

BMJ Best Practice

Linfoma cutâneo de células T

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Sep 20, 2024

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Caso clínico	6
Diagnóstico	7
Abordagem	7
História e exame físico	13
Fatores de risco	18
Investigações	20
Diagnósticos diferenciais	23
Critérios	25
Tratamento	28
Abordagem	28
Visão geral do algoritmo de tratamento	41
Algoritmo de tratamento	43
Novidades	99
Prevenção secundária	99
Discussões com os pacientes	99
Acompanhamento	101
Monitoramento	101
Complicações	102
Prognóstico	103
Diretrizes	105
Diretrizes diagnósticas	105
Diretrizes de tratamento	106
Recursos online	108
Referências	109
Imagens	121
Aviso legal	127

Resumo

O diagnóstico de linfoma cutâneo de células T (LCCT) se baseia em uma combinação de dados clínicos, histológicos, imunofenotípicos e genéticos e, geralmente, requer expertise especializada.

Estabelecer um diagnóstico pode ser desafiador, pois a condição pode assumir muitas formas diferentes na pele: manchas planas, placas salientes, tumores grandes e/ou eritroderma acentuado (vermelhidão intensa e disseminada da pele).

No estágio inicial, a doença geralmente é tratada com uma terapia direcionada para a pele (medicamentos tópicos, fototerapia e radioterapia localizada). Se a doença de pele evoluir ou o paciente apresentar doença em estágio avançado, frequentemente serão necessárias terapias sistêmicas (quimioterapia, terapia biológica ou imunológica, fotoférese).

A escolha entre terapia direcionada para a pele ou tratamento sistêmico depende da preferência do médico e do paciente; não foi demonstrado que uma opção de tratamento seja superior à outra. Pode-se considerar ensaios clínicos em casos de doença em estágio inicial ou avançado.

Pacientes diagnosticados com doença em estágio inicial têm maior índice de sobrevida. O tratamento pode induzir a remissão, mas espera-se que os pacientes apresentem recidiva após um intervalo variável, pois a cura total é rara.

Definição

Os LCCT constituem um grupo heterogêneo de distúrbios incomuns caracterizados pelo acúmulo clonal de linfócitos T principalmente ou exclusivamente na pele. A micose fungoide (MF) e sua variante leucêmica, a síndrome de Sézary (SS), são os subtipos mais comuns.^[1] A MF frequentemente se comporta como um linfoma indolente, com prognóstico favorável para a doença em estágio inicial, enquanto a SS é considerada uma forma mais agressiva da doença, associada a uma menor sobrevida.

Este tópico aborda o diagnóstico e tratamento da MF e SS.

Epidemiologia

A incidência de linfomas cutâneos de células T (LCCT) foi relatada como <10 por 100,000 habitantes mundialmente.[3] Entretanto, como a maioria são neoplasias malignas de baixo grau com sobrevida em longo prazo, a prevalência do LCCT é até 10 vezes maior.[3]

Cerca de 70% dos linfomas cutâneos primários têm origem nas células T, sendo a maioria micose fungoide (MF) e sua variante síndrome de Sézary (SS).[1] [4] [5]

As evidências sugerem que a incidência de MF e SS não varia entre regiões. A MF e a SS são um pouco mais comuns nos homens, com uma razão de homens/mulheres de 1.7:1.[3] A idade de apresentação é normalmente de 50 a 60 anos para a doença em estágio inicial, e de 60 a 70 anos para a doença avançada.[3] Aproximadamente 20% dos pacientes são diagnosticados com LCCT na faixa etária de 25 a 49 anos, com a mesma preponderância do sexo masculino.[4] [6]

As pessoas de ascendência não branca podem apresentar LCCT mais precocemente, e pode haver maiores taxas de incidência de MF nas populações asiáticas.[3] Alguns dados demonstraram que a incidência de LCCT é maior entre afro-americanos quando comparados com norte-americanos brancos e outros grupos raciais; a MF é duas vezes mais comum entre afro-americanos quando comparados com norte-americanos brancos; e que a SS parece ser mais comum entre norte-americanos brancos.[7] [8] [9] [10]

A incidência de MF em estágio inicial foi relatada como 0.26 por 100,000 no Reino Unido, e 0.38 por 100,000 nos EUA, com base em dados do SEER; a prevalência foi de 4.8 por 100,000 e 6.6 por 100,000, respectivamente.[11]

Etiologia

Embora a etiologia da MF/SS permaneça obscura, as teorias incluem alterações genômicas e agentes infecciosos como causadores.

Alterações genômicas

Uma alta incidência de rearranjo estrutural cromossômico complexo foi demonstrada em pacientes com linfomas cutâneos de células T (LCCT), com mais de 65% dos pacientes exibindo pelo menos um rearranjo semelhante à cromotripsia (evidência de >10 estados de número de cópias em um único cromossomo).[12] As aberrações cromossômicas ocorrem mais frequentemente nos cromossomos 8, 10 e 17.[12] [13]

As evidências sugerem que há pelo menos 55 potenciais mutações condutoras e 14 vias biologicamente relevantes, incluindo ativações de células T, migração e diferenciação; modificação da cromatina, ciclo celular, sobrevivência e proliferação; e resposta a danos no DNA.[12] [14][15]

Nenhuma mutação de linha germinativa hereditária foi identificada na etiologia da MF/SS, mas as pessoas com psoríase e dermatite atópica, que apresentam herança familiar, podem ter um maior risco de desenvolver essas neoplasias malignas.[16] [17] [18]

Agentes infecciosos

Agentes infecciosos foram investigados como potenciais agentes causadores no LCCT, inclusive *Staphylococcus aureus*, retrovírus, herpesvírus, poliomavírus e vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1.[19] [20] Os estudos não encontraram uma associação consistente entre esses agentes infecciosos

e o LCCT. No entanto, há evidências que sugerem que o gene do receptor de célula T beta variável (TRBV) expandido clonalmente com mais frequência no SS é o TRBV20-1, que está associado ao reconhecimento do *S aureus*.^[13] Foi demonstrado que o *S aureus* atua como um superantígeno e estimula a proliferação de células T malignas em pacientes com MF/SS.^{[21] [22]}

Fisiopatologia

Os LCCTs apresentam uma ampla variedade de características clínicas, características histológicas e fatores genéticos.^[23]

Acredita-se que a MF/SS sejam neoplasias malignas de células T de memória. Normalmente, elas se desenvolvem a partir de células T CD41 de memória com tropismo cutâneo, embora também possam ser observados subtipos CD81, CD4- e CD8-, que dependem de células dendríticas para a sobrevivência e proliferação.^{[24] [25] [26] [27]} As células malignas apresentam um perfil de citocinas de células T auxiliares do tipo 2 (Th2), com uma maior produção de IL-4, IL-5 e IL-13.^[28]

Algumas evidências sugerem que diferentes fenótipos de superfície e perfis moleculares das células T estão presentes na MF e na SS, apoiando a teoria de que eles se originam de subconjuntos distintos de células T de memória: a célula T de memória residente na pele na MF e a célula T de memória central com tropismo cutâneo na SS.^[29] Entretanto, a análise filogenética levanta a possibilidade de que a MF possa se desenvolver sem um clone ancestral comum de células T. Um estudo detectou mutações com assinatura do marcador ultravioleta 7 no sangue de pacientes com SS, o que pode implicar um papel da exposição aos raios UV na patogênese do LCCT.^[23]

Classificação

Classificação de linfomas cutâneos (de células T e NK) da OMS-EORTC 2018^[2]

A classificação da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) para linfomas cutâneos primários baseia-se em entidades nosológicas distintas com comportamento previsível, respostas ao tratamento e prognósticos.

- Micoze fungoide (MF), subtipos e variantes
 - MF foliculotrópica
 - Reticulose pagetoide
 - Pele solta granulomatosa
- Síndrome de Sézary
- Leucemia/linfoma de células T do adulto
- Distúrbios linfoproliferativos cutâneos primários CD30+
- Linfoma de células T subcutâneo do tipo paniculite
- Linfoma de células T/Natural Killer extranodal, tipo nasal
- Infecção ativa crônica pelo vírus Epstein-Barr
- Linfoma cutâneo primário de células T periférico, subtipos raros
 - Linfoma cutâneo primário de células T gama-delta
 - Linfoma cutâneo primário agressivo de células T CD8+ epidermotrópicas (entidade provisória)

- Distúrbio linfoproliferativo cutâneo primário de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica (entidade provisória)
- Linfoma cutâneo primário acral de células T CD8+ (entidade provisória)
- Linfoma cutâneo primário de células T periférico, sem outra especificação

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 55 anos de idade apresenta uma história de 5 anos de uma erupção cutânea assintomática, de agravamento gradual, que não respondeu ao tratamento para dermatite. No exame físico, ele apresentou descamação eritematosa assimétrica, com sinais de poiquilodermia (atrofia leve, telangiectasia e pigmentação) afetando nádegas, quadris, flancos e parte superior das coxas. Não havia evidências de aumento dos linfonodos periféricos, do fígado nem do baço. O hemograma completo e a bioquímica de rotina estavam normais.

Caso clínico #2

Uma mulher de 69 anos apresenta uma história de 12 meses de rash eritematoso generalizado associado a prurido intenso que afeta o sono e a qualidade de vida. Ela relata perda de peso, fadiga e tremores. Não tem história prévia de doença cutânea. No exame físico, mais de 90% da superfície da pele apresentava espessamento difuso, revelando eritema, edema, descamação e fissuras. Há várias marcas de escoriação visíveis e queratoderma das palmas das mãos e das solas dos pés. Um aumento moderado dos linfonodos é palpável nas axilas e na virilha.

Outras apresentações

O surgimento de lesões tumorais, eritroderma, linfadenopatia e envolvimento visceral e facial ocorre nos estágios mais avançados da micose fungoide (MF), enquanto características sistêmicas (sintomas constitucionais, hepatomegalia) e eritroderma são achados iniciais comuns associados à síndrome de Sézary (SS). Também pode ocorrer na SS o envolvimento de unhas (onicodistrofia), cabelos (alopecia), face (face leonina) e olhos (ectrópio).

Quadros clínicos atípicos de MF não são incomuns. Eles incluem MF hipopigmentada, particularmente observada na pele negra, na infância e na adolescência; MF folicular, na qual o infiltrado afeta predominantemente unidades pilosebáceas causando mucinose folicular e queda de cabelos; e MF unilesional (doença de Worringer-Kollop), mais comumente nas extremidades.

Em casos raros, as apresentações da MF incluem formas clinicopatológicas bulhosas, granulomatosas, ictiosiformes e purpúreas.

Abordagem

Os linfomas cutâneos de células T (LCCT) são um grupo heterogêneo de neoplasias malignas, e a apresentação pode ser diversa. Muitas vezes é difícil estabelecer o diagnóstico correto, e isso exige a experiência encontrada em centros especializados. O diagnóstico se baseia em uma combinação de dados clínicos, histológicos, imunofenotípicos e genéticos.[5] [31] [32]

Anamnese e exame físico

Os pacientes com suspeita de LCCT primário geralmente são idosos. As taxas de incidência para micose fungoide (MF)/síndrome de Sézary (SS), as duas formas mais comuns de LCCT, alcançam o pico na faixa etária de 50 a 74 anos, com homens afetados com mais frequência que mulheres.[3][4] [30] Taxas de incidência maiores também são encontradas em afro-americanos, em comparação com outros grupos raciais.[3] As evidências sugerem que a MF é duas vezes mais comum nas populações afro-americanas, enquanto taxas mais altas de SS são observadas nos norte-americanos brancos.[7] [8] [9] [10]

O prurido é um dos sintomas mais frequentes e debilitantes do LCCT, especialmente em pacientes com SS.[2] Uma análise retrospectiva demonstrou que não apenas o prurido está presente em mais de 50% dos pacientes, mas a gravidade do prurido aumenta com a doença mais avançada.[33]

Todos os pacientes devem ser submetidos a um exame de pele completo para avaliar a porcentagem de área de superfície corporal (ASC) e tipo de lesão cutânea, palpação das regiões de linfonodos periféricos e palpação de organomegalia/massas.[31] [32]

MF e suas variantes são caracterizadas por manifestações cutâneas heterogêneas, inclusive:[5] [32] [34] [35] [36]

- Manchas ou placas polimórficas
- Tumores e eritrodermia (associados com estágio cutâneo avançado)
- MF foliculotrópica (MFF) pode apresentar-se como pápulas foliculocêntricas, nódulos ou áreas de alopecia
- Lesões hipopigmentadas
- Hipopigmentação, observada principalmente em crianças, adolescentes e pacientes com pele mais escura
- Pele solta granulomatosa (pele redundante semelhante à cútis laxa em áreas flexoras)
- Reticulose pagetoide, unilesional
- Adenopatia periférica pode ou não estar presente

Qualquer superfície do corpo pode ser afetada, incluindo as palmas das mãos e as solas dos pés, mas na maioria das apresentações iniciais da MF, as lesões são limitadas ao tórax, abdome, pelve e costas.[37] [38] O envolvimento facial é incomum nos estágios iniciais, exceto na variante foliculotrópica da micose fungoide. Pacientes com micose fungoide em estágios avançados podem ter lesões cutâneas generalizadas. Muitos pacientes terão apresentado as lesões cutâneas há várias anos e terão recebido tratamento para outros distúrbios dermatológicos, como psoríase, eczema ou uma reação alérgica.



Eritrodermia

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão



Linfoma cutâneo de células T: doença com manchas em estágio inicial

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão



Linfoma cutâneo de células T: doença extensa em placas

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão



Tumor associado à ulceração em um paciente com micose fungoide foliculotrópica

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão

A SS é um tipo leucêmico de LCCT raro (<5% dos casos), definido por:[2] [5] [32]

- Eritrodermia pruriginosa
- Linfadenopatia generalizada
- Células T neoplásicas clonalmente relacionadas com núcleos cerebriformes (células de Sézary) na pele, linfonodos e sangue periférico.

Como a apresentação clínica e histológica da SS pode ser semelhante à da MF, a demonstração do envolvimento do sangue periférico pode ser crucial para o diagnóstico de SS.[2] [5] Para um diagnóstico definitivo de SS, além de células T neoplásicas periféricas clonalmente relacionadas na pele e no sangue periférico, um dos seguintes deve estar presente:[2] [5]

- Contagem absoluta de células de Sézary >1000/microlitro
- Uma população de células T CD4+ expandida resultando em uma proporção de células CD4/CD8 ≥ 10 , CD4+/CD7- $\geq 30\%$ ou CD4+/CD26- $\geq 40\%$.

A correlação das características clínicas com os achados histopatológicos do sangue são essenciais para um diagnóstico definitivo de SS.[5] [32]

Biópsia

A biópsia de lesões suspeitas é essencial para todos os pacientes.[31] [32] Múltiplas biópsias podem ser necessárias para capturar a variabilidade patológica da doença. A análise do tumor deve ser realizada por um patologista com experiência no diagnóstico de LCCT.

Biópsias repetidas podem ser necessárias se a análise do material de consulta em conjunto com as características clínicas não for diagnóstica.[5] [32]

O painel de coloração imuno-histoquímica da biópsia de pele deve incluir:[32]

- CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30
- A análise molecular para detectar rearranjos gênicos clonais do receptor de células T (TCR) ou outra avaliação de clonalidade.

As células tumorais são geralmente CD3+, CD4+ e CD8-, embora as variantes CD8+ não sejam incomuns. Lesões de LCCT muitas vezes perdem CD7.[5] [32]

Biópsias repetidas de pele devem ser realizadas se houver suspeita de presença de transformação em grandes células (histologicamente como superior a 25% das células tumorais exibindo tamanho grande) ou foliculotropismo, mas sem confirmação patológica prévia.[32] A presença de qualquer uma dessas variantes pode ter implicações importantes para a seleção da terapia e o desfecho, e deve ser incluída nos relatórios de patologia.[32]

O painel de coloração imuno-histoquímica da biópsia de pele deve incluir:[32]

- CD25, CD56, TIA1, granzima B, TCR β , TCR δ ; CXCL13, coestimulador induzível de células T e PD-1.

Se a biópsia de pele não for diagnóstica, pode ser necessária uma biópsia de linfonodos aumentados ou locais extracutâneos suspeitos.[31] [32] A biópsia excisional ou incisional é o método preferencial de biópsia de linfonodos.[32] Uma biópsia por agulha fina sozinha não é suficiente para o diagnóstico inicial de linfoma. A biópsia da medula óssea pode ser útil em pacientes com anormalidades hematológicas inexplicáveis. Biópsias repetidas podem ser necessárias se os resultados não forem diagnósticos.[32]

A biópsia da medula óssea pode ser útil em pacientes com anormalidades hematológicas inexplicáveis.[5] [32]

Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais essenciais para todos os pacientes incluem:[5] [31] [32]

- Hemograma completo com diferencial e determinação da contagem absoluta de linfócitos
- Estudos de citometria de fluxo para avaliar e quantificar uma população expandida de células T com fenótipo aberrante: recomendado para pacientes com classificação de pele T2-4 ou qualquer doença extracutânea suspeita, incluindo adenopatia, mas opcional para pacientes com doença em estágio T1
- Rearranjo gênico clonal do TCR em linfócitos do sangue periférico, se houver suspeita de envolvimento sanguíneo
- Perfil metabólico completo
- Lactato desidrogenase (LDH)

Para pacientes com doença de pele extensa em que a biópsia de pele não é diagnóstica para doença em estágio avançado, recomenda-se a avaliação de células de Sézary no sangue periférico por citometria de fluxo e análise molecular.[32] A preparação de células de Sézary é menos útil que a citometria devido à natureza do processo, mas pode ser útil quando a citometria de fluxo não estiver disponível.[5] [31] [32]

É necessário realizar a sorologia do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)-I/2 em todos os pacientes com MF ou SS a fim de fazer a distinção entre os indivíduos com leucemia/linfoma de células T do adulto associado à infecção pelo HTLV-I e os com outras leucemias de células T, como a leucemia prolinfocítica T. Isso terá um impacto na terapia.[5] [32]

No Reino Unido, recomenda-se que, em todos os novos pacientes com linfoma, a sorologia para HIV seja verificada.[5]

A função hepática deve ser avaliada em todos os pacientes antes do tratamento.

Exames por imagem

A tomografia computadorizada (TC) com contraste do pescoço, tórax, abdome e pelve ou corpo inteiro integrado (incluindo pernas e braços) com tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou TC é recomendada para pacientes com doença T3 ou T4.[32] O exame de imagem deve ser considerado para pacientes com T2a, T2b, MF foliculotrópica, MF com transformação em grandes células, adenopatia palpável ou exames laboratoriais anormais.[32]

Pacientes com linfomas cutâneos podem apresentar doença extranodal, cuja imagem pode ser inadequadamente visualizada pela TC. A PET pode ser preferencial nessas circunstâncias.[32] No entanto, exames usando aparelhos de PET não são recomendados rotineiramente para pacientes com MF/SS no Reino Unido.[5]

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

manchas, placas ou tumores cutâneos (comuns)

- É possível ter um ou os três tipos de lesão.
- Muitos pacientes terão apresentado as lesões cutâneas há vários anos e terão recebido tratamento para outros distúrbios dermatológicos, como psoríase, eczema ou uma reação alérgica.
- As manchas são geralmente planas e podem ser escamosas. Placas são lesões mais espessas e elevadas, enquanto tumores são lesões elevadas que podem ou não apresentar ulceração.
- Qualquer superfície do corpo pode ser afetada, incluindo as palmas das mãos e as solas dos pés, mas na maioria das apresentações iniciais da micose fungoide (MF), as lesões são limitadas ao tórax, abdome, pelve e costas.[37] [38] O envolvimento do rosto é incomum nos estágios iniciais, exceto na variante foliculotrópica da MF.
- Pacientes com MF em estágios avançados podem ter lesões cutâneas generalizadas.



Linfoma cutâneo de células T: doença com manchas em estágio inicial

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão



Linfoma cutâneo de células T: doença extensa em placas

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão



*Tumor associado à ulceração em um paciente com micose fungoide foliculotrópica
Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão*

poiquiloderma (comuns)

- Descreve as características clínicas da atrofia, telangiectasia e pigmentação.

eritroderma (incomuns)

- Envolvimento da superfície da pele >90%, com alterações eritematosas difusas; observado no LCCT eritrodérmico e na síndrome de Sézary.



Eritrodermia

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão

Outros fatores diagnósticos

prurido (comuns)

- O prurido é um dos sintomas mais frequentes e debilitantes do LCCT, especialmente para pacientes com síndrome de Sézary. Uma análise retrospectiva demonstrou que não apenas o prurido está presente em mais de 50% dos pacientes, mas a gravidade do prurido aumenta com a doença mais avançada.[33]

lesões cutâneas hipopigmentadas/hiperpigmentadas (comuns)

- Apresentação atípica da micose fungoide. Particularmente observadas na infância e adolescência e na pele mais escura.

envolvimento unilesional das extremidades (comuns)

- Apresentação atípica da micose fungoide (doença de Worringer-Kollop).

linfadenopatia (incomuns)

- Pode ser evidente em pacientes que apresentam a doença em estágios avançados. Os linfonodos podem ser palpáveis onde eles drenam a pele afetada, como em axilas e regiões inguinais.

sintomas constitucionais (incomuns)

- Pacientes com a doença eritrodérmica podem apresentar mal-estar, perda de peso e calafrios.
- As manifestações agressivas de LCCT podem incluir sintomas sistêmicos de febre, sudorese noturna e perda de peso.

queratoderma palmoplantar (incomuns)

- Espessamento difuso e descamação das palmas das mãos e das solas dos pés; observado na síndrome de Sézary.

alopécia (incomuns)

- Pode ocorrer na micose fungoide folicular ou na síndrome de Sézary.

face leonina (incomuns)

- Pode ser observada na síndrome de Sézary.

onicodistrofia (incomuns)

- Malformações nas unhas; podem ser observadas na síndrome de Sézary.

hepatomegalia (incomuns)

- Pode estar evidente no momento da apresentação inicial na síndrome de Sézary.

ectrópio (incomuns)

- Eversão das pálpebras inferiores em virtude de eritrodermia e edema; observado na síndrome de Sézary.

lesões bulhosas, granulomatosas, ictiosiformes e purpúreas (incomuns)

- Achados raros associados à micose fungoide.

