9 anni e per gli uomini di 61,4. Le percentuali non si discostano pertanto, dai dati riportati nel capitolo *1.2 Micosi fungoide*.

Un fenomeno sicuramente interessante, già descritto in letteratura e avvalorato tramite questo studio è il ritardo diagnostico caratteristico dei pazienti con MF rispetto ai pazienti con SS.

Comparando l'età di insorgenza media delle lesioni con l'età media di diagnosi della malattia è emerso infatti un ritardo diagnostico di circa 4,4 anni (4,1 anni per i pazienti maschi e 4,4 per le femmine), pertanto sovrapponibile con i dati presenti in letteratura che stimano un tempo medio di circa 4,2 anni (12). Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dal fatto che la maggioranza dei pazienti alla diagnosi si trovasse in fase chiazza (72,7%) o in fase placca (15,9%) senza altri segni e sintomi associati o con eventualmente prurito come unico sintomo e, avendo sottostimato la gravità della patologia sottostante, non si sia sottoposto ad un controllo medico per tempo. A sostegno di questa ipotesi, il ritardo diagnostico medio dei pazienti con diagnosi di SS risulta essere di 0,8 anni (0,6 anni per i maschi e 1 per le femmine), in quanto la presentazione tipica clinica consiste nell'eritrodermia (25% dei pazienti con SS presenti nel campione) o linfadenomegalia per localizzazione neoplastica extra-cutanea (35,5% dei pazienti), sintomi che allarmando maggiormente il paziente, hanno condotto ad una visita di controllo e di conseguenza ad una diagnosi più precoce.

Un'altra teoria che potrebbe spiegare il ritardo diagnostico dei pazienti con MF e che non escluderebbe la prima ipotesi, consiste nelle diagnosi errate da parte dei medici durante la prima visita, in quanto la MF entra in diagnosi differenziale con uno svariato numero di patologie, dermatologiche e non, e la sua diagnosi, anche se supportata dall'integrazione dell'anatomia patologica, che talvolta non risulta essere dirimente con una sola biopsia, rimane di pertinenza clinica. (27)

A supporto di questa tesi, risulta utile inserire l'elenco dei pazienti del campione preso in esame, con diagnosi finale di MF che inizialmente ha ricevuto diagnosi differenti presso la clinica dermatologica stessa o presso altri centri. Dalla tabella emerge che 9 pazienti su 44 (20,4%) hanno effettivamente ricevuto altre diagnosi, di cui 4 (9,1%) di parapsoriasi a grandi placche, 2 (4,5%) di parapsoriasi guttata, 1 (2,3%) di dermatite spongiosa psoriasiforme, 1 (2,3%) di dermatite cronica e 1 (2,3%) di reazione iatrogena.

Paziente	Diagnosi Iniziale	Tempo trascorso tra l'insorgenza delle lesioni e la diagnosi.
21	Dermatite spongiosa psoriasiforme	1 anno
38	Dermatite cronica	4 anni
39	Reazione iatrogena	4 mesi

*Tabella 5 Pazienti del campione in analisi con diagnosi iniziali diverse da MF e tempo trascorso tra l'insorgenza delle lesioni e la diagnosi*

Per quanto concerne lo stadio e la fase alla diagnosi di questi pazienti, il 90,9% si trovava in stadio I (50% in stadio IA e 40,9% in stadio IB) mentre il 72,7% in fase chiazza, risultando pertanto maggiore rispetto ad alcuni studi presenti in letteratura in cui i pazienti in stadio I

sono approssimativamente l'80%. Conseguentemente, la percentuale di pazienti negli stadi II, III e IV appare minore.

Riguardo alla progressione dello stadio tumorale, i dati in letteratura sono discordanti in quanto secondo alcuni autori i pazienti totali, che avanzano di stadio in corso di malattia, risultano essere il 10% (4) mentre in altri studi, come quello di Agar e colleghi (114) sono circa il 25-34%. Nel nostro studio, la percentuale risulta essere del 18,2% mettendo in accordo i diversi studi già presenti.

Anche per quanto riguarda i pazienti deceduti i dati risultano essere in accordo con la letteratura (115) in quanto è stato dimostrato come la mortalità aumenti sensibilmente con l'avanzare degli stadi. Nel campione preso in esame, nessun paziente è deceduto in stadio IA, IB e IIA mentre in stadio IIB, IIIA e IVA è deceduto rispettivamente il 25%, 66,6% e 25% dei pazienti. Le percentuali sono notevolmente aumentate, rispetto ai dati presenti nella cultura letteraria, verosimilmente in quanto il gruppo di pazienti analizzato è ristretto.

