



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Terapia fotodinámica en micosis fungoides

M. Fernández-Guarino^{a,*} y P. Jaén-Olasolo^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 21 de julio de 2012; aceptado el 7 de noviembre de 2012
Disponible en Internet el 17 de enero de 2013

PALABRAS CLAVE

Terapia fotodinámica;
Micosis fungoide;
Tratamiento

KEYWORDS

Photodynamic
therapy;
Mycosis fungoides;
Treatment

Resumen La terapia fotodinámica (TFD) consiste en la aplicación de un fotosensibilizante tópico en la lesión a tratar y su posterior iluminación con una fuente de luz. Su principal indicación es el tratamiento del cáncer de piel no melanoma sin cirugía, con excelente respuesta y resultado cosmético. Su aplicación en las placas de micosis fungoide (MF) en esta última década también ha sido realizada con éxito y se muestra como una alternativa en las terapias dirigidas a la piel. Sus principales ventajas son una buena respuesta, su inocuidad y excelente cosmética. Este artículo revisa los trabajos publicados y la aplicación práctica de la TFD en la MF.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Photodynamic Therapy in Mycosis Fungoides

Abstract Photodynamic therapy involves the topical application of a photosensitizer to a lesion, which is then subsequently exposed to a light source. It is mainly used in the non-surgical treatment of nonmelanoma skin cancer, in which it achieves good response and an excellent cosmetic result. In the last 10 years, photodynamic therapy has also been used with some success in the treatment of plaque-stage mycosis fungoides and has emerged as an alternative to skin-directed therapies. Its main advantages are the good response to treatment, lack of toxicity, and excellent cosmetic results. This article reviews the literature and the practical application of photodynamic therapy in mycosis fungoides.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La micosis fungoide (MF) es el linfoma primario cutáneo más frecuente; se calcula que representa aproximadamente el 50% de todos los linfomas cutáneos primarios¹. Histológicamente se caracteriza por la aparición de un infiltrado de linfocitos atípicos de núcleo cerebriforme y epidermotropismo². La MF clásicamente se divide según su

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: montsefdez@msn.com
(M. Fernández-Guarino).

presentación clínica en manchas, placas o tumores, si bien existe una amplia variedad de formas de presentación. Todas ellas se incluyen en la última clasificación de la WHO-EORTC de 2007 como «MF y sus variantes y subtipos»³.

La etiopatogenia de la MF no está aclarada, y aún no se ha concretado si los linfocitos T que forman el infiltrado característico de esta dermatosis son reactivos a autoantígenos y su proliferación termina produciendo un linfoma, o se trata de una proliferación neoplásica que aparece *de novo*⁴. La acumulación de linfocitos en la piel parece ser debida a un fallo en la apoptosis más que a un aumento de su proliferación⁵.

La presentación clínica clásica es en forma de manchas o placas persistentes, en ocasiones pruriginosas, generalmente en zonas de piel no fotoexpuesta. Estas lesiones frecuentemente permanecen estables durante años o incluso toda la vida del paciente, pero en ocasiones progresan a lesiones diseminadas, tumorales o afectación extracutánea empeorando el pronóstico de la enfermedad y requiriendo tratamiento sistémico.

La terapia fotodinámica (TFD) es un tratamiento sencillo y local que consiste en la aplicación de un fotosensibilizante tópico, ocluirlo para que sea captado por las células diana y posterior iluminación con una fuente de luz adecuada para su destrucción. Los fotosensibilizantes tópicos más utilizados en Dermatología son el ácido delta-aminolevulínico (ALA) y su éster, el ácido metilaminolevulínico (MAL). Ambos son precursores, a través de la vía de la síntesis del grupo hemo, de la protoporfirina IX (PpIX), que es el compuesto fotosensible. La principal aplicación de la TFD es el tratamiento del cáncer de piel no melanoma sin cirugía, sin embargo en los últimos años se han desarrollado otras indicaciones nuevas y probablemente la MF en placas es la más prometedora.

Aproximación terapéutica general de la micosis fungoide

La **tabla 1** resume la estadificación del último documento de consenso publicado en 2011 por la ISCL-EORTC⁶, que actualiza la previamente publicada por el mismo grupo en 2007³ y la de la WHO-EORTC publicada en 2005¹.

