

# BMJ Best Practice

## Linfoma cutâneo de células T

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: May 10, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	17
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	25
Novidades	39
<b>Acompanhamento</b>	<b>41</b>
Recomendações	41
Complicações	41
Prognóstico	43
<b>Diretrizes</b>	<b>44</b>
Diretrizes de diagnóstico	44
Diretrizes de tratamento	44
<b>Recursos online</b>	<b>46</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>47</b>
<b>Referências</b>	<b>48</b>
<b>Imagens</b>	<b>56</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>60</b>

## Resumo

- ◇ O diagnóstico se baseia em achados clínicos, biópsia de pele e exames de sangue laboratoriais, e geralmente requer a análise de um especialista.
- ◇ 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).
- ◇ Pode-se considerar ensaios clínicos em casos de doença em estágios inicial e avançado. A escolha entre terapia direcionada para a pele ou tratamento sistêmico geralmente depende da preferência do médico e do paciente, pois não foi demonstrado que uma opção de tratamento seja superior à outra.
- ◇ O prognóstico está estritamente relacionado ao estágio da doença no diagnóstico. As taxas de sobrevida na doença em estágio inicial são excelentes. No entanto, embora o tratamento possa induzir a remissão, espera-se que os pacientes apresentem recidiva após um intervalo variável, sendo que a cura é improvável.

## Definição

Os linfomas cutâneos de células T (LCCT) formam um grupo heterogêneo de distúrbios incomuns caracterizados pelo acúmulo clonal de linfócitos T principal 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.

## Epidemiologia

A taxa de incidência de linfoma cutâneo de células T (LCCT) no Reino Unido era de 0.4 a cada 100,000 pessoas por ano em 2003.[4] Dados dos EUA sugerem uma incidência ajustada à idade de 0.64 a cada 100,000.[5] No entanto, como a maioria das neoplasias é de baixo grau com sobrevida de longo prazo, a prevalência geral é muito mais elevada. Cerca de dois terços dos linfomas cutâneos primários têm origem nas células T, sendo a maioria micose fungoide (MF). A MF representa <3% dos linfomas não Hodgkin. Os estudos sugerem que a incidência está aumentando, mas, na realidade, isso se deve à melhora do diagnóstico e do registro. No Reino Unido e nos EUA, a MF é mais comum em idosos e homens; [6] [7] dados dos EUA sugerem que a MF é mais comum em norte-americanos negros.[7] A incidência ajustada à idade relativa a pessoas brancas é de 1.7 para norte-americanos negros e 0.6 para asiáticos.[8] No entanto, a síndrome de Sézary parece ter uma incidência mais elevada entre norte-americanos brancos.[9]

## Etiologia

A etiologia precisa da micose fungoide (MF) permanece desconhecida, embora já tenham sido consideradas várias teorias. Acredita-se que a estimulação crônica de linfócitos contribui para o surgimento de MF. Já se investigou a função de vários produtos químicos, vírus (vírus linfotrópicos de células T humanas I e II e herpes-vírus humano 8) e a colonização bacteriana da pele; no entanto, os dados são controversos e não surgiu qualquer agente causador definitivo.[10] [11] [12] [13]

A soropositividade de citomegalovírus está significativamente associada à MF e à síndrome de Sézary (SS), mesmo nos estágios mais iniciais da doença. Essa associação é significativamente mais elevada que a observada em controles saudáveis e imunocomprometidos.[14] Além disso, sugeriu-se que a citocina interleucina-7 (IL-7) também pode contribuir para o surgimento de MF.[15]

O cromossomo 1 parece conter um gene importante na transformação maligna ou na evolução da MF.[16] Foram encontradas outras anormalidades cromossômicas estruturais recorrentes nos linfócitos de sangue periférico de pacientes com MF e SS; no entanto, isso ainda não foi confirmado.[16] Além disso, um grande estudo tipo caso-controle sugeriu uma possível relação fraca entre exposições ambientais e resposta imune em casos de MF.[10]

## Fisiopatologia

A micose fungoide com manifestações de manchas, placas e/ou tumorais e a variante leucêmica síndrome de Sézary são caracterizadas por linfócitos T CD4+ auxiliares-indutores malignos circulantes e/ou de infiltração cutânea, exibindo um perfil de citocina de células T auxiliares do tipo 2 (Th2) com aumento da produção de interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-10.

# Classificação

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

A classificação da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) para linfomas cutâneos primários foi estabelecida em 1997. A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores dos tecidos hematopoiéticos e linfoides inclui linfomas cutâneos como entidades separadas. As diferenças entre os 2 sistemas de classificação resultaram na publicação da classificação da OMS-EORTC baseada, principalmente, em entidades nosológicas distintas com comportamento previsível, respostas aos tratamentos e prognósticos. Uma revisão de 2016 da classificação da OMS das neoplasias linfoides foi publicada para refletir as novas informações clínicas e biológicas.[3]

### Comportamento indolente

- Micose fungoide (MF), subtipos e variantes
  - MF foliculotrópica
  - Reticulose pagetoide
  - Pele solta granulomatosa
- Distúrbios linfoproliferativos cutâneos primários CD30+
  - Linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula
  - Papulose linfomatoide
- Linfoma de células T subcutâneo do tipo paniculite
- Distúrbio linfoproliferativo cutâneo primário de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica (entidade provisória)
- Linfoma cutâneo primário acral de células T CD8+ (entidade provisória)
- Distúrbio linfoproliferativo tipo hidroa vaciniforme

### Comportamento agressivo

- Síndrome de Sézary (variante leucêmica da MF)
- Leucemia/linfoma de células T do adulto
- Linfoma de células T/Natural Killer extranodal, tipo nasal
- Linfoma cutâneo primário de células T periférico, inespecífico
  - Linfoma cutâneo primário agressivo de células T CD8+ epidermotrópicas (entidade provisória)
- Linfoma cutâneo de células T gama/delta.

## Prevenção secundária

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

## 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 pilossebáceas 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 passo a passo do diagnóstico

O linfoma cutâneo de células T (LCCT) é um grupo heterogêneo de neoplasias, e a apresentação pode ser diversa. Assim sendo, é frequentemente difícil estabelecer o diagnóstico correto, e isso exige a experiência encontrada em centros especializados. O diagnóstico baseia-se em achados clínicos, biópsia de pele (deve-se enviar amostras para histologia, imunofenotipagem e exames moleculares) e exames de sangue laboratoriais.<sup>[1] [20]</sup>

### Avaliação clínica

Normalmente, a maioria dos pacientes é de meia-idade ou idosa, e os homens são afetados com mais frequência que as mulheres. A micose fungoide (MF) é duas vezes mais comum em norte-americanos



negros que em brancos, enquanto a síndrome de Sézary parece ser mais comum entre os norte-americanos brancos.[7] [9]

O prurido é um sintoma manifesto comum, particularmente na síndrome de Sézary (SS). 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. Pacientes com doença eritrodérmica (envolve vermelhidão intensa e disseminada da pele ) podem apresentar mal-estar, perda de peso ou calafrios. As manifestações agressivas de LCCT podem incluir sintomas sistêmicos de febre, sudorese noturna e perda de peso.

O paciente deve ser examinado completamente. As manifestações cutâneas incluem manchas, placas e tumores. 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. É possível ter 1 ou os 3 tipos de lesão. Classicamente, os estágios iniciais da MF geralmente consistem em manchas eritematosas planas. Por fim, as manchas se transformam em placas infiltrantes com bordas distintas. Pode ocorrer poiquiloderma caracterizado por atrofia, telangiectasia e pigmentação. Esses achados são geralmente distribuídos de forma assimétrica e envolvem áreas nas quais há pouca exposição ao sol. Na doença em estágio inicial, os locais típicos envolvidos são nádegas, quadris, parte superior das coxas, flancos e parte interna dos braços. O envolvimento facial é incomum nos estágios iniciais, exceto na variante foliculotrópica da MF. Pacientes com MF em estágios mais avançados podem ter lesões cutâneas generalizadas (incluindo lesões tumorais e eritroderma) e sinais de envolvimento dos linfonodos e/ou visceral. Os linfonodos podem ser palpáveis onde eles drenam a pele afetada, como axilas e regiões inguinais.

Quadros clínicos atípicos de MF não são incomuns. Eles incluem MF hipopigmentada, particularmente observada em pele mais escura, 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 Woringer-Kollop), mais comumente nas extremidades. Em casos raros, as apresentações da MF incluem lesões bulhosas, granulomatosas, ictiosiformes e purpúreas.

