



REVISÃO

Micose fungoide e síndrome de Sézary: foco no cenário atual de tratamento ☆,☆☆



José Antonio Sanches ^{a,*}, Jade Cury-Martins ^a, Rodrigo Martins Abreu ^b, Denis Miyashiro ^a e Juliana Pereira ^c

^a Divisão de Clínica Dermatológica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento Médico, Instituição Privada, São Paulo, SP, Brasil

^c Divisão de Clínica de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 2 de outubro de 2020; aceito em 6 de dezembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Linfoma cutâneo de células T;
Micose fungoide;
Síndrome de Sézary;
Terapêutica

Resumo Os linfomas cutâneos de células T constituem um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas, caracterizadas por infiltração da pele por células T maduras malignas. A micose fungoide é a forma mais comum de linfoma cutâneo de células T, representando mais de 60% dos casos. A micose fungoide no estágio inicial é geralmente indolente, progredindo lentamente de algumas manchas ou placas para envolvimento cutâneo mais generalizado. Entretanto, 20% a 25% dos pacientes progridem para estágios avançados, com desenvolvimento de tumores cutâneos, disseminação extracutânea e mau prognóstico. As modalidades de tratamento podem ser divididas em dois grupos: terapias direcionadas à pele e terapias sistêmicas. As terapias direcionadas à pele incluem agentes tópicos, fototerapia e radioterapia. As terapias sistêmicas incluem modificadores da resposta biológica, imunoterapias e agentes quimioterápicos. Para a micose fungoide em estágio inicial, as terapias direcionadas à pele são preferidas, para controlar a doença, melhorar os sintomas e a qualidade de vida. Na micose fungoide refratária em estágio inicial e na doença em estágio avançado, é necessário tratamento sistêmico. Neste artigo, apresentamos uma compilação das opções atuais de tratamento para a micose fungoide e síndrome de Sézary.

© 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.12.007>

☆ Como citar este artigo: Sanches JA, Cury-Martins J, Abreu RM, Miyashiro D, Pereira J. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: focus on the current treatment scenario. An Bras Dermatol. 2021;96:458–71.

☆☆ Trabalho realizado na Divisão de Clínica Dermatológica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: jasanchesjr@gmail.com (J.A. Sanches).

2666-2752/© 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Os linfomas cutâneos primários são um grupo heterogêneo de linfomas não-Hodgkin que se apresentam na pele sem evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico. Representam 19% dos pacientes com linfomas extranodais, com incidência anual nos países ocidentais de 1 caso por 100.000 mil habitantes-ano. Os linfomas cutâneos primários são classificados pela Organização Mundial da Saúde – Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (OMS-EORTC) em linfomas cutâneos de células T (LCCT) e linfomas cutâneos de células B (LCCB). No ocidente, os LCCT representam aproximadamente 75% a 80% de todos os linfomas cutâneos primários.^{1,2}

Os LCCT aparecem primariamente na pele e podem progredir para os linfonodos, sangue e vísceras. Constituem um grupo heterogêneo, com considerável variação na apresentação clínica, bem como nas características histológicas, imunofenotípicas e prognósticas. A classificação atualizada está mostrada na [tabela 1](#).¹

Os LCCT também podem ser classificados de acordo com a sua agressividade, conforme descrito na [tabela 1](#). Os linfomas indolentes, habitualmente, apresentam um curso crônico com recidivas frequentes. A doença é geralmente considerada incurável apesar do tratamento, com sobrevida média de 5 a 10 anos. No entanto, alguns pacientes podem sobreviver mais de 20 anos. Os linfomas agressivos apresentam progressões mais rápidas quando comparados às formas indolentes e podem levar à morte em questão de meses.¹

Este artigo aborda as possibilidades terapêuticas para a micose fungoide (MF) e a síndrome de Sézary (SS). A MF é o tipo mais comum e responde por 60% dos LCCT e quase 50% de todos os linfomas cutâneos primários. A maioria dos pacientes é de adultos ou idosos, com proporção de homens para mulheres de 2:1 e incidência mundial de cerca de 5-6 casos por milhão de habitantes-ano. A SS é uma variante leucêmica rara de LCCT.^{1,2}

Micose fungoide e síndrome de Sézary

A MF é um linfoma não-Hodgkin de células T maduras com apresentação primária na pele, mas com potencial envolvimento secundário dos linfonodos, sangue e vísceras. As lesões cutâneas incluem manchas (*patches*) ou placas que podem estar localizadas ou disseminadas, tumores e eritrodermia. O curso da MF é variável. Alguns pacientes mantêm a doença limitada na pele por muitos anos; outros podem evoluir mais rapidamente para o envolvimento extracutâneo com pior prognóstico. A SS é uma forma eritrodérmica e pruriginosa de LCCT, caracterizada por linfadenopatia periférica e pela presença de células T neoplásicas com núcleos cerebriformes (células de Sézary), clonalmente relacionadas, na pele, linfonodos e sangue periférico.²

Na histologia, é tipicamente um linfoma epidermotrópico de linfócitos de tamanho pequeno a médio com núcleos cerebriformes. As células neoplásicas têm um fenótipo de células T maduras, CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8–, com perda variável da expressão de CD7.¹ A molécula CD30 pode eventualmente ser expressa nas células neoplásicas, mas essa expressão parece ser mais frequente e mais intensa nos casos que mostram transformação para linfoma de células

grandes. A MF transformada é definida pela presença de células grandes (≥ 4 vezes o tamanho de um pequeno linfócito) em quantidade superior a 25% do infiltrado dérmico ou pela formação de nódulos microscópicos, e geralmente está associada a um pior prognóstico.³

O estadiamento clínico da MF e SS é baseado na classificação do acometimento cutâneo (T), linfonodal (N), visceral (M) e hematológico (B) ([tabelas 2 e 3](#)). A classificação do TNMB deve incluir o exame cuidadoso da pele (com atenção ao couro cabeludo, palmas, plantas e perineo), biópsia(s) de lesão(ões) de pele, hemograma completo com pesquisa de células de Sézary, citometria de fluxo do sangue periférico, exames bioquímicos e estudos de imagem.² Como o Brasil é endêmico para o HTLV-1, a triagem para esse retrovírus é obrigatória para todos os pacientes com suspeita ou comprovação de LCCT, para diferenciar MF/SS de linfoma-leucemia de células-T do adulto.⁴

Opções de tratamento

A maioria dos tratamentos disponíveis para MF/SS raramente induz remissões a longo prazo. Os resultados dos tratamentos que devem ser considerados incluem taxa de resposta global (taxa de remissão completa + taxa de remissão parcial), remissão completa, remissão parcial (remissão de pelo menos 50% da carga de doença), duração da resposta, tempo até o próximo tratamento, sobrevida livre de progressão, sobrevida global, sobrevida doença-específica e melhora dos sintomas e da qualidade de vida ([tabelas 4 e 5](#)). Tanto o tratamento quanto o prognóstico variam de acordo com os estágios da doença.⁶

As modalidades de tratamento podem ser divididas em dois grupos: terapias direcionadas à pele e terapias sistêmicas. Os tratamentos podem ser utilizados como monoterapia ou terapia combinada. As terapias direcionadas à pele incluem agentes tópicos, fototerapia e radioterapia.⁷ As terapias sistêmicas incluem modificadores da resposta biológica, imunoterapias e agentes quimioterápicos.⁸ Para a MF em estágio inicial (estágio Ia-IIa), as terapias direcionadas à pele são o tratamento preferido, com o objetivo de controlar a doença, melhorar os sintomas e a qualidade de vida. Na MF em estágio inicial refratária, na MF em estágio tardio (estágio \geq IIb) e na SS, é necessário o tratamento sistêmico, combinado ou não a uma terapia dirigida à pele. As modalidades de tratamento são revisadas neste artigo.