Fatores de risco

Fortes**idade >50 anos**

- Os picos de incidência de micose fungoide/síndrome de Sézary foram relatados na faixa etária de 50 a 74 anos.[4] [30] Evidências sugerem que os estágios iniciais geralmente surgem entre os 50 e 60 anos, e os estágios avançados entre os 60 e 70 anos.[3]

sexo masculino

- Os homens têm uma taxa de incidência maior de linfomas cutâneos de células T que as mulheres. Foi relatada uma razão homens/mulheres de 1.7:1.[3]

etnia negra (MF); etnia branca (SS)

- De maneira geral, a incidência de linfoma cutâneo de células T mostrou ser maior entre indivíduos afro-americanos, em comparação com norte-americanos brancos e outros grupos raciais.[7] [8] A micose fungoide é duas vezes mais comum em afro-americanos que em norte-americanos brancos.[9] No entanto, a síndrome de Sézary parece ter uma incidência mais elevada entre norte-americanos brancos.[10]

Fracos

exposição a agentes infecciosos

- Os agentes infecciosos investigados como potenciais agentes causadores no linfoma cutâneo de células T (LCCT) incluem *Staphylococcus aureus*, retrovírus, herpesvírus, poliomavírus e vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1.[19] [20] Os estudos não encontraram uma associação consistente entre esses agentes infecciosos e o LCCT. No entanto, há evidências que sugerem que o gene do receptor de célula T beta variável (TRBV) expandido clonalmente com mais frequência no SS é o TRBV20-1, que está associado ao reconhecimento do *S aureus*. [13] Demonstrou-se que o *S aureus* atua como um superantígeno e estimula a proliferação de células T malignas em pacientes com micose fungoide/síndrome de Sézary.[21] [22]

exposição à luz ultravioleta

- Um estudo detectou mutações com assinatura do marcador ultravioleta 7 no sangue de pacientes com síndrome de Sézary, o que pode implicar um papel da exposição aos raios UV na patogênese dos linfomas cutâneos de células T.[23]

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

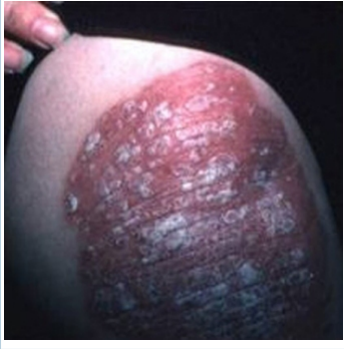
Exame	Resultado
<p>Hemograma completo</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo com diferencial e determinação da contagem absoluta de linfócitos.[5] [31] [32] Geralmente normal na doença em estágio inicial. A linfocitose pode estar presente na síndrome de Sézary. 	<p>normal ou linfocitose</p>
<p>biópsia de pele</p> <ul style="list-style-type: none"> A biópsia de lesões suspeitas é essencial para todos os pacientes.[31] [32] Múltiplas biópsias podem ser necessárias para capturar a variabilidade patológica da doença. A análise do tumor deve ser realizada por um patologista com experiência no diagnóstico de LCCT. Biópsias repetidas podem ser necessárias se a análise do material de consulta em conjunto com as características clínicas não for diagnóstica.[5] [32] O painel de coloração imuno-histoquímica da biópsia de pele deve incluir CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30; análise molecular para detectar rearranjos gênicos clonais de receptores de células T (TCR) ou outra avaliação de clonalidade. As células tumorais são geralmente CD3+, CD4+ e CD8-, embora as variantes CD8+ não sejam incomuns. Lesões de LCCT muitas vezes perdem CD7.[5] [32] Biópsias repetidas de pele devem ser realizadas se houver suspeita de presença de transformação em grandes células (histologicamente como superior a 25% das células tumorais exibindo tamanho grande) ou foliculotropismo, mas sem confirmação patológica prévia.[32] A presença de qualquer uma dessas variantes pode ter implicações importantes para a seleção da terapia e o desfecho, e deve ser incluída nos relatórios de patologia.[32] O painel de coloração imuno-histoquímica da biópsia de pele deve incluir CD25, CD56, TIA1, granzima B, TCRβ, TCRδ; CXCL13, coestimulador induzível de células T e PD-1. 	<p>infiltração de linfócitos atípicos na epiderme e alinhamento na junção dermoepidérmica</p>
<p>rearranjo clonal do receptor de células T</p> <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a identificar os pacientes com clones de células T no sangue periférico, como um marcador de carga tumoral e prognóstico. Foram relatados falso-negativos (taxas de até 20%), que podem ter sido causados por aspectos técnicos da reação em cadeia da polimerase e/ou da escassez de infiltrado linfocítico na biópsia em lesões em estágios iniciais. Os resultados positivos não equivalem necessariamente à neoplasia, pois determinadas dermatoses benignas podem ser clonais no teste de reação em cadeia da polimerase. 	<p>detecção de clone de célula T</p>
<p>citometria de fluxo</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudos de citometria de fluxo para avaliar e quantificar uma população expandida de células T com fenótipo aberrante são recomendados para pacientes com classificação de pele T2-4 ou qualquer doença extracutânea suspeita, incluindo adenopatia, mas são opcionais para pacientes com doença em estágio T1.[5] [31] [32] 	<p>subgrupos de linfócitos: população expandida de células T CD4+ no sangue periférico; proporção de CD4/CD8 ≥10</p>

Exame	Resultado
perfil metabólico completo <ul style="list-style-type: none">Realizado para avaliar a função renal inicial antes do tratamento.	podem estar normais ou alterados
TFHs <ul style="list-style-type: none">Realizados para avaliar a função hepática inicial antes do tratamento.	geralmente normais
concentração sérica de lactato desidrogenase <ul style="list-style-type: none">Pode estar elevada na doença sistêmica e é um forte preditor de prognóstico desfavorável no linfoma cutâneo de células T (LCCT) eritrodérmico.	geralmente normais

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p>exame para células de Sézary no esfregaço</p> <ul style="list-style-type: none"> A preparação de células de Sézary é menos útil que a citometria devido à natureza do processo, mas pode ser útil quando a citometria de fluxo não estiver disponível.[5] [31] [32] Pode ser realizada em filmes espessos ou delgados. O resultado está sujeito à variabilidade entre os observadores. Uma contagem quantitativa é mais informativa. 	>5% dos linfócitos circulantes são células cerebriformes atípicas
<p>sorologia para o vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV)-I/2</p> <ul style="list-style-type: none"> A sorologia para HTLV-I/2 deve ser realizada em todos os pacientes com micose fungoide ou síndrome de Sézary para realizar a distinção entre aqueles com leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-I e aqueles com outras leucemias de células T, como leucemia prolinfocítica T. Isso terá um impacto na terapia.[5] [32] 	positivos ou negativos
<p>biópsia da medula óssea</p> <ul style="list-style-type: none"> A biópsia da medula óssea pode ser útil em pacientes com anormalidades hematológicas inexplicáveis.[5] [32] 	infiltração de medula óssea por linfócitos T atípicos
<p>biópsia de linfonodos</p> <ul style="list-style-type: none"> Se a biópsia de pele não for diagnóstica, pode ser necessária uma biópsia de linfonodos aumentados ou locais extracutâneos suspeitos.[31] [32] A biópsia excisional ou incisional é o método preferencial de biópsia de linfonodos.[32] Uma biópsia por agulha fina sozinha não é suficiente para o diagnóstico inicial de linfoma.[32] Biópsias repetidas podem ser necessárias se os resultados não forem diagnósticos.[32] 	ferramenta de estadiamento
<p>TC ou PET</p> <ul style="list-style-type: none"> A TC com contraste do pescoço, tórax, abdome e pelve ou corpo inteiro integrado (incluindo pernas e braços) com PET ou TC é recomendada para pacientes com doença T3 ou T4; e deve ser considerada para pacientes com T2a, T2b, doença com transformação em grandes células, MF foliculotrópica, adenopatia palpável ou exames laboratoriais anormais. Pacientes com linfomas cutâneos podem apresentar doença extranodal, cuja imagem pode ser inadequadamente visualizada pela TC. A PET pode ser preferencial nessas circunstâncias. No entanto, exames usando aparelhos de PET não são recomendados rotineiramente para pacientes com MF/SS no Reino Unido.[5] 	ferramenta de estadiamento
<p>teste de HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> No Reino Unido, todos os pacientes com suspeita de linfoma devem ser submetidos a um teste de HIV para fazer a distinção entre os indivíduos com neoplasia maligna associada ao HIV.[5] 	positivos ou negativos

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<p>Psoríase</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uma dermatose inflamatória comum. Normalmente, manifesta-se com placas eritematosas bem definidas com escamas prateadas simetricamente distribuídas e privilegiam as superfícies extensoras de cotovelos, joelhos, coluna lombar e couro cabeludo. Também pode estar presente com lesões gutata, pustulares e eritodérmicas. Unhas e articulações podem estar envolvidas. • Tipicamente diagnosticada por características clínicas isoladas. Uma história familiar de psoríase é comum.  <p><i>Psoríase em placas no joelho Do acervo do Dr. Tsu-Yi Chuang</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • A histologia nas amostras da biópsia de pele mostra acantose epidérmica, paraceratose, ausência de camada granular e microabscessos de neutrófilos com dilatação vascular dérmica.
<p>Eczema</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo heterogêneo de dermatoses inflamatórias caracterizadas por papulovesículas eritematosas intensamente pruriginosas, manchas e placas liquenificadas espessadas. Na variante mais comum, o eczema atópico, elas são simetricamente distribuídas e privilegiam as superfícies flexoras de cotovelos, joelhos, mãos e face. Exsudação, crostas, escoriação e sinais de 	<ul style="list-style-type: none"> • A histologia depende do subtipo do eczema, mas normalmente revela espongiose da epiderme com um infiltrado de células inflamatórias mistas e alterações epidérmicas secundárias decorrentes da coceira.

Diagnóstico

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	<p>infecção secundária são frequentes. Pode manifestar-se com eczema eritrodérmico. Outras variantes clínicas incluem eczema de contato irritante e alérgico, eczema discoide (numular), ponfolix e eczema fotossensível.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipicamente diagnosticada por características clínicas isoladas. Geralmente, há história familiar positiva no eczema atópico e está associado a outras manifestações atópicas, como asma e febre do feno. Em geral, o prurido é um sintoma predominante. 	
Infecção dermatofítica	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatose infecciosa comum da pele, do couro cabeludo e das unhas. Normalmente, afeta os espaços entre os pododáctilos (pé de atleta) e virilhas (tinha da virilha). Quando afeta outros locais do corpo, normalmente manifesta-se com lesões anulares e eritematosas assimétricas, com descamação nas bordas das lesões. Corticosteroides tópicos podem induzir alterações pustulares e causar deterioração. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é confirmado por microscopia (solução de hidróxido de potássio) e cultura de raspagens de pele. Se for realizada biópsia de pele, ausência de evidências de linfócitos atípicos na epiderme. Coloração de ácido periódico de Schiff positiva.
Parapsoríase	<ul style="list-style-type: none"> • Um grupo de condições dermatológicas inflamatórias caracterizadas por descamação ou pápulas e/ou placas levemente elevadas, que se assemelham às lesões da psoríase. Não há uma definição uniformemente aceita, mas o grupo geralmente inclui parapsoríase de pequenas placas (dermatoses digitate, dermatoses superficiais crônicas), uma condição benigna, e parapsoríase de grandes placas, que pode ser precursora de linfoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de achado diagnóstico específico na histologia para definir parapsoríase, que é uma correlação clinicopatológica.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	<p>cutâneo de células T (LCCT) em uma parte dos casos.</p> <ul style="list-style-type: none"> A pitiríase liquenoide (aguda e crônica), que é um distúrbio linfoproliferativo benigno de causa desconhecida, é, às vezes, incluída nessa categoria. 	

Critérios

Sistema de estadiamento clínico original para linfoma cutâneo de células T (LCCT)[39]

Estádio IA: manchas e/ou placas; <10% de envolvimento da área de superfície corporal

Estádio IB: manchas e/ou placas; 10% ou mais de envolvimento da área de superfície corporal

Estádio IIA: aumento do tamanho dos linfonodos, ausência de envolvimento histológico

Estádio IIB: presença de tumores cutâneos, ausência de envolvimento histológico ou eritroderma

Estádio III: presença de eritroderma, ausência de envolvimento histológico

Estádio IVA: envolvimento de linfonodos e histológico

Estádio IVB: envolvimento visceral e histológico

A International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)/European Organisation of Research and Treatment of Cancer revisou o estadiamento clínico e a classificação da micose fungoide e da síndrome de Sézary[39]

Estádio tumoral (pele)

- T1: manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele
 - T1a: somente manchas
 - T1b: placas com ou sem manchas
- T2: manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele
 - T2a: somente manchas
 - T2b: placas com ou sem manchas
- T3: um ou mais tumores com 1 cm de diâmetro ou mais
- T4: confluência de eritema, cobrindo 80% ou mais da área de superfície corporal.

Estádio nodal

- N0: ausência de linfonodos periféricos clinicamente anormais; a biópsia não é necessária
- N1: linfonodos periféricos clinicamente anormais; envolvimento histopatológico; ausência de linfócitos atípicos
 - N1a: clone negativo
 - N1b: clone positivo
- N2: linfonodos periféricos clinicamente anormais; envolvimento histopatológico, agregados de linfócitos atípicos
 - N2a: clone negativo
 - N2b: clone positivo
- N3: linfonodos periféricos clinicamente anormais; envolvimento histopatológico, obliteração parcial ou completa da arquitetura nodal por linfócitos atípicos ou células neoplásicas; clone positivo ou negativo
- Nx: linfonodos periféricos clinicamente anormais; envolvimento histopatológico não confirmado.

Estádio metastático (visceral)

- M0: ausência de doença visceral
- M1: doença visceral.

Estágio sanguíneo

- B0: ausência de envolvimento hematológico; <5% de células atípicas ou de Sézary no sangue periférico
 - B0a: clone negativo
 - B0b: clone positivo
- B1: contagem de células de Sézary de 5% ou mais de linfócitos de sangue periférico, mas não atende aos critérios de B2
 - B1a: clone negativo
 - B1b: clone positivo
- B2: 1000/microlitro ou mais células de Sézary; clone positivo.

Critérios diagnósticos da International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) para a micose fungoide em estágio inicial[39]

A ISCL recomenda que os pacientes com manchas ou placas suspeitas, ou com doença em estágio tumoral que não atendem aos critérios aqui definidos, não sejam inseridos nos bancos de dados de micose fungoide (MF) ou síndrome de Sézary (SS) nem em ensaios terapêuticos para essas doenças.

Critérios	Primários	Secundários
Clínicos <ul style="list-style-type: none"> Manchas e placas persistentes e/ou progressivas associadas a <ul style="list-style-type: none"> Local não exposto ao sol Variação de tamanho/formato Poiquiloderma 	Quaisquer 2 pontos	Qualquer 1 ponto
Histopatológicos <ul style="list-style-type: none"> Infiltrado linfoide superficial associado a <ul style="list-style-type: none"> Epidermotropismo sem espongiose Atipia linfoide Moleculares/biológicos: rearranjo gênico TCR clonal 	Ambos N/A	Qualquer um Presentes
Imunopatológicos <ul style="list-style-type: none"> CD2,3,5 abaixo de 50% das células T CD7 abaixo de 10% das células T Discordância epidérmica da expressão de CD2,3,5 ou CD7 em células T dérmicas 	N/A	Qualquer 1 ponto

*Critérios para o diagnóstico da micose fungoide em estágio inicial
Adaptados do algoritmo da International Society for Cutaneous Lymphomas
(ISCL) para o diagnóstico da micose fungoide em estágio inicial*

Quadro de Lund e Browder[40]

A extensão da doença e a resposta terapêutica podem ser determinadas pela avaliação da porcentagem de envolvimento da pele inicialmente criada por Lund e Browder.

Abordagem

O objetivo do tratamento é melhorar os sintomas e a aparência estética, bem como reduzir a incidência de recorrência. A cura completa é raramente, ou nunca, obtida.[1] [32] As estratégias de tratamento incluem terapia direcionada à pele (a base da terapia para a doença em estágio inicial IA, IB a IIA; algumas opções podem ser usadas na doença avançada) e tratamento sistêmico (reservado geralmente para a doença mais extensa em estágio >IIB ou refratária).[32]

O tratamento é individualizado com base nos sintomas da doença, via de administração, toxicidades e objetivos gerais da terapia.[5] [31] [32]

Terapias direcionadas à pele e esquemas sistêmicos que apresentam taxas mais baixas de toxicidade cumulativa, menos imunossupressão e/ou maior eficácia que podem ser toleradas por períodos mais longos são recomendados para linhas de tratamento iniciais. Os pacientes que alcançam um benefício clínico e/ou aqueles com doença que responde ao tratamento devem ser considerados para manutenção ou redução gradual dos esquemas para otimizar a resposta usando tratamentos com menos risco de efeitos adversos e toxicidade cumulativa.[32]

Poderão ser considerados ensaios clínicos tanto na doença em estágio inicial quanto em estágio avançado se o paciente for um candidato adequado.[31] [32]

Estádio IA (envolvimento limitado da pele isolado a <10% da área de superfície corporal)

A terapia direcionada à pele isolada ou em combinação com outras terapias direcionadas à pele costuma ser suficiente para tratar a doença em estágio IA.[5] [31] [32] Em pacientes com evidência histológica de micose fungoide foliculotrópica (MFF), a doença de pele pode apresentar menos resposta clínica a terapias tópicas.

As terapias sistêmicas (tratamentos com agente único ou combinados) devem ser reservadas para pacientes com envolvimento sanguíneo, ou quando as terapias direcionadas à pele não fornecem controle suficiente da doença, ou para os que têm doenças que não estão localizadas em regiões do corpo onde as terapias direcionadas à pele podem ser aplicadas.[32]

Terapia direcionada à pele, estágio IA (envolvimento limitado da pele isolado a <10% da área de superfície corporal)

Corticosteroides tópicos

Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.[41] Corticosteroides tópicos de alta potência podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.[32]

Imiquimode de uso tópico

O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de MF em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]

Clormetina tópica

A clormetina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clormetina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]

Retinoides tópicos

Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5][49] O bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento de MF ou síndrome de Sézary (SS).

Em um ensaio, o gel de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento lesão-dirigido no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de resposta completa clínica de 21%, com duração de resposta mediana de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão, descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]

Carmustina tópica

A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clormetina.[51] [52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]

Radioterapia

LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30 Gy) é recomendada como monoterapia para lesões unilesionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

Fototerapia com ultravioleta B (UVB) ou UVB de banda estreita (NB-UVB)

A fototerapia com UVB pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] O uso de fototerapia deve ser ponderado em relação aos riscos em pacientes com histórico de neoplasias cutâneas escamoproliferativas extensas ou carcinomas basocelulares ou que tiveram melanoma, pois uma dose cumulativa de UV está associada a um risco aumentado de neoplasias cutâneas associadas a UV.[32]

Terapia combinada

A fim de melhorar as taxas de resposta e minimizar a exposição ultravioleta, a fototerapia pode ser combinada com tratamentos sistêmicos para os estádios IA, IB a IIA e IIIB.[31] [32] [55]

Terapia sistêmica, estágio IA (envolvimento limitado da pele isolado a <10% da área de superfície corporal)

A terapia sistêmica para doença em estágio inicial pode ser considerada para pacientes que apresentam recidiva da doença ou que são refratários à terapia direcionada à pele. Os tratamentos podem incluir:[5] [31] [32]

- Retinoides
 - O bexaroteno, um retinoide oral, está bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para doença persistente ou refratária precoce e avançada.[56] [57] O bexaroteno age ligando-se seletivamente ao receptor de retinoide x (RXR) que faz parte da família de receptores nucleares. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis, e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e tiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno. Retinoides alternativos (por exemplo, acitretina, isotretinoína) podem ser considerados no lugar do bexaroteno.[32]
- Interferona
 - É um tratamento bem estabelecido para LCCT em vários estádios (geralmente, além da doença com placas limitadas). Pode ser considerada para uso antes e depois de outras terapias sistêmicas ou em combinação com estas. Há relatos de boas taxas de resposta, com algumas remissões com duração de >2 anos.[58] [59] Vários estudos que investigam a utilidade da combinação de alfainterferona com outras terapias, como a fotoférese extracorpórea (FEC), a pentostatina e a fludarabina, falharam em demonstrar melhoras significativas nas taxas de resposta.[60] [61]
 - A alfainterferona 2a e 2b e a alfapeginterferona 2b foram descontinuadas nos EUA. O alfapeginterferona 2a pode ser substituída por outras preparações de interferona.
- Metotrexato
 - Um estudo comprovou a eficácia do metotrexato oral de baixa dose como um agente único, com uma taxa de resposta de 76% e uma taxa de sobrevida de 5 anos de 71%.[62] Geralmente é bem tolerada.

Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária

A doença em estágio IA persistente ou recidivada deve ser tratada novamente com as terapias iniciais. Os pacientes que apresentam progressão além do estágio IA com a terapia inicial devem ser tratados de acordo com o estágio da progressão.[32]

Os pacientes refratários a várias terapias preferenciais anteriores para a doença em estágio IA devem ser tratados como pacientes com doença em estágio IB a IIA, ou podem ser considerados para radioterapia ou um ensaio clínico (consulte a seção para estágio IB a IIA).[5] [32]

Estádio IB a IIA (doença de pele apenas com $\geq 10\%$ da área de superfície corporal)

O tratamento inicial do estágio IB a IIA é feito apenas com terapias direcionadas à pele ou em combinação com outras terapias direcionadas à pele.[5] [31] [32]

Para pacientes com doença limitada com manchas ou placas, a monoterapia com terapia direcionada à pele pode ser considerada.[32]

Terapias sistêmicas, de agentes únicos ou terapias combinadas devem ser consideradas para pacientes com envolvimento extenso da pele, maior carga de doença cutânea, doença predominantemente em placa, envolvimento sanguíneo e/ou resposta inadequada à terapia direcionada à pele.[32]

Terapia direcionada à pele, estágio IB a IIA (doença de pele apenas com $\geq 10\%$ da área de superfície corporal)

Para pacientes com uma baixa carga da doença, predominantemente com manchas, o tratamento inicial deve ser realizado com os mesmos tratamentos direcionados à pele que os pacientes com doença em estágio 1A (consulte a seção sobre terapia direcionada à pele para o estágio IA).[5] [31] [32]

Para os pacientes com maior carga de doença, com doença predominantemente em placas, a terapia direcionada à pele pode incluir (ver estágio IA para UVB ou NB-UVB, corticosteroides tópicos, mecloretamina tópica):[32]

PUVA ou UVA1

A puvaterapia (que consiste em metoxisaleno [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral, ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com a doença com placas e ainda é uma das terapias mais eficazes para pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevivência global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários associados a uma dose total cumulativa elevada de UVA.

Irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT de 12-36 Gy)

A TSEBT é recomendada nos pacientes com maior uma carga de doença de pele com envolvimento difuso de placas.[32]

Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém é obtida uma boa palição.[66]

A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32] Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase, como vorinostate ou romidepsina, ou mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostate ou romidepsina.[32] [67]

Terapia sistêmica, estágio IB a IIA (doença de pele apenas com $\geq 10\%$ da área de superfície corporal)

Além daqueles recomendados para o estágio IA, os esquemas de terapia sistêmica preferenciais para estágio IB a IIA incluem:[5] [32]

brentuximabe vedotina

O brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E (MMAE) seja direcionado para células cancerosas CD30+, está aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Ensaios clínicos de fase 2 demonstraram que o brentuximabe vedotina é altamente ativo no LCCT de CD30+.[68] [69] A taxa de resposta global é de 54% na MF, independentemente do status de CD30. Exacerbações podem ser observadas na MF no início da terapia, e o tempo mediano até a resposta na MF é de aproximadamente 12 semanas, com remissões duráveis observadas em alguns pacientes e uma duração mediana de resposta de aproximadamente 32 semanas. Os efeitos adversos comuns incluem neuropatia, fadiga e erupção cutânea por medicamentos.[69] Um ensaio clínico de fase 3 incluiu pacientes adultos previamente tratados com MF ou linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula com CD30+. Tal ensaio revelou uma melhora significativa na resposta global objetiva com duração de pelo menos 4 meses com brentuximabe vedotina (56%) em comparação à escolha do médico de metotrexato ou bexaroteno (13%).[70]

Mogamulizumab

O mogamulizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga a um receptor de quimiocina CC tipo 4 (CCR4) encontrado em algumas células cancerosas, é aprovado pela FDA para o tratamento de adultos com MF ou SS recidivante ou refratária após, pelo menos, uma terapia sistêmica anterior. Um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de fase 3 demonstrou que o mogamulizumabe melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com o vorinostate, para pacientes com MF ou SS recidivada ou refratária.[71] Os efeitos adversos graves incluíram pirexia, celulite, embolia pulmonar e sepse. Evidências de um estudo de caso de dois pacientes com SS refratária que foram tratados com quatro e cinco terapias sistêmicas anteriores, respectivamente, relataram que o mogamulizumabe combinado com TSEBT alcançou uma resposta completa global em ambos os pacientes em 9 semanas para o primeiro paciente e 4 semanas para o segundo paciente, e foi bem tolerado.[67]

Inibidores da histona desacetilase (HDAC)

Os inibidores de HDAC (por exemplo, vorinostate, romidepsina) funcionam induzindo acetilação de histonas e acetilação de proteínas, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.[72] [73] Ambos são aprovados pela FDA para o tratamento de MF e SS. Vários estudos clínicos de fase 2 demonstraram melhora das lesões cutâneas e outros sintomas (por exemplo, prurido) com o vorinostate.[74] [75]

Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária

Os pacientes com doença predominantemente em placas e baixa carga da doença devem ser tratados novamente com as opções de tratamento iniciais, ou tratados como pacientes com alta carga de doença da pele.[32] Aqueles que apresentam recidiva e apresentam progressão de IB para IIA devem ser tratados conforme o estágio da doença recidivante.[32]

Os pacientes com doença predominantemente em placas que apresentam resposta inadequada ao tratamento inicial ou que apresentam doença de pele T1-T2 persistente devem ser tratados novamente com as opções do tratamento inicial. Aqueles que apresentam progressão da doença >1B a IIA devem ser tratados de acordo com o estágio clínico ou a progressão.[32]

Pacientes refratários a múltiplas terapias anteriores devem considerar TSEBT (se não administrada anteriormente), um ensaio clínico ou ser tratados como pacientes com lesões generalizadas em estágio IIB (consulte a seção sobre doença tumoral generalizada em estágio IIB).[32]

Estádio IIB (doença em estágio tumoral sem eritrodermia)

Os tratamentos de primeira linha para pacientes com doença tumoral em estágio IIB incluem radioterapia local, terapia direcionada à pele, TSEBT ou terapia sistêmica ou combinações desses tratamentos, dependendo se o paciente tem doença tumoral limitada ou generalizada.[5] [31] [32]

Doença tumoral limitada

A radioterapia ou outra terapia direcionada à pele isolada ou em combinação são os tratamentos iniciais preferenciais para pacientes com doença tumoral limitada ao estágio IIB (consulte as seções sobre terapias direcionadas à pele em estágio IA e IB a IIA).[5] [32] Para os pacientes que não respondem à terapia inicial, a terapia sistêmica com ou sem radioterapia deve ser considerada.[32]

As opções de terapia sistêmica preferenciais incluem (consulte as seções sobre estágio IA e estágio IB a IIA para obter mais informações sobre esses tratamentos):[5] [32]

- Bexaroteno
- brentuximabe vedotina
- Alfainterferona
- Metotrexato
- Mogamulizumab
- Romidepsina

Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária

Pacientes que apresentarem lesões tumorais limitadas IA a IIA persistentes devem passar por outra rodada de tratamento com opções iniciais.[32] Pacientes com recidiva ou progressão da doença em estágio >IIB devem ser tratados de acordo com o estágio clínico.[32]

Pacientes refratários a múltiplas terapias devem ser tratados como pacientes com doença tumoral generalizada IIB (ver abaixo).[32]

Doença tumoral generalizada

As opções de tratamento para pacientes com doença tumoral generalizada em estágio IIB incluem TSEBT ou terapia sistêmica com terapia direcionada à pele, ou terapia combinada (ver opções para terapia direcionada à pele nos estádios IB a IIA).[5] [32]

Os esquemas preferenciais para terapia sistêmica incluem (consulte as seções sobre estágio IA e estágio IB a IIA para obter mais informações sobre esses tratamentos):[\[5\]](#) [\[32\]](#)

- Bexaroteno
- brentuximabe vedotina
- Alfainterferona
- Metotrexato
- Mogamulizumab
- Romidepsina

Os esquemas preferenciais para terapia sistêmica para doença tumoral generalizada em estágio IIB também podem incluir:[\[5\]](#) [\[31\]](#) [\[32\]](#)

Doxorrubicina lipossomal

Evidências de dois estudos prospectivos abertos de fase 2 sugerem que a monoterapia com doxorrubicina lipossomal melhorou as taxas de resposta global, o tempo médio até a progressão e a duração mediana da resposta em pacientes com LCCT avançado (LCCT em estágio II a IV [incluindo SS e LCCT transformado] ou MF em estágio IIB a IVB, respectivamente) refratários a, pelo menos, duas linhas de tratamento anteriores.[\[76\]](#) [\[77\]](#)

Pralatrexate

O pralatrexato, um inibidor da diidrofolato redutase, demonstrou eficácia em pacientes com MF ou SS recidivados ou refratários.[\[78\]](#) [\[79\]](#) [\[80\]](#) Evidências sugerem que o pralatrexate isolado ou em combinação com bexaroteno em baixa dose é bem tolerado e melhora a resposta mediana, a duração mediana do tratamento e a sobrevida livre de progressão mediana nos pacientes com MF recidivada, refratária ou com transformação de grandes células.[\[78\]](#) [\[79\]](#) [\[80\]](#)

Gencitabina

A gencitabina, um antimetabólito da pirimidina, demonstrou boas taxas de resposta e é bem tolerada em pacientes com linfoma cutâneo de células T pré-tratado.[\[81\]](#) [\[82\]](#) [\[83\]](#)

Terapia combinada

Os tratamentos combinados preferenciais para a doença em estágio IIB incluem fototerapia com alfainterferona ou um retinoide, ou um retinoide com alfainterferona.[\[31\]](#) [\[32\]](#)

Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária

Os pacientes que apresentam T1 a T3 persistentes com lesões tumorais generalizadas devem ser tratados novamente com as opções de tratamento inicial para a doença tumoral generalizada em estágio IIB.[\[32\]](#) Pacientes com recidiva ou progressão da doença em estágio >IIB devem ser tratados de acordo com o estágio clínico.[\[32\]](#)

Pacientes refratários a múltiplas terapias devem ser considerados para um ensaio clínico, transplante de células hematopoiéticas (HCT) alogênico ou terapia sistêmica sugerida para doença recidivada ou refratária, que inclui:[\[5\]](#) [\[32\]](#)

- Alentuzumabe

- O alentuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD52, demonstrou resultados encorajadores em pacientes com doença em estágio avançado. Um estudo demonstrou uma taxa de resposta global de 55% em pacientes com MF avançada (32% obtiveram resposta completa e 23% resposta parcial).[84] Evidências subsequentes demonstram que alentuzumabe em baixa dose tem uma alta taxa de resposta para pacientes com SS (com base na redução na contagem de células de Sézary) com um bom perfil de toxicidade e pode induzir remissão em longo prazo para SS, mas não para pacientes com MF ou pacientes com transformação para grandes células.[85] [86]
- Clorambucila
 - Clorambucila, um agente alquilante, demonstrou ser um tratamento seguro e eficaz para pacientes com LCCT em combinação com fluocortolona em um estudo piloto não controlado.[87]
- Ciclofosfamida
 - É recomendada como potencial terapia sistêmica de agente único para pacientes em estágio >IIB que são refratários a múltiplas terapias.[32]
- Etoposídeo
 - O etoposídeo, um inibidor da topoisomerase, que inibe a síntese de DNA formando um complexo topoisomerase II e DNA, demonstrou ser eficaz para pacientes com MF e pacientes selecionados com MF progressiva sem resposta clínica a outros tratamentos.[88]
- Pembrolizumabe
 - Em um estudo de braço único, multicêntrico e de fase 2, o pembrolizumabe, um inibidor de PD1, demonstrou atividade antitumoral significativa com resposta durável e perfil de segurança favorável em pacientes com MF/SS avançada sem resposta clínica a uma média de 4 tratamentos anteriores.[89] O tratamento com pembrolizumabe foi associado ao agravamento transitório da eritrodermia e do prurido em pacientes com SS.
- Pentostatina
 - Análogos da purina intravenosa, como pentostatina, cladribina e fludarabina, também se mostraram eficazes.[90] [91] [92] Os efeitos adversos comuns incluem imunossupressão significativa.
- Bortezomibe
 - Um inibidor do proteassoma. Um estudo demonstrou uma taxa de resposta de 67% entre 15 pacientes, sendo que 10 deles tinham LCCT.[93] Ele pode ser considerado para pacientes com SS ou MF com doença recidivada ou refratária.[32]
- HCT alogênico
 - Demonstrou eficácia no tratamento de pacientes com MF e SS em estágio avançado que receberam várias terapias anteriores em vários pequenos estudos prospectivos.[94] [95] [96] [97] O HCT alogênico está associado a melhores desfechos em pacientes com doença que respondem ao tratamento primário antes do transplante.[32]

Como alternativa, os pacientes refratários a múltiplas terapias também podem considerar os esquemas sugeridos para MF com transformação em grandes células (TGC) (consulte a seção sobre TGC para obter mais opções).[32]

Estádio III (doença eritrodérmica)

As opções iniciais de tratamento para a doença em estágio III incluem terapia sistêmica com terapia direcionada à pele (consulte as seções sobre estágio IA ou estágio IB a IIA para obter detalhes sobre terapia direcionada à pele).[5] [31] [32] A fototerapia e a TSEBT podem estar associadas ao aumento da toxicidade em pacientes com eritrodermia e pode ser necessário considerar a modificação da dose/esquema.

A antibioticoterapia sistêmica deve ser considerada para pacientes com doença eritrodérmica, pois eles apresentam um aumento do risco de infecção secundária por patógenos cutâneos.[32]

As opções sistêmicas preferenciais incluem (consulte as seções sobre estágio IA e estágio IB a IIA para obter mais informações sobre esses tratamentos):[5] [32]

- Bexaroteno
- brentuximabe vedotina
- Alfainterferona
- Metotrexato
- Mogamulizumab
- Romidepsina

A fotoférese extracorpórea (FEC), uma forma sistêmica de PUVA, é recomendada como uma opção para pacientes com doença em estágio III. A FEC pode ser mais apropriada em pacientes com algum envolvimento sanguíneo.[5] [32] A FEC é um tratamento eficaz que tem sido usada para tratar o LCCT por mais de 30 anos, é bem tolerada com baixo perfil de efeitos adversos e toxicidade.[98] [99] [100] [101]

Foram identificadas várias características em pacientes com LCCT que sugerem uma elevada probabilidade de resposta à FEC. Elas incluem as seguintes:[102]

- Curta duração da doença, preferencialmente <2 anos
- Ausência de linfadenopatia bulhosa ou comprometimento importante de órgãos internos
- Leucocitose/leucemia inferior a 20,000/microlitro
- Presença de um número distinto de células de Sézary (10% a 20% de células mononucleares)
- Atividade normal ou quase normal das células Natural Killer
- Números quase normais de linfócitos T citotóxicos, nos quais as células T CD8+ supressoras devem estar acima de 15%
- Ausência de quimioterapia intensiva prévia
- A doença em estágio de placas não deve cobrir mais que 10% a 15% da área de superfície da pele.

Terapia combinada

Foram propostas terapias combinadas em virtude da ausência de resposta à FEC em um número significativo de pacientes com doença avançada, bem como em pacientes com a SS refratária.[103] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111]

A terapia de combinação recomendada para a doença em estágio III pode incluir:[5] [32]

- FEC + alfainterferona ou um retinoide
- FEC + alfainterferona + um retinoide
- Fototerapia + alfainterferona ou um retinoide

- Fototerapia + FEC
- Um retinoide + alfainterferona

Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária

Pacientes com recidiva ou com doença persistente em estágio III devem ser tratados novamente com os tratamentos iniciais. Para aqueles que apresentam progressão da doença em estágio >III devem ser tratados de acordo com o estágio da doença recidivada.[32]

Os pacientes com resposta inadequada a múltiplas terapias anteriores devem ser considerados para um ensaio clínico, HCT alogênico ou terapia sistêmica para a doença recidivada ou refratária, ou os esquemas sugeridos para MF com TGC (consulte "Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária" na seção sobre doença tumoral generalizada em estágio IIB ou opção de tratamento na TGC em estágio IV).[32]

Doença em estágio IV

A doença em estágio IV deve ser tratada com combinações de terapia sistêmica associada à terapia direcionada à pele.[5] [32] As opções de tratamento recomendadas dependem de se o paciente foi diagnosticado com SS, não-SS ou doença visceral. Para pacientes com SS, as opções de tratamento podem diferir para pacientes com carga de doença baixa em oposição a alta (consulte as seções sobre estágio IA ou estágio IB a IIA para obter detalhes sobre a terapia direcionada à pele).[32]

SS em estágio IVA1 (T1-4, N0-2, M0, B2) ou IVA2 (T1-4, N3, M0, B0, B1 ou B2)

Carga de doença baixa a intermediária (por exemplo, células de Sézary atípicas no sangue [ASC] <5 K/mm³)

As opções de terapia sistêmica incluem (consulte as seções sobre estágio IA, estágio IB a IIA e estágio III para obter mais informações sobre esses tratamentos):[5] [32]

- Bexaroteno
- Fotofereze extracorpórea (FEC)
- Alfainterferona
- Metotrexato
- Mogamulizumab
- Romidepsina
- Vorinostate

A terapia combinada recomendada inclui:[5] [32]

- FEC + alfainterferona ou um retinoide
- FEC + interferona + um retinoide
- Fototerapia + FEC
- Fototerapia + alfainterferona ou um retinoide
- Um retinoide + alfainterferona

Carga de doença alta (por exemplo, ASC no sangue >5 K/mm³)

As opções de terapia sistêmica incluem (consulte as seções sobre estágio IA, estágio IB a IIA e estágio III para obter mais informações sobre esses tratamentos):[32]

- Mogamulizumab
- Romidepsina

As terapias combinadas recomendadas incluem:[5] [32]

- Fototerapia + FEC
- Fototerapia + alfainterferona ou um retinoide
- FEC + alfainterferona ou um retinoide
- FEC + alfainterferona + um retinoide
- Um retinoide + alfainterferona

Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária

Pacientes com recidiva ou com doença persistente devem ser tratados novamente com as opções iniciais de tratamento. Para resposta inadequada ou doença refratária a várias terapias anteriores, os pacientes devem considerar um ensaio clínico, HCT alogênico ou terapia sistêmica com esquemas para doença recidivada ou refratária (consulte "Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária" na seção de doença tumoral generalizada em estágio IIB para outras opções de tratamento).[32]

Não-SS em estágio IVA2 (T1-4, N3, M0, B0, B1 ou B2) ou doença visceral/órgão sólido em estágio IVB (T1-4, N0-3, M1, B0, B1 ou B2)

Pacientes do tipo não-SS devem ser tratados com terapia sistêmica com ou sem radioterapia para controle local. As opções sistêmicas recomendadas para essa população incluem (consulte as seções sobre estágio IA, estágio IB a IIA e estágio III para obter mais informações sobre esses tratamentos):[5] [32]

- brentuximabe vedotina
- Gencitabina
- Doxorubicina lipossomal
- Pralatrexate
- Romidepsina

Se a doença estiver presente nos linfonodos e/ou nas vísceras, ou se houver suspeita de evolução da doença, os pacientes devem ser reavaliados após o tratamento inicial, usando técnicas de imagem baseadas na distribuição da doença (consulte a seção Diagnóstico).

Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária

Os pacientes com recidiva ou com doença persistente devem ser tratados novamente com os tratamentos iniciais; de forma alternativa, um ensaio clínico ou HCT alogênico pode ser considerado.[32]

Pacientes com resposta inadequada ou doença refratária a múltiplas terapias anteriores devem considerar participar de um ensaio clínico, HCT alogênico ou terapia sistêmica alternativa (consulte "Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária" na seção de doença tumoral generalizada em estágio IIB para outras opções de tratamento).[5] [32]

Transformação em grandes células (TGC)

A biópsia de pele com mais de 25% de infiltrados linfoides/células tumorais indica TGC.[32] A TGC tem maior probabilidade significativa em pacientes com doença avançada, mas pode ocorrer na doença em estágio inicial e costuma ser agressiva.[32]

Lesões cutâneas limitadas com TGC

Para pacientes com lesões cutâneas limitadas com TGC, a radioterapia para lesões com TGC e o manejo concomitante da doença coexistente com base no estágio clínico deve ser considerada.[32]

Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária

A doença recidivada ou persistente deve ser tratada novamente com radioterapia e tratamento adequado ao estágio da doença coexistente.[32]

Para pacientes que apresentam resposta inadequada ao tratamento ou têm doença refratária a múltiplas terapias anteriores, um ensaio clínico ou HCT alogênico pode ser considerado.[32] Os tratamentos sistêmicos para a doença refratária, ou para lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC, além do tratamento concomitante das doenças coexistentes apropriado para o estágio clínico, podem ser considerados (consulte "Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária" na seção doença tumoral generalizada em estágio IIB ou lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC para outras opções de tratamento).

De forma alternativa, os pacientes podem ser tratados com opções para lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC (ver abaixo).

Lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC

Pacientes com lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC devem ser tratados com TSEBT ou tratamento sistêmico com terapia direcionada para a pele.[32] (ver seções estágio IA ou estágio IB a IIA para obter detalhes sobre a terapia direcionada para a pele).

Em pacientes que necessitam de terapia sistêmica, os agentes únicos são preferenciais em relação à terapia combinada, devido aos perfis de toxicidade mais altos associados aos esquemas de vários agentes e às respostas de curta duração observadas com a quimioterapia combinada de tempo limitado.

Esquemas de quimioterapia com diversos agentes são geralmente reservados para pacientes com doença recidivada/refratária ou extracutânea. A maioria dos pacientes é tratada com diversas terapias sistêmicas de agente único antes de receber quimioterapia com múltiplos agentes.

Terapias sistêmicas de agente único podem incluir:[32]

- brentuximabe vedotina
- Gencitabina
- Doxorubicina lipossomal
- Pralatrexate
- Romidepsina

Esquemas combinados de vários agentes podem incluir:[112]

- DHAP (dexametasona, citarabina + um composto de platina [carboplatina, cisplatina ou oxaliplatina])
- ESHAP (etoposídeo, metilprednisolona, citarabina + um composto de platina [cisplatina ou oxaliplatina])
- GDP (gencitabina, dexametasona, cisplatina)
- GemOx (gencitabina, oxaliplatina)
- ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposídeo)

Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária

A doença persistente deve ser tratada novamente com as opções iniciais de tratamento. Os pacientes que apresentam recidiva devem ser tratados novamente com os tratamentos primários, inseridos em um ensaio clínico ou considerar o HCT alogênico.[32]

Os pacientes que são refratários a várias terapias anteriores devem ser inseridos em um ensaio clínico ou ser tratados com esquemas sugeridos para doença recidivada ou refratária (consulte "Resposta inadequada ou doença recidivada/refratária" na seção de doença tumoral generalizada em estágio IIB para outras opções de tratamento).[32]

O HCT alogênico também pode ser considerado para esses pacientes.[32]

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Contínua		(Resumo)
doença em estágio IA: envolvimento limitado da pele isolado a <10% da área de superfície corporal (sem transformação em grandes células)		
	1a.	terapia direcionada para a pele
	2a.	Terapia sistêmica
doença em estágio IB a IIA: doença de pele apenas com ≥10% da área de superfície corporal (sem transformação de grandes células)		
	1a.	terapia direcionada para a pele
	2a.	Terapia sistêmica
doença em estágio IIB: doença tumoral e sem eritrodermia (sem transformação em grandes células)		
<ul style="list-style-type: none"> ■ doença tumoral limitada 	1a.	terapia direcionada para a pele associado a Terapia sistêmica adjunta radioterapia
<ul style="list-style-type: none"> ■ doença tumoral generalizada 	1a.	terapia direcionada para a pele associado a Terapia sistêmica
doença em estágio III: eritrodérmica (sem transformação em grandes células)		
	1a.	terapia direcionada para a pele associado a Terapia sistêmica associado a antibióticos
doença em estágio IV: síndrome de Sézary em estágio IVA1 ou IVA2 (sem transformação em grandes células)		
<ul style="list-style-type: none"> ■ carga de doença baixa a intermediária (por exemplo, células de Sézary atípicas <5 K/mm³) 	1a.	terapia direcionada para a pele

Contínua		(Resumo)
<ul style="list-style-type: none"> ■ carga de doença alta (por exemplo, células de Sézary atípicas >5 K/mm³) 	associado a	Terapia sistêmica
	1a.	terapia direcionada para a pele
	associado a	Terapia sistêmica
doença em estágio IV: não síndrome de Sézary em estágio IVA2 ou doença visceral/órgão sólido em estágio IVB (sem transformação em grandes células)		
	1a.	Terapia sistêmica
	adjunta	radioterapia
	2a.	transplante alogênico de células hematopoiéticas
transformação em grandes células		
<ul style="list-style-type: none"> ■ lesões cutâneas limitadas ■ lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas 	1a.	radioterapia com tratamento adequado ao estágio
	1a.	terapia direcionada para a pele
	associado a	Terapia sistêmica
	2a.	transplante alogênico de células hematopoiéticas
	associado a	terapia direcionada para a pele
	3a.	quimioterapia com múltiplos agentes
	associado a	terapia direcionada para a pele
doença em estágio IIB, III, IV: refratária a múltiplas terapias anteriores (sem transformação em grandes células)		
	1a.	Terapia sistêmica

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Contínua

doença em estágio IA: envolvimento limitado da pele isolado a <10% da área de superfície corporal (sem transformação em grandes células)

1a. terapia direcionada para a pele

Opções primárias

» imiquimode de uso tópico

ou

» clormetina tópica

ou

» bexaroteno tópico

ou

» carmustina

» A terapia direcionada à pele isolada ou em combinação com outras terapias direcionadas à pele costuma ser suficiente para tratar a doença em estágio IA.[5] [31] [32]

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.[41] Corticosteroides tópicos de alta potência podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.[32]

Contínua

- » O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de micose fungoide (MF) em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]
- » A clorimetina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clorimetina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]
- » Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5][49] O gel de bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento de MF e síndrome de Sézary (SS). Em um ensaio, o gel de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento lesão-dirigido no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de resposta completa clínica de 21%, com duração de resposta mediana de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão, descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]
- » A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clorimetina.[51] [52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]
- » LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30

Contínua

Gy) é recomendada como monoterapia para lesões unilasionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

» A fototerapia com ultravioleta B (UVB) pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] O uso de fototerapia deve ser ponderado em relação aos riscos em pacientes com histórico de neoplasias cutâneas escamoproliferativas extensas ou carcinomas basocelulares, ou que tiveram melanoma, pois uma dose cumulativa de UV está associada a um risco aumentado de neoplasias cutâneas associadas a UV.[32]

» Para melhorar as taxas de resposta e minimizar a exposição ultravioleta, a fototerapia pode ser combinada com tratamentos sistêmicos.[31] [32] [55]

» Os pacientes refratários ao tratamento direcionado à pele com ou sem terapia sistêmica devem ser tratados como pacientes com estágio IB a IIA ou podem ser considerados para radioterapia.[5] [32]

» Os pacientes que apresentam progressão em estágio >IA da doença com terapia inicial devem ser tratados de acordo com o estágio da progressão.[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a. Terapia sistêmica

Opções primárias

» bexaroteno

ou

» alfapeginterferona 2a

ou

» metotrexato

» A terapia sistêmica para doença em estágio inicial pode ser considerada para pacientes que apresentam recidiva da doença ou que são refratários à terapia direcionada à pele.

Contínua

Os tratamentos podem incluir bexaroteno, alfainterferona ou metotrexato.[5] [31] [32]

» O bexaroteno, um retinoide oral, está bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para doença persistente ou refratária precoce e avançada.[56] [57] O bexaroteno age ligando-se seletivamente ao receptor de retinoide x (RXR) que faz parte da família de receptores nucleares. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis, e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e tiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno. Retinoides alternativos (por exemplo, acitretina, isotretinoína) podem ser considerados no lugar do bexaroteno.[32]

» A alfainterferona é um tratamento bem estabelecido para o linfoma cutâneo de células T em vários estádios (geralmente além da doença com placas limitada). Ela pode ser considerada para uso antes e depois das outras terapias sistêmicas, ou em combinação com elas. Há relatos de boas taxas de resposta, com algumas remissões com duração >2 anos.[59] [109] Vários estudos que investigam a utilidade da combinação de alfainterferona com outras terapias, como a fotoférese extracorpórea (FEC), a pentostatina e a fludarabina, falharam em demonstrar melhoras significativas nas taxas de resposta.[60] [61] A alfainterferona 2a e 2b e a alfapeginterferona 2b foram descontinuadas nos EUA. O alfapeginterferona 2a pode ser substituída por outras preparações de interferonas.

» Um estudo comprovou a eficácia do metotrexato oral de baixa dose como um agente único, com uma taxa de resposta de 76% e uma taxa de sobrevida de 5 anos de 71%.[62] Geralmente é bem tolerada.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

doença em estágio IB a IIA: doença de pele apenas com $\geq 10\%$ da área de superfície corporal (sem transformação de grandes células)

1a. terapia direcionada para a pele

Opções primárias

» imiquimode de uso tópico

ou

Contínua

» clormetina tópica

ou

» bexaroteno tópico

ou

» carmustina

» O tratamento inicial do estágio IB a IIA é feito apenas com terapias direcionadas à pele ou em combinação com outras terapias direcionadas à pele.[5] [31] [32]

» Para pacientes com doença limitada com manchas ou placas, a monoterapia com terapia direcionada à pele pode ser considerada.[32]

» Para os pacientes com uma carga menor da doença, com a doença predominantemente com manchas, o tratamento inicial pode incluir corticosteroides tópicos, imiquimode tópico, clormetina tópica, retinoides tópicos (por exemplo, bexaroteno), carmustina tópica, radioterapia ou fototerapia com UVB de banda estreita.[5] [31] [32]

» Para os pacientes com uma carga de doença maior, com a doença predominantemente em placas, a terapia direcionada à pele deve incluir PUVA, UVA1 ou irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT).[32]

» A puvaterapia (que consiste em metoxisaleno [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral e ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para os pacientes com a doença com placas e ainda é uma das terapias mais efetivas para os pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevivência global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao linfoma cutâneo de células T em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários

Contínua

associados a uma dose cumulativa total elevada de UVA.

» A TSEBT é recomendada nos pacientes com maior uma carga de doença de pele com envolvimento difuso de placas.[32] Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém obtém-se uma boa palição.[66] A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32] Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase (HDAC), como vorinostatate ou romidepsina, ou mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostatate ou romidepsina.[32] [67]

» Pacientes com doença predominantemente com manchas e baixa carga de doença devem ser tratados novamente com as opções de tratamento iniciais. Aqueles que recidivam com alta carga de doença devem ser tratados como pacientes com doença predominantemente em placas ou tratados conforme apropriado para o estágio recidivado da doença.

» A fim de melhorar as taxas de resposta e minimizar a exposição ultravioleta, a fototerapia pode ser combinada com tratamentos sistêmicos, como alfainterferona ou um retinoide para estágio IA, IB a IIA e IIIB.[31] [32] [55]

» Pacientes com doença em estágio inicial IB a IIA predominantemente em placas que recidivam ou têm doença persistente em estágio IB a IIA devem ser retratados com as opções de tratamento iniciais. Aqueles que apresentam progressão da doença >1B a IIA devem ser tratados de acordo com o estágio clínico ou progressão.[32]

» Os pacientes refratários a várias terapias anteriores devem considerar TSEBT (se não administrada anteriormente), um ensaio clínico ou ser tratados como pacientes com lesões generalizadas em estágio IIB.[32]

Contínua

2a. Terapia sistêmica

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Opções primárias

» [bexaroteno](#)

ou

» [alfapeginterferona 2a](#)

ou

» [metotrexato](#)

ou

» [brentuximabe vedotina](#)

ou

» [mogamulizumab](#)

ou

» [vorinostat](#)

ou

» [romidepsina](#)

» Terapias sistêmicas, de agente único ou terapias combinadas devem ser consideradas para pacientes com envolvimento extenso da pele, maior carga de doença cutânea, doença predominantemente em placa, envolvimento sanguíneo e/ou resposta inadequada à terapia direcionada à pele.[32]

» O bexaroteno, um retinoide oral, está bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para doença persistente ou refratária precoce e avançada.[56] [57] O bexaroteno age ligando-se seletivamente ao receptor de retinoide x (RXR) que faz parte da família de receptores nucleares. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis, e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e tiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno. Retinoides alternativos (por exemplo, acitretina, isotretinoína) podem ser considerados no lugar do bexaroteno.[32]

Contínua

» A alfainterferona é um tratamento bem estabelecido para o linfoma cutâneo de células T (LCCT) em vários estádios (geralmente além da doença com placas limitada). Ela pode ser considerada para uso antes e depois das outras terapias sistêmicas, ou em combinação com elas. Há relatos de boas taxas de resposta, com algumas remissões com duração >2 anos.[59] [109] Vários estudos que investigam a utilidade da combinação de alfainterferona com outras terapias, como a fotoférese extracorpórea (FEC), a pentostatina e a fludarabina, falharam em demonstrar melhoras significativas nas taxas de resposta.[60] [61] A alfainterferona 2a e 2b e a alfapeginterferona 2b foram descontinuadas nos EUA. O alfapeginterferona 2a pode ser substituída por outras preparações de interferonas.

» Um estudo comprovou a eficácia do metotrexato oral de baixa dose como um agente único, com uma taxa de resposta de 76% e uma taxa de sobrevida de 5 anos de 71%.[62] Geralmente é bem tolerada.

» O brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E (MMAE) seja direcionado para células cancerosas CD30+, está aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Ensaio clínico de fase 2 demonstraram que o brentuximabe vedotina é altamente ativo no LCCT de CD30+.[68] [69] A taxa de resposta global é de 54% na MF, independentemente do status de CD30. Exacerbações podem ser observadas na MF no início da terapia, e o tempo mediano até a resposta na MF é de aproximadamente 12 semanas, com remissões duráveis observadas em alguns pacientes e uma duração mediana de resposta de aproximadamente 32 semanas. Os efeitos adversos comuns incluem neuropatia, fadiga e erupção cutânea por medicamentos.[69] Um ensaio clínico de fase 3 incluiu pacientes adultos previamente tratados com MF ou linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula com CD30+. Tal ensaio revelou uma melhora significativa na resposta global objetiva com duração de pelo menos 4 meses com brentuximabe vedotina (56%) em comparação à escolha do médico de metotrexato ou bexaroteno (13%).[70]

» O mogamulizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga a um receptor de quimiocina CC tipo 4 (CCR4) encontrado em algumas células cancerosas, é aprovado pela FDA para uso

Contínua

intravenoso para o tratamento de pacientes adultos com MF ou SS recidivada ou refratária após, pelo menos, uma terapia sistêmica anterior. Um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de fase 3 demonstrou que o mogamulizumabe melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com o vorinostate, para pacientes com MF ou SS recidivada ou refratária.[71] Os efeitos adversos graves incluíram pirexia, celulite, embolia pulmonar e sepse. Evidências de um estudo de caso de dois pacientes com SS refratária que foram tratados com quatro e cinco terapias sistêmicas anteriores, respectivamente, relataram que o mogamulizumabe combinado com TSEBT alcançou uma resposta completa global em ambos os pacientes em 9 semanas para o primeiro paciente e 4 semanas para o segundo paciente, e foi bem tolerado.[67]

» Os inibidores de histona desacetilase (HDAC) (por exemplo, vorinostate, romidepsina) funcionam induzindo acetilação de histonas e acetilação de proteínas, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.[72] [73] Ambos são aprovados pela FDA dos EUA para o tratamento de MF e SS. Vários estudos clínicos de fase 2 demonstraram melhora das lesões cutâneas e outros sintomas (por exemplo, prurido) com o vorinostate.[74] [75]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

doença em estágio IIB: doença tumoral e sem eritrodermia (sem transformação em grandes células)

■ doença tumoral limitada

1a. terapia direcionada para a pele

Opções primárias

» imiquimode de uso tópico

ou

» clorimetina tópica

ou

» bexaroteno tópico

ou

Contínua

» carmustina

» A radioterapia ou outra terapia direcionada à pele isolada ou em combinação são os tratamentos iniciais preferenciais para pacientes com doença tumoral limitada ao estágio IIB.[5] [32]

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.[41] Corticosteroides tópicos de alta potência podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.[32]

» O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de MF em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]

» A clorometina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clorometina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]

» Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5] [32] [49] O gel de bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento da MF e da SS. Em um ensaio, o gel

Contínua

de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento direcionado à lesão no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de respostas clínicas completas de 21%, com duração mediana da resposta de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão, descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]

» A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clormetina.[51] [52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]

» LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30 Gy) é recomendada como monoterapia para lesões unilesionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

» A fototerapia com ultravioleta B (UVB) pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] O uso de fototerapia deve ser ponderado em relação aos riscos em pacientes com histórico de neoplasias cutâneas escamoproliferativas extensas ou carcinomas basocelulares ou que tiveram melanoma, pois uma dose cumulativa de UV está associada a um risco aumentado de neoplasias cutâneas associadas a UV.[32] A puvaterapia (que consiste em metoxisalenol [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral, ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com a doença com placas e ainda é uma das terapias mais eficazes para pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação

Contínua

com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevida global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários associados a uma dose total cumulativa elevada de UVA.

» A TSEBT é recomendada nos pacientes com maior uma carga de doença de pele com envolvimento difuso de placas.[32] Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém obtém-se uma boa palição.[66] A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32] Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase (HDAC), como vorinostate ou romidepsina, como mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostate ou romidepsina.[32] [67]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a Terapia sistêmica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» bexaroteno

ou

» alfapeginterferona 2a

ou

» metotrexato

Contínua

ou

» brentuximabe vedotina

ou

» mogamulizumab

ou

» romidepsina

» Para pacientes que não respondem à terapia inicial, a terapia sistêmica deve ser considerada.[32]

» As opções de terapia sistêmica preferenciais incluem bexaroteno, brentuximabe vedotina, alfainterferona, metotrexato, mogamulizumabe, romidepsina.[32]

» O bexaroteno, um retinoide oral, está bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para doença persistente ou refratária precoce e avançada.[56] [57] O bexaroteno age ligando-se seletivamente ao receptor de retinoide x (RXR) que faz parte da família de receptores nucleares. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis, e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e tiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno. Retinoides alternativos (por exemplo, acitretina, isotretinoína) podem ser considerados no lugar do bexaroteno.[32]

» A alfainterferona é um tratamento bem estabelecido para o linfoma cutâneo de células T (LCCT) em vários estádios (geralmente além da doença com placas limitada). Ela pode ser considerada para uso antes e depois das outras terapias sistêmicas, ou em combinação com elas. Há relatos de boas taxas de resposta, com algumas remissões com duração >2 anos.[59] [109] Vários estudos que investigam a utilidade da combinação de alfainterferona com outras terapias, como a fotoférese extracorpórea (FEC), a pentostatina e a fludarabina, falharam em demonstrar melhoras significativas nas taxas de resposta.[60] [61] A alfainterferona 2a e 2b e a alfapeginterferona 2b foram descontinuadas nos EUA. O alfapeginterferona 2a pode ser substituída por outras preparações de interferonas.

» Um estudo comprovou a eficácia do metotrexato oral de baixa dose como um agente

Contínua

único, com uma taxa de resposta de 76% e uma taxa de sobrevida de 5 anos de 71%.^[62] Geralmente é bem tolerada.

» O brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E (MMAE) seja direcionado para células cancerosas CD30+, está aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Ensaios clínicos de fase 2 demonstraram que o brentuximabe vedotina é altamente ativo no LCCT de CD30+.^[68] ^[69] A taxa de resposta global é de 54% na MF, independentemente do status de CD30. Exacerbações podem ser observadas na MF no início da terapia, e o tempo mediano até a resposta na MF é de aproximadamente 12 semanas, com remissões duráveis observadas em alguns pacientes e uma duração mediana de resposta de aproximadamente 32 semanas. Os efeitos adversos comuns incluem neuropatia, fadiga e erupção cutânea por medicamentos.^[69] Um ensaio clínico de fase 3 incluiu pacientes adultos previamente tratados com MF ou linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula com CD30+. Tal ensaio revelou uma melhora significativa na resposta global objetiva com duração de pelo menos 4 meses com brentuximabe vedotina (56%) em comparação à escolha do médico de metotrexato ou bexaroteno (13%).^[70]

» O mogamulizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga a um receptor de quimiocina CC tipo 4 (CCR4) encontrado em algumas células cancerosas, é aprovado pela FDA para uso intravenoso para o tratamento de pacientes adultos com MF ou SS recidivada ou refratária após, pelo menos, uma terapia sistêmica anterior. Um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de fase 3 demonstrou que o mogamulizumabe melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com o vorinostate, para pacientes com MF ou SS recidivada ou refratária.^[71] Os efeitos adversos graves incluíram pirexia, celulite, embolia pulmonar e sepse. Evidências de um estudo de caso de dois pacientes com SS refratária que foram tratados com quatro e cinco terapias sistêmicas anteriores, respectivamente, relataram que o mogamulizumabe combinado com TSEBT alcançou uma resposta completa global em ambos os pacientes em 9 semanas para o primeiro paciente e 4 semanas para o segundo paciente, e foi bem tolerado.^[67]

Contínua

» O inibidor da histona desacetilase (HDAC), romidepsina, funciona induzindo a acetilação de histonas e acetilação de proteínas, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.[72] [73] É aprovado pela FDA dos EUA para o tratamento de MF e SS.

» Os pacientes que apresentam lesões tumorais IA a IIA persistentes devem passar por outra rodada de tratamento com opções iniciais.[32] Pacientes com recidiva ou progressão da doença com estágio >IIB devem ser tratados de acordo com o estágio clínico.[32]

» Pacientes refratários a múltiplas terapias devem ser tratados como pacientes com doença tumoral generalizada IIB (ver abaixo).[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunta radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Para pacientes que não respondem à terapia inicial, a terapia sistêmica com radioterapia deve ser considerada.[32]

■ **doença tumoral generalizada**

1a. terapia direcionada para a pele

Opções primárias

» imiquimode de uso tópico

ou

» clorimetina tópica

ou

» bexaroteno tópico

ou

» carmustina

» Para pacientes com doença tumoral generalizada em estágio IIB, a terapia sistêmica com terapia direcionada à pele deve ser considerada.[32]

» As terapias direcionadas à pele podem incluir corticosteroides tópicos, imiquimode tópico, clorimetina tópica, retinoides tópicos (por exemplo, bexaroteno), carmustina, UVB, PUVA, UVA1 ou radioterapia.

