



Definição: Linfomas de células T periféricos (LCTP) são um grupo heterogêneo de linfomas, geralmente agressivos, que constituem menos de 15% dos linfomas não Hodgkin do adulto. Esses linfomas podem ser divididos em Linfoma T periférico sem outras especificações, Linfoma T Anaplásico, Linfoma T Angioimunoblástico, Linfoma T/NK extranodal, Linfoma T subcutâneo paniculite-like, Linfoma T associado a enteropatia e Linfoma T hepatoesplênico. O Linfoma de células T periférico sem outras especificações (LCTP NOS), é um grupo heterogêneo de Linfomas T predominantemente nodais, derivado de diversos tipos de células T maduras e não preenchem critérios para outros subtipos de linfomas citados acima. O LCTP NOS é o subtipo mais comum de linfoma T nos países do ocidente, representando aproximadamente 30% dos LCTP e cerca de 4% dos linfomas não Hodgkins, com incidência de 0,4 casos a cada 100.000 habitantes(1).

** Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.*

I - ASSISTENCIAL

1. Avaliação inicial e diagnóstico

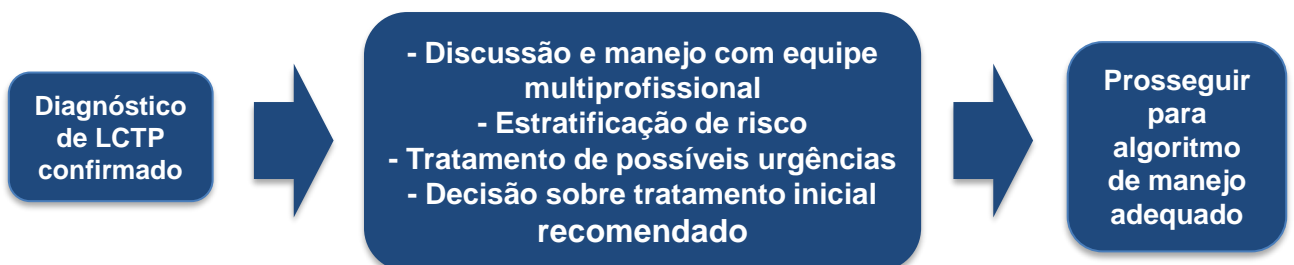
1.1. A suspeita clínica de LCTP pode ocorrer por sintomas ou alterações de exames – febre, emagrecimento de >10% do peso nos últimos 6 meses, sudorese noturna, percepção de adenomegalias, entre outros, que deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, incluindo:

- História clínico e exame físico completo com avaliação completa da pele, linfonodomegalias, incluindo anel de Waldeyer, avaliação de nasofaringe e hepatoesplenomegalia, performance status
- Hemograma completo, função renal, função hepática, albumina, cálcio iônico
- DHL
- Ácido úrico, eletrólitos
- Mielograma, imunofenotipagem e biópsia de medula óssea em casos selecionados
- Sorologias (HbsAg, AntiHBC, AntiHBS, Anti-HCV, HIV, HTLV)
- Ecocardiograma Transtorácico
- PET-CT (preferível) ou CT de pescoço, tórax, abdome e pelve com contraste em casos selecionados
- Teste de gravidez se idade fértil e discussão de preservação de fertilidade
- Alguns casos: RNM de cabeça, avaliação de células neoplásicas e imunofenotipagem no líquido, biópsia de pele, PCR para EBV

1.2. O diagnóstico de LCTP NOS deve ser realizado no contexto clínico adequado:

- Biópsia excisional ou biópsia por agulha grossa de linfonodo acometido
- Avaliação através de imunohistoquímica, incluindo: CD20, CD3, CD10, BCL-6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD21, CD23, TCRbeta, TCR gama, PD1/CD279, ALK, TP63
- Em casos selecionados: avaliação molecular de TCR ou outra avaliação de clonalidade
- Considerar análise de rearranjo DUSP22 se suspeita de linfoma T anaplásico, ALK negativo e rearranjo TP63 se imunohistoquímica positiva para TP63
- Avaliação de LCTP como marcadores de célula de origem T-folicular helper (CXCL13, ICOS, PD1) e marcadores T citotóxicos (TIA-1, granzima B e perforina)