A aprovação e disponibilidade das drogas nos Estados Unidos, Europa e Brasil estão descritos na [tabelas 6 e 7](#). A fotoférese extracorpórea, a fototerapia com UVB de faixa estreita, a fotoquimioterapia tipo PUVA e a radioterapia estão mais amplamente disponíveis.

Terapias direcionadas à pele

Terapias tópicas com medicamentos.

Corticosteroides. Os corticosteroides tópicos são os agentes anti-inflamatórios mais utilizados na dermatologia. Inibem a ligação de linfócitos ao endotélio, inibem a adesão intercelular e induzem a apoptose de células linfóides neoplásicas. São frequentemente formulados como creme, pomada, loção ou gel. De acordo com o corticosteroide tópico e a formulação, a potência do medicamento pode ser estratificada em sete classes: classe I (super potente – p.ex.,

Tabela 1 Classificação dos linfomas de células T com manifestações cutâneas primárias de acordo com seu comportamento clínico, frequência e sobrevivência doença-específica em 5 anos. Baseada nas diretrizes OMS-EORTC¹

	Comportamento clínico	Frequência (%)	Sobrevivência doença-específica em 5 anos (%)
Micose fungoide	Indolente	39	88
Variantes da micose fungoide			
Micose fungoide foliculotrópica	Indolente	5	75
Reticulose pagetoide	Indolente	< 1	100
Cutis laxa granulomatosa	Indolente	< 1	100
Síndrome de Sézary	Agressivo	2	36
Desordens linfoproliferativas cutâneas primárias CD30+			
Linfoma anaplásico de grande célula T cutâneo primário	Indolente	8	95
Papulose linfomatóide	Indolente	12	99
Linfoma - leucemia de célula T do adulto	Indolente/ Agressivo	< 1	NR
Linfoma subcutâneo de célula T, tipo paniculite	Indolente	1	87
Linfoma extranodal de célula NK/T, tipo nasal	Agressivo	< 1	16
Infecção crônica ativa por EBV	Indolente	< 1	NR
Linfoma cutâneo primário de célula T γ/δ	Agressivo	< 1	11
Linfoma cutâneo primário de célula TCD8+ epidermotrópico agressivo	Agressivo	< 1	31
Linfoma cutâneo primário acral de célula TCD8+	Indolente	< 1	100
Desordem linfoproliferativa cutânea primária de pequena/média célula TCD4+	Indolente	6	100
Linfoma cutâneo primário de célula T periférica, não especificado	Agressivo	2	15

NR, não relatado.

creme de propionato de clobetasol 0,05%), classe II (potente – p. ex., pomada de dipropionato de betametasona 0,05%), classe III (potência média superior – p. ex., creme de dipropionato de betametasona 0,05%), classe IV (potência média – p. ex., creme de acetato de triamcinolona 0,1%), classe V (potência média inferior – p. ex., creme de valerato de betametasona 0,1%), classe VI (potência leve – p. ex., creme de desonida a 0,05%) e classe VII (menos potente – p. ex., creme de acetato de hidrocortisona a 1%). Os esteróides tópicos são aplicados uma ou duas vezes ao dia, por semanas a meses, até regressão completa ou melhora considerável das lesões. O uso prolongado de corticosteróides tópicos pode resultar em atrofia, estrias e irritação discreta da pele. Absorção sistêmica com o uso de corticosteróides de alta potência aplicados em grandes superfícies da pele, causando insuficiência adrenal clinicamente evidente e síndrome de Cushing, raramente são observadas.^{7,9}

Mecloretamina. A mecloretamina, clormetina ou mustarda nitrogenada é um agente quimioterápico alquilante que afeta células em rápida divisão, atuando como um agente citotóxico no DNA. A mustarda nitrogenada esteve originalmente disponível em pó liofilizado. O pó podia ser composto como creme ou solução aquosa. O creme era preparado na concentração inicial de 10 a 20 mg de mustarda nitrogenada por 100 g de petrolato ou similar. Em relação à preparação aquosa, os pacientes preparavam a solução na concentração de 10 a 20 mg/100 mL de água. As preparações

eram aplicadas uma vez ao dia em lesões específicas ou na superfície total da pele (dependendo da classificação-T), exceto na área genital, por semanas a meses. Atualmente, está disponível nos Estados Unidos e Europa como uma formulação em gel a 0,02% para aplicações mais localizadas. Eventos adversos de curto prazo incluem prurido, sensação de queimação e dermatite de contato irritante ou alérgica. No longo prazo, pode se observar hiper ou hipopigmentação da pele e um aumento discreto do risco de câncer da pele não-melanoma, especialmente quando o uso da mostarda for combinado com outras terapias, como a fototerapia. O uso tópico da substância não causa mielossupressão.^{7,10,11}

Carmustina. A carmustina, também conhecida como biscloretilnitrosourea (BCNU), é um agente alquilante, que forma ligações cruzadas no DNA, impedindo a replicação e transcrição do DNA. Para preparar a solução alcoólica, 100 mg de carmustina em pó são dissolvidos em 5 mL de etanol a 95%. Essa solução de 5 mL é então colocada em um recipiente de vidro e diluída em mais 50 mL de etanol a 95%. Isso produz uma concentração de 2 mg/mL (0,2%), denominada solução estoque ou solução-mãe. Para aplicações corporais totais, 5 mL (10 mg de BCNU) da solução-mãe são diluídos em 60 mL de água. A aplicação é feita uma vez por dia. Para lesões localizadas, o volume da solução é ajustado à área de envolvimento da pele. Para doenças extremamente limitadas (< 3% da pele envolvida), podem ser feitas aplicações com a solução-mãe não diluída. A carmustina

Tabela 2 Classificação revisada do TNMB para micose fungoide e síndrome de Sézary^{2,5}

Pele (T)	
T1	Manchas (<i>patches</i>)/placas limitadas (envolvendo < 10% da superfície total da pele)
T1a	Apenas <i>patches</i>
T1b	Placas ± <i>patches</i>
T2	Manchas (<i>patches</i>)/placas generalizadas (envolvendo ≥ 10% da superfície total da pele)
T2a	Apenas <i>patches</i>
T2b	Placas ± <i>patches</i>
T3	Tumor (es)
T4	Eritrodermia
Linfonodo (N)	
N0	Sem linfonodos periféricos anormais do ponto de vista clínico
N1	Linfonodos periféricos clinicamente anormais; linfadenite dermatopática ou envolvimento histológico por linfócitos atípicos isolados sem alteração da arquitetura linfonodal
N1a	Clone negativo
N1b	Clone positivo
N2	Linfonodos periféricos clinicamente anormais; envolvimento histológico por agregados de linfócitos atípicos sem alteração da arquitetura linfonodal
N2a	Clone negativo
N2b	Clone positivo
N3	Linfonodos periféricos clinicamente anormais; comprometimento histológico franco com alteração parcial ou total da arquitetura linfonodal
NX	Linfonodos periféricos clinicamente anormais; sem confirmação histológica
Visceras (M)	
M0	Sem envolvimento visceral
M1	Com envolvimento visceral
Sangue (B)	
B0	Não há células atípicas (Sézary) circulantes (ou < 5% de linfócitos atípicos)
B0a	Clone negativo
B0b	Clone positivo
B1	Baixa carga tumoral no sangue (≥ 5% dos linfócitos são células Sézary, mas não B2)
B1a	Clone negativo
B1b	Clone positivo
B2	Elevada carga tumoral no sangue e rearranjo clonal do TCR (≥ 1.000 células de Sézary/microL. e/ou CD4:CD8 ≥ 10, e/ou CD4+CD7 - ≥ 40%, e/ou CD4+CD26 - ≥ 30%)

