

Denis Ricardo Miyashiro

**Micose fungoide e síndrome de Sézary:
caracterização demográfica, clínica, histopatológica, imunopatológica,
molecular, laboratorial e evolutiva de coorte observada no ambulatório de
linfomas cutâneos da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os
anos de 1989 e 2018**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Dermatologia
Orientador: Prof. Dr. José Antonio Sanches Jr.

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Miyashiro, Denis Ricardo

Micose fungoide e síndrome de Sézary: caracterização demográfica, clínica, histopatológica, imunopatológica, molecular, laboratorial e evolutiva de coorte observada no ambulatório de linfomas cutâneos da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os anos de 1989 e 2018 / Denis Ricardo Miyashiro -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Dermatologia.

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Sanches Jr.

Descritores: 1.Neoplasias cutâneas 2.Linfomas cutâneos 3.Micose fungoide
4.Síndrome de Sézary 5.Estudos de coortes 6.Epidemiologia 7.Classificação
8.Sobrevida

USP/FM/DBD-005/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A meus pais Jorge Akio Miyashiro e Mariana Sumako Higa Miyashiro, minha eterna gratidão. Sempre ao meu lado e me apoiando incondicionalmente nas minhas decisões.

A Joyce Lica Hosotani Miyashiro, minha esposa, amiga, companheira, confidente. Presente comigo desde o início, não hesitou em abrir mão de momentos para que eu pudesse concluir esta jornada. Sem seu apoio e sua compreensão, a finalização desta tese não seria possível. Seus valiosos conselhos me fazem uma pessoa melhor. Mesmo grávida do Victor, conseguiu me auxiliar e cuidar de nosso bem maior, que está por vir.

A meu irmão Eder Rafael Miyashiro que, apesar de estar longe fisicamente, sempre prestou muito apoio. Sua ajuda nas numerosas dúvidas matemáticas e computacionais que surgiram ao longo do caminho foi essencial.

Aos meus sogros, Luzia Rioko Ueda Hosotani e Mario Kiyonori Hosotani (*in memoriam*), que me acolheram em seu lar e em sua família. Assim como sua filha Lica, sempre apoiaram minhas escolhas e compreenderam minhas ausências em prol de meus projetos.

AGRADECIMENTOS

Expresso meu sentimento de gratidão e admiração ao Professor Doutor José Antonio Sanches Jr. Em 2007 tive a oportunidade de ser acolhido para uma iniciação científica e, desde então, tornou-se meu orientador e meu mentor. O convívio ao longo dos anos de graduação me fez enxergar seu amor pela Dermatologia e pelo cuidado com os pacientes, me influenciando na escolha desta especialidade. Como profissional e como pessoa, me ensina, me estimula, e me faz crescer a cada dia.

Agradeço:

À Profa. Dra. Mirian Nacagami Sotto, Dra. Neusa Yuriko Sakai Valente, Dr. Marcelo Abrantes Giannotti, Prof. Dra. Maria Cláudia Nogueira Zerbini, Profa. Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira, Dra. Regina Barros Domingues, Dra. Cristiane Rúbia Ferreira, pelas valiosas discussões em inúmeras reuniões clínico-patológicas.

À Profa. Dra. Juliana Pereira, pelos ensinamentos e orientações nos cuidados dos pacientes, e pela disponibilização dos recursos do Laboratório de Hematologia para a condução dos casos avaliados neste trabalho.

À Profa. Dra. Maria Notomi Sato, Kelly Cristina Gomes Manfrere e Marina Passos Torrealba, pela parceria nos projetos desenvolvidos em conjunto com o Laboratório de Investigação em Dermatologia e Imunodeficiências (LIM 56) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Dra. Jade Cury-Martins, Dra. Roberta Vasconcelos Berg, Dr. Bruno de Castro e Souza e à equipe de Hematologia, particularmente ao Dr. André Neder Ramires Abdo e ao Dr. Luís Alberto de Pádua Covas Lage, pela amizade, parceria, e convívio no dia a dia cuidando dos pacientes.