1.3. A partir do diagnóstico definitivo, avaliações adicionais devem ser realizadas conforme algoritmo abaixo:



2. Estratificação de Risco

2.1 INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX

- Idade > 60 anos
- DHL acima do valor normal
- ECOG 2 - 4
- Estadio III - IV
- Mais de 1 sítio extranodal
Baixo risco: 0 ou 1
Intermediario-baixo: 2
Intermediario-alto: 3
Alto risco: 4 ou 5

2.2 INDEX PROGNOSTICO PARA PTCL-U (PIT) (2)

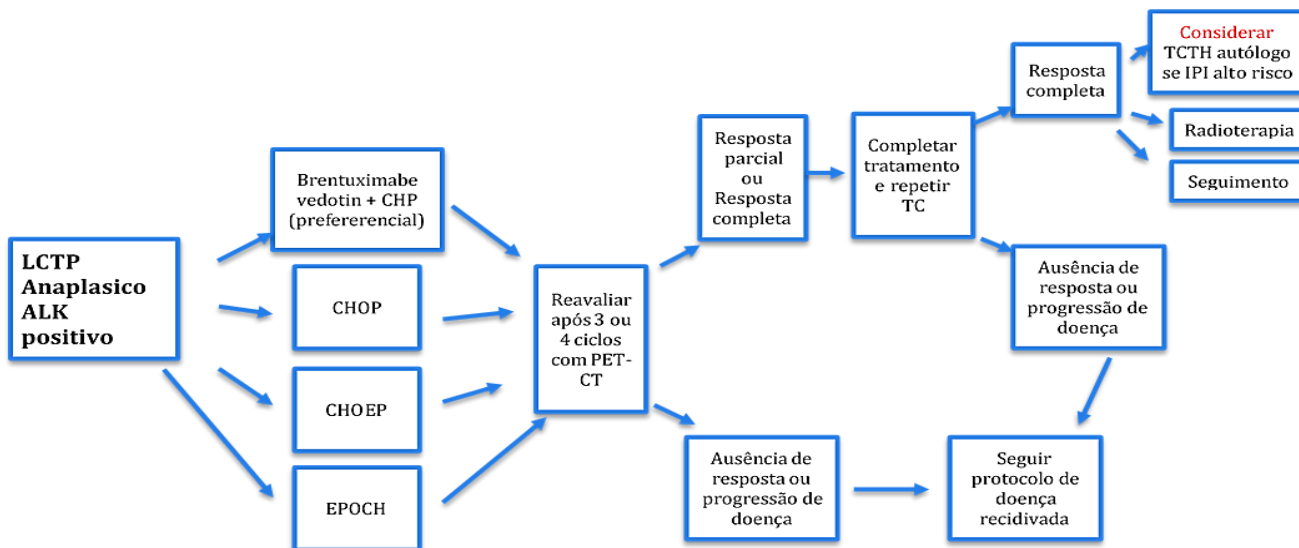
- Idade > 60 anos
- DHL acima do valor normal
- ECOG 2-4
- Envolvimento de medula óssea
Grupo 1: 0
Grupo 2: 1
Grupo 3: 2
Grupo 4: 3 ou 4

2.3 INDEX PROGNOSTICO PARA PTCL-U (PIT) modificado (3)

- Idade > 60 anos
- DHL acima do valor normal
- ECOG 2-4
- Ki-67 >= 80%
Grupo 1: 0 ou 1
Grupo 2: 2
Grupo 3: 3 ou 4