Soffermandoci sulle terapie eseguite, la clinica dermatologica dell'ospedale San Martino di Genova ha dimostrato un approccio simile agli altri Centri italiani. Dal grafico riportato in questo studio (*grafico 8*), emerge come le terapie cutanee dirette (segnate in blu) siano preferite negli stadi iniziali (I-II), in particolar modo la fototerapia nb-UVB e PUVA, mentre le terapie sistemiche (rappresentate in rosso) siano scelte negli stadi avanzati (III e IV), sempre accompagnate tuttavia dalle terapie cutanee dirette come supporto.

In secondo luogo, sempre in relazione alle terapie, è opportuno analizzare i pazienti che hanno ottenuto una remissione parziale e completa.

Tra i pazienti con MF che eseguivano fototerapia nb-UVB presso la clinica dermatologica, l'85,7% dei pazienti in stadio IA e 63,6% in IB ha ottenuto una risposta, di cui rispettivamente il 42,8% e il 27,2% completa.

Dei pazienti con MF in trattamento con fototerapia PUVA, il 50% ha ottenuto una risposta in stadio IA e il 44,4% in IB.

In stadio IIB la fototerapia PUVA ha mostrato un tasso di risposta pari al 33,3%.

Nei restanti stadi tumorali non ci sono stati casi di remissione parziale o completa.

Tra i pazienti con SS (stadio IVA), solo il paziente 48 ha ottenuto una remissione completa in seguito a trapianto allogenico di MO. Poiché questo trattamento è stato utilizzato solo su questo paziente, il suo tasso di risposta risulta essere del 100%.

I dati emersi da questa analisi statistica sono pressoché sovrapponibili a quelli riportati nei vari studi già citati nel capitolo *1.2.5 Terapia*, tuttavia è necessario tener conto che un'alta percentuale di pazienti non si è più presentata alle visite di controllo nel periodo del follow up dei mesi e anni successivi. Ritenendo probabile che il motivo di tale fenomeno sia dovuto all'assenza di ricaduta di malattia, è possibile che le percentuali di risposta parziale e completa siano più alte di quelli effettivamente riportati.

Il motivo di tassi di risposta così alti potrebbe essere spiegato dal fatto che i pazienti della clinica dermatologica del San Martino, in quanto residenti in Liguria, possano sfruttare, in aggiunta ai trattamenti già eseguiti, l'effetto dell'elioterapia estiva. A supporto di questa ipotesi, un'alta percentuale di pazienti in stadio IA e IB riferivano miglioramento della sintomatologia clinica nel periodo estivo, nonostante l'assenza di terapia, che veniva eseguita per l'appunto, soprattutto nel periodo invernale.

In conclusione, dai dati esaminati tramite questo studio, emerge l'importanza di sensibilizzare i pazienti sui segni e sintomi iniziali di malattia e ad effettuare le visite mediche di controllo con cadenza annuale, al fine di ricevere una diagnosi precoce ed evitare un ritardo diagnostico.

Lo studio enfatizza inoltre il bisogno di comprendere maggiormente le basi molecolari dei vari pathways di progressione, con l'intento di stabilizzare i pazienti negli stadi precoci di malattia, anche in relazione alle terapie effettuate.

Infine, vista l'importanza della fototerapia, e dell'eventuale elioterapia quando possibile, in questo tipo di pazienti, questo studio getta le basi per eventuali studi prospettici sull'insorgenza di neoplasie cutanee ex novo come effetto secondario a lungo termine di questi trattamenti.

## **5.1 Limiti dello studio**

Lo studio condotto presenta alcuni limiti importanti, che devono essere tenuti in considerazione al momento dell'interpretazione dei risultati.

In primo luogo l'analisi condotta è di tipo osservazionale retrospettivo, rispecchia l'esperienza di un singolo Centro, e tratta un campione ristretto di pazienti.

In secondo luogo, i dati clinici di ogni soggetto sono stati raccolti da referti e cartelle cliniche sottoposti a compilazione da parte di più persone, con conseguenti possibili bias nell'inserimento dei dati.