Tabela 3 Sistema de estadiamento clínico para micose fungoide e síndrome de Sézary²

Estágio clínico	Classificação TNMB			
Ia	T1	N0	M0	B0 ou B1
Ib	T2	N0	M0	B0 ou B1
IIa	T1 ou T2	N1 ou N2	M0	B0 ou B1
IIb	T3	N0 a N2	M0	B0 ou B1
IIIa	T4	N0 a N2	M0	B0
IIIb	T4	N0 a N2	M0	B1
IVa1	T1 a T4	N0 a N2	M0	B2
IVa2	T1 a T4	N3	M0	B0 a B2
IVb	T1 a T4	N0 a N3	M1	B0 a B2

T, pele; N, linfonodo; M, víscera; B, sangue periférico.

tópica também pode ser incorporada em uma pomada à base de petrolato a uma concentração de 10 mg/100 g de petrolato. Geralmente, a dosagem diária máxima é de 10 mg/dia, com cursos de tratamento de 6 a 12 semanas. Esse tratamento não costuma ser recomendado para pacientes com envolvimento cutâneo superior a 3%, pois a absorção sistêmica pode levar a toxicidades hematológicas. As toxicidades

hematológicas incluem leucopenia, trombocitopenia e anemia. Reações locais são comumente observadas, e a maioria dos pacientes desenvolve eritema e sensação de queimação, principalmente nas dobras cutâneas.^{7,12}

Bexaroteno. O bexaroteno é um retinoide (derivado da vitamina A) que ativa seletivamente os receptores de retinoides X, induzindo a diferenciação e apoptose das células.

Tabela 4 Taxas de resposta e duração das respostas para os tratamentos dirigidos à pele para a MF/SS

Tratamento	Estágio	Eficácia resposta global (%)	Eficácia resposta completa (%)	Duração da resposta	Referências
Corticosteroide	T1-T2	82-94	25-63	RD: 9 meses	9
Mustarda nitrogenada	T1-T2	58,5-93	13,8-80	-	10, 11
Carmustina	T1-T2	84-98	47-86	-	12
Bexaroteno	T1-T2	54-63	10-21	RD: 25 meses	13
Imiquimode	T1-T2	80	45	-	14
Resiquimode	T1-T2	75	33	-	15
UVB-NB	T1-T2	-	54-91	RD: 22 meses	16
PUVA	T1-T2	-	65-85	RD: 23 meses	16
RT localizada	MF un., 30Gy	100	-	SLD, 5 anos: 86%	19
	la-III, 9-45Gy	94	88	SLD, 5 anos: 85%	17
Irradiação total da pele com elétrons	T1-T2, 36Gy	95	85-88	SLD, 5 anos: 50%	20
	la-III, 12Gy	88	27	RD: 70,7 semanas	21

SLP, sobrevida livre de progressão; SLD, sobrevida livre de doença; UVB-NB UVB, UVB de faixa estreita; RT, radioterapia; Gy, Gray; MF un., micose fungoide unilesional.

O bexaroteno tópico está disponível em uma formulação a 1%. O medicamento é aplicado nas lesões todas as noites durante a primeira semana de tratamento e, em seguida, duas vezes ao dia. O uso do bexaroteno geralmente é limitado a pacientes com envolvimento de menos de 15% da área de superfície corporal. Os efeitos adversos mais comuns são dermatite irritativa leve a moderada, prurido e queimação no local da aplicação.^{7,13}

Imiquimode e resiquimode. O imiquimode é um agonista do receptor Toll-like 7 que potencializa a produção de interferona. A interferona leva a efeitos antivirais, antiproliferativos e antiangiogênicos. Também estimula as células de Langerhans a migrarem para os linfonodos, ativando os linfócitos T. O imiquimode tópico está disponível como creme a 5% e é aplicado nas lesões, três a cinco vezes por semana, até a resolução. A toxicidade mais relatada é uma reação inflamatória local, com eritema, edema, vesículas e ulceração/erosão. Esses sinais refletem a ativação do sistema imunológico e, se nenhuma resposta inflamatória for observada, é menos provável que ocorra uma resposta adequada à terapia. Alguns pacientes podem apresentar sintomas sistêmicos (p. ex., sintomas gripais).^{7,14} O resiquimode é um agonista dos receptores Toll-like 7 e 8. O receptor tipo Toll 8 é expresso por células dendríticas derivadas de células mieloides, e essas células são fortemente ativadas pela droga. Como o imiquimode, como agonista do receptor Toll-like 7, a produção de interferona é aumentada. O medicamento, em gel de 0,06% ou 0,03%, é aplicado nas lesões da pele três vezes por semana, durante oito semanas. Observa-se menor irritação da pele em relação ao imiquimode, com eritema e erosões superficiais. Pode ocorrer febre baixa por curto período. Não estão descritos eventos adversos graves.^{7,15}

Terapias com radiação.

Fototerapia. É uma terapia física baseada em luz ultravioleta (UV). A luz UV atua causando parada do ciclo celular

ou apoptose de queratinócitos, de células de Langerhans e de linfócitos e diminuindo seletivamente a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células T. Apresenta diferentes modalidades de tratamento com base no comprimento de onda e na associação ou não a um psoraleno (agente fotosensibilizador). Os mais utilizados são a fototerapia com UVB de faixa estreita (NB-UVB) e a PUVA (psoraleno + ultravioleta A), também conhecida como fotoquimioterapia. É uma opção de tratamento importante para pacientes com MF em estágio inicial ou como terapia adjuvante para estágios mais avançados. A dose e a duração do tratamento variam entre as instituições. Assim como o uso ou não de uma terapia de manutenção após a melhora das lesões (sendo usada com menos frequência para reduzir a dose acumulada total de UV).^{7,16}

UVB de faixa estreita. A fototerapia com NB-UVB compreende o comprimento de onda de 311 a 313 nm. Devido ao seu menor comprimento de onda, é absorvido principalmente na epiderme com menos capacidade de penetrar mais profundamente quando comparado ao UVA. Portanto, seus principais efeitos diretos são nos queratinócitos epidérmicos, nas células de Langerhans, no infundíbulo folicular e nas células da derme superior, incluindo linfócitos. É usado com mais frequência na doença em estágio de lesões não infiltradas (*patches*) (T1a e T2a). Apresenta vantagens sobre o PUVA por não requerer o uso de um agente fotossensibilizante (psoraleno), com menor risco de câncer de pele (com doses cumulativas) e pode ser utilizado na gravidez. O tratamento é administrado ambulatorialmente, três a cinco vezes por semana, com incremento gradual da dose. Os eventos adversos agudos mais comuns (em 24 horas) são eritema, prurido, queimação, formação de bolhas, bronzeamento e xerose. Em relação às neoplasias cutâneas, uma revisão de literatura publicada em 2005 que incluiu mais de 3.400 pacientes (principalmente pacientes com psoríase) tratados com UVB de banda larga (BB-UVB) ou NB-UVB, não mostrou aumento

Tabela 5 Taxas de resposta e duração das respostas para os tratamentos sistêmicos para a MF/SS