Pacientes com SS apresentam eritroderma que afeta >90% da superfície da pele. No exame clínico, eles podem apresentar outros achados, entre eles, onicodistrofia (malformações das unhas), face leonina, ectrópio (eversão das pálpebras inferiores decorrente de eritroderma e edema), alopecia, queratoderma palmar-plantar (espessamento difuso e descamação das palmas das mãos e das solas dos pés) e hepatomegalia.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

## Avaliação laboratorial

Deve-se obter amostras de sangue periférico de todos os pacientes para a realização de hemograma completo, e é necessário realizar um exame para células de Sézary em esfregaços espessos ou delgados.[1] São necessários testes séricos da função hepática e um perfil metabólico básico para avaliar a linha basal da função hepática e renal antes de iniciar o tratamento. Pode-se considerar o nível de lactato desidrogenase sérica; embora geralmente esteja normal, ele pode estar elevado na doença



sistêmica e é um forte preditor de prognóstico desfavorável na doença eritrodérmica. Deve-se realizar a citometria de fluxo em suspensões de sangue, medula óssea e linfonodos e/ou de fluidos corporais para determinar subgrupos de linfócitos e a proporção CD4/CD8. A reação em cadeia da polimerase para o receptor de células T é necessária para identificar a expansão maligna clonal (ela ajuda a identificar os pacientes com clones de células T no sangue periférico, como um marcador de carga tumoral e prognóstico). A sorologia do HIV deve ser testada em todos os pacientes com suspeita de linfoma, incluindo MF e SS. É necessário realizar a sorologia do vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I (HTLV-I) 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 vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) e os com outras leucemias de células T, como a leucemia prolinfocítica T.

## Biópsia

Mesmo quando há suspeita de LCCT, pode ser difícil estabelecer o diagnóstico de forma definitiva. O teste diagnóstico mais útil é a biópsia de pele, e ela deve ser realizada em todos os pacientes. Deve-se enviar as amostras para histologia, imunofenotipagem e exames moleculares. É aconselhável realizar exames moleculares mesmo em pacientes com doença isolada no estágio IA (somente manchas ou placas, com envolvimento de <10% da área de superfície corporal), pois os estudos mostram que pacientes com um clone de célula T detectável apresentam uma duração mais curta de resposta e uma taxa mais elevada de falha terapêutica. Várias biópsias de pele, e frequentemente as opiniões de outros especialistas da área, podem ser necessárias para se estabelecer um diagnóstico.

### Características histopatológicas da MF

- Manchas em estágio inicial: infiltrados liquenoides ou em forma de faixa superficiais consistindo principalmente em linfócitos e histiócitos. Células atípicas - com núcleos de tamanho pequeno a médio, altamente endentados (cerebriformes) e, às vezes, hipercromáticos - são poucas e confinadas principalmente à epiderme (epidermotropismo). Elas colonizam, de forma característica, a camada basal da epiderme como células únicas, geralmente com halo, ou em uma configuração linear.
- Placas típicas: o epidermotropismo é geralmente mais pronunciado que nas manchas. A presença de microabscessos de Pautrier (linfócitos T CD4+ atípicos na epiderme) é altamente característica, mas é observada em uma minoria dos casos.
- Lesões tumorais: os infiltrados dérmicos tornam-se mais difusos, podendo perder o epidermotropismo. As células tumorais aumentam de quantidade e tamanho, mostrando proporções variáveis de células cerebriformes pequenas, médias e grandes, células blásticas com núcleos proeminentes e formas intermediárias. Pode ocorrer a transformação para um linfoma difuso de grandes células que pode ser CD30- ou CD30+, e geralmente está associado a um prognóstico desfavorável.[20]

As características histopatológicas da SS podem ser inespecíficas ou assemelhar-se às características da MF.

A biópsia de linfonodos deve ser realizada quando há linfonodos periféricos palpáveis com diâmetro de 15 mm ou maiores. A biópsia por excisão é preferível à biópsia por agulha fina ou punção por agulha grossa (core biopsy).

Biópsias de aspirado de medula óssea ou por trefina devem ser consideradas no estágio IIB da MF (presença de tumores da pele, sem envolvimento histológico nem eritroderma), estágio III (presença de eritroderma, sem envolvimento histológico) ou estágio IV (envolvimento de linfonodos e/ou visceral)

associado a envolvimento histológico) e em pacientes com envolvimento de sangue periférico (celularidade de Sézary representando 5% ou mais da contagem total de linfócitos).

## Exames por imagem

É necessário realizar tomografias computadorizadas de estadiamento do tórax, do abdome e da pelve em todos os pacientes, excluindo-se os indivíduos com doença no estágio IA/IB (somente manchas ou placas, com 10% ou mais de envolvimento da área de superfície corporal).

O uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluoro-2-deoxi-D-glicose (FDG) não está estabelecido na prática de rotina; no entanto, o exame pode ter um grande potencial para melhorar o estadiamento e o monitoramento da resposta terapêutica da doença cutânea, nodal e visceral.[21]

## Fatores de risco

### Fortes

#### idade >60 anos

- A incidência está significativamente associada ao avanço da idade, sendo que a incidência mais elevada relatada é em pessoas >60 anos de idade.[7]

#### sexo masculino

- O linfoma cutâneo de células T (LCCT) é duas vezes mais comum em homens que em mulheres.[7]

#### etnia negra (micose fungoide); etnia branca (síndrome de Sézary)

- A micose fungoide é duas vezes mais comum em norte-americanos negros que em brancos.[7] No entanto, a síndrome de Sézary parece ter uma incidência mais elevada entre norte-americanos brancos.[9]

### Fracos

#### exposição a agentes infecciosos

- A função dos vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-I e II), do herpes-vírus humano 8 e do HIV é controversa, com evidências ambíguas.[11] [12] [17] [18] [19] Mais recentemente, relatou-se que a soropositividade do citomegalovírus está significativamente associada à micose fungoide e à síndrome de Sézary, mesmo nos estágios mais iniciais da doença. Essa soropositividade é significativamente mais elevada que a observada em controles saudáveis e imunocomprometidos.[14]
- O papel da colonização bacteriana da pele também já foi explorado, sem resultados definitivos.[13]

#### anormalidade cromossômica

- O cromossomo 1 parece conter um gene importante na transformação maligna ou na evolução da micose fungoide.[16] Embora tenham sido encontradas outras anormalidades cromossômicas estruturais recorrentes nos linfócitos de sangue periférico de pacientes com micose fungoide e síndrome de Sézary, isso ainda não foi confirmado.[16]

#### exposição ambiental a produtos químicos industriais, herbicidas, pesticidas

- Um grande estudo tipo caso-controle sugeriu uma possível relação fraca entre exposições ambientais e resposta imune em casos de micose fungoide.[10]

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### manchas, placas ou tumores cutâneos (comum)

- É possível ter 1 ou os 3 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.
- Na doença em estágio inicial, os locais típicos envolvidos são nádegas, quadris, parte superior das coxas, flancos e parte interna dos braços. 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.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

### poiquiloderma (comum)

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

### eritroderma (incomum)

- >90% de envolvimento da superfície da pele, com alterações eritematosas difusas; observado no linfoma cutâneo de células T (LCCT) eritrodérmico e na síndrome de Sézary.

[Fig-1]

## Outros fatores de diagnóstico

### prurido (comum)

- É um sintoma comum e frequentemente debilitante, particularmente na síndrome de Sézary.

### lesões cutâneas hipopigmentadas (comum)

- Apresentação atípica da micose fungoide. Observadas particularmente na pele negra, na infância e na adolescência.

### envolvimento unilesional das extremidades (comum)

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

### linfadenopatia (incomum)

- 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 (incomum)

- 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 (incomum)**

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

**alopécia (incomum)**

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

**face leonina (incomum)**

- Pode ser observada na síndrome de Sézary.

**onicodistrofia (incomum)**

- Malformações nas unhas; pode ser observada na síndrome de Sézary.