## 6 Bibliografia

1. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* . [Online] 2005.
2. Alibert, Jean-Louis-Marc. Monographie des dermatoses. [aut. libro] Alibert Jean-Louis-Marc. 1832.
3. Mycosis Fungoides. Tanvi Vaidya, Talel Badri. s.l. : National Center of Biotechnology Information.
4. Jean L. Bologna, Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerroni. Mycosis Fungoides. [aut. libro] Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerroni Jean. L Bologna. *Dermatology*. s.l. : 2017.
5. Zhang Y, Wang Y, Yu R. *Journal of Investigative Dermatology*. Molecular markers of early-stage mycosis fungoides. [Online] 2012.
6. TOX Acts an Oncological Role in Mycosis Fungoides. Yu Xin, Luo Yixin, Liu Jie, Liu Yueha, Sun Qiuning. s.l. : NCBI, 26 Marzo 2015.
7. Li G, Vowels BR, Benoit BM. *Journal of Investigative Dermatology*. Failure to detect human T-lymphotropic virus type-I proviral DNA in cell lines and tissues from patients with cutaneous T-cell lymphoma. [Online] 1996.
8. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, et al. s.l. : *Blood*, 2010.
9. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, Ubriani R, Vittorio CC, Junkins-Hopkins JM, Wysocka M, Rook AH. s.l. : *J Clin Invest*, 2005.

10. The Fas apoptotic pathway in cutaneous T-cell lymphomas: frequent expression of phenotypes associated with resistance to apoptosis. Stutz N, Johnson RD, Wood GS. s.l. : J Am Acad Dermatol., Dicembre 2012.
11. CD8+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: expression of cytotoxic proteins, Fas Ligand, and killing inhibitory receptors and their relationship with clinical behavior. . Vermeer MH, van Doorn R, Dukers D, et al. s.l. : J Clin Oncol., 2001.
12. Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome Clinical Prognostic Factors and Risk for Disease Progression. Youn H. Kim, MD, et al. s.l. : JAMA Dermatology., Luglio 2003.
13. Mycosis Fungoides Cooperative Study. Lamberg SI, Diamond EL, Lorincz AL et al. s.l. : JAMA Dermatology., 1975.
14. D. M. Tomasini, E. Berti. Linfomi T primitivi cutanei, Micosi Fungoide. 2019.
15. Mycosis fungoides: clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Cerroni, Lorenzo. s.l. : Scms Journal., Marzo 2018.
16. Histopathologic Features of Early (Patch) Lesions of Mycosis Fungoides A Morphologic Study on 745 Biopsy Specimens From 427 Patients, Abstract. Massone C., Kodama K., Kerl H., Cerroni L. s.l. : The American Journal of Surgical Pathology, 2005.
17. Kupper, Cecilia Larocca and Thomas. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome An Update. National Center of Biotechnology Information. [Online] Febbraio 2019.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147244/>.
18. DermNet NZ. [Online] <https://dermnetnz.org>.
19. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. Marchina F, Benner, Patty M. Jansen , Maarten H. Vermeer , Rein Willemze. s.l. : Blood, Febbraio 2012.

20. Erythrodermic mycosis fungoides with hypereosinophilic syndrome: a rare presentation. . Chaudhary S, Bansal C, Ranga U, Singh K. s.l. : E cancer medical science , 2013.
21. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E et al. s.l. : J Am Acad Dermatol., 2002.
22. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: How to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. Miyagaki T, Sugaya M. s.l. : J Dermatol Sci , 2011.
23. Mycosis Fungoides Cooperative Study. Lamberg SI, Diamond EL, Lorincz AL. s.l. : JAMA Dermatology, 1975.
24. TNM Classification of Malignant Tumours 3rd ed: UICC–International Union Against Cancer. Harmer, MH. 1978.
25. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 1st ed. Oliver HB, Carr DT, Rubin P, et al. Chicago : s.n., 1978.
26. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. Bunn PA, Lamberg SI. s.l. : Cancer Treat Rep., 1979.
27. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Ca. Elise Olsen, Eric Vonderheid, Nicola Pimpinelli, Rei Willemze et al. s.l. : Blood, Settembre 2007.
28. Diagnosis and Management of Mycosis Fungoides. Shira L. Galper, MD , Benjamin D. Smith, MD , Lynn D. Wilson, MD, MPH. s.l. : Cancer Network | Home of the Journal Oncology, Maggio 2010.
30. Staging of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: time for an update? . Scarisbrick, Julia. 2018.