Aos funcionários do laboratório de Dermatopatologia e Hematologia, particularmente ao Dr. Hebert Fabrício Culler, pelo auxílio técnico.

Aos funcionários do setor da Dermatologia e do Arquivo Médico do Hospital das Clínicas da FMUSP, em especial à Rosângela Evangelista de Souza, Amadeu Ferreira dos Santos, Marcelo Alves da Silva e Ruth Eugênio Meneses.

A todos os pacientes com linfomas cutâneos, vítimas de uma doença rara e crônica, que causa um enorme impacto negativo do ponto de vista físico, mental e social. Vocês são o motivo da elaboração e realização deste trabalho.

Essa tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddy, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos conceituais dos linfomas cutâneos	3
1.2 Aspectos epidemiológicos	5
1.3 Aspectos clínicos	6
1.3.1 Micose fungoide	6
1.3.2 Síndrome de Sézary	7
1.4 Aspectos fisiopatológicos	8
1.5 Aspectos histopatológicos e imunofenotípicos	9
1.6 Aspectos evolutivos	11
1.7 Estadiamento	12
2. OBJETIVOS	17
3. RELEVÂNCIA	21
4. MÉTODOS	25
4.1 Dados demográficos e clínicos	28
4.2 Exames complementares	28
4.2.1 Dados histopatológicos	28
4.2.2 Dados imunohistoquímicos	29
4.2.3 Dados dos exames de imagens	30
4.2.4 Dados de hemograma, esfregaço de sangue periférico, citometria de fluxo e biologia molecular	31
4.2.5 Dados bioquímicos e sorológicos	31
4.3 Classificação, estadiamento clínico e evolução	31
4.4 Tratamentos	32
4.5 Sobrevida e fatores prognósticos	32
4.6 Análise estatística	33
5. RESULTADOS	35
5.1 Casuística	37
5.2 Dados demográficos	40
5.2.1. Sexo, idade e cor	40
5.3 Dados clínicos	46
5.3.1 Anamnese	46
5.3.1.1. Prurido	46
5.3.1.2. Sintomas B	46
5.3.1.3. Comorbidades	47

5.3.2 Exame físico	50
5.3.2.1 Exame dermatológico.....	50
5.3.2.2 Avaliação de linfonodos	52
5.3.2.3 Avaliação abdominal	52
5.4 Exames complementares.....	53
5.4.1 Avaliação da pele	53
5.4.1.1 Biópsia de pele e exame histopatológico.....	53
5.4.1.2 Pesquisa de clonalidade T na pele	58
5.4.2 Avaliação dos linfonodos	59
5.4.2.1 Avaliação clínica e por imagem	59
5.4.2.2 Biópsia de linfonodo	59
5.4.2.3 Pesquisa de clonalidade T no linfonodo	61
5.4.3 Avaliação de medula óssea.....	61
5.4.3.1 Mielograma e biópsia de medula óssea.....	61
5.4.3.2 Pesquisa de clonalidade T na medula óssea	62
5.4.4 Avaliação visceral.....	63
5.4.4.1 Exames de imagem.....	63
5.4.4.2 Biópsias viscerais.....	63
5.4.5 Avaliação hematológica.....	64
5.4.5.1 Hemograma.....	64
5.4.5.2 Pesquisa de células de Sézary	67
5.4.5.3 Imunofenotipagem por citometria de fluxo	68
5.4.5.4 Pesquisa de clonalidade T no sangue	70
5.4.6 Dados bioquímicos e sorológicos	71
5.5 Estadiamento clínico e evolução	74
5.6 Tratamentos.....	78
5.7 Sobrevida e fatores prognósticos	80
5.7.1 Sobrevida global em 5 anos, mediana de sobrevida global, curvas de sobrevida ...	80
5.7.2 Análises univariada e multivariada dos fatores prognósticos	101
5.7.3 Fatores prognósticos definidos pelo estudo CLIC.....	103
6. DISCUSSÃO	109
6.1 Casuística	111
6.2 Dados demográficos	114
6.2.1 Sexo, idade e cor.....	114
6.3 Dados clínicos.....	116
6.3.1 Anamnese.....	116
6.3.2 Exame físico	120
6.3.2.1 Exame dermatológico.....	120
6.3.2.2 Avaliação de linfonodos	122
6.3.2.3 Avaliação abdominal	123
6.4 Exames complementares.....	123
6.4.1 Avaliação da pele	123
6.4.1.1 Exame histopatológico e imunopatológico.....	123
6.4.1.2 Pesquisa de clonalidade T na pele	128
6.4.2 Avaliação dos linfonodos	129
6.4.2.1 Exame histopatológico do linfonodo	129
6.4.2.2 Pesquisa de clonalidade T no linfonodo	130