La variabilidad en la presentación clínica y la evolución de la MF hace que existan múltiples opciones de tratamiento y algoritmos complejos. Existen varias recomendaciones publicadas acerca del tratamiento de la MF y el síndrome de Sézary (SS). Incluyen las del *National Cancer Center Network* y las de la *European Society of Medical Oncology*⁹. Es importante resaltar que en la MF existen muy pocos ensayos clínicos, ya que es una dermatosis infrecuente, por lo que la evidencia en la que se basan estas guías es limitada.

En el manejo de la MF inicial (estadios IA, IIA, IIB) las guías^{3,6-8} sugieren terapias dirigidas a la piel, en 2 formas: *skin limited therapies* para enfermedad limitada o localizada y *skin generalized therapies*, para afectación generalizada de la piel. Estas opciones se resumen en la **tabla 2**. Los corticoides tópicos son la terapia dirigida a la piel más utilizada en la MF inicial. Si no son eficaces las alternativas más aplicadas son la mostaza nitrogenada, la carmustina, el bexaroteno tópico, la RT local, la escisión quirúrgica o el imiquimod tópico. Cuando las placas son

Tabla 1 Estadificación de la micosis fungoide del ISCL/EORTC 2011

TNMB	Descripción
<i>Piel</i>	
T1	Manchas, pápulas o placas que afectan a < 10% de la piel
T2	Manchas, pápulas o placas que afectan a > 10% de la piel
T3	Uno o varios tumores \geq 1 cm de diámetro
T4	Eritrodermia que afecta > 80% de la superficie corporal
<i>Ganglios</i>	
N0	Ganglios clínicamente normales
N1	Ganglios clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 1
N2	Ganglios clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 2
N3	Ganglios clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 3-4
NX	Ganglios clínicamente anormales sin confirmación histológica
<i>Metástasis viscerales</i>	
M0	Sin afectación visceral
M1	Afectación visceral (debe ser confirmada por estudio histológico)
<i>Sangre</i>	
B0	Ausencia de afectación < 5% de células de Sézary circulantes
B1	> 5% de células de Sézary sin cumplir criterios de B2
B2	> 1.000 células de Sézary/mcl o uno de los 3 siguientes: CD4/CD8 > 10 Células CD4+/CD7- > 40% Células CD4+/CD26- > 30%
Estadio	TNMB
IA	T1, N0, M0, B0-1
IB	T2, N0, M0, B0-1
IIA	T1-2, N1-2-X, M0, B0-1
IIB	T3, N0-1-2-X, M0, B0
IIIA	T4, N0-1-2-X, M0, B0
IIIB	T4, N0-1-2-X, M0, B1
IVA ₁	T1-4, N0-1-2-X, M0, B2
IVA ₂	T1-4, N3, M0, B0-2
IVB	T1-4, N1-2-3-X, M1, B0-2

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; ISCL: *International Society for Cutaneous Lymphomas*; MF: micosis fungoide; SS: síndrome de Sézary.
Fuente: Olsen E et al.⁶

diseminadas el tratamiento más idóneo es la fototerapia (UVB-BE o PUVA), sola o en combinación con terapias sistémicas como bexaroteno, interferón o metotrexato^{3,6-8}.

La TFD, por su forma de aplicación local y limitación en la penetración en la piel, tiene su papel como alternativa prometedora de tratamiento dentro de las terapias dirigidas a la piel de forma localizada (no generalizada). En el resto

Tabla 2 Tratamientos recomendados para micosis fungoide inicial

Afectación localizada	Afectación generalizada
Corticoides tópicos	Corticoides tópicos
Quimioterápicos tópicos (mostaza nitrogenada, carmustina)	Quimioterápicos tópicos (mostaza nitrogenada, carmustina)
Radioterapia local	Fototerapia: UVB, PUVA
Retinoides tópicos (bexaroteno, tazaroteno)	Radiación corporal total con baño de electrones
Fototerapia: UVB, PUVA	
Imiquimod tópico	

Fuente: Olsen et al.³; Olsen et al.⁶; Sausville et al.⁷; Hortwitz et al.⁸

de los estadios de MF, es decir en estadios avanzados⁹ (IIb o superior) la TFD no tiene interés, al ser un tratamiento local, aunque se puede usar como tratamiento paliativo en algunas placas o lesiones tumorales de manera ocasional.