**hepatomegalia (incomum)**

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

**ectrópio (incomum)**

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

**lesões bulhosas, granulomatosas, ictiosiformes e purpúreas (incomum)**

- Achados raros associados à micose fungoide.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente normal na doença em estágio inicial.</li> <li>• A linfocitose pode estar presente na síndrome de Sézary.</li> </ul>	<b>normal ou linfocitose</b>
<b>exame para células de Sézary no esfregaço</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser realizado em filmes espessos ou delgados. O resultado está sujeito à variabilidade entre os observadores. Uma contagem quantitativa é mais informativa.</li> </ul>	<b>&gt;5% dos linfócitos circulantes são células cerebriformes atípicas</b>

Exame	Resultado
<b>biópsia de pele</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Necessária para todos os pacientes. Pode ser inespecífica em estágios iniciais. Repita a biópsia se permanecer suspeita clínica. Certifique-se de que o paciente não use corticosteroide tópico por 2 semanas antes da biópsia.</li> <li>As características histopatológicas da micose fungoide (MF) incluem os achados a seguir.</li> <li>Manchas em estágio inicial: infiltrados liquenoides ou em forma de faixa superficiais consistindo principalmente em linfócitos e histiócitos. Células atípicas - com núcleos de tamanho pequeno a médio, altamente endentados (cerebriformes) e, às vezes, hiper cromáticos - são poucas e confinadas principalmente à epiderme (epidermotropismo).</li> <li>Placas típicas: o epidermotropismo é geralmente mais pronunciado que nas manchas. A presença de microabscessos de Pautrier (linfócitos T CD4+ atípicos na epiderme) é altamente característica, mas é observada em uma minoria dos casos.</li> <li>Lesões tumorais: os infiltrados dérmicos tornam-se mais difusos, podendo perder o epidermotropismo. As células tumorais aumentam de quantidade e tamanho, mostrando proporções variáveis de células cerebriformes pequenas, médias e grandes, células blásticas com núcleos proeminentes e formas intermediárias. Pode ocorrer a transformação para um linfoma difuso de grandes células que pode ser CD30- ou CD30+, e geralmente está associado a um prognóstico desfavorável.<sup>[20]</sup> As características histopatológicas da síndrome de Sézary (SS) podem ser inespecíficas ou assemelhar-se às características da MF.</li> </ul>	<b>infiltração de linfócitos atípicos na epiderme e alinhamento na junção dermoepidérmica</b>
<b>reação em cadeia da polimerase para receptor de célula T</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	<b>detecção de clone de células T</b>
<b>citometria de fluxo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Imunofenotipagem realizada em suspensões de células de sangue, medula óssea e linfonodos, bem como em fluidos corporais.</li> <li>Os resultados podem ser expressos em porcentagem ou valores absolutos. Uma proporção CD4/CD8 &gt;10 é considerada significativa.</li> </ul>	<b>subgrupos de linfócitos: população expandida de células T CD4+ no sangue periférico; proporção CD4/CD8</b>
<b>perfil metabólico básico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado para avaliar a função renal inicial antes do tratamento.</li> </ul>	<b>podem estar normais ou alterados</b>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizados para avaliar a função hepática inicial antes do tratamento.</li> </ul>	<b>geralmente normais</b>
<b>lactato desidrogenase (LDH) sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode estar elevada na doença sistêmica e é um forte preditor de prognóstico desfavorável no linfoma cutâneo de células T (LCCT) eritrodérmico.</li> </ul>	<b>geralmente normais</b>

**Exames a serem considerados**

Exame	Resultado
<b>sorologia do vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I (HTLV-I)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizado em todos os pacientes com MF ou SS para fazer a distinção entre os indivíduos com leucemia/linfoma de células T do adulto associado à infecção por HTLV-I e aqueles com outras leucemias de células T, como a leucemia prolinfocítica T.</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>
<b>biópsia da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsias de aspirado de medula óssea ou por trefina devem ser consideradas em pacientes com estágio IIB da micose fungoide (presença de tumores da pele, sem envolvimento histológico nem eritroderma), estágio III (presença de eritroderma, sem envolvimento histológico) ou estágio IV (envolvimento de linfonodos e/ou visceral associado a envolvimento histológico) e em pacientes com envolvimento de sangue periférico (celularidade de Sézary representando 5% ou mais da contagem total de linfócitos).</li> </ul>	<b>infiltração de medula óssea por linfócitos T atípicos</b>
<b>biópsia de linfonodos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicada em pacientes com aumento dos linfonodos periféricos no exame clínico.</li> </ul>	<b>ferramenta de estadiamento</b>
<b>Tomografia computadorizada (TC)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É necessário realizar TCs de estadiamento do tórax, do abdome e da pelve em todos os pacientes, excluindo-se os indivíduos com micose fungoide no estágio IA (somente manchas ou placas, com &lt;10% de envolvimento da área de superfície corporal) ou estágio IB (somente manchas ou placas, com 10% ou mais de envolvimento da área de superfície corporal).</li> </ul>	<b>ferramenta de estadiamento</b>
<b>teste de HIV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os pacientes com suspeita de linfoma devem ser submetidos a um teste de HIV para fazer a distinção entre os indivíduos com malignidade associada ao HIV.</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>

**Novos exames**

Exame	Resultado
<b>tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (FDG-PET)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O uso de tomografia por emissão de pósitrons com 2-flúor-2-deoxi-D-glicose (FDG-PET) não está estabelecido na prática de rotina; no entanto, o exame pode ter um grande potencial para melhorar o estadiamento e o monitoramento da resposta terapêutica da doença cutânea, nodal e visceral.<sup>[21]</sup></li> </ul>	<b>informações fisiológicas e anatômicas sobre a grande diversidade de lesões externas e internas no LCCT</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Psoríase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Tipicamente diagnosticada por características clínicas isoladas. Uma história familiar de psoríase é comum.</li> </ul> <p>[Fig-5]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A histologia nas amostras da biópsia de pele mostra acantose epidérmica, paraceratose, ausência de camada granular e microabscessos de neutrófilos com dilatação vascular dérmica.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Eczema</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 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.</li> <li>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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>
<b>Infecção dermatofítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dermatose infecciosa comum da pele, do couro cabeludo e das unhas. Normalmente, afeta os espaços entre os pododáctilos (pé de atleta) e virilhas (tingha 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Parapsoríase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 cutâneo de células T (LCCT) em uma parte dos casos.</li> <li>A pitiríase liquenoide (aguda e crônica), que é um distúrbio linfoproliferativo benigno de causa desconhecida, é, às vezes, incluída nessa categoria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de achado diagnóstico específico na histologia para definir parapsoríase, que é uma correlação clinicopatológica.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Sistema de estadiamento clínico original para linfoma cutâneo de células T (LCCT)[22]

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[22]

### 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 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[22]

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
<b>Clínicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manchas e placas persistentes e/ou progressivas associadas a <ul style="list-style-type: none"> <li>o Local não exposto ao sol</li> <li>o Variação de tamanho/formato</li> <li>o Poiquiloderma</li> </ul> </li> </ul>	Quaisquer 2 pontos	Qualquer 1 ponto
<b>Histopatológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado linfóide superficial associado a <ul style="list-style-type: none"> <li>o Epidermotropismo sem espongiose</li> <li>o Atipia linfóide</li> </ul> </li> <li>• Moleculares/biológicos: rearranjo gênico TCR clonal</li> </ul>	Ambos  N/A	Qualquer um  Presentes
<b>Imunopatológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD2,3,5 abaixo de 50% das células T</li> <li>• CD7 abaixo de 10% das células T</li> <li>• Discordância epidérmica da expressão de CD2,3,5 ou CD7 em células T dérmicas</li> </ul>	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[23]

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 passo a passo do tratamento

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] [20] As estratégias de tratamento incluem terapia direcionada para a pele (a base da terapia para a doença em estágio inicial; algumas opções podem ser usadas na doença em estágio avançado) e tratamento sistêmico (reservado geralmente para a doença mais extensa ou refratária). Em geral, a escolha do tratamento depende da preferência do médico e do paciente, pois nenhuma opção de tratamento tem sido superior à outra.[24] Poderão ser considerados ensaios clínicos tanto na doença em estágio inicial quanto em estágio avançado se o paciente for um candidato adequado.[25]

### Terapia direcionada para a pele

Essa forma de terapia permanece a base do tratamento de pacientes com a doença em estágio inicial (embora possam ser usadas algumas opções na doença em estágio avançado). As terapias incluem emolientes, corticosteroides tópicos, ultravioleta B (UVB), fotoquimioterapia com psoraleno (PUVA), quimioterapia tópica, retinoides tópicos, radioterapia por feixe externo local e irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT). A lógica das terapias sequenciais direcionadas para a pele foi confirmada em um estudo decisivo no qual o tratamento sistêmico agressivo da doença em estágio inicial usando quimioterapia sistêmica não alterou a sobrevida global.[26]

#### Agentes tópicos

- Nos estágios iniciais da doença, não é necessário qualquer tratamento por muitos anos ou apenas emolientes tópicos são necessários.
- Foi mostrado que corticosteroides tópicos proporcionam boas respostas e alívio sintomático na doença em estágio inicial. 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.[27]
- Os agentes quimioterápicos tópicos, como clormetina (mecloretamina, mostarda nitrogenada) ou carmustina (BCNU), ambos potentes agentes alquilantes de ácido desoxirribonucleico (DNA), mostraram-se eficazes no tratamento da doença cutânea superficial.[28] [29] [30] [31] 1[B]Evidence Uma nova apresentação em gel da clormetina mostrou-se tão efetiva e segura quanto as preparações tradicionais de pomada manipulada, com taxas de resposta de 58% em pacientes em estágio IA-IIA.[31]
- Pode-se considerar o bexaroteno retinoide tópico para o tratamento de lesões cutâneas em pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial que sejam refratários a outras terapias tópicas ou não tolerarem outras terapias.[33] 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).[34]