3. Tratamento

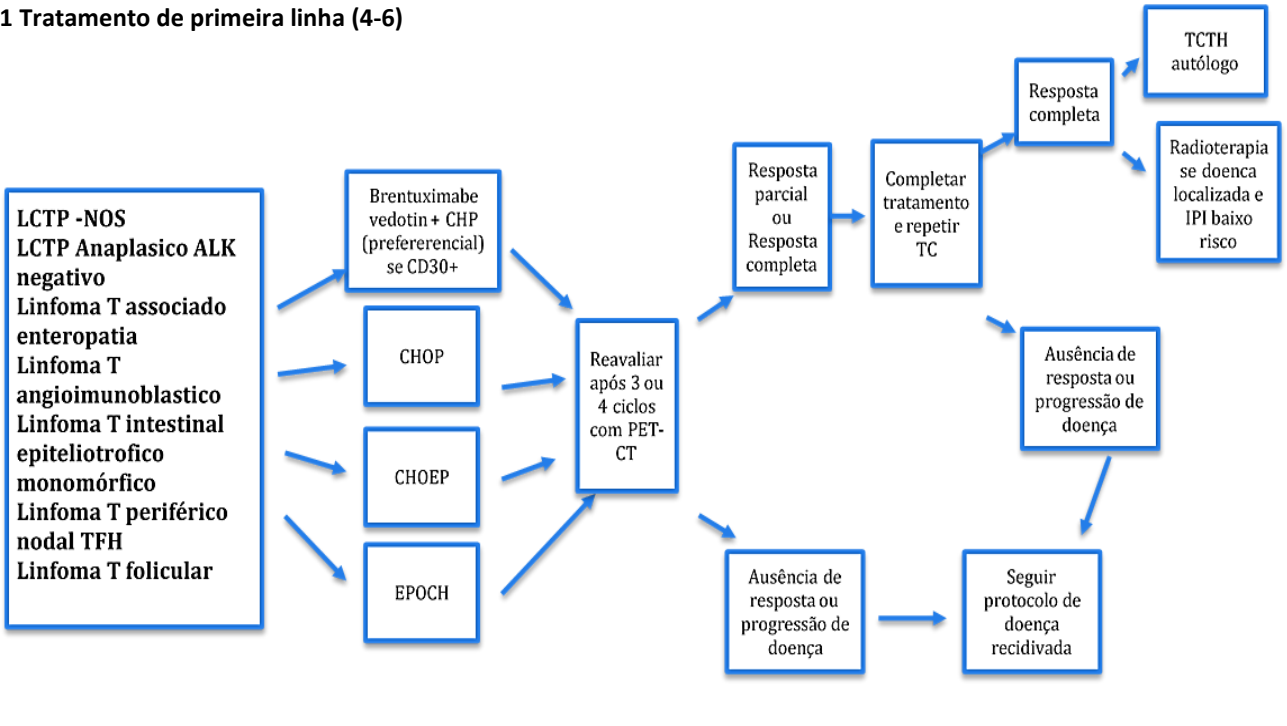
3.1 Tratamento de primeira linha (4-6)



* A RADIOTERAPIA pode ser considerada no tratamento de linfomas de células T periféricas em situações específicas:

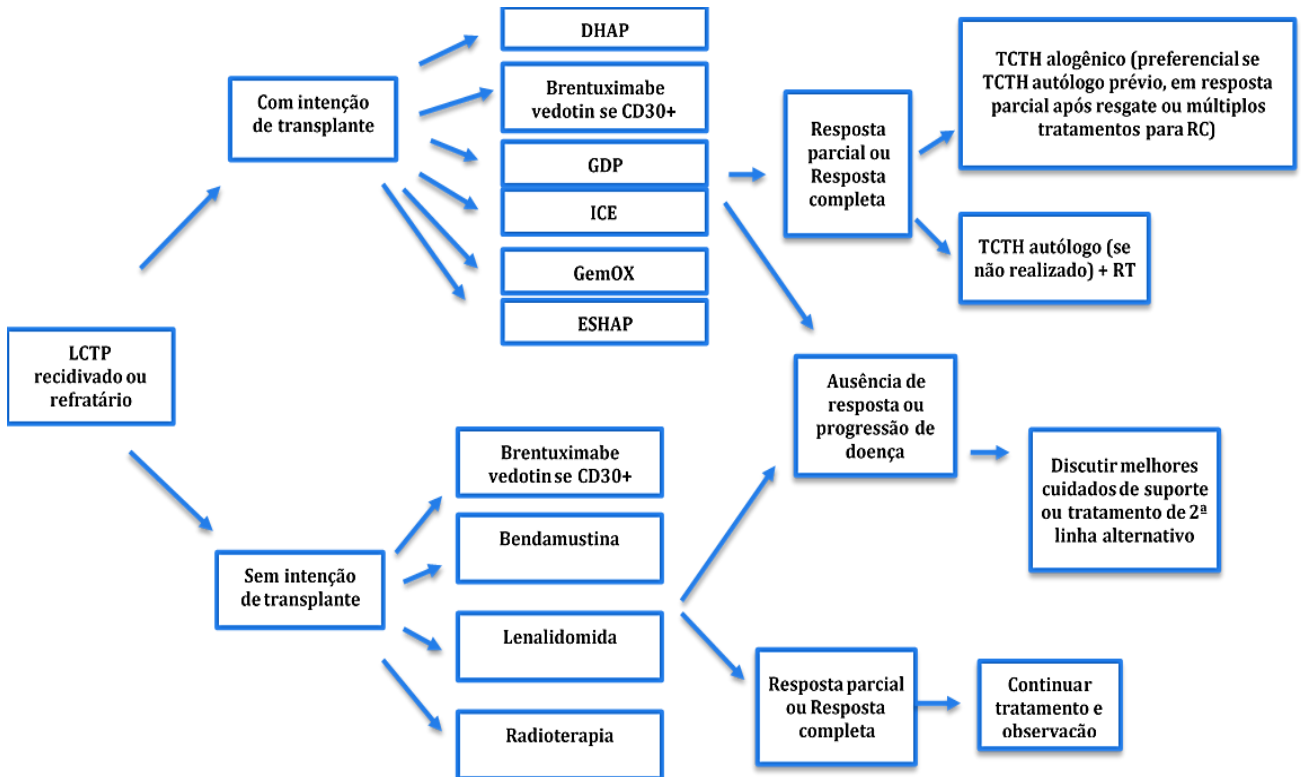
- Consolidação após quimioterapia nos pacientes com resposta completa: 30–36 Gy
- Complementar nos pacientes com resposta parcial: 40–50 Gy
- Como tratamento paliativo para refratários ou não candidatos à quimioterapia: 40–55 Gy
- Em combinação com HCT: 20–36 Gy, dependendo dos locais da doença e exposição prévia à RT