Mecanismo de acción de la terapia fotodinámica

En 1994 Svanberg publicó buenos resultados en 2 pacientes con placas de MF tratadas con TFD¹⁰. En ese mismo año Boehncke demuestra cómo la TFD inhibe la proliferación de los linfocitos de las placas de MF, tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*¹¹. Posteriormente, en 1995, Rittenhouse-Diakun¹² demuestra que los linfocitos malignos de las lesiones de MF expresan más cantidad de CD71 o receptor de transferrina que los linfocitos normales, y que este receptor les proporcionaba mayor capacidad de absorción de hierro y de acumular mayores niveles de protoporfirina IX (PpIX) intracelular, y por tanto ser más sensibles al tratamiento con TFD. Otro autor, Edstrom¹³, en el año 2000, también demuestra una disminución del infiltrado de linfocitos CD71+ en las placas de MF después del tratamiento con TFD debido a un descenso en su proliferación. El mismo autor en 1998 ya había demostrado la disminución del infiltrado de linfocitos CD4+/CD7- típicos del infiltrado de las placas de MF tras tratamiento con TFD debido a una disminución en su proliferación, sin demostrar la existencia de mecanismos apoptóticos implicados¹⁴. Todos estos hallazgos sugieren la capacidad de la TFD de destruir selectivamente los linfocitos malignos de las lesiones de MF.

La mayor capacidad de acumular PpIX intracelular de los linfocitos malignos parece ser debida a su mayor capacidad intrínseca de producción y retención por un metabolismo enlentecido del grupo heme. Esto se debe a varios cambios metabólicos: un aumento de la actividad de la enzima limitante de la producción del grupo heme (porfobilinógeno deaminasa)¹⁵, el ciclo celular es más rápido y acelerado en las células tumorales, por lo que la capacidad de captación de ALA es mayor, tienen una mayor densidad mitocondrial y además los valores del pH intracelular son menores¹⁶. Por otro lado, la alteración del estrato córneo de la epidermis de las placas favorece la penetración del fotosensibilizante en la piel¹⁷.

La respuesta histológica al tratamiento ha sido evaluada en varios de los estudios publicados, si bien los resultados obtenidos no han sido uniformes. Así, Ammann¹⁸ y Díez-Rrecio¹⁹ encuentran una curación histológica completa de las placas en respuesta clínica completa y ausencia de infiltrados de linfocitos atípicos tras el tratamiento. Ambos describen cambios pigmentarios con melanófagos, fibrosis de la dermis, atrofia epidérmica y linfocitos residuales en el infiltrado. Sin embargo, Edstrom¹³ encontró en algunos casos de lesiones clínicamente en respuesta completa la existencia de un infiltrado residual de linfocitos atípicos. Estos hallazgos pueden ser explicados por el límite de penetración de la luz, que puede no llegar a tratar los linfocitos más profundos de las placas de MF. En este sentido, Eich²⁰ trata 8 pacientes con lesiones tumorales de MF mostrando la biopsia posterior una remisión del infiltrado de hasta 1,5 mm de profundidad y persistiendo linfocitos atípicos más allá de este límite. Estos hallazgos histológicos obligan al seguimiento de los pacientes en respuesta completa por una posible recidiva, al no haber quedado claro en los estudios publicados si realmente la TFD tiene la capacidad de eliminar totalmente los linfocitos atípicos de la placa. Sin embargo, las repercusiones prácticas de este hallazgo son escasas, ya que los pacientes afectados de MF en placas deben seguirse siempre de forma periódica^{3,6-8}.