Contínua

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.[41] Corticosteroides tópicos de alta potência podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.[32]

» O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de MF em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]

» A clorometina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clorometina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]

» Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5][49] O gel de bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Em um ensaio, o gel de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento lesão-dirigido no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de resposta completa clínica de 21%, com duração de resposta mediana de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão,

Contínua

descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]

» A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clormetina.[51] [52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]

» LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30 Gy) é recomendada como monoterapia para lesões unilesionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

» A fototerapia com ultravioleta B (UVB) pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] A puvaterapia (que consiste em metoxisaleno [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral, ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com a doença com placas e ainda é uma das terapias mais eficazes para pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevivência global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários associados a uma dose total cumulativa elevada de UVA.

» A TSEBT é recomendada nos pacientes com maior uma carga de doença de pele com

Contínua

envolvimento difuso de placas.[32] Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém obtém-se uma boa palição.[66] A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32] Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase (HDAC), como vorinostatate ou romidepsina, ou mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostatate ou romidepsina.[32] [67]

» As terapias combinadas recomendadas para doença tumoral generalizada em estágio IIB incluem fototerapia com alfainterferona ou um retinoide, ou um retinoide com alfainterferona.[32]

» Os pacientes que apresentam doença generalizada persistente em estágio IIB devem ser tratados novamente com as opções iniciais de tratamento para doença tumoral generalizada em estágio IIB.[32] Pacientes com recidiva ou progressão da doença em estágio >IIB devem ser tratados de acordo com o estágio clínico.[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a Terapia sistêmica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [bexaroteno](#)

ou

» [alfapeginterferona 2a](#)

ou

» [metotrexato](#)

ou

Contínua

» brentuximabe vedotina

ou

» mogamulizumab

ou

» romidepsina

ou

» doxorubicina lipossomal

ou

» pralatrexate

ou

» gencitabina

» As opções de terapia sistêmica preferenciais incluem bexaroteno, brentuximabe vedotina, alfainterferona, metotrexato, mogamulizumabe, romidepsina, doxorubicina lipossomal, pralatrexato e gencitabina.[32]

» O bexaroteno, um retinoide oral, está bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para doença persistente ou refratária precoce e avançada.[56] [57] O bexaroteno age ligando-se seletivamente ao receptor de retinoide α (RXR) que faz parte da família de receptores nucleares. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis, e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e tiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno. Retinoides alternativos (por exemplo, acitretina, isotretinoína) podem ser considerados no lugar do bexaroteno.[32]

» A alfainterferona é um tratamento bem estabelecido para o linfoma cutâneo de células T (LCCT) em vários estádios (geralmente além da doença com placas limitada). Ela pode ser considerada para uso antes e depois das outras terapias sistêmicas, ou em combinação com elas. Há relatos de boas taxas de resposta, com algumas remissões com duração >2 anos.[59] [109] Vários estudos que investigam a utilidade da combinação de alfainterferona com outras terapias, como a fotoférese extracorpórea

Contínua

(FEC), a pentostatina e a fludarabina, falharam em demonstrar melhoras significativas nas taxas de resposta.[60] [61] A alfainterferona 2a e 2b e a alfapeginterferona 2b foram descontinuadas nos EUA. O alfapeginterferona 2a pode ser substituída por outras preparações de interferonas.

» Um estudo comprovou a eficácia do metotrexato oral de baixa dose como um agente único, com uma taxa de resposta de 76% e uma taxa de sobrevida de 5 anos de 71%.[62] Geralmente é bem tolerada.

» O brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E (MMAE) seja direcionado para células cancerosas CD30+, está aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Ensaios clínicos de fase 2 demonstraram que o brentuximabe vedotina é altamente ativo no LCCT de CD30+.[68] [69] A taxa de resposta global é de 54% na MF, independentemente do status de CD30. Exacerbações podem ser observadas na MF no início da terapia, e o tempo mediano até a resposta na MF é de aproximadamente 12 semanas, com remissões duráveis observadas em alguns pacientes e uma duração mediana de resposta de aproximadamente 32 semanas. Os efeitos adversos comuns incluem neuropatia, fadiga e erupção cutânea por medicamentos.[69] Um ensaio clínico de fase 3 incluiu pacientes adultos previamente tratados com MF ou linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula com CD30+. Tal ensaio revelou uma melhora significativa na resposta global objetiva com duração de pelo menos 4 meses com brentuximabe vedotina (56%) em comparação à escolha do médico de metotrexato ou bexaroteno (13%).[70]

» O mogamulizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga a um receptor de quimiocina CC tipo 4 (CCR4) encontrado em algumas células cancerosas, é aprovado pela FDA para uso intravenoso para o tratamento de pacientes adultos com MF ou SS recidivada ou refratária após, pelo menos, uma terapia sistêmica anterior. Um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de fase 3 demonstrou que o mogamulizumabe melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com o vorinostate, para pacientes com MF ou SS recidivada ou refratária.[71] Os efeitos adversos graves incluíram pirexia, celulite, embolia pulmonar e sepse. Evidências de um

Contínua

estudo de caso de dois pacientes com SS refratária que foram tratados com quatro e cinco terapias sistêmicas anteriores, respectivamente, relataram que o mogamulizumabe combinado com TSEBT alcançou uma resposta completa global em ambos os pacientes em 9 semanas para o primeiro paciente e 4 semanas para o segundo paciente, e foi bem tolerado.[67]

» O inibidor da histona desacetilase (HDAC), romidepsina, funciona induzindo a acetilação de histonas e acetilação de proteínas, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.[72] [73] É aprovado pela FDA dos EUA para o tratamento de MF e SS.

» Evidências de dois estudos prospectivos abertos de fase 2 sugerem que a monoterapia com doxorrubicina lipossomal melhorou as taxas de resposta global, o tempo médio até a progressão e a duração mediana da resposta em pacientes com LCCT avançado (LCCT em estágio II a IV [incluindo SS e LCCT transformado] ou MF em estágio IIB a IVB, respectivamente) refratários a, pelo menos, duas linhas de tratamento anteriores.[76] [77]

» O pralatrexato, um inibidor da diidrofolato redutase, demonstrou eficácia em pacientes com MF ou SS recidivados ou refratários.[78] [79] [80] Evidências sugerem que o pralatrexato isolado ou em combinação com bexaroteno em baixa dose é bem tolerado e melhora a resposta mediana, a duração mediana do tratamento e a sobrevida livre de progressão mediana em pacientes com MF recidivada, refratária ou com transformação em grandes células.[78] [79] [80]

» A gencitabina, um antimetabólito da pirimidina, demonstrou boas taxas de resposta e é bem tolerada em pacientes com linfoma cutâneo de células T pré-tratado.[81] [82] [83]

» Os pacientes que apresentam T1 a T3 persistentes com lesões tumorais generalizadas devem ser tratados novamente com as opções de tratamento inicial para a doença tumoral generalizada em estágio IIB.[32] Pacientes com recidiva ou progressão da doença em estágio >IIB devem ser tratados de acordo com o estágio clínico.[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Contínua

doença em estágio III: eritrodérmica
(sem transformação em grandes
células)

1a. terapia direcionada para a pele

Opções primárias

» imiquimode de uso tópico

ou

» clormetina tópica

ou

» bexaroteno tópico

ou

» carmustina

» As opções iniciais de tratamento para a doença em estágio III incluem terapia sistêmica com terapia direcionada à pele.^[5] ^[31] ^[32]

» As terapias direcionadas à pele podem incluir corticosteroides tópicos, imiquimode tópico, clormetina tópica, retinoides tópicos (por exemplo, bexaroteno), carmustina tópica, UVB, PUVA, UVA1, irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) ou radioterapia.^[32] A fototerapia e a TSEBT podem estar associadas a uma maior toxicidade nos pacientes com eritrodermia, e pode ser necessário considerar a modificação da dose/esquema.

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.^[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.^[41] Corticosteroides tópicos de alta potência podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.^[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.^[32]

Contínua

- » O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de MF em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]
- » A clormetina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clormetina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]
- » Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5][49] O gel de bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Em um ensaio, o gel de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento lesão-dirigido no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de resposta completa clínica de 21%, com duração de resposta mediana de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão, descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]
- » A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clormetina.[51] [52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]
- » LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30 Gy) é recomendada como monoterapia para

Contínua

lesões unilasionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

» A fototerapia com ultravioleta B (UVB) pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] A puvaterapia (que consiste em metoxisaleno [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral, ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com a doença com placas e ainda é uma das terapias mais eficazes para pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevida global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários associados a uma dose total cumulativa elevada de UVA.

» A irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) é recomendada nos pacientes com maior carga de doença de pele, com envolvimento difuso de placas.[32] Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém obtém-se uma boa palição.[66] A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32] Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase (HDAC), como vorinostat ou romidepsina, ou

Contínua

mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostate ou romidepsina.[32] [67]

» Pacientes com recidiva ou com doença persistente em estágio III devem ser tratados novamente com os tratamentos iniciais. Aqueles que apresentam progressão da doença com estágio >III devem ser tratados de acordo com o estágio da doença recidivada.[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a Terapia sistêmica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» bexaroteno

ou

» alfapeginterferona 2a

ou

» metotrexato

ou

» brentuximabe vedotina

ou

» mogamulizumab

ou

» romidepsina

» As opções de terapia sistêmica preferenciais incluem bexaroteno, brentuximabe vedotina, alfainterferona, metotrexato, mogamulizumabe, romidepsina e fotoférese extracorpórea (FEC).[32]

» O bexaroteno, um retinoide oral, está bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para doença persistente ou refratária precoce e avançada.[56] [57] O bexaroteno age ligando-se seletivamente ao receptor de retinoide x (RXR) que faz parte da família de receptores nucleares. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis,

Contínua

e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e tiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno. Retinoides alternativos (por exemplo, acitretina, isotretinoína) podem ser considerados no lugar do bexaroteno.[32]

» A alfainterferona é um tratamento bem estabelecido para o linfoma cutâneo de células T (LCCT) em vários estádios (geralmente além da doença com placas limitada). Ela pode ser considerada para uso antes e depois das outras terapias sistêmicas, ou em combinação com elas. Há relatos de boas taxas de resposta, com algumas remissões com duração >2 anos.[59] [109] Vários estudos que investigaram o uso da combinação de alfainterferona com outras terapias, como FEC, pentostatina e fludarabina, não conseguiram demonstrar melhorias significativas nas taxas de resposta.[60] [61] A alfainterferona 2a e 2b e a alfapeginterferona 2b foram descontinuadas nos EUA. O alfapeginterferona 2a pode ser substituída por outras preparações de interferonas.

» Um estudo comprovou a eficácia do metotrexato oral de baixa dose como um agente único, com uma taxa de resposta de 76% e uma taxa de sobrevivência de 5 anos de 71%.[62] Geralmente é bem tolerada.

» O brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E (MMAE) seja direcionado para células cancerosas CD30+, está aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Ensaio clínico de fase 2 demonstraram que o brentuximabe vedotina é altamente ativo no LCCT de CD30+.[68] [69] A taxa de resposta global é de 54% na MF, independentemente do status de CD30. Exacerbações podem ser observadas na MF no início da terapia, e o tempo mediano até a resposta na MF é de aproximadamente 12 semanas, com remissões duráveis observadas em alguns pacientes e uma duração mediana de resposta de aproximadamente 32 semanas. Os efeitos adversos comuns incluem neuropatia, fadiga e erupção cutânea por medicamentos.[69] Um ensaio clínico de fase 3 incluiu pacientes adultos previamente tratados com MF ou linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula com CD30+. Tal ensaio revelou uma melhora significativa na resposta global objetiva com duração de pelo menos 4 meses com brentuximabe vedotina

Contínua

(56%) em comparação à escolha do médico de metotrexato ou bexaroteno (13%).[\[70\]](#)

» O mogamulizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga a um receptor de quimiocina CC tipo 4 (CCR4) encontrado em algumas células cancerosas, é aprovado pela FDA para uso intravenoso para o tratamento de pacientes adultos com MF ou SS recidivada ou refratária após, pelo menos, uma terapia sistêmica anterior. Um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de fase 3 demonstrou que o mogamulizumabe melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com o vorinostate, para pacientes com MF ou SS recidivada ou refratária.[\[71\]](#) Os efeitos adversos graves incluíram pirexia, celulite, embolia pulmonar e sepse. Evidências de um estudo de caso de dois pacientes com SS refratária que foram tratados com quatro e cinco terapias sistêmicas anteriores, respectivamente, relataram que o mogamulizumabe combinado com TSEBT alcançou uma resposta completa global em ambos os pacientes em 9 semanas para o primeiro paciente e 4 semanas para o segundo paciente, e foi bem tolerado.[\[67\]](#)

» O inibidor da histona desacetilase (HDAC), romidepsina, funciona induzindo a acetilação de histonas e acetilação de proteínas, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.[\[72\]](#) [\[73\]](#) É aprovado pela FDA dos EUA para o tratamento de MF e SS.

» A fotoférese extracorpórea (FEC), uma forma sistêmica de PUVA, é recomendada como uma opção para pacientes com doença em estágio III. A FEC pode ser mais apropriada em pacientes com algum envolvimento sanguíneo.[\[5\]](#) [\[32\]](#) A FEC é um tratamento eficaz que tem sido usada para tratar o LCCT por mais de 30 anos, é bem tolerada com baixo perfil de efeitos adversos e toxicidade.[\[98\]](#) [\[99\]](#) [\[100\]](#) [\[101\]](#)

» Foram propostas terapias combinadas em virtude da ausência de resposta à FEC em um número significativo de pacientes com doença em estágio avançado, bem como em pacientes com síndrome de Sézary refratária.[\[103\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#) [\[106\]](#) [\[107\]](#) [\[108\]](#) [\[109\]](#) [\[110\]](#) [\[111\]](#) A terapia de combinação recomendada para doença em estágio III pode incluir FEC + alfainterferona ou um retinoide; FEC + alfainterferona + um retinoide; fototerapia + alfainterferona ou retinoide; fototerapia + FEC; um retinoide + alfainterferona.[\[5\]](#) [\[32\]](#)

Contínua

- » Pacientes com recidiva ou com doença persistente em estágio III devem ser tratados novamente com os tratamentos iniciais. Aqueles que apresentam progressão da doença com estágio >III devem ser tratados de acordo com o estágio da doença recidivada.[32]
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a antibióticos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » A antibioticoterapia sistêmica deve ser considerada para pacientes com doença eritrodérmica, pois eles apresentam um aumento do risco de infecção secundária por patógenos cutâneos.[32] Consulte a orientação local para opções de tratamento com antibióticos.

doença em estágio IV: síndrome de Sézary em estágio IVA1 ou IVA2 (sem transformação em grandes células)

- carga de doença baixa a intermediária (por exemplo, células de Sézary atípicas <5 K/mm³)

1a. terapia direcionada para a pele

Opções primárias

» imiquimode de uso tópico

ou

» clormetina tópica

ou

» bexaroteno tópico

ou

» carmustina

- » Síndrome de Sézary em estágio IV, IVA1 (T1-4, N0-2, M0, B2) ou IVA2 (T1-4, N3, M0, B0, B1 ou B2) deve ser tratado com combinações de terapia sistêmica associada a terapia direcionada à pele.[5] [32] As opções de tratamento recomendadas dependem de se o paciente foi diagnosticado com SS, não-SS ou doença visceral. Para pacientes com SS, as opções de tratamento podem diferir

Contínua

para pacientes com carga de doença baixa em oposição a alta.[32]

» Para pacientes com síndrome de Sézary em estágio IV com carga de doença baixa a intermediária (por exemplo, células de Sézary atípicas no sangue [ASC] <5 K/mm³), possíveis terapias dirigidas à pele incluem corticosteroides tópicos, imiquimod tópico, clormetina tópica, retinoides tópicos (por exemplo, bexaroteno), carmustina tópica, UVB, PUVA, UVA1, irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) ou radioterapia.[32]

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.[41] Corticosteroides tópicos de alta potência podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.[32]

» O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de MF em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]

» A clormetina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clormetina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]

» Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos

Contínua

pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5][49] O gel de bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Em um ensaio, o gel de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento lesão-dirigido no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de resposta completa clínica de 21%, com duração de resposta mediana de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão, descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]

» A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clormetina.[51][52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]

» LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30 Gy) é recomendada como monoterapia para lesões unilesionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

» A fototerapia com ultravioleta B (UVB) pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] A puvaterapia (que consiste em metoxisaleno [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral, ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com a doença com placas e ainda é uma das terapias mais eficazes para pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevida global. O

Contínua

tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários associados a uma dose total cumulativa elevada de UVA.

» A irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) é recomendada nos pacientes com maior carga de doença de pele, com envolvimento difuso de placas.[32] Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém obtém-se uma boa palição.[66] A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32] Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase (HDAC), como vorinostate ou romidepsina, ou mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostate ou romidepsina.[32] [67]

» Pacientes com recidiva ou com síndrome de Sézary em estágio IV persistente com carga de doença baixa a intermediária devem ser tratados novamente com as opções de tratamento iniciais.[5] [32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a Terapia sistêmica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» bexaroteno

ou

» alfapeginterferona 2a

Contínua

ou

» metotrexato

ou

» mogamulizumab

ou

» vorinostate

ou

» romidepsina

» As terapias sistêmicas preferenciais para síndrome de Sézary em estágio IV, estágio IVA1 (T1-4, N0-2, M0, B2) ou IVA2 (T1-4, N3, M0, B0, B1 ou B2) com carga de doença baixa a intermediária incluem bexaroteno, fotoférese extracorpórea (FEC), alfainterferona, metotrexato, mogamulizumabe, romidepsina ou vorinostate.[32]

» O bexaroteno, um retinoide oral, está bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para doença persistente ou refratária precoce e avançada.[56] [57] O bexaroteno age ligando-se seletivamente ao receptor de retinoide x (RXR) que faz parte da família de receptores nucleares. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis, e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e tiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno. Retinoides alternativos (por exemplo, acitretina, isotretinoína) podem ser considerados no lugar do bexaroteno.[32]

» A alfainterferona é um tratamento bem estabelecido para o linfoma cutâneo de células T (LCCT) em vários estádios (geralmente além da doença com placas limitada). Ela pode ser considerada para uso antes e depois das outras terapias sistêmicas, ou em combinação com elas. Há relatos de boas taxas de resposta, com algumas remissões com duração >2 anos.[59] [109] Vários estudos que investigaram o uso da combinação de alfainterferona com outras terapias, como FEC, pentostatina e fludarabina, não conseguiram demonstrar melhorias significativas nas taxas de resposta.[60] [61] A alfainterferona 2a e 2b e a alfapeginterferona 2b foram descontinuadas nos EUA. O alfapeginterferona 2a pode

Contínua

ser substituída por outras preparações de interferonas.

» Um estudo comprovou a eficácia do metotrexato oral de baixa dose como um agente único, com uma taxa de resposta de 76% e uma taxa de sobrevida de 5 anos de 71%.^[62] Geralmente é bem tolerada.