Tratamento	Estágio	Eficácia resposta global (%)	Eficácia resposta completa (%)	Duração da resposta	Referências
Isotretinoína	MF/SS	43-80	8-33	DR: 3-15 meses	22, 23
Acitretina	Ia-IV	59-64	4-34,6	DR: 28 meses	22-24
Bexaroteno	I-IIa	54-67	7-27	DR: 9,8-17,2 meses	23, 25
	≥IIb	45-54	2-13		23, 25
Alfainterferona	Ia-IVa	29-80	4-67	DR: 5-8 meses	26, 29
Alfainterferona peguilada	Ib-III	50-83	33-67	-	28
Doxorrubicina lipossomal peguilada	Ib-IV	41-88	6	DR: 6-13,3 meses	32, 33
Gencitabina	T3-T4	47-70	11,5-22	DR: 10-15 meses	34, 38
Clorambucila	SS	85	35	DR: 16,5 meses	36
	III-IVb	100	53,8		35
Metotrexato, baixa dose	T2	33	33	DR: 15 meses	39
	III	56	41	DR: 31 meses	39
Pralatrexato	Ia-IV	40,8	6,1	DR: 6 meses	40
Romidepsina	Ib	34-38	6-7	DR: 15 meses	41
Vorinostate	Ib-IVa	30	-	DR: 5 meses	42
Alentuzumabe	MF av.-SS	38-84	0-47	DR: 4 meses	44, 45
Brentuximabe vedotina	Ia-IVb	50	10	TPT: 13,4 meses	46
Mogamulizumabe	Ia-IVb/SS	28 (MF: 21; SS: 37)	-	SLP: 7,7 meses	47
CHOP	Ib	66	-	TPT: 5,7 meses	38
EPOCH	Ib-IV	80	-	SLP: 8 meses	38
Fludarabina + CFM	Ib-III	55	-	DR: 10 meses	38
Fludarabina + IFN	Ia-IVb	40-58	-	SLP: 5,9 meses	38
IFN + PUVA	Ia-IVa	80,6	75	DR: 32 meses	30
		-	-	SLP, 5 anos: 75%	30
	Ia-IIa	98	84	SLP, 5 anos: 27%	31
IFN peg + PUVA	Ia-IV	88	44	SLP: 30,9 meses	27
IFN + retinoide	Ia-IIb	38	6	-	29
Bexaroteno + PUVA	Ib-IIa	77	31	DR: 5,8 meses	52
FEC isolada	III-IVa1	24	9	TPT: 14 meses	49-51
FEC + IFN	III-IVa1	45,4	18,2	-	49, 50
FEC + IFN + bexaroteno	III-IVa1	88,2	32,4	DR: 4 meses	49, 50

SLP, sobrevida livre de progressão; DR, duração da resposta; TPT, tempo para o próximo tratamento; MF av., micose fungoide avançada; SS, síndrome de Sézary; CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona; EPOCH, etoposídeo, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida e prednisolona; FEC, fotoférese extracorpórea; CFM, ciclofosfamida; IFN, interferona; IFN peg, interferona peguilada.

no risco de câncer de pele, exceto naqueles tratados com UVB e PUVA. A exposição crônica à luz UV está relacionada à formação de catarata e pterígio ocular. O uso de proteção ocular durante a fototerapia com UVB é indicado para evitar esse risco. No entanto, para aqueles que necessitam de tratamento periocular é seguro realizar as sessões com os olhos fechados, uma vez que há apenas uma transmissão desprezível de luz UV pelas pálpebras.^{7,16}

Fotoquimioterapia PUVA. Nesta modalidade de tratamento, agentes fotossensibilizantes (psoralenos) são utilizados por via oral ou tópica antes da exposição ao UVA (comprimento de onda de 320 a 400 nm). O UVA (especialmente o UVA1 - 340 a 400 nm) pode penetrar em toda a derme, podendo afetar os linfócitos da derme profunda,

os fibroblastos, as células dendríticas dérmicas, os mastócitos, as células endoteliais, os macrófagos e partes mais profundas do folículo piloso. É uma opção melhor para o tratamento de lesões mais infiltradas em placas e da MF foliculotrófica. O tratamento com PUVA é administrado três vezes por semana até que a regressão das lesões seja alcançada. A proteção ocular deve ser usada não apenas durante as sessões, mas por 24 horas após a ingestão do psoraleno. Deve-se notar que doses cumulativas de UV estão associadas a um risco aumentado de malignidades cutâneas associadas, principalmente carcinoma espinocelular, mas também carcinoma basocelular. Ainda há controvérsias quanto ao aumento do risco de melanoma. O psoraleno oral pode causar náusea e, com pouca frequência, hepatotoxicidade. Os

Tabela 6 Aprovação de tratamentos tópicos para linfomas cutâneos de células T nos Estados Unidos, Europa e Brasil, de acordo com registro de bula nos órgãos reguladores locais (FDA, EMA e ANVISA), respectivamente

Tratamento	Classe de medicamento	Estados Unidos (FDA)	Europa (EMA)	Brasil (ANVISA)
Corticosteroide	Corticosteroide	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Mecloretamina	Agente alquilante	Disponível Aprovado para o tratamento tópico de MF Ia e Ib em pacientes que receberam alguma terapia dirigida à pele previamente	Disponível Aprovado para tratamento tópico de LCCT	Não disponível Não aprovado
Carmustina	Agente alquilante	Disponível para terapia intravenosa Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível para terapia intravenosa Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível para terapia intravenosa Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Bexaroteno	Retinoide	Disponível Aprovado para lesões cutâneas em pacientes com LCCT Ia e Ib com doença refratária ou persistente após outras terapias ou que não toleraram outras terapias	Não disponível Não aprovado	Não disponível Não aprovado
Imiquimode	Modificador da resposta imune	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Resiquimode	Modificador da resposta imune	Não disponível Não aprovado	Disponível Designação órfã para o tratamento de LCCT	Não disponível Não aprovado

FDA, Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/drugs>); EMA, European Medical Agency (<https://www.ema.europa.eu/en>); ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<http://portal.anvisa.gov.br/>); LCCT, linfomas cutâneos de células T; MF, micose fungoide.

psoralenos são absorvidos pelo cristalino, mas se difundem em 24 horas sem exposição ao UVA. Na presença de UVA, o 8-MOP se liga a ácidos nucleicos e proteínas no cristalino e permanece por longos períodos, aumentando, teoricamente, o risco de catarata. Portanto, recomenda-se usar proteção ocular UVA, durante a exposição à luz solar, após a ingestão de psoraleno por 24 horas.^{7,16}

Radioterapia. A radioterapia (RT) envolve o uso de radiação ionizante por meio de fótons ou elétrons para destruir as células neoplásicas. A radiação ionizante atua causando danos ao DNA do tecido neoplásico, levando à morte celular. A MF é um tumor muito radiosensível, e a radioterapia é uma modalidade de tratamento muito eficaz.⁷

Radioterapia local. Para lesões individuais ou localizadas, utiliza-se a radioterapia convencional com fótons ou a radioterapia com feixe de elétrons.^{6,7} Regimes de baixa dose com 8 Gy em duas frações são eficazes para placas ou pequenos tumores. Para o tratamento de grandes

áreas, devem ser consideradas doses menores por fração (20-30 Gy em 10 a 15 frações). O volume alvo clínico da radioterapia é definido com uma margem de pelo menos 1 cm ao redor da lesão. A doença nodal periférica e a doença visceral também podem ser tratadas com RT localizada. A MF é uma doença multifocal, e o controle local com radioterapia é frequentemente usado como abordagem paliativa. Portanto, recomenda-se o uso da dose mínima de radioterapia para obter o controle local, o que possibilita retratamentos ou tratamentos em áreas adjacentes. O evento adverso observado na radioterapia localizada é a radiodermatite; pode ocorrer fenômeno de recidiva de radiodermatite em pacientes tratados com quimioterapia.¹⁷⁻¹⁹

Terapia com feixe de elétrons em toda pele. A terapia com feixe de elétrons de toda a pele (*total skin electron beam therapy* – TSEBT) é uma técnica especial que propicia uma irradiação homogênea de toda a superfície cutânea. A dose total habitual para tratamento é de 36 Gy, administrada com 1-2 Gy por sessão durante cinco a nove semanas.²⁰