Estudios clínicos publicados

Los estudios publicados de la TFD en la MF se resumen en la tabla 3^{10,13,14,21-28}. Suman un total de 45 pacientes con 75 lesiones de MF tratadas con TFD. La mayoría de los autores utilizan ALA y solo en 2 estudios se utiliza su éster, el MAL. La luz roja, coherente o no coherente, es la más utilizada por su mayor penetración en la piel. La respuesta global de todas las lesiones de MF tratadas en todas estas pequeñas series de casos es del 84%, con un 78% en las lesiones maculosas y un 84% en las placas. A pesar de que las lesiones más infiltradas en teoría responden peor a este tratamiento, todas las lesiones tumorales publicadas remitieron. Esto puede deberse a un sesgo de publicación, ya que se tiende a publicar los éxitos pero no los fracasos de los tratamientos. Si comparamos la TFD con otras opciones terapéuticas convencionales de la MF en placas (tabla 4)²⁹, la respuesta es similar o incluso algo superior, con la ventaja de tener menos efectos secundarios. Sin embargo, esta comparación es solo orientativa por la ausencia de homogeneidad en los estudios, su diferente metodología y, sobre todo, la ausencia de ensayos clínicos. La TFD no es comparable a la fototerapia, por ello no se expone en la tabla, ya que la primera tiene su principal aplicación en pacientes con escaso número de lesiones (3-4 máximo) por su aplicación local, mientras que la segunda es especialmente ventajosa en lesiones generalizadas.

La mayoría de los trabajos utilizan longitudes de onda largas, sobre los 600 nm, en el último pico de absorción de PpIX, para obtener penetraciones significativas en la dermis y así tratar los infiltrados más profundos. Se han utilizado con buenos resultados fuentes de luz láser y no coherentes.

A pesar de la simplicidad de la técnica, los parámetros óptimos no han sido definidos. ALA y MAL se han mostrado eficaces y su tiempo de oclusión es variable según los diferentes protocolos. La dosimetría de la luz y la frecuencia

Tabla 3 Resumen de los estudios publicados del tratamiento de micosis fungoide con terapia fotodinámica

	Número de lesiones/pacientes	Luz	Fotosensibilizante	Tipo de lesión	Respuesta/paciente tratado Porcentaje de RC/paciente	Periodo de seguimiento (meses)
Svanberg 1994	4/2	Láser 630 nm	ALA	Mancha	CR 1/2 (50%)	NE
Wolf 1994	2/2	Luz visible	ALA	Placa	RC 2/2 (100%)	3-6
Amman 1995	1/1	Luz visible	ALA	Placa	RC 1 (100%)	NE
Edstrom 1998	5/1	Luz roja 630 nm	ALA	NE	RC 4/5 (80%)	NE
Wang 1999	3/1	Luz roja 635 nm	ALA	Placas	RC (100%)	33
Orenstein 2000	6/2	Luz no coherente 580-720 nm	ALA	1 mancha 2 tumores	RC (100%)	24
Markham 2001	1/1	Luz no coherente 580-740 nm	ALA	Tumor	RC (100%)	12
Edstrom 2001	12/10	Luz no coherente 600-730 nm	ALA	10 manchas 2 tumores	9/10 placas RC (90%) 2/2 tumores RI	4-19
Leman 2002	2/1	Luz roja 630 nm	ALA	Manchas	RC (100%)	12
Coors 2004	7/5	Luz no coherente 60-160 nm	ALA	5 manchas 2 tumores	RC (100%)	12-18
Zane 2006	5/5	Luz roja 635 nm	MAL	Manchas	4 RC (80%) 1RP	12-34
Díez-Recio 2007	2/2	LCP 585 nm	ALA	Placas	RC (100%)	34
Fernández-Guarino 2010	24/12	630	MAL	Placas	RC 6/12 (50%)	6-36

ALA: ácido delta-aminolevulínico; LCP: láser de colorante pulsado; MAL: ácido metilaminolevulínico; NE: no especificado; RC: respuesta completa; RI: respuesta incompleta; RP: respuesta parcial.

Fuente: Svanberg10; Edstrom13,14; Amman18; Wolf21; Wang22; Orestein23; Markham24; Leman25; Coors26; Zane27; Diez-Recio28; Fernandez-Guarino29.