» O mogamulizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga a um receptor de quimiocina CC tipo 4 (CCR4) encontrado em algumas células cancerosas, é aprovado pela FDA para uso intravenoso para o tratamento de pacientes adultos com MF ou SS recidivada ou refratária após, pelo menos, uma terapia sistêmica anterior. Um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de fase 3 demonstrou que o mogamulizumabe melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com o vorinostate, para pacientes com MF ou SS recidivada ou refratária.^[71] Os efeitos adversos graves incluíram pirexia, celulite, embolia pulmonar e sepse. Evidências de um estudo de caso de dois pacientes com SS refratária que foram tratados com quatro e cinco terapias sistêmicas anteriores, respectivamente, relataram que o mogamulizumabe combinado com TSEBT alcançou uma resposta completa global em ambos os pacientes em 9 semanas para o primeiro paciente e 4 semanas para o segundo paciente, e foi bem tolerado.^[67]

» Os inibidores de histona desacetilase (HDAC) (por exemplo, vorinostate, romidepsina) funcionam induzindo acetilação de histonas e acetilação de proteínas, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.^{[72] [73]} Ambos são aprovados pela FDA dos EUA para o tratamento de MF e SS. Vários estudos clínicos de fase 2 demonstraram melhora das lesões cutâneas e outros sintomas (por exemplo, prurido) com o vorinostate.^{[74] [75]}

» A terapia combinada recomendada para pacientes com carga de doença baixa inclui FEC + alfainterferona ou um retinoide; FEC + alfainterferona + um retinoide; fototerapia + FEC ; fototerapia + alfainterferona ou retinoide; um retinoide + interferona.^{[5] [32]}

» Pacientes com recidiva ou com síndrome de Sézary em estágio IV persistente com carga de doença baixa a intermediária devem ser tratados novamente com as opções de tratamento iniciais.^[32]

Contínua

- carga de doença alta (por exemplo, células de Sézary atípicas $>5 \text{ K/mm}^3$)

1a. terapia direcionada para a pele

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Opções primárias

» [imiquimode de uso tópico](#)

ou

» [clormetina tópica](#)

ou

» [bexaroteno tópico](#)

ou

» [carmustina](#)

» Síndrome de Sézary em estágio IV, IVA1 (T1-4, N0-2, M0, B2) ou IVA2 (T1-4, N3, M0, B0, B1 ou B2) deve ser tratado com combinações de terapia sistêmica associada a terapia direcionada à pele.^[5] ^[32] As opções de tratamento recomendadas dependem de se o paciente foi diagnosticado com SS, não-SS ou doença visceral. Para pacientes com SS, as opções de tratamento podem diferir para pacientes com carga de doença baixa em oposição a alta.^[32]

» Para pacientes com síndrome de Sézary em estágio IV com carga de doença alta (por exemplo, células de Sézary atípicas no sangue [ASC] $>5 \text{ K/mm}^3$), possíveis terapias direcionadas à pele incluem corticosteroides tópicos, imiquimode tópico, clormetina, retinoides tópicos (por exemplo, bexaroteno), carmustina tópica, UVB, PUVA, UVA1, irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) ou radioterapia.^[32]

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.^[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo $<10\%$ da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.^[41] Corticosteroides tópicos de alta potência

Contínua

podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.[32]

» O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de MF em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]

» A clormetina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clormetina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]

» Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5][49] O gel de bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Em um ensaio, o gel de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento lesão-dirigido no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de resposta completa clínica de 21%, com duração de resposta mediana de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão, descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]

» A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clormetina.[51] [52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]

» LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel

Contínua

importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30 Gy) é recomendada como monoterapia para lesões unilasionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

» A fototerapia com ultravioleta B (UVB) pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] O uso de fototerapia deve ser ponderado em relação aos riscos em pacientes com histórico de neoplasias cutâneas escamoproliferativas extensas ou carcinomas basocelulares ou que tiveram melanoma, pois uma dose cumulativa de UV está associada a um risco aumentado de neoplasias cutâneas associadas a UV.[32] A puvaterapia (que consiste em metoxisalenol [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral, ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com a doença com placas e ainda é uma das terapias mais eficazes para pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevivência global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários associados a uma dose total cumulativa elevada de UVA.

» A irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) é recomendada nos pacientes com maior carga de doença de pele, com envolvimento difuso de placas.[32] Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo

Contínua

da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém obtém-se uma boa palição.[66] A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32] Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase (HDAC), como vorinostate ou romidepsina, ou mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostate ou romidepsina.[32] [67]

» Pacientes com recidiva ou com síndrome de Sézary em estágio IV persistente com carga de doença alta devem ser tratados novamente com as opções de tratamento iniciais..[5] [32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a Terapia sistêmica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» mogamulizumab

ou

» romidepsina

» As terapias sistêmicas preferenciais para pacientes com síndrome de Sézary em estágio IV, estágio IVA1 (T1-4, N0-2, M0, B2) ou IVA2 (T1-4, N3, M0, B0, B1 ou B2) com alta carga de doença incluem mogamulizumabe e romidepsina.[5] [32]

» O mogamulizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga a um receptor de quimiocina CC tipo 4 (CCR4) encontrado em algumas células cancerosas, é aprovado pela FDA para uso intravenoso para o tratamento de pacientes adultos com MF ou SS recidivada ou refratária após, pelo menos, uma terapia sistêmica anterior. Um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de fase 3 demonstrou que o mogamulizumabe melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com o vorinostate, para pacientes com MF

Contínua

ou SS recidivada ou refratária.[71] Os efeitos adversos graves incluíram pirexia, celulite, embolia pulmonar e sepse. Evidências de um estudo de caso de dois pacientes com SS refratária que foram tratados com quatro e cinco terapias sistêmicas anteriores, respectivamente, relataram que o mogamulizumabe combinado com TSEBT alcançou uma resposta completa global em ambos os pacientes em 9 semanas para o primeiro paciente e 4 semanas para o segundo paciente, e foi bem tolerado.[67]

» O inibidor da histona desacetilase (HDAC), romidepsina, funciona induzindo a acetilação de histonas e acetilação de proteínas, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.[72] [73] É aprovado pela FDA dos EUA para o tratamento de MF e SS.

» As terapias combinadas recomendadas para a síndrome de Sézary em estágio IV com alta carga de doença incluem fototerapia + FEC; fototerapia + alfainterferona ou um retinoide; FEC + alfainterferona ou um retinoide; FEC + alfainterferona + um retinoide; um retinoide + alfainterferona.

» Pacientes com recidiva ou com síndrome de Sézary em estágio IV persistente com carga de doença alta devem ser tratados novamente com as opções de tratamento iniciais..[5] [32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

doença em estágio IV: não síndrome de Sézary em estágio IVA2 ou doença visceral/órgão sólido em estágio IVB (sem transformação em grandes células)

1a. Terapia sistêmica

Opções primárias

» [brentuximabe vedotina](#)

ou

» [gencitabina](#)

ou

» [doxorrubicina lipossomal](#)

ou

Contínua

» pralatrexate

ou

» romidepsina

» Pacientes com não síndrome Sézary em estágio IV, IVA2 (T1-4, N3, M0, B0, B1 ou B2) ou doença visceral/órgão sólido em estágio IVB (T1-4, N0-3, M1, B0, B1 ou B2) devem ser tratados com terapia sistêmica com ou sem radioterapia para controle local.[32]

» As opções sistêmicas recomendadas para a não síndrome Sézary em estágio IV ou doença visceral/órgão sólido incluem brentuximabe vedotina, gencitabina, doxorrubicina lipossomal, pralatrexato e romidepsina.[5] [32]

» O brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E (MMAE) seja direcionado para células cancerosas CD30+, está aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Ensaios clínicos de fase 2 demonstraram que o brentuximabe vedotina é altamente ativo no LCCT de CD30+.[68] [69] A taxa de resposta global é de 54% na MF, independentemente do status de CD30. Exacerbações podem ser observadas na MF no início da terapia, e o tempo mediano até a resposta na MF é de aproximadamente 12 semanas, com remissões duráveis observadas em alguns pacientes e uma duração mediana de resposta de aproximadamente 32 semanas. Os efeitos adversos comuns incluem neuropatia, fadiga e erupção cutânea por medicamentos.[69] Um ensaio clínico de fase 3 incluiu pacientes adultos previamente tratados com MF ou linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula com CD30+. Tal ensaio revelou uma melhora significativa na resposta global objetiva com duração de pelo menos 4 meses com brentuximabe vedotina (56%) em comparação à escolha do médico de metotrexato ou bexaroteno (13%).[70]

» A gencitabina, um antimetabólito da pirimidina, demonstrou boas taxas de resposta e é bem tolerada em pacientes com linfoma cutâneo de células T pré-tratado.[81] [82] [83]

» Evidências de dois estudos prospectivos abertos de fase 2 sugerem que a monoterapia com doxorrubicina lipossomal melhorou as taxas de resposta global, o tempo mediano até a progressão e a duração mediana da resposta

Contínua

em pacientes com linfoma cutâneo de células T avançado (LCCT; estágio II a IV [incluindo SS e LCCT transformado] ou MF em estágio IIB a IVB, respectivamente) refratários a pelo menos duas linhas de tratamento anteriores.[76] [77]

» O pralatrexato, um inibidor da diidrofolato redutase, demonstrou eficácia em pacientes com MF ou SS recidivados ou refratários.[78] [79] [80] Evidências sugerem que o pralatrexato isolado ou em combinação com bexaroteno em baixa dose é bem tolerado e melhora a resposta mediana, a duração mediana do tratamento e a sobrevida livre de progressão mediana em pacientes com MF recidivada, refratária ou com transformação em grandes células.[78] [79] [80]

» O inibidor da histona desacetilase (HDAC), romidepsina, funciona induzindo a acetilação de histonas e acetilação de proteínas, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.[72] [73] É aprovado pela FDA dos EUA para o tratamento de MF e SS.

» Se a doença estiver presente nos linfonodos e/ou nas vísceras, ou se houver suspeita de evolução da doença, os pacientes devem ser reavaliados após o tratamento inicial, usando técnicas de imagem baseadas na distribuição da doença (consulte a seção Diagnóstico).[32]

» Pacientes com recidiva ou não síndrome de Sézary ou doença visceral/órgão sólido em estágio IV persistente devem ser tratados novamente com os tratamentos iniciais; de forma alternativa, um ensaio clínico ou transplante de células hematopoiéticas (HCT) alogênico pode ser considerado.[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunta radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Pacientes com não síndrome Sézary em estágio IV, IVA2 (T1-4, N3, M0, B0, B1 ou B2) ou doença visceral/órgão sólido em estágio IVB (T1-4, N0-3, M1, B0, B1 ou B2) devem ser tratados com terapia sistêmica com ou sem radioterapia para controle local.[32]

2a. transplante alogênico de células hematopoiéticas

» Pacientes com recidiva ou não síndrome de Sézary em estágio IV persistente, estágio

Contínua

IVA2 (T1-4, N3, M0, B0, B1 ou B2) ou doença visceral/órgão sólido em estágio IVB (T1-4, N0-3, M1, B0, B1 ou B2) devem ser tratado novamente com os tratamentos iniciais, de forma alternativa, o transplante de células hematopoiéticas (HCT) alogênico pode ser considerado.[32]

» O HCT alogênico demonstrou eficácia no tratamento de pacientes com MF e SS em estágio avançado que receberam várias terapias anteriores em vários pequenos estudos prospectivos.[94] [95] [96] [97] O HCT alogênico está associado a melhores desfechos em pacientes com doença que respondem ao tratamento primário antes do transplante.[32]

transformação em grandes células

■ **lesões cutâneas limitadas**

1a. radioterapia com tratamento adequado ao estágio

» A biópsia de pele com mais de 25% de infiltrados linfoides/células tumorais indica transformação em grandes células (TGC).[32] A TGC tem maior probabilidade significativa em pacientes com doença avançada, mas pode ocorrer na doença em estágio inicial e costuma ser agressiva.[32]

» A radioterapia para lesões com TGC, com manejo concomitante da doença coexistente com base no estágio clínico, é recomendada para pacientes com lesões cutâneas limitadas com TGC.[32]

» A TGC recidivada ou persistente deve ser tratada novamente com radioterapia e tratamento adequado ao estágio da doença coexistente.[32]

» Pacientes com doença refratária a múltiplas terapias anteriores podem ser tratados como pacientes com lesões cutâneas generalizadas ou extracutâneas com TGC.

■ **lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas**

1a. terapia direcionada para a pele

Opções primárias

» imiquimode de uso tópico

ou

» clorimetina tópica

ou

Contínua

» bexaroteno tópico

ou

» carmustina

» Pacientes com lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC devem ser tratados com tratamento sistêmico com terapia direcionada à pele.[32]

» Potenciais terapias direcionadas à pele para lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC incluem corticosteroides tópicos, imiquimode tópico, clormetina tópica, retinoides tópicos (por exemplo, bexaroteno), carmustina tópica, UVB, PUVA, UVA1, irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) ou radioterapia.[32]

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.[41] Corticosteroides tópicos de alta potência podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.[32]

» O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de MF em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]

» A clormetina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clormetina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas

Contínua

intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]

» Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5][49] O gel de bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Em um ensaio, o gel de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento lesão-dirigido no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de resposta completa clínica de 21%, com duração de resposta mediana de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão, descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]

» A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clometina.[51][52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]

» LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30 Gy) é recomendada como monoterapia para lesões unilasionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

» A fototerapia com ultravioleta B (UVB) pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] A puvaterapia (que consiste em metoxisaleno [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral, ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com a doença

Contínua

com placas e ainda é uma das terapias mais eficazes para pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevida global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários associados a uma dose total cumulativa elevada de UVA.

» A irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) é recomendada nos pacientes com maior carga de doença de pele, com envolvimento difuso de placas.[32] Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém obtém-se uma boa palição.[66] A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32] Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase (HDAC), como vorinostatate ou romidepsina, ou mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostatate ou romidepsina.[32] [67]

» Lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas persistentes com TGC devem ser tratadas novamente com as opções iniciais de tratamento.[32] A realização de um novo tratamento deve ser considerada para pacientes que apresentam recidiva. De forma alternativa, os pacientes devem ser inseridos em um ensaio clínico ou um HCT alogênico deve ser considerado.[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a Terapia sistêmica

Contínua

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» [brentuximabe vedotina](#)

ou

» [gencitabina](#)

ou

» [doxorubicina lipossomal](#)

ou

» [pralatrexate](#)

ou

» [romidepsina](#)

» Em pacientes que necessitam de terapia sistêmica, os agentes únicos são preferenciais em relação à terapia combinada, devido aos perfis de toxicidade mais altos associados aos esquemas de vários agentes e às respostas de curta duração observadas com a quimioterapia combinada de tempo limitado.

» As terapias sistêmicas de agente único preferenciais para lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC incluem brentuximabe vedotina, gencitabina, doxorubicina lipossomal, pralatrexato e romidepsina.[32]

» O brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E (MMAE) seja direcionado para células cancerosas CD30+, está aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Ensaios clínicos de fase 2 demonstraram que o brentuximabe vedotina é altamente ativo no LCCT de CD30+.[68] [69] A taxa de resposta global é de 54% na MF, independentemente do status de CD30. Exacerbações podem ser observadas na MF no início da terapia, e o tempo mediano até a resposta na MF é de aproximadamente 12 semanas, com remissões duráveis observadas em alguns pacientes e uma duração mediana de resposta de aproximadamente 32 semanas. Os efeitos adversos comuns incluem neuropatia, fadiga e erupção cutânea por medicamentos.[69] Um ensaio clínico de

Contínua

fase 3 incluiu pacientes adultos previamente tratados com MF ou linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula com CD30+. Tal ensaio revelou uma melhora significativa na resposta global objetiva com duração de pelo menos 4 meses com brentuximabe vedotina (56%) em comparação à escolha do médico de metotrexato ou bexaroteno (13%).^[70]

» A gencitabina, um antimetabólito da pirimidina, demonstrou boas taxas de resposta e é bem tolerada em pacientes com linfoma cutâneo de células T pré-tratado.^{[81] [82] [83]}

» Evidências de dois estudos prospectivos abertos de fase 2 sugerem que a monoterapia com doxorrubicina lipossomal melhorou as taxas de resposta global, o tempo mediano até a progressão e a duração mediana da resposta em pacientes com linfoma cutâneo de células T avançado (LCCT; estágio II a IV [incluindo SS e LCCT transformado] ou MF em estágio IIB a IVB, respectivamente) refratários a pelo menos duas linhas de tratamento anteriores.^{[76] [77]}

» O pralatrexato, um inibidor da diidrofolato redutase, demonstrou eficácia em pacientes com MF ou SS recidivados ou refratários.^{[78] [79] [80]} Evidências sugerem que o pralatrexato isolado ou em combinação com bexaroteno em baixa dose é bem tolerado e melhora a resposta mediana, a duração mediana do tratamento e a sobrevida livre de progressão mediana em pacientes com MF recidivada, refratária ou com transformação em grandes células.^{[78] [79] [80]}

» O inibidor da histona desacetilase (HDAC), romidepsina, funciona induzindo a acetilação de histonas e acetilação de proteínas, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.^{[72] [73]} É aprovado pela FDA dos EUA para o tratamento de MF e SS.

» Lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas persistentes com TGC devem ser tratadas novamente com as opções iniciais de tratamento.^[32] A realização de um novo tratamento deve ser considerada para pacientes que apresentam recidiva. De forma alternativa, os pacientes devem ser inseridos em um ensaio clínico ou um HCT alogênico deve ser considerado.^[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Contínua

2a. transplante alogênico de células hematopoiéticas

» Pacientes com lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas persistentes recidivadas com TGC devem ser tratados novamente com as opções iniciais de tratamento.[32] De forma alternativa, o transplante de células hematopoiéticas (HCT) alogênico deve ser considerado ou os pacientes devem ser inseridos em um ensaio clínico.[32]

associado a terapia direcionada para a pele

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» imiquimode de uso tópico

ou

» clormetina tópica

ou

» bexaroteno tópico

ou

» carmustina

» Potenciais terapias direcionadas à pele para lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC incluem corticosteroides tópicos, imiquimode tópico, clormetina tópica, retinoides tópicos (por exemplo, bexaroteno), carmustina tópica, UVB, PUVA, UVA1, TSEBT ou radioterapia.[32]

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.[41] Corticosteroides tópicos de alta potência podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem

Contínua

resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.[32]

» O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de MF em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]

» A clormetina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clormetina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]

» Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5][49] O gel de bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Em um ensaio, o gel de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento lesão-dirigido no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de resposta completa clínica de 21%, com duração de resposta mediana de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão, descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]

» A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clormetina.[51] [52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]

» LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de

Contínua

radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30 Gy) é recomendada como monoterapia para lesões unilesionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

» A fototerapia com ultravioleta B (UVB) pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] A puvaterapia (que consiste em metoxisaleno [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral, ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com a doença com placas e ainda é uma das terapias mais eficazes para pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevida global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários associados a uma dose total cumulativa elevada de UVA.

» A irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) é recomendada nos pacientes com maior carga de doença de pele, com envolvimento difuso de placas.[32] Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém obtém-se uma boa palição.[66] A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32]

Contínua

Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase (HDAC), como vorinostatate ou romidepsina, ou mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostatate ou romidepsina.[32] [67]

» Lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas persistentes com TGC devem ser tratadas novamente com as opções iniciais de tratamento.[32] A realização de um novo tratamento deve ser considerada para pacientes que apresentam recidiva. De forma alternativa, os pacientes devem ser inseridos em um ensaio clínico ou um HCT alogênico deve ser considerado.[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

3a. quimioterapia com múltiplos agentes

» Esquemas de quimioterapia com diversos agentes são reservados para pacientes com doença recidivada/refratária ou extracutânea. A maioria dos pacientes é tratada com diversas terapias sistêmicas de agente único antes de receber quimioterapia com múltiplos agentes.[32]

» Os esquemas combinados podem incluir: DHAP (dexametasona, citarabina + um composto de platina [carboplatina, cisplatina ou oxaliplatina]); ESHAP (etoposídeo, metilprednisolona, citarabina + um composto de platina [cisplatina ou oxaliplatina]); GDP (gencitabina, dexametasona, cisplatina); GemOx (gencitabina, oxaliplatina); ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposídeo).

» Lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas persistentes com TGC devem ser tratadas novamente com as opções iniciais de tratamento.[32] A realização de um novo tratamento deve ser considerada para pacientes que apresentam recidiva. De forma alternativa, os pacientes devem ser inseridos em um ensaio clínico ou um HCT alogênico deve ser considerado.[32]

» Consulte o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

associado a terapia direcionada para a pele

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Contínua

Opções primárias

» imiquimode de uso tópico

ou

» clormetina tópica

ou

» bexaroteno tópico

ou

» carmustina

» Potenciais terapias direcionadas à pele para lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas com TGC incluem corticosteroides tópicos, imiquimode tópico, clormetina tópica, retinoides tópicos (por exemplo, bexaroteno), carmustina tópica, UVB, PUVA, UVA1, TSEBT ou radioterapia.[32]

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial.[5] Um estudo demonstrou uma resposta completa em 63% dos pacientes com doença em estágio T1 (manchas, pápulas e/ou placas limitadas cobrindo <10% da superfície da pele) e em 25% dos pacientes com a doença em estágio T2 (manchas, pápulas ou placas cobrindo 10% ou mais da superfície da pele), após um acompanhamento mediano de 9 meses.[41] Corticosteroides tópicos de alta potência podem ser menos bem tolerados em áreas intertriginosas do corpo ou outras áreas, como o rosto.[32] A duração do tratamento e a potência do tratamento com corticosteroides podem resultar em absorção sistêmica e atrofia da pele. O uso ideal de corticosteroides tópicos deve ser determinado com a ajuda de um dermatologista e depende do tipo e localização da lesão.[32]

» O imiquimode tópico pode ser considerado para áreas com poucas manchas/placas/pequenos tumores que são recalcitrantes ao tratamento ou na pele danificada pelo sol, como antebraços, couro cabeludo e rosto.[32] Evidências de séries de casos sugerem que o imiquimode é eficaz para o tratamento de MF em estágio inicial refratária a outras terapias.[42] [43] [44] [45]

Contínua

» A clormetina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou tratar com sucesso doenças superficiais da pele.[5] [46] [47] [48] O tratamento tópico com clormetina está associado a dermatite e pode causar irritação quando usado no rosto e em áreas intertriginosas da pele.[32] O tratamento deve ser iniciado com um uso menor que o diário para avaliar a tolerabilidade e, em seguida, aumentar lentamente a aplicação para a dose usual.[32]

» Os retinoides tópicos podem ser considerados para o tratamento das lesões cutâneas nos pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial refratários a outras terapias tópicas, ou incapazes de tolerar outras terapias.[5][49] O gel de bexaroteno é o único retinoide tópico aprovado pela FDA para o tratamento de MF e SS. Em um ensaio, o gel de bexaroteno mostrou resultados promissores como um tratamento lesão-dirigido no LCCT em estágio inicial (taxa de resposta global de 63% e uma taxa de resposta completa clínica de 21%, com duração de resposta mediana de 99 semanas).[50] Os retinoides tópicos podem causar irritação da pele, incluindo vermelhidão, descamação e dermatite, quando usados no rosto e nas áreas intertriginosas do corpo.[32]

» A carmustina, um potente agente alquilante do DNA, demonstrou ser um tratamento eficaz para MF em estágio inicial com placas/manchas e tem eficácia semelhante à clormetina.[51] [52] Como a carmustina tópica é amplamente absorvida, está associada a um aumento do risco de supressão da medula óssea.[5]

» LCCT são tumores radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada, bem como na palição de manchas espessas e nódulos tumorais volumosos.[53] Doses relativamente baixas de radioterapia de baixa energia são suficientes, e a doença cutânea superficial pode ser tratada, de forma eficaz, com doses administradas entre 4 Gy e 40 Gy. A radioterapia (24-30 Gy) é recomendada como monoterapia para lesões unilasionais com intenção curativa.[32] A radioterapia de baixa dose (8-12 Gy) geralmente é administrada em combinação com outras terapias para tratamento paliativo.[32]

» A fototerapia com ultravioleta B (UVB) pode ser usada para tratar a doença que apresenta mancha. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[54] A

Contínua

puvaterapia (que consiste em metoxisaleno [8-metoxipsoraleno] administrado por via oral, ativado quando exposto à luz ultravioleta de ondas longas), em virtude da maior penetração na derme, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com a doença com placas e ainda é uma das terapias mais eficazes para pacientes com doença em estágio inicial. No entanto, a PUVA está associada a um aumento da toxicidade cutânea em comparação com a UVB, e há poucos dados sobre os efeitos da puvaterapia na sobrevida global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada. Assim que possível, a dose total de PUVA deve ser restrita a <200 de sessões de tratamento, por causa do risco de cânceres de pele secundários associados a uma dose total cumulativa elevada de UVA.