Tabela 7 Aprovação de tratamentos sistêmicos para linfomas cutâneos de células T nos Estados Unidos, Europa e Brasil, de acordo com o registro de bula nas agências reguladoras locais FDA, EMA e ANVISA, respectivamente

Tratamento	Classe de medicamento	Estados Unidos (FDA)	Europa (EMA)	Brasil (ANVISA)
Isotretinoína	Retinoide	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Acitretina	Retinoide	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Bexaroteno	Retinoide	Disponível Aprovado para manifestações cutâneas de LCCT em pacientes refratários a pelo menos uma terapia sistêmica anterior	Disponível Aprovado para manifestações cutâneas de LCCT em pacientes refratários a pelo menos uma terapia sistêmica anterior	Não disponível Não aprovado
Alfainterferona	Imunomodulador	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Doxorrubicina lipossomal peguilada	Quimioterápico antracíclico	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Gencitabina	Quimioterápico antagonista da pirimidina	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Clorambucila	Quimioterápico alquilante	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Não disponível Não aprovado	Disponível Aprovado para linfomas não-Hodgkin
Metotrexato	Antimetabólito	Disponível Aprovado para MF avançada	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado para linfomas não-Hodgkin
Pralatrexato	Antimetabólito	Disponível Aprovado para linfomas de células T periféricas, recorrentes ou refratários	Não disponível Não aprovado	Não disponível Não aprovado
Romidepsina	Inibidor de HDAC	Disponível Aprovado para pacientes com LCCT que receberam pelo menos uma terapia sistêmica prévia	Não disponível Não aprovado	Não disponível Não aprovado
Vorinostate	Inibidor de HDAC	Disponível Aprovado para pacientes com LCCT com doença progressiva, persistente ou recorrente após duas terapias sistêmicas	Não disponível Não aprovado	Não disponível Não aprovado

Tabela 7 (Continuação)

Tratamento	Classe de medicamento	Estados Unidos (FDA)	Europa (EMA)	Brasil (ANVISA)
Brentuximabe vedotina	Conjugado anticorpo-droga	Disponível Aprovado para pacientes com MF ou LAGCpc que expressam CD30 que receberam tratamento sistêmico prévio	Disponível Aprovado para pacientes com LCCT CD30-positivos que receberam pelo menos um tratamento anterior	Disponível Aprovado para LAGCpc ou pacientes que expressam CD30 que receberam tratamento sistêmico prévio
Alentuzumabe	Anticorpo monoclonal	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Mogamulizumabe	Anticorpo monoclonal	Disponível Aprovado para pacientes com MF ou SS recidivados ou refratários após pelo menos uma terapia sistêmica prévia	Disponível Aprovado para pacientes com MF ou SS após pelo menos uma terapia sistêmica prévia	Disponível Não aprovado.

FDA, Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/drugs>); EMA, European Medical Agency (<https://www.ema.europa.eu/en>); ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<http://portal.anvisa.gov.br/>); LCCT, linfomas cutâneos de células T; MF, micose fungoide; HDAC, histona desacetilase; LAGCpc, linfoma anaplásico de grandes células primário cutâneo; SS, síndrome de Sézary.

As taxas de remissão completa são altas, entretanto são frequentes as recidivas. O TSEBT em dose baixa é realizado com 12 Gy, 1 Gy por fração durante três semanas.²¹ Diretrizes de consenso sobre o uso do TSEBT no MF estão publicadas.¹⁸ A toxicidade relacionada ao tratamento depende da dose de radiação usada e da localização do tumor. Os eventos adversos incluem eritema, perda de pelos, suspensão temporária de crescimento das unhas, edema de mãos e pés, hemorragias nasais menores, bolhas nos dedos das mãos e pés, anidrose, parotidite leve, ginecomastia em homens, ceratite pelo uso dos protetores oculares internos, distrofia ungueal permanente, xerose, alopecia permanente, disestesia nas extremidades dos dedos.⁷ A TSEBT em dose baixa é mais bem tolerada e os eventos adversos são transitórios e mais leves em comparação com a dose padrão. Entretanto as taxas de resposta são inferiores.²¹

Terapias sistêmicas

Retinoides: isotretinoína, acitretina e bexaroteno. Retinoides são análogos naturais e sintéticos da vitamina A que se ligam a várias classes de proteínas, incluindo proteínas de ligação a retinoides e receptores nucleares de retinoides. Levam à ativação de regiões reguladoras de DNA envolvidas na regulação do crescimento, diferenciação e apoptose das células. Os receptores nucleares de retinoides pertencem a duas famílias: os receptores de ácido retinoico (RAR) e os receptores retinoides X (RXR). A isotretinoína é um retinoide não aromático de primeira geração. Foi o primeiro retinoide usado para o tratamento *off label* de LCCT. É utilizado por via oral em doses diárias de 0,2 a 1,0 mg/kg. Os eventos adversos incluem secura da pele e mucosas, elevação de lipídios no sangue e teratogenicidade (a gravidez deve ser evitada por um mês após a descontinuação do tratamento).²² A acitretina é um retinoide monoaromático de segunda geração. Sua estrutura o torna mais

lipofílico com maior biodisponibilidade que os retinoides de primeira geração. É utilizado por via oral em doses diárias de 0,3-0,5 mg/kg. O perfil de segurança é semelhante ao da isotretinoína, mas a gravidez deve ser evitada por 2-3 anos após a descontinuação do tratamento.²² O bexaroteno é um retinoide poliaromático de terceira geração que é altamente seletivo para o receptor RXR. É administrado por via oral em uma dose diária de 300 mg/m². O perfil de segurança é semelhante ao da isotretinoína e acitretina, mas com eventos adversos adicionais como hipotireoidismo central e hipertrigliceridemia na maioria dos pacientes. A gravidez deve ser evitada por um mês após a descontinuação do tratamento.^{8,23-25}

Interferona. A interferona (IFN) é uma citocina Th1. Existem três tipos de interferonas recombinantes (alfa, beta, gama) atualmente disponíveis para uso terapêutico. A IFN- α existe na forma peguilada. Todas as IFN recombinantes são ativas no tratamento da MF/SS, mas a IFN- α é a mais estudada. Ela regula o ciclo celular, promove a supressão de oncogenes e modula a adesão celular.²⁶ A IFN- γ é mais comumente estudada e utilizada no Japão. O tratamento com a IFN- α é geralmente iniciado com uma dose de 3 milhões de unidades por via subcutânea, três vezes por semana. A dosagem pode ser aumentada até 9 milhões de unidades por aplicação. A IFN- α peguilada, formulação na qual o fármaco é encapsulado nos lipossomas, resultando em meia-vida aumentada e melhor acúmulo nos tecidos tumorais, é administrada por via subcutânea na dose de 1,5 μ g/kg semanalmente.^{27,28} A IFN- γ é utilizado por via subcutânea na dose de 50 μ g/m² para os pacientes com área de superfície corporal maior do que 0,5 m² e de 1,5 μ g/kg/dose para pacientes com área de superfície corporal igual ou inferior a 0,5 m². É usado diariamente ou três vezes por semana.²⁹ Os eventos adversos das interferonas são dependentes da dose e incluem sintomas semelhantes aos da gripe, disfunção

tireoidiana, aumento de transaminases, leucopenia, trombocitopenia, depressão e arritmias.²⁹⁻³¹