Tabla 4 Eficacia publicada y efectos secundarios de los tratamientos habituales en las placas de micosis fungoide y su comparación con la terapia fotodinámica

Tratamiento	Tipo de estudio	Respuesta completa	Efectos secundarios
Corticoides tópicos	Retrospectivo No aleatorizado	25-63%	Atrofia cutánea Corta duración del efecto terapéutico
Metoclopramina	Retrospectivo No aleatorizado	26-76%	Dermatitis de contacto Neoplasias cutáneas secundarias
Carmustina	Retrospectivo No aleatorizado	86%	Supresión medular Telangiectasias
Bexaroteno	Prospectivo No aleatorizado	21%	Dermatitis de contacto
Radioterapia (<i>Electrom beam</i>)	Metaanálisis	96%	Pigmentación, picor, alopecia, telangiectasia, xerosis, anhidrosis, neoplasias cutáneas
Imiquimod	Retrospectivo No aleatorizado	70%	Eritema, descamación, prurito, síndrome pseudogripal
TFD	Retrospectivo No aleatorizado	78%	Eritema, prurito, ampollas

Fuente: modificada de Whittaker et al.^{29,30}.

de las sesiones varían mucho de unos a otros trabajos, sin embargo, la necesidad de sesiones repetidas es una constante^{18,25}.

Efectos adversos

Las principales ventajas de la TFD en el tratamiento de la MF en placas son su inocuidad, no invasividad, comodidad, sencillez, relativa selectividad, excelente resultado cosmético y ausencia de potencial carcinogénico.

El tratamiento es en general bien tolerado, aunque la mayoría de los estudios describen una leve sensación de quemazón en los pacientes. En los primeros trabajos se realizaban tiempos cortos de iluminación con intensidades altas; sin embargo, en estudios posteriores se comenzó a realizar la iluminación con intensidades más bajas también con buenos resultados y con menor dolor¹³. El dolor durante la iluminación parece ser muy variable de un paciente a otro²⁷ y los estudios en los que se utilizó MAL como fotosensibilizante en vez de ALA publicaron una excelente tolerancia^{27,28}.

Tras la iluminación es frecuente la aparición de eritema y edema en las placas tratadas, pero la formación de costras y erosiones no es común. Cuando aparecen se resuelven en aproximadamente 2-3 semanas. Tras la respuesta completa de las lesiones pueden quedar leves cambios pigmentarios, siendo más frecuente la hiperpigmentación o la pérdida de pelo^{27,28}.

Diagnóstico de fluorescencia

El patrón de fluorescencia de las lesiones de MF fue descrito por Oreste²³ como débil y difuso en las manchas, e intenso y bien delimitado en las lesiones en placa o tumorales. En este trabajo describió además que la intensidad de la fluorescencia disminuía más rápido en las lesiones en manchas que en las lesiones tumorales.

En nuestra experiencia²⁸ la fluorescencia de las placas de MF es intensa y delimitada. La fluorescencia disminuye de forma paralela a la respuesta clínica, hasta desaparecer en las lesiones en respuesta completa. Así, el diagnóstico de fluorescencia parece una herramienta útil en la monitorización del tratamiento, sin embargo no existen estudios acerca de su superioridad sobre la evaluación clínica.

Aproximación práctica

La TFD es útil para pacientes con MF en forma de placas aisladas o localizadas en una región no muy extensa. También puede ser una indicación añadida la necesidad de un tratamiento con buen resultado cosmético, como en la cara o en zonas de riesgo de mala cicatrización donde la radioterapia, la mostaza nitrogenada o la carmustina pueden dejar secuelas permanentes y visibles. Las placas situadas en los pliegues axilares o inguinales, donde no llega la fototerapia, también pueden ser tratadas con TFD (tabla 5). Los pacientes con múltiples placas de MF no son buenos candidatos

Tabla 5 Manejo práctico de la terapia fotodinámica para el tratamiento de la micosis fungoide en placas

Selección del paciente	< 3 placas de MF que no hayan respondido a otros tratamientos tópicos. Placas en áreas de difícil tratamiento (cara, pliegues)
Fotosensibilizante	ALA o MAL
Oclusión	ALA 4-12 h/MAL 3 h
Fuente de luz	Luz roja, coherente o láser (± 600 nm)
Frecuencia	Cada 2-4 semanas
Número de sesiones	Máximo de 6
Seguimiento	Cada 3 meses después de finalizar el tratamiento