#### Fototerapia

- É possível usar uma combinação de fototerapia com tratamento com UVB para tratar a doença com manchas; no entanto, em virtude da penetração limitada na pele, essa combinação não é

considerada eficaz para tratar a doença com placas. Um estudo relatou uma taxa de resposta completa de 83%, com uma duração mediana de remissão de 22 meses.[35]

- A puvaterapia (que consiste em psoraleno [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.[2][B]Evidence No entanto, há poucos dados relativos aos 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 a 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 ultravioleta A (UVA). A fim de melhorar as taxas de resposta e minimizar a exposição aos raios ultravioleta, a PUVA vem sendo combinada com tratamentos sistêmicos, como alfainterferona.[37]

### Radioterapia

- LCCT são tumores extremamente 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 bulhosos.[38] 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 terapia por feixe de elétrons também é amplamente utilizada; a dose apropriada é determinada pela profundidade da doença cutânea. Se necessário, esse tratamento pode ser repetido, pois as doses aplicadas raramente excedem a dose de tolerância para a pele. A irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) é usada quase exclusivamente para tratar a micose fungoide (MF). Na Europa, ela é mais comumente usada em pacientes com envolvimento de placas difusas refratárias a outras terapias direcionadas para a pele ou na MF em estágio tumoral. No entanto, nos EUA, a TSEBT pode ser usada em estágios iniciais da doença com o objetivo de obter uma sobrevida livre de doença resistente. 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.[39] [40] As taxas de resposta completa para a doença em estágio inicial variam de 56% a 96%.[39] [40] [41] As taxas de resposta na doença em estágio avançado são geralmente menores, no entanto, é obtida uma boa palição.[42] Na doença avançada, pode-se considerar o tratamento de manutenção com outras modalidades após a TSEBT. Por exemplo, foi mostrado que o tratamento com PUVA adjuvante após a TSEBT melhora significativamente a sobrevida livre de doença.[41]

## Terapia sistêmica

Para pacientes com doença mais extensa, os tratamentos sistêmicos disponíveis incluem quimioterapia sistêmica, fotoférese, interferona, retinoides e outros modificadores de resposta biológica em estudo.

Geralmente, a quimioterapia sistêmica é reservada para pacientes que apresentam a doença em estágio avançado, recidivante ou refratária à terapia direcionada para a pele. Ela é considerada paliativa em vez de curativa. Embora sejam observadas boas respostas, os resultados gerais são decepcionantes em comparação com outros linfomas. São usados esquemas de quimioterapia com agente único bem como uma combinação de esquemas.

- 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%.<sup>[43]</sup> Geralmente, é bem tolerado e ainda é considerado popular com alguns grupos. Análogos da purina intravenosa, como pentostatina, cladribina e fludarabina, também se mostraram eficazes.<sup>[44] [45] [46]</sup> Além disso, a gencitabina, um novo antimetabólito da pirimidina, demonstrou boas taxas de resposta e é bem tolerada.<sup>[47]</sup> Em virtude do seu perfil de efeitos adversos, o uso da doxorrubicina como agente paliativo no LCCT em estágio avançado é bastante limitado. No entanto, as formulações lipossomais desse agente de antraciclina estão sendo cada vez mais estudadas nessa doença e parecem produzir taxas de resposta elevadas e toxicidade cardíaca reduzida.<sup>[48]</sup>
- A quimioterapia combinada também foi usada com êxito (taxas de resposta de 80%).<sup>[49] [50] [51]</sup> Os esquemas comuns incluem CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona), VICOP-B (idarrubicina, etoposídeo, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisolona) e EPOCH (etoposídeo, vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, prednisolona). No entanto, como as taxas de sobrevida global permanecem inalteradas e a toxicidade pode ser considerável, esses esquemas são geralmente reservados para doença visceral e de linfonodos em estágio avançado.

A fotoférese extracorpórea (FEC) é uma forma sistêmica da puvaterapia que vem sendo usada no tratamento do LCCT há 35 anos. Ao longo dos anos, os relatos parecem confirmar a eficácia em subgrupos selecionados, particularmente pacientes com síndrome de Sézary refratária às terapias prévias.<sup>[52] [53] [54]</sup> Além disso, a FEC parece ser bem tolerada, com um perfil de toxicidade e efeitos adversos consideravelmente baixo.<sup>[55]</sup> Foi publicada no Reino Unido uma declaração de consenso endossando o uso da FEC para LCCT em centros especializados.<sup>[56]</sup> O processo envolve o isolamento de células mononucleares pela leucaférese. Essas células são então expostas a um psoraleno antes da administração oral de 8-metoxipsoraleno, ou mais recentemente por administração direta no equipamento para fotoférese. Em seguida, as células são expostas à radiação UVA e infundidas novamente no paciente. Em geral, o tratamento é administrado ao longo de 2 dias sucessivos e repetido a intervalos de 2 a 4 semanas.<sup>[52] [56] [57]</sup> A radiação UVA é diretamente tóxica às células que são irradiadas. Além disso, as células infundidas novamente parecem estimular uma resposta imune seletiva contra as células malignas.<sup>[52] [57]</sup>

- Alguns estudos sugerem que a FEC pode ser a modalidade mais eficaz para o tratamento de pacientes com doença eritrodérmica. Consequentemente, pode-se considerá-la como uma opção de primeira linha para esses pacientes.<sup>[58]</sup> Além disso, foram identificadas várias características em pacientes com LCCT que sugerem uma elevada probabilidade de resposta à FEC. Elas incluem as seguintes:<sup>[57]</sup>
  - Curta duração da doença, preferencialmente <2 anos
  - Ausência de linfadenopatia bulhosa ou comprometimento importante de órgãos internos
  - Leucocitose/leucemia <200 x 10<sup>9</sup>/L (<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.
- Foram propostas várias 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 a síndrome de Sézary refratária. Por exemplo, há dados que dão suporte ao uso de alfainterferona em combinação com FEC.[59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] O uso concomitante de FEC e TSEBT também já foi explorado e parece promissor, embora ainda sejam necessários estudos adicionais sobre o assunto.[66] [67] A PUVA, a quimioterapia, outras citocinas e retinoides já foram investigados como possíveis combinações com a FEC.

#### Terapias biológicas e imunológicas

- A alfainterferona é um tratamento bem estabelecido para LCCT em vários estádios (geralmente, além da doença com placas limitadas). Pode-se considerá-la 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.[68] [69] Vários estudos que investigaram o uso da combinação de alfainterferona com outras terapias, como FEC, pentostatina e fludarabina, não conseguiram demonstrar melhoras significativas das taxas de resposta.[70] [71]
- O bexaroteno, um retinoide, foi aprovado para o tratamento de LCCT em 1999, e o bexaroteno oral se tornou bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para a doença em estágio inicial ou avançado, persistente ou refratária.[72] [73] O bexaroteno age ligando-se seletivamente ao receptor de retinoide  $\alpha$  (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 levotiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno.
- O vorinostat e a romidepsina são de uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores de histona desacetilase (HDAC). Eles trabalham induzindo a acetilação de histona e proteína, resultando em eventos a jusante de parada do ciclo celular e apoptose.[74] [75] Vários estudos clínicos de fase II demonstraram melhora das lesões cutâneas e outros sintomas (por exemplo, prurido) com o vorinostat.[76] [77]
- O alentuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD52, também produziu 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).[78]
- Brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E (MMAE) seja direcionado às células cancerígenas CD30+. Ensaio clínico de fase II demonstraram que o brentuximabe vedotina é altamente ativo no LCCT CD30+.[79] [80] A taxa de resposta global é de 54% na MF, independentemente do status da CD30. Exacerbações podem ser observadas na MF no início da terapia, e o tempo mediano para 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 colaterais comuns são neuropatia, fadiga e erupção cutânea por medicamentos.[80] Um ensaio clínico de fase III incluiu pacientes adultos previamente tratados com micose fungoide ou linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas 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 opção do médico pelo metotrexato ou bexaroteno (13%).[81]

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Em curso			( resumo )	
doença inicial				
	■	manchas/placas limitadas (<10% de envolvimento da área de superfície corporal)	1a	observação ou terapia direcionada para a pele
	■	manchas/placas extensas (≥10% de envolvimento da área de superfície corporal)	1a	terapia direcionada para a pele
			2a	quimioterapia ou terapia biológica/ imunológica ou ensaio clínico
doença avançada				
	■	tumores de pele sem eritroderma	1a	radioterapia ou fototerapia ± interferona ou agente citotóxico
			2a	terapia biológica ou ensaio clínico
	■	eritroderma e <5% de células de Sézary no esfregaço	1a	terapia direcionada à pele ou terapia imunológica
			2a	terapia biológica, quimioterapia ou ensaio clínico
	■	eritroderma e ≥5% de células de Sézary no esfregaço	1a	fotoférese ou fototerapia + interferona
			2a	fotoférese + interferona, terapia biológica, quimioterapia ou ensaio clínico
	■	envolvimento visceral ou de linfonodos	1a	radioterapia ± quimioterapia
			2a	terapia biológica ou imunológica