3.1 Tratamento de primeira linha (4-6)



3.2 Tratamento de LCTP Recidivado e Refratário

Todo paciente com suspeita de doença r/r deverá ser submetido a biópsia, de preferência excisional, no momento da recaída.



4. Acompanhamento após tratamento curativo

Anos 1-2	Avaliação clínica a cada 3 a 6 meses. Realizar estudos de imagem conforme indicação clínica (PET-CT preferencial por doença extranodal)
Anos 3-5	Avaliação clínica a cada 6 meses a 1 ano. Realizar estudos de imagem conforme indicação clínica (PET-CT preferencial por doença extranodal)
Após ano 5	Individualizar acompanhamento

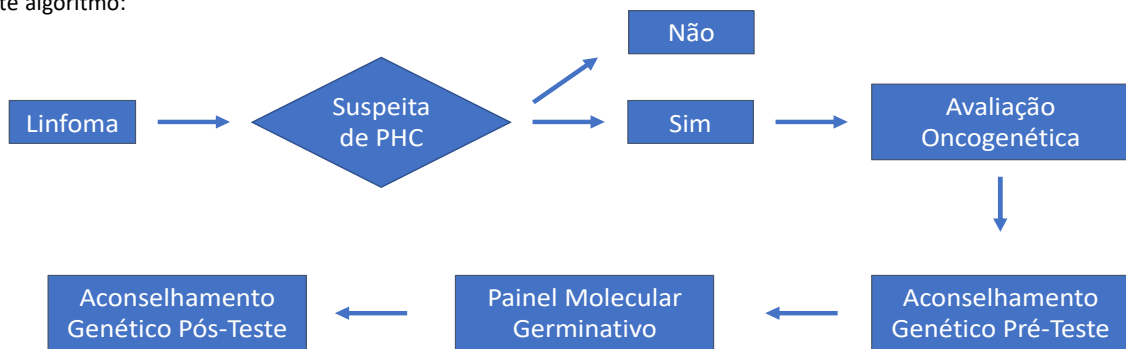
5. Abordagem Genética

5.1 Avaliação de Risco Hereditário

Síndromes de Predisposição a linfomas e neoplasias hematológicas são raras, mas estas neoplasias podem ser encontradas em síndromes de predisposição hereditária ao câncer (PHC).

É importante que se suspeite destas entidades em algumas situações, uma vez que podem estar relacionados a um risco aumentado de outros tipos de tumores.