Doxorrubicina lipossomal peguilada. A doxorubicina é um agente citotóxico antracíclico. Liga-se aos ácidos nucleicos, inibindo a progressão da topoisomerase II, interrompendo o processo de replicação do DNA. A doxorubicina lipossomal peguilada é encapsulada nos lipossomas, resultando em meia-vida aumentada e melhor acúmulo nos tecidos tumorais. A doxorubicina lipossomal peguilada é administrada por via intravenosa, na dose de 20 mg/m² nos dias 1 e 15, a cada 28 dias. Os principais eventos adversos são geralmente leves ou moderados e incluem anemia, astenia, náusea, vômito e eritrodismetria palmoplantar.^{8,32,33}

Gencitabina. A gencitabina (2', 2'-difluorodeoxicitidina) é um agente quimioterápico clássico da família dos análogos de nucleosídeos. Atua bloqueando a formação de novo DNA, resultando em morte celular. É utilizada em doses de 1.200 mg/m² por via intravenosa nos dias 1, 8 e 15 de um regime de 28 dias. O tratamento é bem tolerado e o principal evento adverso é a toxicidade hematológica, geralmente leve.^{8,34}

Clorambucila. A clorambucila é um agente alquilante e forma ligações cruzadas no DNA, causando danos ao DNA e afetando a replicação e transcrição. A clorambucila pode ser usada por via oral em regime contínuo com 2-6 mg/dia de clorambucila associada a 20 mg/dia de prednisona, ou em pulsos de 10-12 mg/dia de clorambucila por três dias e fluocortolona 75 mg no primeiro dia, 50 mg no segundo dia e 25 mg no terceiro dia) a cada duas semanas.^{35,36} As doses e intervalos podem ser reduzidos e prolongados com a melhora da doença. O uso contínuo e prolongado da clorambucila aumenta o risco de mielossupressão e desenvolvimento de leucemia, especialmente leucemia mieloide aguda.

Quimioterapia combinada. As combinações mais usadas são: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP); ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CVP); ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e etoposídeo (CHOEP); CVP mais metotrexato (MTX). Os regimes de quimioterapia combinados estão associados com altas taxas de resposta (70%-80%), mas frequentemente de curta duração (em torno de quatro meses). A quimioterapia multi-droga também é associada a mielossupressão e complicações infecciosas. Portanto, com raras exceções, a administração sequencial de uma única substância quimioterápica é a estratégia preferida.^{37,38}

Substâncias antifolato: metotrexato e palatrexato. O MTX é um antimetabólito do tipo antifolato. Inibe competitivamente dihidrofolato redutase e conseqüentemente o metabolismo do ácido fólico, atuando pela inibição da síntese de DNA, RNA, timidilatos e proteínas. O MTX em doses baixas tem sido usado para tratar a MF em estágio inicial e a SS por muitos anos.³⁹ O MTX é usado na dose de 10 a 25 mg, uma vez por semana, via oral ou subcutânea. Os efeitos adversos incluem sintomas gastrintestinais (náuseas, vômito, estomatite, diarreia), anemia, leucopenia, trombocitopenia, aumento de transaminases, fibrose hepática e pneumonite.^{8,40} O palatrexato também é um análogo do folato com atividade demonstrada em pacientes com MF/SS. É administrado por via intravenosa na dosagem de 15 mg/m² por semana durante três semanas, em ciclos de quatro semanas. Os eventos adversos são semelhantes aos

observados com o MTX, mas tendem a ser mais comuns e graves. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem mucosite, fadiga, náusea, vômito, anorexia, toxicidade cutânea, epistaxe e anemia.^{8,40}

Inibidores da histona-desacetilase: romidepsina e vorinostate. A histona-desacetilase (HDAC) é uma classe de enzimas responsáveis por catalisar a remoção de grupos acetil das histonas, sendo moduladores cruciais da regulação epigenética da transcrição. Duas substâncias dessa classe têm a aprovação da FDA para LCCT, principalmente em casos refratários: romidepsina e vorinostate.^{41,42} A romidepsina é administrada como um agente único na dose de 14 mg/m² por via intravenosa nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias. Os eventos adversos relacionados mais comuns são náuseas e fadiga.⁴³ O vorinostate é um inibidor da HDAC por via oral. É administrado em dose diária de 400 mg por dia. Se não for tolerado, pode ser reduzida para 300 mg por dia ou 300 mg, cinco dias por semana. Os eventos adversos mais comuns são diarreia, fadiga, náusea e anorexia.⁴³

Alentuzumabe. O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52. O CD52 é uma glicoproteína de superfície presente nos linfócitos T e B, monócitos e macrófagos. O alentuzumabe se liga ao CD52, causando destruição das células neoplásicas por citotoxicidade celular dependente de anticorpos e fixação do complemento. As taxas de resposta são mais altas na SS do que na MF porque o alentuzumabe leva ao esgotamento das células T de memória central no sangue e na pele dos pacientes com SS. Por outro lado, o medicamento não afeta as células T efectoras de memória residentes na pele na MF. Evidências recentes sugerem que o alentuzumabe não é eficaz na MF tumoral ou transformada. A dosagem padrão é de 30 mg por via intravenosa, três vezes por semana, por até 12 semanas.^{8,44} O alentuzumabe subcutâneo também pode ser utilizado em regime de doses baixas de 10 a 15 mg em dias alternados, três vezes por semana.⁴⁵ Reações infusionais (febre, náuseas, hipotensão, fadiga, erupção cutânea, urticária, broncoespasmo) são observadas em mais da metade dos pacientes. Citopenias (linfopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia) são observadas em quase todos os pacientes. Infecções graves (citomegalovírus, herpes simples generalizado, aspergilose fatal e pneumonia por micobactérias), podem ser observadas, em especial em pacientes intensamente pré-tratados.⁸ O regime de dose baixa pode reduzir as complicações infecciosas em pacientes com MF.⁴⁵ O tratamento com alentuzumabe requer profilaxia antibiótica e antiviral, bem como observação cuidadosa para o desenvolvimento de infecção cardíaca e toxicidade.⁸

Brentuximabe vedotina. A brentuximabe vedotina (BV) é um conjugado anticorpo-droga direcionado à molécula CD30. O CD30 pertence à superfamília do receptor do fator de necrose tumoral. A droga ligada ao anticorpo é a monometil auristatina E (MMAE), um agente antitubulina. Em tecidos normais, o CD30 tem um perfil de expressão bastante restrito às células T, B e NK/T ativadas, mas é altamente expresso nas células de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin, no linfoma anaplásico de grandes células e em outros subtipos de linfomas não-Hodgkin, como no linfoma anaplásico de grandes células primário cutâneo (LAGCpc) e em determinados casos de MF. Esse perfil de expressão torna o CD30 um alvo ideal para terapias baseadas em anticorpos

Tabela 8 Recomendações do Grupo de Linfomas Cutâneos das Divisões de Dermatologia e Hematologia do HC-FMUSP para o tratamento da Micose fungoide e síndrome de Sézary