6.4.3 Avaliação da medula óssea.....	131
6.4.3.1 Mielograma e biópsia de medula óssea.....	131
6.4.3.2 Pesquisa de clonalidade T na medula óssea	131
6.4.4 Avaliação visceral.....	132
6.4.4.1 Exames de imagem.....	132
6.4.4.2 Biópsias viscerais.....	132
6.4.5 Avaliação hematológica.....	133
6.4.5.1 Hemograma.....	133
6.4.5.2 Pesquisa de células de Sézary	134
6.4.5.3 Imunofenotipagem por citometria de fluxo	134
6.4.5.4 Pesquisa de clonalidade T no sangue	136
6.4.6 Exames bioquímicos e sorológicos	137
6.5 Estadiamento clínico e evolução	138
6.6 Tratamentos.....	139
6.7 Sobrevida e fatores prognósticos	141
7. CONCLUSÕES	143
8. ANEXOS	149
9. REFERÊNCIAS.....	177

LISTA DE ABREVIATURAS

ATLL	leucemia/linfoma de células T do adulto
B	“blood”
CHOP	ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, prednisona
CHOEP	ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, etoposídeo, prednisona
CLG	cútis laxa granulomatosa
CLIC	“Cutaneous Lymphoma International Consortium”
COP	ciclofosfamida, vincristina, prednisona
CVP	ciclofosfamida, vincristina, prednisona
DHL	desidrogenase láctica
DNA	ácido desoxirribonucleico
EBV	vírus Epstein-Barr
EORTC	“European Organisation for Research and Treatment of Cancer”
GIV	gencitabina + ifosfamida + vinorelbina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HR	“hazard ratio”
HTLV-1	vírus linfotrópico T humano tipo 1
Hyper CVAD	curso A: ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona; curso B: metotrexato, citarabina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	intervalo de confiança
IIQ	intervalo interquartil
ISCL	“International Society for Cutaneous Lymphomas”
IVAC	ifosfamida, etoposídeo, citarabina, metotrexato, mesna
LCCB	linfoma cutâneo de células B
LCCT	linfoma cutâneo de células T
MACOP-B	metotrexato, ácido folínico, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina
MALT	“mucosal-associated lymphoid tissue”
MCED	morto com evidência de doença

MF	micose fungoide
MFE	micose fungoide eritrodérmica
MFH	micose fungoide hipocromiante
MFF	micose fungoide foliculotrópica
MFP	micose fungoide poiquilodérmica
MSED	morto sem evidência de doença
NA	não avaliável
NCDPB	neoplasia de células dendríticas plasmacitóides blásticas
PCR	“polymerase chain reaction”
PET	tomografia por emissão de pósitrons
PUVA	psoraleno, ultravioleta A
RP	reticulose pagetoide
SS	síndrome de Sézary
TC	tomografia computadorizada
TCR	receptor de célula T
TNM	“tumor-node-metastasis”
UVBnb	ultravioleta B de faixa estreita
PROCLIPI	“Prospective Cutaneous Lymphoma Prognostic Index”
VCED	vivo com evidência de doença
VSED	vivo sem evidência de doença
WHO	“World Health Organization”