# Opções de tratamento

## Em curso

### doença inicial

- manchas/placas limitadas (<10% de envolvimento da área de superfície corporal)

1a

**observação ou terapia direcionada para a pele**

#### Opções primárias

» emoliente de uso tópico

**OU**

» valerato de betametasona tópico

**OU**

» bexaroteno tópico

**OU**

» carmustina

**OU**

» clormetina tópica

**OU**

» UVB

**OU**

» radioterapia por feixe externo

**OU**

» irradiação total da pele com feixes de elétrons

» A doença em estágio inicial consiste somente em manchas e placas. As terapias direcionadas para a pele permanecem a base do tratamento; no entanto, a simples observação pode ser suficiente por muitos anos. A escolha da terapia depende da preferência do médico e do paciente, pois nenhuma terapia se mostrou superior à outra.

» Os emolientes tópicos podem ser o único tratamento necessário nos estágios iniciais.

## Em curso

» Foi mostrado que corticosteroides tópicos (por exemplo, betametasona) proporcionam boas respostas e alívio sintomático.[27]

» Os agentes quimioterápicos tópicos, como clormetina (meclore tamina, mostarda nitrogenada) ou carmustina (BCNU), mostraram-se eficazes no tratamento da doença cutânea superficial.[28] [29] [30] [31] 1[B]Evidence No entanto, a clormetina tópica não está amplamente disponível como um produto comercializado e pode precisar ser especialmente manipulada por um farmacêutico.

» Pode-se usar um retinoide tópico, como o bexaroteno, como uma terapia lesão-dirigida, ou considerá-lo em pacientes com linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial que sejam refratários a outras terapias tópicas ou não tolerem outras terapias.

» É possível usar a fototerapia com ultravioleta B para tratar a doença com manchas, mas ela é considerada ineficaz para o tratamento da doença com placas.

» LCCT são tumores extremamente radiosensíveis. A radioterapia por feixe externo exerce um papel importante no manejo da doença cutânea localizada e isolada. A irradiação total da pele com feixes de elétron também é amplamente utilizada.

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

■ manchas/placas extensas (≥10% de envolvimento da área de superfície corporal)

1a

**terapia direcionada para a pele**
**Opções primárias**

» bexaroteno tópico

**OU**

» clormetina tópica

**OU**

» UVB

**OU**

**PUVA (psoraleno + raios ultravioleta A)**

» metoxisaleno: 0.6 mg/kg por via oral em dose única 2 horas antes do tratamento com UVA  
-e-

## Em curso

» **UVA**: três vezes por semana por 3-4 meses

**OU**

### PUVA + INTERFERONA

» **metoxisaleno**: 0.6 mg/kg por via oral em dose única 2 horas antes do tratamento com UVA

**-e-**

» **UVA**: três vezes por semana por 3-4 meses

**-e-**

» **alfainterferona 2a**

**OU**

» **irradiação total da pele com feixes de elétrons**

» A doença em estágio inicial consiste somente em manchas e placas. A escolha da terapia depende da preferência do médico e do paciente, pois nenhuma terapia se mostrou superior à outra.

» As opções incluem bexaroteno tópico, clormetina tópica (mecloretamina, mostarda nitrogenada),<sup>[31]</sup> fototerapia (ou seja, ultravioleta B [UVB] ou psoralen associada ao ultravioleta-A [PUVA]) e irradiação total da pele com feixes de elétrons.

» É necessário observar que a clormetina tópica não está amplamente disponível como um produto comercializado e pode precisar ser especialmente manipulada por um farmacêutico.

» É possível usar a fototerapia com tratamento com UVB para tratar a doença com manchas; no entanto, ela não é considerada eficaz para o tratamento da doença com placas.

» A puvaterapia, em virtude do aumento da penetração na pele, é considerada o tratamento de primeira escolha para pacientes com doença com placas, permanecendo uma das terapias mais eficazes para pacientes com a doença em estágio inicial.<sup>2[B]Evidence</sup> No entanto, há poucos dados relativos aos efeitos da puvaterapia na sobrevida global. O tratamento de manutenção pode prolongar o período de remissão. A fim de melhorar as taxas de resposta e minimizar a exposição aos raios ultravioleta, a PUVA vem sendo combinada com tratamentos sistêmicos, como alfainterferona.<sup>[37]</sup>

## Em curso

2a

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

**quimioterapia ou terapia biológica/  
imunológica ou ensaio clínico**

**Opções primárias**

» metotrexato

**OU**

» bexaroteno

**OU**

» alfainterferona 2a

» Pode ser considerada em pacientes com doença refratária a terapias direcionadas para a pele.

» Foi constatado que o metotrexato oral de baixa dose é eficaz e geralmente bem tolerado.

» O bexaroteno oral, um retinoide, foi aprovado para o tratamento do LCCT em 1999. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis, e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e levotiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno.

» A alfainterferona é um tratamento bem estabelecido para LCCT em vários estádios, geralmente além da doença com placas limitadas. Há relatos de boas taxas de resposta, com algumas remissões com duração de >2 anos.[68] [69]

» Se o paciente for um candidato adequado, deve-se considerar a inscrição em um ensaio clínico.

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

## doença avançada

■ tumores de pele sem  
eritroderma

1a

**radioterapia ou fototerapia ± interferona ou  
agente citotóxico**

**Opções primárias**

» radioterapia por feixe externo

## Em curso

OU

» irradiação total da pele com feixes de elétrons

OU

**PUVA +/- INTERFERONA**

» **metoxisaleno**: 0.6 mg/kg por via oral em dose única 2 horas antes do tratamento com UVA

-e-

» **UVA**: três vezes por semana por 3-4 meses

--E/OU--

» **alfainterferona 2a**

OU

» **metotrexato**

» Em geral, a escolha do tratamento depende da preferência do médico e do paciente, pois nenhuma opção de tratamento tem sido superior à outra.

» O LCCT são tumores extremamente radiosensíveis, e a radioterapia por feixe externo exerce um papel importante na paliação de manchas espessas e nódulos tumorais bulhosos.[38]

» A TSEBT também pode ser usada nesse estágio. As taxas de resposta na doença em estágio avançado são geralmente menores que na doença em estágio inicial, no entanto, foi obtida uma boa paliação.[42] Pode-se considerar o tratamento de manutenção com outras modalidades após a TSEBT. Por exemplo, foi mostrado que o tratamento com psoralen associada ao ultravioleta-A (PUVA) adjuvante após a TSEBT melhora significativamente a sobrevida livre de doença.[41]

» Pode-se considerar a PUVA combinada com alfainterferona.

» A alfainterferona usada isoladamente é um tratamento bem estabelecido para LCCT em vários estágios (geralmente, além da doença com placas limitadas).

» Foi constatado que o metotrexato oral de baixa dose é eficaz e geralmente bem tolerado.[43]



## Em curso

2a

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

**terapia biológica ou ensaio clínico****Opções primárias**

» [bexaroteno](#)

**Opções secundárias**

» [vorinostate](#)

OU

» [romidepsina](#)

OU

» [brentuximabe vedotina](#)

» O bexaroteno oral, um retinoide, tornou-se bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para a doença em estágio avançado persistente ou refratária. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis, e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e levotiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno.

» O vorinostate e a romidepsina são inibidores de acetilase da histona. Os ensaios demonstraram melhora das lesões cutâneas e outros sintomas (por exemplo, prurido) com esses dois agentes.<sup>[75] [76] [77]</sup>

» Brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E (MMAE) seja direcionado às células cancerígenas CD30+. Brentuximabe vedotina é altamente ativo no LCCT CD30+.<sup>[80]</sup> Um ensaio clínico de fase III incluiu pacientes adultos previamente tratados com micose fungoide ou linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas 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 opção do médico pelo metotrexato ou bexaroteno (13%).<sup>[81]</sup>

» Se o paciente for um candidato adequado, deve-se considerar a inscrição em um ensaio clínico.