EC	Primeira linha	Segunda linha	Terceira linha
Ia	Corticosteroides tópicos Fototerapia com NB-UVB Mecloretamina tópica ^a Carmustina tópica Bexaroteno gel ^a Imiquimode/resiquimode ^a	PUVA tópico localizado PUVA	Radioterapia localizada (se doença regionalizada)
Ib, IIa	Fototerapia com NB-UVB Fototerapia com PUVA	Retinoides sistêmicos ^b ± fototerapia com NB-UVB ou PUVA Alfainterferona ± fototerapia com NB-UVB ou PUVA	Radioterapia total da pele com feixe de elétrons Metotrexato em dose baixa
IIb	Retinoides sistêmicos ^b ± fototerapia com NB-UVB ou PUVA ± RT localizada Alfainterferona ± fototerapia com NB-UVB ou PUVA ± RT localizada	Radioterapia total da pele com feixe de elétrons Metotrexato em dose baixa Brentuximabe vedotina (se CD30-positivo)	Monoquimioterapia (gencitabina, doxorubicina lipossomal peguilada) HDACi ^a Mogamulizumabe ^a Poliquimioterapia (tipo CHOP) Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas HDACi ^a
IIIa, IIIb	Retinoides sistêmicos ^b ± PUVA Alfainterferona ± PUVA FEC ± retinoides sistêmicos ^b ± alfainterferona	Clorambucil + prednisona Metotrexato em baixa dose Monoquimioterapia (gencitabina, doxorubicina lipossomal peguilada)	Poliquimioterapia (tipo CHOP) Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas
IVa1, SS	FEC ± alfainterferona ± retinoides sistêmicos Alfainterferona ± PUVA	Clorambucil + prednisona Metotrexato em baixa dose Alentuzumabe ^a Mogamulizumabe ^a	Monoquimioterapia Poliquimioterapia (tipo CHOP) Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas HDACi ^a
IVa2	Monoquimioterapia (gencitabina, doxorubicina lipossomal peguilada) Radioterapia se doença nodal localizada	Brentuximabe vedotina (se CD30-positivo)	Poliquimioterapia (tipo CHOP) Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas
IVb	Monoquimioterapia (gencitabina, doxorubicina lipossomal peguilada)	Brentuximabe vedotina (se CD30-positivo)	Poliquimioterapia (tipo CHOP) Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas

HC-FMUSP, Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; EC, estágio clínico; PUVA, psoraleno + ultravioleta A; NB-UVB, UVB de faixa estreita; RT, radioterapia; HDACi, inibidores da histona-desacetilase; CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona; SS, síndrome de Sézary; FEC, fotoférese extracorpórea.

^a Agentes não disponíveis no Brasil.

^b O bexaroteno não está disponível no Brasil; e é substituído por acitretina e, menos comumente por isotretinoína.

monoclonais. Após a ligação do BV ao CD30 na superfície das células neoplásicas, e sua internalização, ocorre a liberação da MMAE. A MMAE vai, então, exercer seu potente efeito citostático, inibindo a montagem dos microtúbulos, induzindo a parada do ciclo celular, e resultando na morte por apoptose das células tumorais. A segurança e eficácia da BV foi avaliada no primeiro estudo de fase III contra uma terapia padrão (MTX ou bexaroteno) para LCCT, tendo demonstrado altas taxas de respostas duráveis e clinicamente significantes. A dose inicial típica é de 1,8 mg/kg administrada por via intravenosa a cada três semanas. As principais toxicidades consistem em neuropatia periférica, neutropenia, fadiga, náusea e alopecia.⁴⁶

Mogamulizumabe. O mogamulizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o receptor de quimiocina CC4 (CCR4) expresso nas células neoplásicas. O CCR4 é expresso na superfície das células tumorais da maioria dos pacientes com leucemia-linfoma de células T do adulto (ATLL) e é seletivamente expresso em outros subtipos de linfoma de células T periféricas e linfoma de células T cutâneo. Após a ligação ao seu alvo, o mogamulizumabe atua por citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos para destruir as células tumorais. O mogamulizumabe é administrado por via intravenosa na dose de 1,0 mg/kg semanalmente por quatro semanas, seguido de uma dose a cada duas semanas até a progressão da doença. Erupções

relacionadas à infusão e erupções cutâneas decorrentes do uso do fármaco são comuns; outras toxicidades são diarreia, náusea, trombocitopenia, disgeusia e elevação de creatinina sérica.⁴⁷

Fotoférese extracorpórea. A fotoférese extracorpórea (FEC) é uma terapia imunomoduladora na qual a leucférese remove os leucócitos do paciente, que são então tratados com 8-metoxipsoraleno e UVA e reinfundidos no paciente. É o tratamento de primeira linha para SS e MF eritrodérmica.^{6,48} Cada ciclo da FEC é geralmente administrado em dois dias consecutivos a cada duas a quatro semanas por pelo menos seis meses. Com o desenvolvimento do 8-MOP em solução, a FEC pode ser administrada diretamente na bolsa de aférese sanguínea, e o paciente não é exposto à absorção sistêmica da substância, minimizando os efeitos adversos gastrintestinais e a fotossensibilidade sistêmica. Os efeitos colaterais esporádicos incluem dor de cabeça, pirexia, mialgia, anemia leve, trombocitopenia e fotofobia. Hipotensão, síncope vasovagal, infecção no local da injeção, agravamento das lesões cutâneas e sepse, em geral decorrentes do acesso venoso central, são raras. Não há relatos de infecções oportunistas ou malignidades, pois a FEC não é um tratamento imunossupressor.^{48–51}

Terapias combinadas. A combinação de tratamentos é uma estratégia bem estabelecida para aumentar a eficácia terapêutica nos tratamentos para MF. Inclui a combinação de terapias direcionadas à pele com terapias sistêmicas ou de duas ou mais terapias sistêmicas. As combinações mais utilizadas são retinoides e PUVA (RE-PUVA), interferona e PUVA ou FEC com interferona e/ou bexaroteno.^{49,52}

Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). O transplante alogênico de células-tronco (TCTH-alo) pode induzir remissões duráveis e é o único tratamento com intenção curativa. Por causa das altas taxas de morbimortalidade associadas ao TCTH-alo, uma boa seleção de pacientes é essencial para o sucesso do tratamento. Há a necessidade de aconselhamento cuidadoso e a indicação deve se concentrar, principalmente, em pacientes mais jovens e com boa performance, com estágios avançados da doença e baixa carga tumoral no momento do transplante e que estejam cientes do alto risco de progressão e mau prognóstico.⁵³

Taxas de respostas e recomendações de tratamento

As taxas e duração das respostas com os diversos tratamentos dirigidos à pele, tratamentos sistêmicos e combinação de tratamentos reportados na literatura encontram-se nas tabelas 4 e 5. Importante ressaltar que os estudos são metodologicamente heterogêneos e muitos não são controlados. O resumo das recomendações de tratamento do Grupo de Linfoma Cutâneo das Divisões de Dermatologia e Hematologia do HC-FMUSP pode ser visto na tabela 8. As recomendações levam em consideração a experiência clínica e a melhor evidência científica para os tratamentos em diversos estágios da doença. Na doença precoce refratária e na doença avançada, a despeito da utilização de terapias sistêmicas (modificadores da resposta biológica e/ou quimioterapia), é frequente a associação das terapias direcionadas à pele. A disponibilidade e/ou aprovação no Brasil, para os tratamentos descritos, não garantem acesso aos medicamentos pelos pacientes tanto nos

setores públicos quanto nos privados. Vários fatores podem influenciar no acesso aos tratamentos, como protocolos clínicos institucionais, diretrizes estaduais, protocolos de tratamento da saúde suplementar, particularidades de planos de saúde/seguros-saúde, pareceres de comissões de padronização de medicamentos ou mesmo as solicitações individuais de medicamentos por pacientes. Existem drogas tanto para tratamentos dirigidos à pele quanto para tratamentos sistêmicos que são de fundamental importância no tratamento da MF e SS, mas que ainda não estão disponíveis no Brasil. Desse modo, orienta-se que as recomendações sejam avaliadas e adaptadas à realidade de cada serviço. Acreditamos que o desenvolvimento de um Protocolo Clínico Nacional para a Abordagem dos Linfomas Cutâneos seja fundamental para garantir acesso universal de todos os pacientes aos diversos tratamentos disponíveis no país. Inquestionavelmente, os melhores cuidados administrados aos pacientes oncológicos traduzem-se em diminuição dos impactos físicos e emocionais relacionados à própria doença e ao indivíduo, assim como em uma significativa redução dos custos econômicos associados, diretos e indiretos.