» A irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) é recomendada nos pacientes com maior carga de doença de pele, com envolvimento difuso de placas.[32] Em geral, elétrons 4-MeV a 9-MeV são aplicados na pele usando uma técnica de 6 ou 8 campos. Isso permite preservar as estruturas abaixo da derme, pois 80% são aplicados no primeiro 1 cm e <5% a uma profundidade além de 2 cm. Foi mostrado que doses elevadas proporcionam remissões mais duráveis que doses menores.[63] [64] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[63] [64] [65] As taxas de resposta na doença avançada são geralmente menores, porém obtém-se uma boa palição.[66] A TSEBT pode ser seguida por terapias sistêmicas para manter a resposta.[32] Existem dados de segurança limitados para o uso de TSEBT em combinação com retinoides sistêmicos, inibidores da histona desacetilase (HDAC), como vorinostate ou romidepsina, ou mogamulizumabe, ou combinação de fototerapia com vorinostate ou romidepsina.[32] [67]

» Lesões cutâneas ou extracutâneas generalizadas persistentes com TGC devem ser tratadas novamente com as opções iniciais de tratamento.[32] A realização de um novo tratamento deve ser considerada para pacientes que apresentam recidiva. De forma alternativa, os pacientes devem ser inseridos em um

Contínua

ensaio clínico ou um HCT alogênico deve ser considerado.[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**doença em estágio IIB, III, IV:
refratária a múltiplas terapias
anteriores (sem transformação em
grandes células)**

1a. Terapia sistêmica

Opções primárias

» [alantuzumabe](#)

ou

» [clorambucila](#)

ou

» [ciclofosfamida](#)

ou

» [etoposídeo](#)

ou

» [pembrolizumabe](#)

ou

» [pentostatina](#)

ou

» [bortezomibe](#)

» Pacientes refratários a várias terapias devem ser considerados para terapia sistêmica alternativa.[5] [32]

» O alentuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD52, demonstrou resultados encorajadores em pacientes com doença em estágio avançado. Um estudo demonstrou uma taxa de resposta global de 55% em pacientes com MF avançada (32% obtiveram resposta completa e 23% resposta parcial).[84] Evidências subsequentes demonstram que alentuzumabe em baixa dose tem uma alta taxa de resposta para pacientes com SS (com base na redução na contagem de células de

Contínua

Sézary) com um bom perfil de toxicidade e pode induzir remissão em longo prazo para SS, mas não para pacientes com MF ou pacientes com transformação para grandes células.[85] [86]

» A clorambucila, um agente alquilante, demonstrou ser um tratamento seguro e efetivo para pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em combinação com fluocortolona em um estudo piloto não controlado.[87]

» A ciclofosfamida é recomendada como uma potencial terapia sistêmica de agente único para pacientes com estágio >IIB que são refratários a várias terapias.[32]

» O etoposídeo, um inibidor da topoisomerase, que inibe a síntese de DNA formando um complexo topoisomerase II e DNA, demonstrou ser eficaz para pacientes com MF e pacientes selecionados com MF progressiva sem resposta clínica a outros tratamentos.[88]

» Em um estudo de braço único, multicêntrico e de fase 2, o pembrolizumabe, um inibidor de PD1, demonstrou atividade antitumoral significativa com resposta durável e perfil de segurança favorável em pacientes com MF/SS avançada sem resposta clínica a uma média de 4 tratamentos anteriores.[89] O tratamento com pembrolizumabe foi associado ao agravamento transitório da eritrodermia e do prurido em pacientes com SS.

» A pentostatina, um análogo intravenoso de purina, demonstrou ser eficaz.[90] [91] [92] Os efeitos adversos comuns incluem imunossupressão significativa.

» Em um estudo, o bortezomibe, um inibidor de proteassoma, demonstrou uma taxa de resposta de 67% entre 15 pacientes, 10 dos quais apresentavam LCCT.[93] Ele pode ser considerado para pacientes com SS ou MF com doença recidivada ou refratária.[32]

» O transplante de células hematopoiéticas (HCT) alogênico demonstrou eficácia no tratamento de pacientes com MF e SS em estágio avançado que receberam várias terapias anteriores em vários pequenos estudos prospectivos.[94] [95] [96] [97] O HCT alogênico está associado a melhores desfechos em pacientes com doença que respondem ao tratamento primário antes do transplante.[32]

» Os pacientes com tumores generalizados em estágio IIB sem eritrodermia, ou doença

Contínua

eritrodérmica em estágio III que apresentam resposta inadequada a múltiplas terapias também podem considerar os tratamentos sugeridos para o tratamento de MF com transformação em grandes células, os quais incluem terapias sistêmicas com um ou vários agentes (consulte o grupo de pacientes com transformação em grandes células para obter as opções de tratamento).[32]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Novidades

Denileucina diftitox

A denileucina diftitox é uma proteína recombinante de fusão composta de fragmentos de toxina da difteria e interleucina humana (IL)-2, direcionada ao receptor de IL-2 em células T malignas e células T regulatórias. Ela foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) de estágio I-III recidivante ou refratário que foram submetidos a pelo menos uma linha anterior de terapia sistêmica. A denileucina diftitox foi aprovada pela primeira vez para o tratamento do LCCT em 2008, mas foi descontinuada em 2014 devido a problemas na produção relacionados ao sistema de expressão da Escherichia coli e a desafios na purificação. A formulação recém-aprovada tem maior pureza e bioatividade, em comparação com o produto original. A denileucina diftitox é recomendada pela NCCN como opção de tratamento de primeira escolha para pacientes com doença em estágio tumoral II B MF.[32] Entretanto, esse tratamento não estará disponível nos EUA até 2025. O denileucina diftitox não é atualmente aprovado na Europa. Um estudo de fase III, multicêntrico, aberto e de braço único demonstrou uma resposta tumoral rápida, duradoura e profunda clinicamente significativa para pacientes com LCCT recidivante/refratário fortemente pré-tratados que receberam denileucina diftitox.[113]

KT-333

O KT-333, um degradador de primeira classe do regulador transcricional STAT3, recebeu a designação de medicamento órfão para o tratamento de LCCT pela FDA. Um ensaio clínico de fase Ib está em andamento.[114]

Terapias tópicas

Vários tratamentos tópicos foram relatados como tratamentos efetivos para micose fungoide em relatos de casos ou pequenas séries (uso “off-label”) incluindo fluoruracila e tacrolimo. Não foram realizados ensaios clínicos randomizados. No entanto, essas terapias poderão ser consideradas para doença localizada ou refratária quando a terapia direcionada à pele ainda for considerada apropriada.

Prevenção secundária

As vacinas contra gripe (influenza) anuais são recomendadas a todos os pacientes com doença em estágio avançado ou sistêmica com imunossupressão concomitante.

Discussões com os pacientes

No diagnóstico de linfoma cutâneo de células T (LCCT), os pacientes devem ser incentivados a seguir um bom esquema de cuidados com a pele, com o uso de substitutos do sabonete e emolientes regulares para amenizar sintomas de prurido, pele seca e escamosa.

O autoexame regular da pele quanto ao agravamento da doença cutânea, linfadenopatia e infecção cutânea permitirá a investigação e o tratamento adequados no estágio inicial, portanto, deve ser incentivado.

Nenhum fator de estilo de vida específico, como alteração da dieta ou da atividade, demonstrou benefícios. No entanto, os pacientes, ao enfrentarem o diagnóstico e o prognóstico de LCCT, quase sempre se beneficiarão do apoio emocional e do aconselhamento prestados pela equipe clínica e por associações relativas à doença, e esse apoio e aconselhamento também os ajudarão a suportar os efeitos do tratamento.

[Cutaneous Lymphoma Foundation] (<http://www.clfoundation.org>) [Lymphoma Action] (<https://lymphoma-action.org.uk>)

Monitoramento

Monitoramento

O monitoramento da doença envolve a reavaliação das características clínicas, com as investigações orientadas por achados anormais e baseadas nas recomendações para monitoramento de terapias individuais.

É necessário manter os pacientes sob acompanhamento de longa duração a fim de monitorar seu estado geral e a resposta ao tratamento, além de examiná-los quanto à evolução da doença (doença cutânea em estágio avançado e sistêmica).

Os intervalos entre as consultas de acompanhamento variam amplamente e dependerão do estágio da doença e do tratamento atual: por exemplo, consultas a cada 6 a 12 meses para um paciente com doença em estágio inicial usando apenas terapia tópica a consultas semanais ou mensais para pacientes que recebem terapias sistêmicas para a doença em estágio avançado.

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
ulceração cutânea	variável	alta
<p>A ulceração das placas e dos tumores cutâneos é frequentemente observada em pacientes com a doença em estágio avançado. Isso pode aumentar o risco de infecções cutâneas e/ou sistêmicas.</p>		
infecção cutânea	variável	Médias
<p>Com frequência, os pacientes desenvolvem infecções cutâneas, envolvendo principalmente o <i>Staphylococcus aureus</i>. Isso está relacionado ao comprometimento da função de barreira da pele contra doença cutânea e imunossupressão, particularmente na doença em estágio avançado.</p> <p>Os sinais incluem impetiginização das lesões, com exsudação e crostas com cor de mel ou pústulas cutâneas.</p> <p>Swabs de pele para microbiologia confirmarão infecção e sensibilidades a antibióticos.</p> <p>O tratamento é realizado com antissépticos/antibióticos tópicos ou antibioticoterapia sistêmica.</p> <p>É possível observar outras infecções bacterianas, virais e atípicas.</p>		
infecção sistêmica	variável	Médias
<p>Pacientes com estágios avançados de linfoma cutâneo de células T (LCCT) têm aumento do risco de desenvolver infecções sistêmicas. A razão disso pode ser imunossupressão relacionada à doença, comprometimento da barreira da pele em virtude de doença cutânea ou imunossupressão relacionada ao tratamento.</p> <p>Deve-se monitorar os pacientes clinicamente durante o curso da doença quanto a sintomas e sinais de infecção sistêmica. É possível observar infecções atípicas. O tratamento é orientado pelo estado clínico e os resultados das culturas apropriadas. A septicemia é uma das principais causas de morte em pacientes com doença em estágio avançado.</p>		
neoplasia secundária	variável	Médias
<p>Pacientes com LCCT, em comparação com a população geral, apresentam aumento do risco de neoplasias secundárias, independentemente do tratamento. Elas incluem neoplasia linfoproliferativa, de órgãos sólidos e cutânea. Os pacientes devem ser acompanhados regularmente e examinados quanto a sintomas e sinais que possam indicar neoplasias secundárias. A investigação e o tratamento dependerão do diagnóstico preciso estabelecido.</p>		
neoplasia cutânea relacionada à terapia	variável	Médias
<p>Muitas terapias direcionadas para a pele para LCCT são carcinogênicas e estão associadas a um aumento do risco de câncer de pele não melanoma e melanoma. Essa complicação é particularmente relevante em pacientes tratados com fototerapia (psoraleno + raios ultravioleta A [PUVA]) e está</p>		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
<p>relacionada à dose, com o risco mais elevado em pacientes que recebem >200 exposições. A neoplasia cutânea também já foi relatada com clormetina tópica (mecloretamina, mostarda nitrogenada) e como última complicação da radioterapia.</p> <p>Quando possível, deve-se evitar a fototerapia de manutenção, e é necessário examinar os pacientes quanto a câncer de pele durante o acompanhamento. Deve-se considerar para biópsia qualquer úlcera ou nódulo cutâneo alterado caso haja suspeita clínica de neoplasia.</p>		
complicações relacionadas ao eritroderma	variável	baixa
<p>Pacientes idosos com doença de pele eritrodérmica e/ou síndrome de Sézary podem apresentar insuficiência cardíaca de alto débito e desidratação, além de comprometimento renal, da termorregulação e da função de barreira da pele.</p>		
comprometimento do sistema nervoso central	variável	baixa
<p>O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é uma complicação potencial do LCCT e está associado a um prognóstico desfavorável.[115] [116]</p> <p>Pacientes com micose fungoide (MF) que evolui para envolvimento do SNC podem apresentar déficit neurológico; os sintomas incluem anormalidade sistêmica geral e alterações vestibulares, cognitivas e oculares. Não há consenso sobre o tratamento da progressão para o SNC no LCCT: a National Comprehensive Cancer Network recomenda a temozolomida para tratar pacientes com LCCT com envolvimento do SNC, apesar do tratamento anterior.[32] Um estudo de quatro pacientes com MF com progressão para o SNC que receberam temozolomida com irradiação de baixa dose como tratamento inicial, ou após progressão da doença com quimioterapia baseada em metotrexato e irradiação do SNC, demonstrou que a temozolomida após a irradiação de baixa dose do SNC parece ser bem tolerada e efetiva nos pacientes com MF com progressão para o SNC, e é uma alternativa menos tóxica à quimioterapia com metotrexato como tratamento de segunda linha.[116]</p>		

Prognóstico

O prognóstico do linfoma cutâneo de células T (LCCT) está estritamente relacionado ao estágio da doença no diagnóstico. A sobrevida dos pacientes com a doença no estágio IA (somente manchas e/ou placas, <10% de envolvimento da área de superfície corporal) é excelente, com taxas de sobrevida de 5 anos de 96% a 100%. O curso natural da doença é a extensão gradual das manchas e das placas cutâneas ao longo de muitos anos. Embora o tratamento possa induzir a remissão, espera-se que os pacientes apresentem recidiva após um intervalo variável, sendo que a cura é improvável.

Progressão da doença

O indicador de prognóstico mais importante é o estágio da doença no diagnóstico. O estágio TNM (tumor-nodo-metástase) 1 ou 2 tem melhor sobrevida que o estágio 3 ou 4. A progressão dos estádios com o surgimento de tumores ulcerados e comprometimento do sangue periférico, de linfonodos e da medula óssea indicam um agravamento prognóstico.[32]

Transformação da doença

Até 50% dos pacientes com LCCT podem mostrar uma transformação de linfoma de baixo grau para alto grau durante o curso da doença e após um intervalo de tempo variável. Isso é caracterizado pela ocorrência de tumores grandes que frequentemente apresentam ulceração. Geralmente, a biópsia de pele mostra infiltrados densos, profundos e coesos de células pleomórficas grandes. A transformação torna o prognóstico desfavorável.^[32]

Diretrizes diagnósticas

Reino Unido

Suspected cancer: recognition and referral (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2025

Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas (<https://www.bad.org.uk/guidelines-and-standards/clinical-guidelines>)

Publicado por: British Association of Dermatologists; UK Cutaneous Lymphoma Group

Última publicação: 2019

Europa

Critical concepts and management recommendations for T-cell lymphoma (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2832>)

Publicado por: Italian Group of Cutaneous Lymphoma

Última publicação: 2021

ESMO clinical practice guidelines for primary cutaneous lymphoma (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/primary-cutaneous-lymphoma>)

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2018

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: primary cutaneous lymphoma (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

NCCN clinical practice guidelines in oncology: T-cell lymphomas (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

Diretrizes de tratamento

Reino Unido

British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for narrowband ultraviolet B phototherapy (<https://www.bad.org.uk/guidelines-and-standards/clinical-guidelines>)

Publicado por: British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group

Última publicação: 2022

Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas (<https://www.bad.org.uk/guidelines-and-standards/clinical-guidelines>)

Publicado por: British Association of Dermatologists; UK Cutaneous Lymphoma Group

Última publicação: 2019

The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14537/full>)

Publicado por: UK Photopheresis Expert Group

Última publicação: 2017

Europa

Italian Group of Cutaneous Lymphoma: critical concepts and management recommendations for T-cell lymphoma (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2832>)

Publicado por: Italian Group of Cutaneous Lymphoma

Última publicação: 2021

ESMO clinical practice guidelines for primary cutaneous lymphoma (<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>)

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2018

EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/ Sézary syndrome ([https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(17\)30793-1/fulltext](https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(17)30793-1/fulltext))

Publicado por: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Última publicação: 2017

Internacional

Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group ([http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(15\)00027-9/fulltext](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(15)00027-9/fulltext))

Publicado por: International Lymphoma Radiation Oncology Group

Última publicação: 2015

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: T-cell lymphomas (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

NCCN clinical practice guidelines in oncology: primary cutaneous lymphoma (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

NCCN clinical practice guidelines in oncology: hematopoietic cell transplantation (https://www.nccn.org/guidelines/category_3)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

Recursos online

1. [Cutaneous Lymphoma Foundation \(http://www.clfoundation.org\)](http://www.clfoundation.org) (*external link*)
 2. [Lymphoma Action \(https://lymphoma-action.org.uk\)](https://lymphoma-action.org.uk) (*external link*)
-

Principais artigos

- Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al. Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2019 Mar;180(3):496-526. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.17240\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.17240) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561020?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561020?tool=bestpractice.bmj.com)
- Willemze R, Hodak E, Zinzani P, et al; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(4 suppl):iv30-40. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31693-X/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31693-X/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878045?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878045?tool=bestpractice.bmj.com)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: primary cutaneous lymphoma [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Referências

1. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2598-607. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422534\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422534) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576639?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576639?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019 Apr 18;133(16):1703-14. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473500\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473500) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30635287?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30635287?tool=bestpractice.bmj.com)
3. Dummer R, Vermeer MH, Scarisbrick JJ, et al. Cutaneous T cell lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Aug 26;7(1):61. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34446710?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34446710?tool=bestpractice.bmj.com)
4. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5064-73. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/blood-2008-10-184168\)](https://www.doi.org/10.1182/blood-2008-10-184168) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279331?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279331?tool=bestpractice.bmj.com)
5. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al. Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2019 Mar;180(3):496-526. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.17240\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.17240) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561020?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561020?tool=bestpractice.bmj.com)

6. Saunes M, Nilsen TI, Johannesen TB. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):376-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808419?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808419?tool=bestpractice.bmj.com)
7. Hinds GA, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma in skin of color. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar;60(3):359-75; quiz 376-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231637?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231637?tool=bestpractice.bmj.com)
8. Wu XC, Andrews P, Chen VW, et al. Incidence of extranodal non-Hodgkin lymphomas among whites, blacks, and Asians/Pacific Islanders in the United States: anatomic site and histology differences. *Cancer Epidemiol*. 2009 Nov;33(5):337-46. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853554?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853554?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Weinstock MA, Horm JW. Mycosis fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA*. 1988 Jul 1;260(1):42-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3379722?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3379722?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Crandon S, Yancey MA. Sezary syndrome: a case study of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin J Oncol Nurs*. 2009 Apr;13(2):157-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349262?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349262?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Maguire A, Puelles J, Raboisson P, et al. Early-stage mycosis fungoides: epidemiology and prognosis. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 7;100(1):adv00013. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9128921\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9128921) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31663598?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31663598?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Choi J, Goh G, Walradt T, et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet*. 2015 Sep;47(9):1011-9. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552614\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552614) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192916?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192916?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Wang L, Ni X, Covington KR, et al. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet*. 2015 Dec;47(12):1426-34. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829974\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829974) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551670?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551670?tool=bestpractice.bmj.com)
14. Park J, Yang J, Wenzel AT, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). *Blood*. 2017 Sep 21;130(12):1430-40. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5609333\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5609333) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694326?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694326?tool=bestpractice.bmj.com)
15. Yumeen S, Girardi M. Insights into the molecular and cellular underpinnings of cutaneous T cell lymphoma. *Yale J Biol Med*. 2020 Mar;93(1):111-21. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087059\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087059) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32226341?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32226341?tool=bestpractice.bmj.com)
16. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006 Oct;126(10):2194-201. [Texto completo \(https://www.jidonline.org/article/\)](https://www.jidonline.org/article/)