## Em curso

■ eritroderma e <5% de células de Sézary no esfregaço

1a

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

**terapia direcionada à pele ou terapia imunológica**

**Opções primárias**

**PUVA +/- INTERFERONA**

» **metoxisaleno**: 0.6 mg/kg por via oral em dose única 2 horas antes do tratamento com UVA

-e-

» **UVA**: três vezes por semana por 3-4 meses

**--E/OU--**

» **alfainterferona 2a**

**OU**

» **irradiação total da pele com feixes de elétrons**

**OU**

» **clormetina tópica**

» Pode-se considerar psoralen associada a ultravioleta-A (PUVA) em combinação com interferon alfa. (O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com a doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada.)

» Pode-se usar a alfainterferona isolada. Há relatos de boas taxas de resposta, com algumas remissões com duração de mais de 2 anos.[68] [69]

» A TSEBT pode ser benéfica. As taxas de resposta na doença em estágio avançado são geralmente menores que na doença em estágio inicial, no entanto, foi obtida uma boa palição.[42] Pode-se considerar o tratamento de manutenção com outras modalidades após a TSEBT. Por exemplo, foi mostrado que o tratamento com PUVA adjuvante após a TSEBT melhora significativamente a sobrevida livre de doença.[41]

» Mostrou-se que a clormetina tópica (mecloretamina, mostarda nitrogenada) é eficaz para tratar doença cutânea superficial.[28] [29] [30] [31] 1[B]Evidence Ela não está amplamente disponível como um produto comercializado e

## Em curso

pode precisar ser especialmente manipulada por um farmacêutico.

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

## 2a terapia biológica, quimioterapia ou ensaio clínico

### Opções primárias

» [bexaroteno](#)

OU

» [metotrexato](#)

### Opções secundárias

» [vorinostate](#)

OU

» [romidepsina](#)

OU

» [brentuximabe vedotina](#)

» O bexaroteno oral, um retinoide, tornou-se bem estabelecido como uma das terapias sistêmicas para a doença em estágio avançado persistente ou refratária. A hipertrigliceridemia e o hipotireoidismo são efeitos adversos comuns, mas reversíveis, e geralmente podem ser manejados com a iniciação de medicamentos hipolipemiantes e levotiroxina imediatamente antes de iniciar o uso de bexaroteno.

» A quimioterapia sistêmica é considerada paliativa em vez de curativa. Embora sejam observadas boas respostas, os resultados gerais são decepcionantes em comparação com outros linfomas.

» Entre os agentes a serem considerados está o metotrexato.

» O vorinostate e a romidepsina são inibidores de acetilase da histona. Os ensaios demonstraram melhora das lesões cutâneas e outros sintomas (por exemplo, prurido) com esses dois agentes.<sup>[75] [76] [77]</sup>

» Brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina

## Em curso

■ eritroderma e  $\geq 5\%$  de células de Sézary no esfregaço

1a

E seja direcionado às células cancerígenas CD30+. Brentuximabe vedotina é muito ativo no LCCT CD30+.[80] Um ensaio clínico de fase III incluiu pacientes adultos previamente tratados com micose fungoide ou linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas 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 opção do médico pelo metotrexato ou bexaroteno (13%).[81]

» Sempre se deve considerar a inscrição em um ensaio clínico.

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

### 1a fotoférese ou fototerapia + interferona

#### Opções primárias

» fotoférese extracorpórea

OU

#### PUVA + INTERFERONA

» metoxisaleno: 0.6 mg/kg por via oral em dose única 2 horas antes do tratamento com UVA

-e-

» UVA: três vezes por semana por 3-4 meses

--E--

» alfainterferona 2a

» A fotoférese extracorpórea (FEC) é uma forma sistêmica da terapia com psoralen associada ao ultravioleta-A (PUVA). Alguns estudos sugerem que a FEC pode ser a modalidade mais eficaz para o tratamento de pacientes com doença eritrodérmica.[58] Além disso, a FEC parece ser bem tolerada, com um perfil de toxicidade e efeitos adversos consideravelmente baixo.[55]

» Pode-se considerar a PUVA em combinação com alfainterferona. (O uso da PUVA como terapia única é geralmente restrito ao LCCT em estágio inicial, pois é improvável que os pacientes com a doença em estágio avançado obtenham uma resposta completa à PUVA isolada.)

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

Em curso

**2a** fotoférese + interferona, terapia biológica, quimioterapia ou ensaio clínico

**Opções primárias**

» fotoférese extracorpórea

-e-

» alfainterferona 2a

**OU**

» bexaroteno

**OU**

» metotrexato

**OU**

» pentostatina

**OU**

» cladribina

**OU**

» fludarabina

**Opções secundárias**

» vorinostate

**OU**

» romidepsina

**OU**

» brentuximabe vedotina

**Opções terciárias**

» alentuzumabe

» Foram propostas várias terapias combinadas em virtude da ausência de resposta à FEC isolada em um número significativo de pacientes com doença em estágio avançado. Por exemplo, há dados que dão suporte ao uso de alfainterferona em combinação com FEC.[59] [60] [61] [62] [63] [64] [65]

» O bexaroteno oral, um retinoide, tornou-se bem estabelecido como uma das terapias

## Em curso

sistêmicas para a doença em estágio avançado persistente ou refratária.

» Agentes quimioterápicos únicos a serem considerados incluem metotrexato ou análogos da purina, como pentostatina, cladribina e fludarabina.

» O vorinostate e a romidepsina são inibidores desacetilase da histona. Os ensaios demonstraram melhora das lesões cutâneas e outros sintomas (por exemplo, prurido) com esses dois agentes.[75] [76] [77]

» Brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-medicamento que permite que o medicamento citotóxico monometil auristatina E seja direcionado às células cancerígenas CD30+. Brentuximabe vedotina é muito ativo no LCCT CD30+.[80] Um ensaio clínico de fase III incluiu pacientes adultos previamente tratados com micose fungoide ou linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas 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 opção do médico pelo metotrexato ou bexaroteno (13%).[81]

» Também pode-se considerar o alentuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD52, porque produziu resultados encorajadores em pacientes com doença em estágio avançado.[78]

» Se o paciente for um candidato adequado, a inscrição em um ensaio clínico será uma opção.

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

### ■ envolvimento visceral ou de linfonodos

1a

### radioterapia ± quimioterapia

#### Opções primárias

» radioterapia por feixe externo

OU

» irradiação total da pele com feixes de elétrons

OU

» pentostatina

OU

## Em curso

» cladribina

OU

» fludarabina

OU

» gencitabina

OU

CHOP

» ciclofosfamida

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

OU

VICOP-B

» idarrubicina

-e-

» etoposídeo

-e-

» ciclofosfamida

-e-

» vincristina

-e-

» bleomicina

-e-

» prednisolona

OU

EPOCH

» etoposídeo

-e-

» vincristina

-e-

» doxorrubicina

-e-

» ciclofosfamida

-e-

» prednisolona

## Opções secundárias

» doxorrubicina lipossomal

» A radioterapia por feixe externo pode ser usada para palição de manchas espessas e nódulos tumorais bulhosos.[38]



## Em curso

» A irradiação total da pele com feixes de elétrons (TSEBT) também pode ser benéfica. Se for usada nesse estágio, será possível considerar o tratamento de manutenção com outras modalidades após a TSEBT. Por exemplo, foi mostrado que o tratamento com psoralen associada ao ultravioleta-A adjuvante após a TSEBT melhora significativamente a sobrevida livre de doença.[41]

» Pode-se considerar a quimioterapia com agente único (por exemplo, com pentostatina, cladribina, fludarabina, gencitabina) ou a quimioterapia combinada. Os esquemas comuns incluem CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona), VICOP-B (idarrubicina, etoposídeo, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisolona) e EPOCH (etoposídeo, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisolona).

» As formulações lipossomais da doxorubicina parecem mostrar taxas de resposta elevadas e toxicidade cardíaca reduzida e podem ser usadas como quimioterapia com agente único.[48]

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

### 2a terapia biológica ou imunológica

#### Opções primárias

» [alfainterferona 2a](#)

OU

» [bexaroteno](#)

#### Opções secundárias

» [vorinostate](#)

OU

» [romidepsina](#)

#### Opções terciárias

» [alantuzumabe](#)

» Será possível considerar a alfainterferona ou o bexaroteno se não houver resposta à radioterapia nem à quimioterapia.

» O vorinostate e a romidepsina são inibidores desacetilase da histona. Os ensaios

## Em curso

demonstraram melhora das lesões cutâneas e outros sintomas (por exemplo, prurido) com esses dois agentes.[\[75\]](#) [\[76\]](#) [\[77\]](#)

» Também pode-se considerar o alentuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD52, porque produziu resultados encorajadores em pacientes com doença em estágio avançado.[\[78\]](#)

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

# Novidades

## Introdução

Uma excelente visão geral de novos medicamentos para linfoma cutâneo de células T (LCCT) é fornecida por Mestel et al.[82]

## Terapias tópicas

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

## Terapia fotodinâmica (TFD)

A TFD com ácido aminolevulínico mostrou-se útil em manifestações localizadas de micose fungoide e papulose linfomatoide; no entanto, seu papel não está bem estabelecido, especialmente na doença extensiva.[83] Um ensaio clínico de fase II controlado com placebo mostrou melhora significativa com TFD usando hipericina tópica na micose fungoide em 6 semanas.[84] O medicamento SGX301 (hipericina sintética) recebeu status de tramitação rápida ("fast track") pela Food and Drug Administration dos EUA para o desenvolvimento de ensaios clínicos de fase III para o tratamento de primeira linha do LCCT em 2015.