31. Clinicopathologic Variants of MycosisFungoides. H.Munoz-González, A.M.Molina-Ruiz,\*L.Requena. s.l. : ACTAS Dermosifiliogr., 2017.
32. Folliculotropic mycosis fungoides: Clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. Cristina Muniesa, Teresa Estrach, Ramon M.Pujol, Fernando Gallardo, Pilar Garcia-Muret, Josefina Climent, Octavio Servitje. s.l. : Journal of the American Academy of Dermatology, 2010.
33. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Rein Willemze, Elaine S. Jaffe, Gu ñter Burg et al. s.l. : Blood, 2005.
34. Pagetoid reticulosis with CD30 positivity and cytotoxic/suppressor cells . Witold K. Jacyk, Wayne Grayson, Jurgen Erich Dinkel, Luis Requena. s.l. : Journal Of Cutaneous Pathology, 2007.
35. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp deasese): an immunophenotypic, molecular, and clinopathologic study. Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, Sander CA, Kohler S. s.l. : Mod Pathol., 2000.
36. Granulomatous Slack Skin. LeBoit, Philip E. s.l. : Dermtol. Clin., 1994.
37. Granulomatous variants of cutaneous T-cell lymphoma. The histopathology of granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin. . LeBoit, P.E., Zackheim, H.S., White Jr., C.R. s.l. : American Journal of Surgical Pathology, 1988.
38. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of peldesine (BCX-34) cream as topical therapy for cutaneous T-cell lymphoma. Duvic M, Olsen EA, Omura GA, et al. s.l. : JAMA Dermatology, 2001.
39. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al. s.l. : International Journal of Radiation Oncology, 2015.

40. The treatment of extensive scalp lesions using coplanar and non-coplanar photon IMRT: a single institution experience. Ostheimer C, Janich M, Hübsch P, et al. s.l. : NCBI, 2014.
41. Bone marrow suppression as a complication of total skin helical tomotherapy in the treatment of mycosis fungoides. Schaff EM, Rosenberg SA, Olson SJ, et al. s.l. : BMC | Radiation Oncology, 2018.
42. Low-dose high-dose-rate brachytherapy in the treatment of facial lesions of cutaneous T-cell lymphoma. DeSimone JA, Guenova E, Carter JB, et al. s.l. : JAMA Dermatology, 2013.
43. Total Skin Electron Beam Therapy as Part of Multimodal Treatment Strategies for Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. Elsayad K, Susek KH, Eich HT. s.l. : Oncol Res Treat, 2017.
44. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. Navi D, Riaz N, Levin YS, et al. s.l. : JAMA Dermatology , 2011.
45. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. Jones, S.J. Whittaker J.R. Marsden M. Spittle R. Russell. s.l. : British Journal of Dermatology, Dicembre 2003.
46. Glenn W Jones, Barry M Kacinski, Lynn D Wilson, Rein Willemze, Margaret Spittle, Gerda Hohenberg, Leonore Handl-Zeller, Franz Trautinger, Robert Knobler. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. [Online] 2002. JAMA Dermatology.
47. Radiation Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphomas. Tandberg DJ, Craciunescu O, Kelsey CR. s.l. : Dermatol Clin, 2015.

48. Second primary tumors in mycosis fungoides patients: experience at the Northern Israel Oncology Center (1979-2002). M E Stein, Y Anacak, J Zaidan, K Drumea, E Gez, R Bar-Deroma, L Chetwer, A Kuten. s.l. : J Buon, 2006.
49. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. Marie-Louise Lovgren, Julia J. Scarisbrick. s.l. : CCO | Chinese Cliical Oncology, Febbraio 2019.
50. UVB in the management of early stage mycosis fungoides. Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, et al. s.l. : J Eur Acad Dermatol Venereol., 2006.
51. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al. s.l. : J Am Acad Dermatol., 2016.
52. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. Ponte P, Serrão V, Apetato M. s.l. : J Eur Acad Dermatol Venereol., 2010.
53. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, et al. s.l. : Br J Dermatol, 2016.
54. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology T-Cell Lymphomas. Horwitz SM, Ansell SM, Ai WZ. s.l. : NCCN, 2018.
55. Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. P., Wackernagel A. Hofer A. Legat F. Kerl H. Wolf. s.l. : Br J Dermatol., 2006.
56. R., Hönigsmann H. Szeimis R.M. Knobler. Photochemotherapy and photodynamic therapy. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Vol 2 | . 2012.
57. The Increased Risk of Skin Cancer Is Persistent After Discontinuation of Psoralen+Ultraviolet A: A Cohort Study. Nijsten TEC, Stern RS. s.l. : J Invest Dermatol, 2003.

58. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. Stern RS, Lunder EJ. s.l. : Arch Dermatol, 1998.
59. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, et al. s.l. : Br J Dermatol, 2003.
60. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. Humme D, Nast A, Erdmann R, et al. s.l. : Cancer Treat Rev, 2014.
61. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. s.l. : JAMA Dermatology, 1998.
62. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. s.l. : Eur J Cancer, 2017.
63. Clinical potential of mechlorethamine gel for the topical treatment of mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma: a review on current efficacy and safety data. Liner K, Brown C, McGirt LY. 2018. 12:241-54.
64. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. Zackheim HS, Epstein EH, Crain WR. s.l. : J Am Acad Dermatol, 1990.
65. Skin-Directed Therapies in Cutaneous T-Cell Lymphoma. Nguyen CV, Bohjanen KA. s.l. : Dermatol Clin , 2015.
66. Secondary cancers, comorbidities and mortality associated with nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides: a 30-year population-based cohort study. Lindahl LM, Fenger-Grøn M, Iversen L. s.l. : Br J Dermatol, 2014.
67. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. . Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. s.l. : J Clin Oncol. , 2001. 19(9):2456–71.

68. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. s.l. : Arch Dermatol, 2002.
69. FDA Approved Drug Products. Drugs@FDA. [Online] 2018.
70. Increased interleukin 5 production in eosinophilic Sézary syndrome: regulation by interferon alfa and interleukin 12. Suchin KR, Cassin M, Gottlieb SL, Sood S, Cucchiara AJ, Vonderheid EC, et al. s.l. : J Am Acad Dermatol., 2001.
71. Complete molecular remission during biologic response modifier therapy for Sézary syndrome is associated with enhanced helper T type 1 cytokine production and natural killer cell activity. Yoo EK, Cassin M, Lessin SR, Rook AH. s.l. : J Am Acad Dermatol, 2001.
72. Tumor-associated M2 macrophages in mycosis fungoides acquire immunomodulatory function by interferon alpha and interferon gamma. Furudate S, Fujimura T, Kakizaki A, Hidaka T, Asano M, Aiba S. s.l. : J Dermatol Sci., 2016.
73. Recombinant leukocyte A interferon: an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas. Bunn PA Jr, et al. s.l. : Ann Intern Med, 1984.
74. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. Jumbou O, et al. s.l. : Br J Dermatol, 1999.
75. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. Hughes CF, et al. s.l. : Blood, 2015.
76. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, Horwitz S, Demierre MF, Myskowski P, et al. s.l. : Cancer, 2007.

77. Combined therapy for Sézary syndrome with extracorporeal photo chemotherapy and low-dose interferon alfa therapy. Clinical, molecular, and immunologic observations. Rook AH, Prystowsky MB, Cassin M, Boufal M, Lessin SR. s.l. : Arch Dermatol, 1991.
78. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of a new formulation containing synergistic proportions of interferons alpha-2b and gamma (HeberPAG) in patients with mycosis fungoides: an open-label trial. Garcia-Vega Y, et al. s.l. : BMC Pharmacol Toxicol, 2012.
79. Eosinophilic express a functional receptor for interferon alfa: inhibitory role of interferon alfa on the release of mediators. Aldebert D, et al. s.l. : Blood, 2017.
80. Phase I study of multiple dose intramuscularly administered recombinant gamma interferon. Kurzrock R, Quesada JR, Talpaz M, Hersh EM, Reuben JM, Sherwin SA, et al. s.l. : J Clin Oncol, 1986.
81. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH, Saks SR, Bunn PA. s.l. : J Natl Cancer Inst, 1990.
82. Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, et al. s.l. : J Dermatol. , 2014.
83. The use of methotrexate in dermatology: a review. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. s.l. : Australas J Dermatol, 2012.
84. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. s.l. : J Am Acad Dermatol, 2003.
85. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH, Saks SR, Bunn PA. s.l. : J Natl Cancer Inst., 1990.

86. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, et al. s.l. : Br J Dermatol., 2008.
87. Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sézary syndrome using a novel treatment protocol. Arulogun S, Prince HM, Gambell P, Lade S, Ryan G, Eaton E, et al. s.l. : J Am Acad Dermatol, 2008.
88. Extracorporeal photopheresis in combination with bexarotene in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. Tsirigotis P, Pappa V, Papageorgiou S, Kapsimali V, Giannopoulou V, Kaitsa I, et al. s.l. : Br J Dermatol., 2007.
89. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma stage II with interferon-alpha-2a and extracorporeal photochemotherapy: a prospective controlled trial. Wollina U, Looks A, Meyer J, Knopf B, Koch HJ, Liebold K, et al. Ann N Y Acad Sci : s.n., 2001.
90. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. . Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, Schwartz J, Klainer AS. s.l. : J Am Acad Dermatol, 2000.
91. CD30 downregulation, MMAE resistance, and MDR1 upregulation are all associated with resistance to brentuximab vedotin. R, Hou J, Newman E, Kim Y, Donohue C, Liu X, et al. s.l. : Mol Cancer Ther, 2015.
92. Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in lymphoma. John Matthew R Pierce 1, Amitkumar Mehta. s.l. : Expert Rview of Hematology, 2017.
93. CD30 as a target for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. HM., Prince. s.l. : J Clin Oncol, 2015.
94. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative

project. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. s.l. : J Clin Oncol, 2015.

95. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicenter trial. Prince HM, et al. s.l. : Lancet, 2017.

96. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. . al., Hagberg H. Repp R. Cavallin-Stahl E. Freden S. Juliusson G. et. 2003 : Blood.

97. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. . al., Seymour J.F. Wolf M. Januszewicz H. Davison J. McCormack C. et. s.l. : Eur J Hematol. , 2003.

98. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. . al., Masson A. Guitera P. Brice P. Moulonguet I. Mouly F. Bouaziz J.-D. et. s.l. : Br J Dermatol, 2014.

99. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. . M., Zinzani P.L. Alinari L. Tani M. Fina M. Pileri S. Baccarani. s.l. : Haematologica, 2005.

100. Low-dose intermitten alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. al., Quaglino P. Comessatti A. Ortoncelli M. Novelli M. Lisa F. et. s.l. : Haematologica, 2007.

101. Choosing a systemic treatment for advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sézary syndrome. M., Duvic. s.l. : Haemtology, 2015.

102. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. s.l. : Blood, 2016.

103. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H, Busch JO, Kaatz M, et al. *s.l. : Cancer*, 2003.
104. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: cutaneous T-cell lymphomas. Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, Lutes R, Chi A, Pileri S. *s.l. : Crit Rev Oncol Hematol*, 2016.
105. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and floortolone treatment. Coors EA, von den Driesch P. *s.l. : Br J Dermatol*, 2000.
106. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, Sabroe R, Whittaker SJ, Spittle M, et al. *s.l. : Br J Dermatol*, 2001.
107. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. Akpek G, Koh HK, Bogen S, O'Hara C, Foss FM. *s.l. : Cancer*, 1999.
108. Combination chemotherapy in the tumour stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (cop, chop, capo): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. Molin L, Thomsen K, Volden G, Groth O, Hellbe L, Holst R, et al. *s.l. : Acta Derm Venereol*, 1980.
109. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. . Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. *s.l. : J Am Acad Dermatol*, 2002.
110. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. Van Doorn R, van Kester MS, Dijkman R, et al. *s.l. : Blood*, 2009.

111. Cutaneous histopathology of Sezary syndrome: a study of 41 cases with a proven circulating T-cell clone. Trotter MJ, Whittaker SJ, Orchard GE, Smith NP. s.l. : J Cutan Pathol , 1997.
112. Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sezary syndrome and mycosis fungoides. . Cetinozman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. s.l. : Arch Dermatol , 2012.
113. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). . Olsen EA, Rook AH, Zic J, et al. s.l. : J Am Acad Dermatol , 2011.
114. Izbán KF, Ergin M, Qin JZ, Martinez RL, Pooley RJ JR, Saeed S, Alkan S. Pubmed. Constitutive expression of NF-kappa B is a characteristic feature of mycosis fungoides: implications for apoptosis resistance and pathogenesis. [Online] Dicembre 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11150373/>.
115. Remco van Doorn, MD, et al. Mycosis Fungoides Disease Evolution and Prognosis of 309 Dutch Patients. Jama Dermatology. [Online] Aprile 2000. <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/190143>.

## ***Ringraziamenti***

*Ringrazio il Professor Emanuele Cozzani per la gentilezza e la disponibilità con cui ha accettato di essere Relatore e per avermi dato la possibilità di svolgere la tesi su un argomento tanto interessante.*

*Ringrazio il Dottor Mattia Molle per avermi affiancato in questo percorso, risolvendo ogni eventuale dubbio o perplessità, correggendo gli errori commessi e sostenendomi nelle ansie e paure sorte durante il corso dell'anno.*

*Il ringraziamento più grande va ai miei genitori.*

*A mia madre, che ha creduto in me ed è stata al mio fianco quando non c'era nessun altro.*

*A mio padre, che ha reso tutto questo possibile.*