Conclusão

Como a maioria dos tratamentos disponíveis para MF e SS raramente induzem longos períodos de remissão ou cura completa, os principais objetivos do tratamento são controlar os sintomas da doença, melhorar a qualidade de vida do paciente, prolongar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. Além disso, como uma doença indolente, com uma sobrevida em cinco anos relacionada à doença de cerca de 90% na maioria dos casos, e com a importância do microambiente tumoral no controle da progressão da doença, deve-se inicialmente escolher terapias que possam ser utilizadas a longo prazo, adiando o uso de terapias sistêmicas agressivas, como a quimioterapia com múltiplas drogas, reservadas apenas para raras ocasiões. Nos estágios iniciais da doença, as terapias direcionadas à pele constituem o padrão de cuidado. Na doença avançada ou refratária são utilizadas as terapias sistêmicas isoladas ou combinadas com as terapias dirigidas à pele, a despeito das raras taxas observadas de remissão completa e dos poucos estudos controlados que as referendam. O papel do TCTH-alo ainda não está bem definido, mas pode ser útil em alguns pacientes adequadamente selecionados. A disponibilidade de tratamento também é bastante heterogênea dentro de um país, assim como entre os diferentes países.⁵⁴ Espera-se que o esforço realizado por centros especializados em todo o mundo, com o objetivo de condução de estudos multicêntricos e multidisciplinares internacionais, proporcione uma melhor compreensão da doença, o desenvolvimento de novos tratamentos e um padrão de atendimento mais eficiente e uniforme aos portadores de MF e SS.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

José Antonio Sanches: Concepção e elaboração do manuscrito.

Jade Cury-Martins: Concepção e elaboração do manuscrito.

Rodrigo Martins Abreu: Concepção e elaboração do manuscrito.

Denis Miyashiro: Interpretação dos dados e na revisão crítica do manuscrito.

Juliana Pereira: Interpretação dos dados e na revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e concordam em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo que as questões relacionadas à precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam investigadas e resolvidas adequadamente.

Conflito de interesses

Cury-Martins J e Pereira J foram sub-investigadoras em um estudo financiado pela Takeda e recebem honorários da Takeda para palestras ocasionais. Miyashiro D não tem nada a declarar. Abreu RM é gerente médico científico em onco-hematologia da Takeda. Sanches JA foi o principal investigador de um estudo financiado pela Takeda.

Referências

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703–14.
2. Olsen EA. Evaluation, Diagnosis, and Staging of Cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin*. 2015;33:643–4.
3. Kadin ME, Hughey LC, Wood GS. Large-cell transformation of mycosis fungoides-differential diagnosis with implications for clinical management: a consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:374–6.
4. Miyashiro D, Sanches JA. Cutaneous manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2020;37:81–91.
5. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary 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;29:2598–607.
6. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57–74.
7. Tarabadkar ES, Shinohara MM. Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2019;9:260.
8. Alpdogan O, Kartan S, Johnson W, Sokol K, Porcu P. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Chin Clin Oncol*. 2019;8:10.
9. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther*. 2003;16:283–7.
10. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:416–28.
11. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, 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;149:25–32.
12. Zackheim HS, Epstein EHJ, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:802.
13. Heald P, Mehlmauer M, Martin A, Crowley C, Yocum R, Reich S, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:801.
14. Lewis DJ, Byekova YA, Emge DA, Duvic M. Complete resolution of mycosis fungoides tumors with imiquimod 5% cream: a case series. *J Dermatolog Treat*. 2017;28:567–9.
15. Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, Troxel AB, Benoit B, Surber C, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126:1452–61.
16. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:27–58.
17. Piccinno R, Caccialanza M, Cuka E, Recalcati S. Localized conventional radiotherapy in the treatment of Mycosis Fungoides: our experience in 100 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1040–4.
18. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT. International Lymphoma Radiation Oncology G. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:32–9.
19. Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, Lessin S, Rook A, Brady L, et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:361–4.
20. Quirós PA, Jones GW, Kacinski BM, Braverman I, Heald P, Edelson R, 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;38:1027.
21. Hoppe R, Harrison C, Tavallaee M, Bashey S, Sundram U, Li S, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:286.
22. Amitay-Laish I, Reiter O, Prag-Naveh H, Kershenovich R, Hodak E. Retinoic acid receptor agonist as monotherapy for early-stage mycosis fungoides: does it work? *J Dermatolog Treat*. 2019;30:258–63.
23. Huen AO, Kim EJ. The Role of Systemic Retinoids in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin*. 2015;33:715–29.
24. Nikolaou V, Patsatsi A, Sidiropoulou P, Chlouverakis G, Kavvalou E, Koletsis T, et al. Monotherapy and combination therapy with acitretin for mycosis fungoides: results of a retrospective, multicenter study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2534–40.
25. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin A, Myskowski 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;19:2456–71.
26. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dreno B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and

- Sezary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol.* 1999;140:427–31.
27. Husken AC, Tsianakas A, Hensen P, Nashan D, Loquai C, Beisert S, et al. Comparison of pegylated interferon alpha-2b plus psoralen PUVA versus standard interferon alpha-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:71–8.
 28. Schiller M, Tsianakas A, Sterry W, Dummer R, Hinke A, Nashan D, et al. Dose-escalation study evaluating pegylated interferon alpha-2a in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1841–7.
 29. Spaccarelli N, Rook AH. The Use of Interferons in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin.* 2015;33:731–45.
 30. Chiarion-Sileni V, Bononi A, Fornasa CV, Soraru M, Alaibac M, Ferrazzi E, et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2002;95:569–75.
 31. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, Filosa A, Tasseti A, Offidani M, et al. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol.* 2005;75:136–45.
 32. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H, Busch JO, Kaatz M, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2003;98:993–1001.
 33. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whittaker S, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol.* 2012;30:4091–7.
 34. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol.* 2010;21:860–3.
 35. Coors EA, von den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and fluocortolone therapy. *Br J Dermatol.* 2000;143:127–31.
 36. Winkelmann RK, Diaz-Perez JL, Buechner SA. The treatment of Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:1000–4.
 37. Case DCJ. Combination chemotherapy for mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, and prednisone. *Am J Clin Oncol.* 1984;7:453.
 38. Hughes C, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman D, Twigger R, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood.* 2015;125:71.
 39. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:873–8.
 40. Wood GS, Wu J. Methotrexate and Pralatrexate. *Dermatol Clin.* 2015;33:747–55.
 41. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4485–91.
 42. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:3109–15.
 43. Kim EJ, Kim YH, Rook AH, Lerner A, Duvic M, Reddy S, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin across disease compartments in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:2847–54.
 44. de Masson A, Guitera P, Brice P, Moulouguet I, Mouly F, Bouaziz JD, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2014;170:720–4.
 45. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica.* 2007;92:784–94.
 46. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, 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;390:555–66.
 47. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1192–204.
 48. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28 Suppl 1:1–37.
 49. Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, et al. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:352–404.
 50. Zic JA. Extracorporeal Photopheresis in the Treatment of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Dermatol Clin.* 2015;33:765–76.
 51. Gao C, McCormack C, van der Weyden C, Goh MS, Campbell BA, Twigger R, et al. Prolonged survival with the early use of a novel extracorporeal photopheresis regimen in patients with Sezary syndrome. *Blood.* 2019;134:1346–50.
 52. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, Ranki A, Hasan B, Meulemans B, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol.* 2012;167:678–87.
 53. Duarte RF, Boumendil A, Onida F, Gabriel I, Arranz R, Arcese W, et al. Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. *J Clin Oncol.* 2014;32:3347–8.
 54. Quaglino P, Maule M, Prince HM, Porcu P, Horwitz S, Duvic M, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol.* 2017;28:2517–25.