Apesar de ainda não haver protocolos bem definidos de investigação de predisposição hereditária para linfomas, sugerimos o seguinte algoritmo:



5.2 Suspeita de PHC

- Familiar de primeiro, segundo ou terceiro grau com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes de predisposição hereditária ao câncer
- Histórico familiar de tumores com critérios para avaliação de predisposição hereditária ao câncer
- Pacientes com mutações somáticas que possam ter implicações clínicas se identificadas na linhagem germinativa

Em especial, síndromes hereditárias devem ser suspeitadas na presença de

- Histórico pessoal ou familiar de câncer ou neoplasias hematológicas
- Histórico pessoal ou familiar de imunodeficiência, citopenias ou trombocitopenias crônicas
- Histórico pessoal ou familiar de desordens de movimento ou ataxias
- Histórico pessoal ou familiar de achados dermatológicos não usuais, deficiência intelectual ou malformações

Idealmente, o paciente deve ser encaminhado para a avaliação no Ambulatório de Oncogenética.

NOTA IMPORTANTE: Caso o médico titular opte por realizar a avaliação de risco hereditário de câncer, deve estar seguro de conseguir realizar o aconselhamento genético pré-teste, escolher o teste adequadamente e realizar o aconselhamento pós-teste com interpretação do resultado dentro do contexto da história pessoal e familiar de câncer, discussão dos riscos e manejo do paciente, investigação complementar se necessário e testagem em cascata de familiares.

5.3 Testagem molecular

- Solicitar o painel que contempla todas as hipóteses diagnósticas de predisposição hereditária ao câncer na família, com especial cuidado àquelas síndromes cujos genes contêm pseudogenes, inversões e variantes na região promotora.
- Solicitar painel que realize pesquisa de variantes de ponto e de número de cópias, com cobertura de 100%, com leitura por base $\geq 30x$, com classificação de variantes baseada nos critérios do American College of Medical Genetics and Genomics and Association of Molecular Pathology (Richards et al., 2015).

Caso a testagem seja conduzida por profissionais sem experiência em oncogenética e/ou sem aconselhamento pré-teste, encaminhar para o Ambulatório de Oncogenética se:

- Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas detectadas
- Resultados negativos com diagnóstico ou hipótese clínica forte de doença hereditária
- Variantes de significado incerto que traz dúvida para o titular se deve ser utilizada para manejo
- Variantes de interpretações discrepantes
- Resultados de testes diretos ao consumidor
- Suspeita de mosaicismo

II - GLOSSÁRIO:

G/R-Bendamustina: Obinutuzumabe ou Rituximabe + Bendamustina

G/R-CHOP: Obinutuzumabe ou Rituximabe + Ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona

G/R-CVP: Obinutuzumabe ou Rituximabe + Ciclofosfamida + vincristina + prednisona

HCT: High Dose Chemotherapy

IHQ: imunohistoquímica

ISRT: radioterapia de local envolvido

LF: linfoma folicular

LNH DGCB: Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B

PAAF: punção aspirativa por agulha fina

PET-CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

PS: Performance status

RR: recaído ou refratário

RT: radioterapia

TC: Tomografia Computadorizada

TCH: transplante de células tronco hematopoéticas

IV-REFERÊNCIAS

1. Abramson JS, Feldman T, Kroll-Desrosiers AR, Muffly LS, Winer E, Flowers CR, et al. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2211-7.
2. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood.* 2004;103(7):2474-9.
3. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, Piccaluga PP, Ascani S, Sabattini E, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2472-9.
4. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10168):229-40.
5. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2021.
6. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010;116(18):3418-25.
7. Cerhan JR & Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015; 126:2265-73.
8. Scott AJ, Tokaz MC, Jacobs MF, Chinnaiyan AM, Phillips TJ, Wilcox RA. Germline variants discovered in lymphoma patients undergoing tumor profiling: a case series/ *Fam Ca* 2021; 20:61-5.
9. Similuk M, Rao VK, Churpek J, Leonardo M. Predisposition to lymphoma: a practical review for genetic counselors. *Fam Ca* 2016; 25:1157-70.
10. Szymd B, Mlynarski W, Pastorczak a. Genetic predisposition to lymphomas: overview of rare syndromes and inherited familial variants. *Mut Res Rev Mut Res* 2021; 788:108386.

Código Documento:	Elaborador:	Revisor:	Aprovador:	Data de Elaboração:	Data de Aprovação:
CPTW289.1	Guilherme Perini Janaina Pontes	Juliana Todaro	Hageas S. Fernandes	02/05/2022	12/07/2022