Tabla 6 Diferencias entre fuentes de luz coherentes y no coherentes y su aplicación en terapia fotodinámica

Fuente de luz	Ventajas	Desventajas
No coherente	Emisión policromática Áreas extensas Seguras Fácil manejo Menor coste	Menor intensidad Efecto térmico significativo Más difícil control exacto de la dosis
Coherente	Menor tiempo de tratamiento Emisión monocromática Tratamiento exacto en lesiones TFD órganos internos	No permiten tratar áreas extensas Manejo más difícil Instalación específica Más caros

al tratamiento con TFD porque requieren la iluminación de campos separados; estos pacientes deben ser manejados mejor con fototerapia.

A pesar de la simplicidad de la técnica los parámetros óptimos de tiempo de oclusión, tiempo de iluminación y fluencia no han sido establecidos por la ausencia de ensayos clínicos. Tanto ALA como MAL han sido utilizados con buenos resultados, pero el tiempo de oclusión es variable de un estudio a otro. En general se deben utilizar los tiempos habituales de oclusión de ambos fotosensibilizantes, 4-16 h para el ALA y 3 h para el MAL en ausencia de más estudios²¹⁻²⁸.

Las fuentes de luz más adecuadas son las de «luz roja» en torno a 630 nm, que ofrecen una penetración máxima y acción sobre el espectro de la PpIX en su última banda de absorción. Se han mostrado eficaces tanto las fuentes coherentes como no coherentes, así que la elección de una u otra dependerá de la disponibilidad del sistema o de la preferencia del dermatólogo (la tabla 6 resume las diferencias entre ambas). El láser de colorante pulsado (LCP) es la fuente de luz láser más utilizada y más adecuada para la TFD, ya que emite luz a 595 nm (cerca del 630 nm ideal).

La dosimetría varía mucho de unos a otros trabajos. En general, al no haber estudios propios para la MF, mantener las dosis utilizadas para las indicaciones aprobadas que se manejan de forma habitual es preferible para obtener eficacia sin efectos secundarios. En el caso de las fuentes de luz láser, y a pesar de que existen muchos estudios que demuestran su efectividad, aún no se conocen sus parámetros idóneos ni siquiera para el tratamiento de indicaciones aprobadas. Puesto que el objetivo es iluminar las zonas a tratar se deben manejar dosis bajas (subpurpúricas) en varias pasadas hasta cubrir toda la placa.

Para el tratamiento de la MF con TFD son necesarias sesiones repetidas, aunque la frecuencia exacta de las sesiones tampoco ha sido definida. La mayoría de los autores administran las sesiones cada 2-4 semanas. Esta frecuencia permite la resolución de las posibles costras de una a otra sesión y facilita la adherencia al tratamiento del paciente que se tiene que desplazar al hospital. El número total de sesiones se decide de acuerdo a la respuesta clínica, y es muy variable de un estudio a otro (2-18)²¹⁻²⁸. Quizá un total de 6 sesiones es un número adecuado antes de suspender el tratamiento y pensar en otra opción si no se ha evidenciado respuesta.

Las lesiones tumorales no deben ser tratadas con TFD. A pesar de los buenos resultados publicados por algunos autores, otros no han obtenido respuesta¹³. Por otro lado, la luz roja penetra 1-2 mm en la piel, por lo que los linfocitos más profundos no son tratados²⁰. En algunos estudios se ha comunicado fracaso en el tratamiento de placas de gran tamaño, por lo que es recomendable evitar tratar lesiones mayores de 7,5 cm de diámetro¹⁴.

Después del tratamiento se debe siempre seguir al paciente de forma periódica, ya que placas clínicamente curadas pueden no estarlo histológicamente y se han descrito recaídas tardías^{13,19,20}.