## Inibidores da histona desacetilase (HDAC)

Embora atualmente o vorinostat e a romidepsina sejam usados para tratar o LCCT, vários outros inibidores da HDAC estão em desenvolvimento, entre eles, o belinostat e o panobinostat. Em um ensaio de fase Ib, relatou-se que um novo inibidor da HDAC restrito à pele e aplicado localmente, SHP-141, mostrou rápida resposta clínica sem toxicidade sistêmica relacionada ao inibidor da HDAC.[85]

## Pralatrexate

Pertence a uma classe de análogos do folato conhecidos como as 10-deazaaminopterinas e está surgindo como um novo agente promissor no tratamento de pacientes com linfomas das células T, inclusive o LCCT.[86] Trata-se de um novo antifolato desenvolvido para produzir uma maior afinidade para o transportador de folato reduzido (RFC-1) e maior poliglutamação, resultando em maior internalização e retenção do medicamento nos tumores em comparação com o metotrexato.3[C]Evidence Ensaios da fase I demonstraram boas taxas de resposta; no entanto, os efeitos adversos foram preocupantes.[88] Atualmente, há estudos clínicos de fase II em andamento.[89]

## Bortezomibe

Um inibidor do proteassoma. Um estudo demonstrou uma taxa de resposta de 67% entre 15 pacientes, sendo que 10 deles tinham LCCT. Dessa forma, vale a pena considerá-lo em pacientes que não responderam a várias linhas de tratamento mais estabelecido.[90]

## Forodesina

Um inibidor da enzima purina nucleosídeo fosforilase de salvamento de purinas. Essa enzima tem especial importância para a função das células T. Um ensaio multicêntrico das fases I/II determinou que a forodesina oral é um agente seguro e eficaz para tratar casos de LCCT refratário avançado. Consequentemente, estão sendo realizados estudos adicionais nessa área.[91]

## Vacinação

O uso de terapia vacinal no LCCT está sendo ativamente pesquisado. Um antígeno tumoral universal tem vários alvos potenciais que estão sendo investigados quanto à sua aplicabilidade na vacina de LCCT. As informações antigênicas podem ser aplicadas de diferentes maneiras: células tumorais vêm sendo fundidas com células dendríticas, proteínas/peptídeos idiótípicos e preparações de ácido desoxirribonucleico/ácido ribonucleico (DNA/RNA). Como os alvos, na sua maioria, são imunogênicos fracos, são necessários adjuvantes e outros auxiliares, entre eles, células dendríticas, peptídeos imunogênicos, oligonucleotídeos, citocinas e vetores virais, para possibilitar a apresentação adequada dos antígenos e a ativação suficiente do sistema imunológico.[92] [93]

## **Transplante alogênico de células-tronco**

Relatos sugeriram uma possível contribuição curativa do transplante alogênico de células-tronco nos pacientes cujos LCCTs primários evoluem para estádios tumorais ou fase leucêmica. Uma revisão sistemática não identificou ensaios clínicos randomizados e controlados, mas identificou várias análises retrospectivas e séries de casos. Os autores concluíram que os estudos identificados indicavam que o transplante alogênico de células-tronco demonstrou uma capacidade de obter remissões de longa duração em muitos casos, mas que também produziu toxicidades graves, particularmente quando foram usados esquemas de condicionamento mieloablativo. Os autores estabeleceram que se pode esperar que pacientes mais jovens, com um número limitado de tratamentos prévios, tolerem melhor o transplante alogênico de células-tronco que outros tipos de paciente, e sugeriram que ele deva ser oferecido como uma opção de tratamento a pacientes mais jovens com LCCT em estágio avançado ou com síndrome de Sézary. Esquemas de condicionamento com intensidade reduzida (portanto, menos toxicidade) podem ser superiores ao condicionamento mieloablativo e são uma opção para pacientes idosos (que representam a maioria dos pacientes com LCCT). Os autores observaram que há uma necessidade urgente de dados de ensaios clínicos randomizados e controlados prospectivos para avaliar a função precisa do transplante alogênico de células-tronco no LCCT em estágio avançado.[94]

## Recomendações

### Monitoramento

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. 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.

### Instruções ao paciente

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] [Lymphoma Association]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>ulceração cutânea</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
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.		
<b>infecção cutânea</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<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>		
<b>infecção sistêmica</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<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>		
<b>neoplasia secundária</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<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>		
<b>neoplasia cutânea relacionada à terapia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<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 relacionada à dose, com o risco mais elevado em pacientes que recebem &gt;200 exposições. A neoplasia cutânea também já foi relatada com clometina 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>		
<b>complicações relacionadas ao eritroderma</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
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.		

## 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.

### 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.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Suspected cancer: recognition and referral

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

#### Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice and guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

#### Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas

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

**Última publicação em:**  
2003

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: T-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### 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

**Publicado por:** UK Photopheresis Expert Group

**Última publicação em:**  
2017

#### Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

#### EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/ Sézary's syndrome

**Publicado por:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer

**Última publicação em:**  
2017



## Europa

### Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas

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

**Última publicação em:** 2003

## Internacional

### Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group

**Publicado por:** International Lymphoma Radiation Oncology Group

**Última publicação em:** 2015

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: T-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:** 2018

## Recursos online

1. [Cutaneous Lymphoma Foundation](#) (*external link*)
2. [Lymphoma Association](#) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Resposta completa na doença limitada: há evidências de qualidade moderada que sugerem que a mecloretamina tópica (0.01% ou 0.02%, como uma solução aquosa ou em uma base de pomada) seja eficaz para tratar a doença cutânea superficial (taxas de resposta completa de 50% a 70% para a doença T1 e 25% a 40% para a doença T2).[\[32\]](#)  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Boa resposta na doença em estágio inicial: há evidências de qualidade moderada que sugerem que a terapia PUVA seja um tratamento seguro e eficaz para o linfoma cutâneo de células T (LCCT) em estágio inicial em comparação com outras terapias tópicas (taxa de resposta de 95%, sendo que 65% obtêm a resposta completa; a duração média de resposta foi 43 meses).[\[36\]](#)  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Citotoxicidade melhorada: há evidências de baixa qualidade que sugerem que o pralatrexate demonstra maior citotoxicidade em comparação com metotrexato.[\[87\]](#)  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

## Artigos principais

- 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](#) [Resumo](#)
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4024-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 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](#) [Resumo](#)

## 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](#) [Resumo](#)
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, et al; British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma Group. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2003 Dec;149(6):1095-1107. [Resumo](#)
5. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007 Jul;143(7):854-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

6. Public Health England. National Cancer Registration and Analysis Services Short Report: Registration of Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) in England 2016. [Texto completo](#)
7. Weinstock MA, Horm JW. Mycosis fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. JAMA. 1988 Jul 1;260(1):42-6. [Resumo](#)
8. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. Am J Public Health. 1999 Aug;89(8):1240-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. 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](#)
10. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. J Natl Cancer Inst. 1989 Oct 18;81(20):1560-7. [Resumo](#)
11. Zucker-Franklin D, Pancake BA. The role of human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-I and II) in cutaneous T-cell lymphomas. Semin Dermatol. 1994 Sep;13(3):160-5. [Resumo](#)
12. Sander CA, Simon M, Puchta U, et al. HHV-8 in lymphoproliferative lesions in skin. Lancet. 1996 Aug 17;348(9025):475-6. [Resumo](#)
13. Jackow CM, Cather JC, Hearne V, et al. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive Staphylococcus aureus, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. Blood. 1997 Jan 1;89(1):32-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, et al. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood. 2003 Mar 15;101(6):2132-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Dalloul A, Laroche L, Bagot M, et al. Interleukin-7 is a growth factor for Sézary lymphoma cells. J Clin Invest. 1992 Sep;90(3):1054-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Thangavelu M, Finn WG, Yelavarthi KK, et al. Recurring structural chromosome abnormalities in peripheral blood lymphocytes of patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. Blood. 1997 May 1;89(9):3371-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Wood GS, Schaffer JM, Boni R, et al. No evidence of HTLV-I proviral integration in lymphoproliferative disorders associated with cutaneous T-cell lymphoma. Am J Pathol. 1997 Feb;150(2):667-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Pawson R, Catovsky D, Schulz TF. Lack of evidence of HHV-8 in mature T-cell lymphoproliferative disorders. Lancet. 1996 Nov 23;348(9039):1450-1. [Resumo](#)
19. Myskowski PL. Cutaneous T-cell lymphoma and human immunodeficiency virus: the spectrum broadens. Arch Dermatol. 1991 Jul;127(7):1045-7. [Resumo](#)
20. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders:

- lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4024-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Kuo PH, McClennan BL, Carlson K, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. *Mol Imaging Biol*. 2008 Mar-Apr;10(2):74-81. [Resumo](#)
  22. 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](#) [Resumo](#)
  23. Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet*. 1944;79:352-8.
  24. Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, et al. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD008946. [Texto completo](#) [Resumo](#)
  25. 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*. 2013 Oct;24(suppl 6):vi149-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
  26. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 1989 Dec 28;321(26):1784-90. [Resumo](#)
  27. 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](#) [Resumo](#)
  28. 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](#)
  29. Zackheim HS, Epstein EH Jr., Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990 May;22(5 Pt 1):802-10. [Resumo](#)
  30. 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](#) [Resumo](#)
  31. 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](#) [Resumo](#)
  32. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, et al. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol*. 1987 Nov;5(11):1796-803. [Resumo](#)
  33. 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](#)

34. 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](#)  
[Resumo](#)
35. 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](#)
36. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Aug;33(2 Pt 1):234-42. [Resumo](#)
37. 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](#)
38. 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](#)
39. 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](#)
40. 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](#)
41. 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](#)
42. 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](#)
43. 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](#)
44. 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](#)
45. 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](#)
46. Greiner D, Olsen EA, Petroni G. Pentostatin (2'-deoxycofomycin) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jun;36(6 Pt 1):950-5. [Resumo](#)
47. 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](#)

48. Kim YH, Chow S, Varghese A, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1999 Jan;135(1):26-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Rosen ST, Foss FM. Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995 Oct;9(5):1109-16. [Resumo](#)
50. Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sezary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2007 Apr;33(2):146-60. [Resumo](#)
51. Duvic M. Systemic monotherapy vs combination therapy for CTCL: rationale and future strategies. *Oncology (Williston Park).* 2007 Feb;21(2 suppl 1):33-40. [Resumo](#)
52. 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](#)
53. Edelson R, Heald P, Perez M. Photopheresis update. *Prog Dermatol.* 1991;25:1-6.
54. 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](#) [Resumo](#)
55. 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](#)
56. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, et al. 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. *Br J Haematol.* 2017 Apr;177(2):287-310. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci.* 2003 Feb;28(1):81-9. [Resumo](#)
58. 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](#)
59. 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](#)
60. 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](#)
61. 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](#)



62. 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](#)
63. 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](#)
64. 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](#)
65. 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](#)
66. 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](#)
67. 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](#)
68. 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](#) [Resumo](#)
69. 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](#)
70. 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](#)
71. 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](#)
72. 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](#)
73. 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](#) [Resumo](#)
74. 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](#)
75. 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](#)

76. 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](#) [Resumo](#)
77. 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](#) [Resumo](#)
78. 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](#) [Resumo](#)
79. Kim YH, Tavalae 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](#) [Resumo](#)
80. 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](#) [Resumo](#)
81. 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](#)
82. Mestel DS, Assaf C, Steinhoff M, et al. Emerging drugs in cutaneous T cell lymphoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008 Jun;13(2):345-61. [Resumo](#)
83. Orenstein A, Haik J, Tamir J, et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application. *Dermatol Surg*. 2000 Aug;26(8):765-9. [Resumo](#)
84. Rook AH, Wood GS, Duvic M, et al. A phase II placebo controlled study of photodynamic therapy with topical hypericin and visible light irradiation in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):984-90. [Resumo](#)
85. Kim YH, Krathen M, Duvic M, et al. A phase Ib study in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) with the novel topically applied skin-restricted histone deacetylase inhibitor (HDAC-i) SHP-141. *J Clin Oncol*. 2014;32(suppl 5):abstr 8525. [Texto completo](#)
86. Shimanovsky A, Dasanu CA. Pralatrexate: evaluation of clinical efficacy and toxicity in T-cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Mar;14(4):515-23. [Resumo](#)
87. Wang ES, O'Connor O, She Y, et al. Activity of a novel anti-folate (PDX, 10-propargyl 10-deazaaminopterin) against human lymphoma is superior to methotrexate and correlates with tumor RFC-1 gene expression. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jun;44(6):1027-35. [Resumo](#)
88. O'Connor OA, Hamlin PA, Gerecitano J, et al. Pralatrexate (PDX) produces durable complete remissions in patients with chemotherapy resistant precursor and peripheral T-cell lymphomas: results of the MSKCC phase I/II experience. *Blood (ASH annual meeting abstracts)*. 2006;108:122a (abstract 400).

89. Horwitz S, Duvic M, Kim Y, et al. Low-dose pralatrexate (PDX) is active in cutaneous T-cell lymphoma: preliminary results of a multi-center dose finding trial. *Ann Oncol*. 2008;19(suppl 4):iv162 (abstract 261).
90. 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](#) [Resumo](#)
91. Duvic M, Forero-Torres A, Foss F, et al. Oral forodesine (Bcx-1777) is clinically active in refractory cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase I/II study. *Blood* (ASH annual meeting abstracts). 2006;108:698a (abstract 2467).
92. Muche JM, Sterry W. Vaccination therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Oct;27(7):602-7. [Resumo](#)
93. Maier T, Tun-Kyi A, Tassis A, et al. Vaccination of patients with cutaneous T-cell lymphoma using intranodal injection of autologous tumor-lysate-pulsed dendritic cells. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2338-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Schlaak M, Pickenhain J, Theurich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation versus conventional therapy for advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 29;(8):CD008908. [Resumo](#)

## 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*



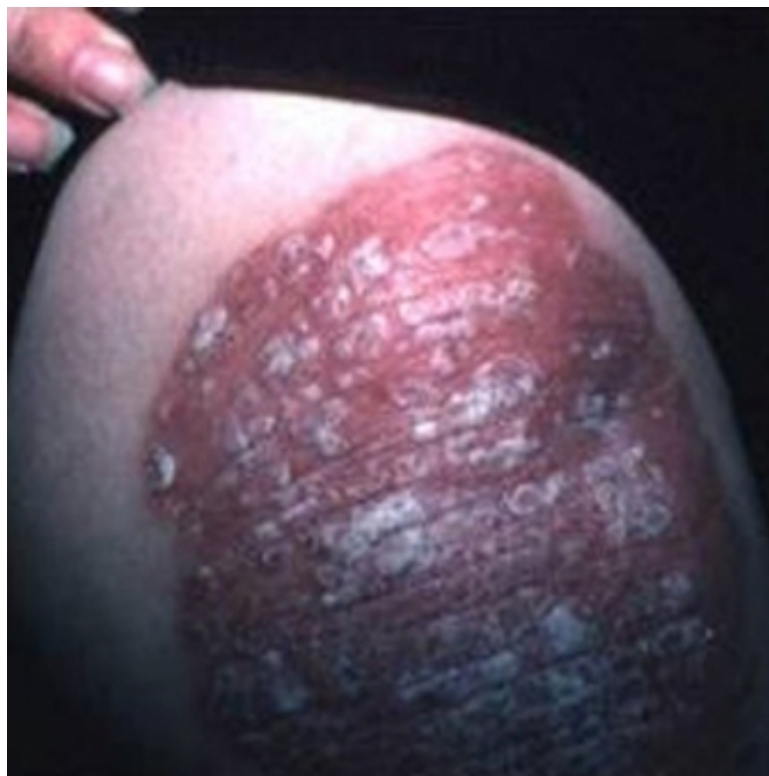
**Figura 3: Linfoma cutâneo de células T: doença extensa em placas**

*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*

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

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Tim M. Illidge, MD, PhD, FRCR, MRCP, FRCPath**

Professor of Targeted Therapy and Oncology

University of Manchester, Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: TMI declares that he has no competing interests.

---

**Richard Cowan, MD, FRCR, MRCP**

Consultant in Clinical Oncology

Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: RC declares that he has no competing interests.

---

**Eileen Parry, MD, MRCP**

Consultant Dermatologist

Tameside Hospital Integrated Care Organisation NHS Trust, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: EP declares she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Chris Kelsey, MD**

Assistant Professor

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

DIVULGAÇÕES: CK declares that he has no competing interests.

---

**Robert A. Schwartz, MD, MPH**

Professor and Head of Dermatology

Department of Medicine, New Jersey Medical School, Newark, NJ

DIVULGAÇÕES: RAS declares that he has no competing interests.