- S0022-202X(15)32634-8/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741509?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741509?tool=bestpractice.bmj.com)
-
17. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in the health improvement network. *JAMA Dermatol.* 2016 Mar;152(3):282-90. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26676102?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26676102?tool=bestpractice.bmj.com)
-
18. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jun;72(6):992-1002. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840730?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840730?tool=bestpractice.bmj.com)
-
19. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Feb;64(2):423-31. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3954537\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3954537) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692726?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692726?tool=bestpractice.bmj.com)
-
20. Mirvish JJ, Pomerantz RG, Falo LD Jr, et al. Role of infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013 Jul-Aug;31(4):423-31. [Texto completo \(https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X13000102?via%3Dihub\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X13000102?via%3Dihub) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806159?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806159?tool=bestpractice.bmj.com)
-
21. Krejsgaard T, Willerslev-Olsen A, Lindahl LM, et al. Staphylococcal enterotoxins stimulate lymphoma-associated immune dysregulation. *Blood.* 2014 Jul 31;124(5):761-70. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118485\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118485) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957145?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957145?tool=bestpractice.bmj.com)
-
22. Willerslev-Olsen A, Krejsgaard T, Lindahl LM, et al. Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2016 Mar 10;127(10):1287-96. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786838\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786838) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26738536?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26738536?tool=bestpractice.bmj.com)
-
23. Luna DE, Shinohara MM. New molecular and biological markers in cutaneous T cell lymphoma: therapeutic implications. *Curr Hematol Malig Rep.* 2023 Jun;18(3):83-88. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37017872?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37017872?tool=bestpractice.bmj.com)
-
24. Edelson RL. Cutaneous T cell lymphoma: the helping hand of dendritic cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Sep;941:1-11. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11594563?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11594563?tool=bestpractice.bmj.com)
-
25. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood.* 2002 Apr 15;99(8):2929-39. [Texto completo \(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120379817?via%3Dihub\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120379817?via%3Dihub) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929784?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929784?tool=bestpractice.bmj.com)
-
26. Berger CL, Tigelaar R, Cohen J, et al. Cutaneous T-cell lymphoma: malignant proliferation of T-regulatory cells. *Blood.* 2005 Feb 15;105(4):1640-7. [Texto completo \(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120458902?via%3Dihub\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120458902?via%3Dihub) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514008?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514008?tool=bestpractice.bmj.com)

27. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Feb;33(1):103-20. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147244\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147244) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30497668?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30497668?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):151-65. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715621\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715621) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26607183?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26607183?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood.* 2010 Aug 5;116(5):767-71. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2918332\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2918332) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484084?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20484084?tool=bestpractice.bmj.com)
30. National Cancer Information Network. Registration of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in England. Oct 2016 [internet publication]. [Texto completo \(http://www.ncin.org.uk/view?rid=3275\)](http://www.ncin.org.uk/view?rid=3275)
31. Willemze R, Hodak E, Zinzani P, et al; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(4 suppl):iv30-40. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31693-X/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31693-X/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878045?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878045?tool=bestpractice.bmj.com)
32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: primary cutaneous lymphoma [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
33. Vij A, Duvic M. Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2012 Aug;51(8):930-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22788808?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22788808?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Bi MY, Curry JL, Christiano AM, et al. The spectrum of hair loss in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jan;64(1):53-63. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.12.056\)](https://www.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.12.056) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036417?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036417?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, et al. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Apr;52(4):694-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793526?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793526?tool=bestpractice.bmj.com)
36. Boulos S, Vaid R, Aladily TN, et al. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Dec;71(6):1117-26. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264240?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264240?tool=bestpractice.bmj.com)
37. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Jul;18(4):397-415. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196152?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196152?tool=bestpractice.bmj.com)

38. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Dec;53(6):1053-63. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310068?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310068?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, 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 lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007 Sep 15;110(6):1713-22. [Texto completo \(http://www.bloodjournal.org/content/110/6/1713.full\)](http://www.bloodjournal.org/content/110/6/1713.full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540844?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540844?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet.* 1944;79:352-8.
41. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides: experience in 79 patients. *Arch Dermatol.* 1998 Aug;134(8):949-54. [Texto completo \(http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/189275\)](http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/189275) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722724?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722724?tool=bestpractice.bmj.com)
42. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Feb;52(2):275-80. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692473?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692473?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. *Eur J Dermatol.* 2006 Jul-Aug;16(4):391-3. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935796?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935796?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Martínez-González MC, Vereá-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, et al. Imiquimod in mycosis fungoides. *Eur J Dermatol.* 2008 Mar-Apr;18(2):148-52. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424373?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424373?tool=bestpractice.bmj.com)
45. Lewis DJ, Byekova YA, Emge DA, et al. Complete resolution of mycosis fungoides tumors with imiquimod 5% cream: a case series. *J Dermatolog Treat.* 2017 Sep;28(6):567-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28635518?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28635518?tool=bestpractice.bmj.com)
46. Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A. Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Oct;19(4):684-91. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3183094?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3183094?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Kim YH, Martinez G, Varghese A, et al. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol.* 2003 Feb;139(2):165-73. [Texto completo \(http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/479188\)](http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/479188) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588222?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588222?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2013 Jan;149(1):25-32. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662469\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662469) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069814?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069814?tool=bestpractice.bmj.com)

49. Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, et al. U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):192-200. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22963233?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22963233?tool=bestpractice.bmj.com)
50. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002 Mar;138(3):325-32. [Texto completo \(http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/478736\)](http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/478736) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902983?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902983?tool=bestpractice.bmj.com)
51. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides. *Semin Dermatol*. 1994 Sep;13(3):202-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986689?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986689?tool=bestpractice.bmj.com)
52. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):299-302. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686972?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686972?tool=bestpractice.bmj.com)
53. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jan 1;40(1):109-15. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422565?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422565?tool=bestpractice.bmj.com)
54. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, et al. Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 1992 Jul;128(7):931-3. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1626959?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1626959?tool=bestpractice.bmj.com)
55. Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol*. 1995 Jan;13(1):257-63. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799028?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799028?tool=bestpractice.bmj.com)
56. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*. 2001 May 1;19(9):2456-71. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331325?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331325?tool=bestpractice.bmj.com)
57. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2001 May;137(5):581-93. [Texto completo \(http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/478334\)](http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/478334) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346336?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346336?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Bunn PA Jr, Ihde DC, Foon KA. The role of recombinant interferon alfa-2a in the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer*. 1986 Apr 15;57(8 suppl):1689-95. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19860415\)57:8+%3C1689::AID-CNCR2820571311%3E3.0.CO;2-M/epdf\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19860415)57:8+%3C1689::AID-CNCR2820571311%3E3.0.CO;2-M/epdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3485012?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3485012?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Mar;20(3):395-407. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2783939?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2783939?tool=bestpractice.bmj.com)

60. Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol.* 1992 Dec;10(12):1907-13. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453206?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453206?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR, et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol.* 1994 Oct;12(10):2051-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931473?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931473?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Zackheim HS, Epstein EH Jr. Low-dose methotrexate for the Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Oct;21(4 Pt 1):757-62. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2808792?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2808792?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Hoppe RT, Cox RS, Fuks Z, et al. Electron-beam therapy for mycosis fungoides: the Stanford University experience. *Cancer Treat Rep.* 1979 Apr;63(4):691-700. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/109207?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/109207?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Reddy S, Parker CM, Shidnia H, et al. Total skin electron beam radiation therapy for mycosis fungoides. *Am J Clin Oncol.* 1992 Apr;15(2):119-24. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1553898?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1553898?tool=bestpractice.bmj.com)
65. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, et al. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jul 15;38(5):1027-35. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276369?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276369?tool=bestpractice.bmj.com)
66. Maingon P, Truc G, Dalac S, et al. Radiotherapy of advanced mycosis fungoides: indications and results of total skin electron beam and photon beam irradiation. *Radiother Oncol.* 2000 Jan;54(1):73-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10719702?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10719702?tool=bestpractice.bmj.com)
67. Fong S, Hong EK, Khodadoust MS, et al. Low-dose total skin electron beam therapy combined with mogamulizumab for refractory mycosis fungoides and sézary syndrome. *Adv Radiat Oncol.* 2021 May-Jun;6(3):100629. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.adro.2020.11.014\)](https://www.doi.org/10.1016/j.adro.2020.11.014) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33748543?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33748543?tool=bestpractice.bmj.com)
68. Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3750-8. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5089160\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5089160) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195720?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195720?tool=bestpractice.bmj.com)
69. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3759-65. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737859\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737859) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261247?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261247?tool=bestpractice.bmj.com)
70. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3,

multicentre trial. *Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):555-66. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28600132?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28600132?tool=bestpractice.bmj.com)

71. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1192-204. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30100375?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30100375?tool=bestpractice.bmj.com)
72. Carew JS, Giles FJ, Nawrocki ST. Histone deacetylase inhibitors: mechanisms of cell death and promise in combination cancer therapy. *Cancer Lett*. 2008 Sep 28;269(1):7-17. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462867?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462867?tool=bestpractice.bmj.com)
73. Kim M, Thompson LA, Wenger SD, et al. Romidepsin: a histone deacetylase inhibitor for refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Pharmacother*. 2012 Oct;46(10):1340-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968522?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968522?tool=bestpractice.bmj.com)
74. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3109-15. [Texto completo \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2006.10.2434\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2006.10.2434) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577020?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577020?tool=bestpractice.bmj.com)
75. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):31-9. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1785068\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1785068) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960145?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960145?tool=bestpractice.bmj.com)
76. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 2008 Jun;144(6):727-33. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1001/archderm.144.6.727\)](https://www.doi.org/10.1001/archderm.144.6.727) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559761?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559761?tool=bestpractice.bmj.com)
77. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4091-7. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8065\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8065) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045580?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045580?tool=bestpractice.bmj.com)
78. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2012 May 3;119(18):4115-22. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1182/blood-2011-11-390211\)](https://www.doi.org/10.1182/blood-2011-11-390211) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394596?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394596?tool=bestpractice.bmj.com)
79. Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, et al. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012 Aug;12(4):238-43. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542448?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542448?tool=bestpractice.bmj.com)

80. Talpur R, Thompson A, Gangar P, et al. Pralatrexate alone or in combination with bexarotene: long-term tolerability in relapsed/refractory mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Aug;14(4):297-304. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24589156?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24589156?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2603-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893292?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893292?tool=bestpractice.bmj.com)
82. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Jul;7(1):51-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879770?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879770?tool=bestpractice.bmj.com)
83. Pellegrini C, Stefoni V, Casadei B, et al. Long-term outcome of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma treated with gemcitabine. *Ann Hematol*. 2014 Nov;93(11):1853-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908331?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908331?tool=bestpractice.bmj.com)
84. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4267-72. [Texto completo \(http://www.bloodjournal.org/content/101/11/4267.full\)](http://www.bloodjournal.org/content/101/11/4267.full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543862?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543862?tool=bestpractice.bmj.com)
85. de Masson A, Guitera P, Brice P, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3):720-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438061?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438061?tool=bestpractice.bmj.com)
86. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007 Jun;92(6):784-94. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.3324/haematol.11127\)](https://www.doi.org/10.3324/haematol.11127) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550851?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550851?tool=bestpractice.bmj.com)
87. Coors EA, von den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and fluocortolone therapy. *Br J Dermatol*. 2000 Jul;143(1):127-31. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886146?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886146?tool=bestpractice.bmj.com)
88. Purnak S, Azar J, Mark LA. Etoposide as a single agent in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective analysis. *Dermatol Ther*. 2018 Mar;31(2):e12586. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316111?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316111?tool=bestpractice.bmj.com)
89. Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, et al. Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):20-8. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.19.01056\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.19.01056) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31532724?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31532724?tool=bestpractice.bmj.com)
90. Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3117-21. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506607?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506607?tool=bestpractice.bmj.com)

91. Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. *J Clin Oncol*. 1991 Apr;9(4):565-71. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2066753?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2066753?tool=bestpractice.bmj.com)
92. Greiner D, Olsen EA, Petroni G. Pentostatin (2'-deoxycoformycin) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jun;36(6 Pt 1):950-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204061?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204061?tool=bestpractice.bmj.com)
93. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4293-7. [Texto completo \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2007.11.4207\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2007.11.4207) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709797?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709797?tool=bestpractice.bmj.com)
94. de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*. 2014 Mar;99(3):527-34. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.3324/haematol.2013.098145\)](https://www.doi.org/10.3324/haematol.2013.098145) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24213148?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24213148?tool=bestpractice.bmj.com)
95. Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Nov;49(11):1360-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25068422?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25068422?tool=bestpractice.bmj.com)
96. Hosing C, Bassett R, Dabaja B, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2490-5. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1093/annonc/mdv473\)](https://www.doi.org/10.1093/annonc/mdv473) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26416896?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26416896?tool=bestpractice.bmj.com)
97. Domingo-Domenech E, Duarte RF, Boumedil A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. An updated experience of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jun;56(6):1391-401. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33420392?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33420392?tool=bestpractice.bmj.com)
98. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: preliminary results. *N Engl J Med*. 1987 Feb 5;316(6):297-303. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543674?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543674?tool=bestpractice.bmj.com)
99. Fraser-Andrews E, Seed P, Whittaker S, et al. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome: no significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone. *Arch Dermatol*. 1998 Aug;134(8):1001-5. [Texto completo \(http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/189256\)](http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/189256) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722731?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722731?tool=bestpractice.bmj.com)
100. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Dec;35(6):935-45. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959953?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959953?tool=bestpractice.bmj.com)

101. Heald P, Rook A, Perez M, et al. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Sep;27(3):427-33. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1401279?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1401279?tool=bestpractice.bmj.com)
102. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci*. 2003 Feb;28(1):81-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620272?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620272?tool=bestpractice.bmj.com)
103. Rook AH, Prystowsky MB, Cassin M, et al. Combined therapy for Sezary syndrome with extracorporeal photochemotherapy and low-dose interferon alfa therapy. Clinical, molecular, and immunologic observations. *Arch Dermatol*. 1991 Oct;127(10):1535-40. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1929461?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1929461?tool=bestpractice.bmj.com)
104. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Dec;35(6):946-57. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959954?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959954?tool=bestpractice.bmj.com)
105. Cohen JH, Lessin SR, Vowels BR, et al. The sign of Leser-Trelat in association with Sezary syndrome: simultaneous disappearance of seborrheic keratoses and malignant T-cell clone during combined therapy with photopheresis and interferon alfa. *Arch Dermatol*. 1993 Sep;129(9):1213-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395792?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395792?tool=bestpractice.bmj.com)
106. Vonderheid EC, Bigler RD, Greenberg AS, et al. Extracorporeal photopheresis and recombinant interferon alfa 2b in Sezary syndrome. Use of dual marker labeling to monitor therapeutic response. *Am J Clin Oncol*. 1994 Jun;17(3):255-63. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8192114?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8192114?tool=bestpractice.bmj.com)
107. Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1995 Oct;9(5):1089-107. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522486?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522486?tool=bestpractice.bmj.com)
108. Dippel E, Schrag H, Goerdts S, et al. Extracorporeal photopheresis and interferon-alfa in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet*. 1997 Jul 5;350(9070):32-3. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217723?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217723?tool=bestpractice.bmj.com)
109. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol*. 1999 Mar;140(3):427-31. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233261?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233261?tool=bestpractice.bmj.com)
110. Wilson LD, Licata AL, Braverman IM, et al. Systemic chemotherapy and extracorporeal photochemotherapy for T3 and T4 cutaneous T-cell lymphoma patients who have achieved a complete response to total skin electron beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul 15;32(4):987-95. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607973?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607973?tool=bestpractice.bmj.com)
111. Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis

fungoides. J Am Acad Dermatol. 2000 Jul;43(1 Pt 1):54-60. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10863224?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10863224?tool=bestpractice.bmj.com)

112. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: T-cell lymphomas [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
113. Foss FM, Youn HK, Prince MM, et al. Efficacy and safety of E7777 (improved purity Denileukin diftitox [ONTAK]) in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: results from pivotal study 302. Blood. 2022;140:1491-92.
114. ClinicalTrials.gov. Safety, PK, PD, clinical activity of KT-333 in adult patients with refractory lymphoma, large granular lymphocytic leukemia, solid tumors. Dec 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05225584\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05225584)
115. Yang Y, Wickless H. Thinking about CNS metastasis in cutaneous lymphoma: Analysis of existing data. Leuk Res Rep. 2017;8:14-18. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.lrr.2017.10.001\)](https://www.doi.org/10.1016/j.lrr.2017.10.001)
[Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29085772?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29085772?tool=bestpractice.bmj.com)
116. Bird TG, Whittaker S, Wain EM, et al. Temozolomide for central nervous system involvement in mycosis fungoides. Int J Dermatol. 2016 Jul;55(7):751-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276786?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276786?tool=bestpractice.bmj.com)

Imagens



Figura 1: Eritrodermia

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão



Figura 2: Linfoma cutâneo de células T: doença com manchas em estágio inicial

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão



Figura 3: Linfoma cutâneo de células T: doença extensa em placas

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão



Figura 4: Tumor associado à ulceração em um paciente com micose fungoide foliculotrópica

Do acervo de Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido; usado com permissão

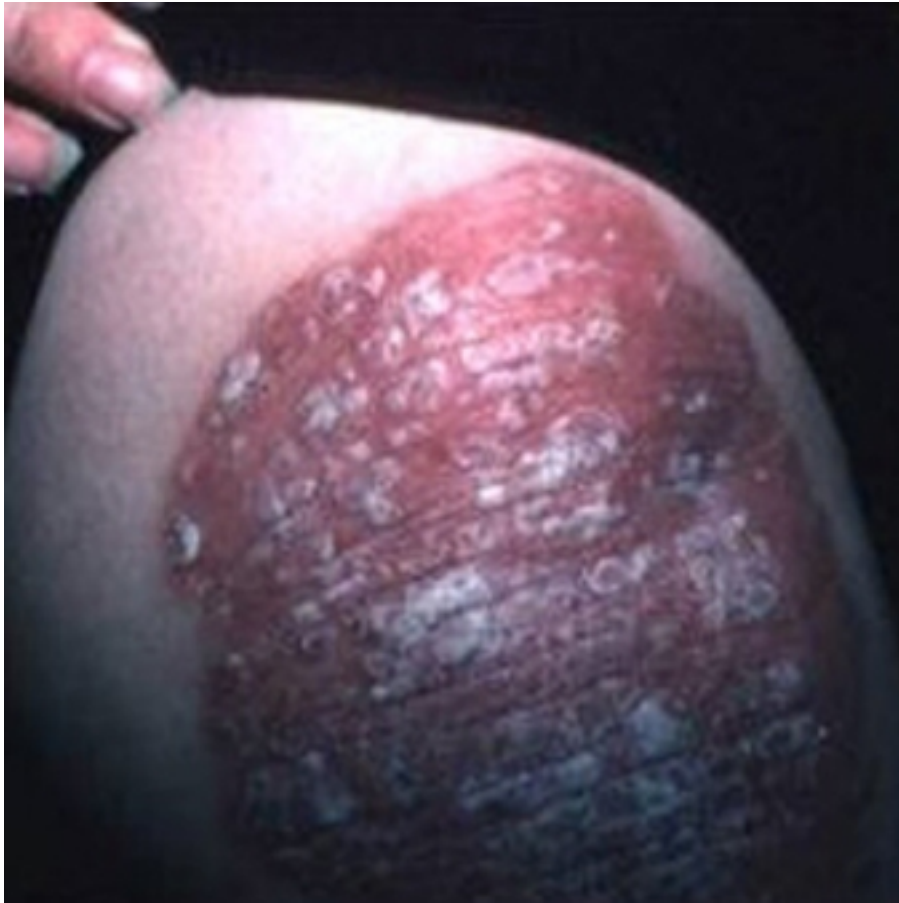


Figura 5: Psoríase em placas no joelho

Do acervo do Dr. Tsu-Yi Chuang

Critérios	Primários	Secundários
Clínicos <ul style="list-style-type: none"> • Manchas e placas persistentes e/ou progressivas associadas a <ul style="list-style-type: none"> o Local não exposto ao sol o Variação de tamanho/formato o Poiquiloderma 	Quaisquer 2 pontos	Qualquer 1 ponto
Histopatológicos <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado linfoide superficial associado a <ul style="list-style-type: none"> o Epidermotropismo sem espongiose o Atipia linfoide • Moleculares/biológicos: rearranjo gênico TCR clonal 	Ambos N/A	Qualquer um Presentes
Imunopatológicos <ul style="list-style-type: none"> • CD2,3,5 abaixo de 50% das células T • CD7 abaixo de 10% das células T • Discordância epidérmica da expressão de CD2,3,5 ou CD7 em células T dérmicas 	N/A	Qualquer 1 ponto

Figura 6: Critérios para o diagnóstico da micose fungoide em estágio inicial

Adaptados do algoritmo da International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) para o diagnóstico da micose fungoide em estágio inicial

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR
UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Robert A. Schwartz, MD, MPH

Professor and Head

Department of Dermatology, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, NJ

Declarações: RAS declares that he has no competing interests.

W. Clark Lambert, MD, PhD

Professor and Associate Head, Dermatology

Director, Dermatopathology, New Jersey Medical School, Newark, NJ

Declarações: WCL declares he has no competing interests

// Agradecimentos:

Professor Robert A. Schwartz and Professor W. Clark Lambert would like to gratefully acknowledge Professor Tim M. Illidge, Dr Richard Cowan, and Dr Eileen Parry, previous contributors to this topic.

Declarações: TMI, RC, and EP all declare that they have no competing interests.

// Pares revisores:

Chris Kelsey, MD

Assistant Professor

Department of Radiation Oncology, Duke University School of Medicine, Durham, NC

Declarações: CK declares that he has no competing interests.