Conclusiones

La TFD es una buena alternativa bien tolerada y con buen resultado cosmético para el tratamiento de placas localizadas de MF. Es un tratamiento especialmente útil en placas que no responden a tratamientos habituales o en áreas difíciles de tratar como la cara, zonas con riesgo de mala cicatrización o los pliegues. La TFD no es un tratamiento adecuado para las lesiones tumorales de MF, placas de gran tamaño o muy numerosas. La TFD obtiene mejoría clínica de las placas de MF, pero no las cura, por lo que es necesario el seguimiento periódico de los pacientes tras el tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Willemze R, Jaffe ES, Buró G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
2. Van Doorn R, Van Haselen CW, Van Vorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, De Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136:504-10.
3. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous task force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713-22.
4. Burg G, Dummer R, Haeffner A, Kempt W, Kadin M. From inflammation to neoplasia: mycosis fungoides evolved

- from reactive inflammatory conditions (lymphoid infiltrates) transforming into neoplastic plaques and tumours. *Arch Dermatol.* 2001;137:949–52.
5. Dummer R, Michie SA, Kell D, Gould JW, Haeffner AC, Smoller BR, et al. Expression of bcl-2 protein and Ki-67 nuclear proliferation antigen in benign and malignant cutaneous T-cell infiltrates. *J Cutan Pathol.* 1995;22:11–7.
 6. Olsen E, Whittaker S, Kim Y, Duvic M, Prince HM, Lessin SR. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphoma, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2598–607.
 7. Dummer R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19:72–6.
 8. Hortwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6:436–42.
 9. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW. Histopathologic diagnosis of mycosis fungoides and Sézary syndrome: definition of three distinctive prognostic groups. *Ann Intern Med.* 1998;109:372–82.
 10. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Aderson-Engels S, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol.* 1994;130:743–51.
 11. Boehncke WH, Koenig K, Ruck A, Kauffman R, Sterry W. In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 1994;74:201–5.
 12. Rittenhouse-Diakun K, Van Leengoed H, Morgan J, Hryhorenko E, Paszkiewicz G, Whitaker JE, et al. The role of transferrin receptor (CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta-aminolevulinic acid (ALA). *Photochem Photobiol.* 1995;61:523–8.
 13. Edstrom DW, Portwit A, Ros AM. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:184–8.
 14. Edstrom DW, Ros AW, Parvit A. Topical 5-aminolevulinic acid based photodynamic therapy for mycosis fungoides, a study of cell proliferation an apoptosis before and after therapy. *J Dermatol Sci.* 1998;16:229.
 15. Leibovici L, Shoenfeld N, Yehoshua HA, Mamet R, Rakowsky E, Shindel A, et al. Activity of porphobilinogen deaminase in peripheral blood mononuclear cells of patients with metastatic cancer. *Cancer.* 1988;62:2297–300.
 16. Lopez RV, Lange N, Guy R, Bentley MV. Photodynamic therapy of skin cancer: controlled drug delivery of 5-ALA and its esters. *Adv Drug Del Rev.* 2004;56:77–94.
 17. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarrat MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;17:45–56.
 18. Ammann R, Hunziker TH. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:541.
 19. Diez-Recio E, Zambrano B, Alonso ML, de Eusebio E, Martín M, Cuevas J, et al. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2008;47:410–3.
 20. Eich D, Eich HT, Otte TH, Ghilescu HG, Stadler R. Photodynamische Therapie kutaner T-zell-lymphome in besonderer lokalisation. *Hautarzt.* 1999;50:109–14.
 21. Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:678–80.
 22. Wang I, Bauer B, Anderson-Engels S. Photodynamic therapy utilizing topical delta-aminolevulinic acid in non-melanoma skin malignancies of the eyelid and the periocular skin. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77:182–8.
 23. Orestein A, Haik J, Tamir J, et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application. *Dermatol Surg.* 2000;26:765–9.
 24. Markham T, Sheehan K, Collins P. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for tumor-stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2001;144:1262.
 25. Leman JA, Dick DC, Morton CA. Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:516–8.
 26. Coors EA, von den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:363–7.
 27. Zane C, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22:254–8.
 28. Fernández-Guarino M, Harto A, Pérez-García B, Montull C, Jaén P. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results in 12 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;9:785–91.
 29. Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sézary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:146–60.
 30. Martínez-González C, Vereá-Hernando M, Yebra-Pimentel M, et al. Imiquimod in mycosis fungoides. *Eur J Dermatol.* 2008;18:148–52.