RESUMO

Miyashiro DR. *Micose fungoide e síndrome de Sézary: caracterização demográfica, clínica, histopatológica, imunopatológica, molecular, laboratorial e evolutiva de coorte observada no ambulatório de linfomas cutâneos da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre os anos de 1989 e 2018* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: Micose fungoide (MF) é o linfoma cutâneo de células T mais prevalente, e a síndrome de Sézary (SS) é uma variante leucêmica agressiva. A variação geográfica das características da MF/SS é grande. Não há estudo abrangendo uma grande coorte de pacientes com MF/SS no Brasil. **OBJETIVOS:** Descrever as características demográficas, clínicas, histopatológicas, imunopatológicas, moleculares, laboratoriais e evolutivas de uma grande coorte de pacientes com MF/SS em um serviço de saúde público terciário no Brasil. Correlacionar variantes, subtipos, estágios e sobrevida com os dados demográficos, clínicos, histopatológicos, imunopatológicos, moleculares e laboratoriais. **MÉTODOS:** Estudo observacional de coorte retrospectivo a partir de banco de dados e prontuários médicos. Foram analisados pacientes diagnosticados com MF/SS avaliados no ambulatório de linfomas cutâneos da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 1989 e 2018; e foram coletados dados demográficos, clínicos, histopatológicos, imunopatológicos, moleculares e laboratoriais no momento do diagnóstico. Foram analisados os tratamentos ao longo do seguimento e o estado do paciente na última avaliação. **RESULTADOS:** Dentre 856 pacientes com linfomas cutâneos de células T/NK, 78,6% (673/856) apresentavam MF e 6,3% (54/856) SS. Houve 51,2% (372/727) de pacientes masculinos e 48,8% (355/727) femininos. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 51,8 anos. Dentre os pacientes com MF, 41,8% (281/673) apresentavam a forma de Alibert-Bazin, com formação de *patches*, placas e tumores; 4,9% (33/673) apresentavam a variante foliculotrópica; 1,8% (12/673) a *cútis laxa granulomatosa*; e 0,3% (2/673) a *reticulose pagetoide*. Além destas variantes, outros subtipos incluíram 14,1% (95/673) pacientes com MF eritrodérmica, 10,8% (73/673) com MF hipocromiante, 10,8% (73/673) com MF poiquilodérmica, 0,6% (4/673) com MF granulomatosa, 0,3% (2/673) com MF papulosa, 0,1% (1/673) com MF hipercrômica, e 14,4% (97/673) com formas mistas em que mais de uma variante ou subtipo foram observados no mesmo paciente. O achado histológico mais frequente foi o epidermotropismo/exocitose de linfócitos, observado em 96,2% (563/585) dos casos. Porém, 20,4% (70/343) dos pacientes com MF e 35,1% (13/37) dos pacientes com SS tiveram biópsias cutâneas iniciais inespecíficas. Acometimento linfonodal, de medula óssea e visceral raramente foram observados. A presença de população monoclonal de linfócitos T foi detectada na pele em 52,8% (93/176) dos pacientes com MF e 78,6% (22/28) com SS; no sangue em 23,6% (43/182) dos pacientes com MF e

93,7% (30/32) com SS; e no linfonodo 62,5% (15/24) dos pacientes com MF e 83,3% (15/18) com SS. De acordo com o estadiamento, 62,4% (413/662) apresentavam estágio inicial (estágios IA a IIA) no momento do diagnóstico, e 37,6% (249/662) apresentavam estágio avançado (estágio IIB a IVB). A sobrevida global em 5 anos foi de 82,7%. Após análise multivariada, diagnóstico de SS, MF foliculotrópica, MF eritrodérmica, estadiamento, idade (≥ 60 anos), aumento da desidrogenase láctica e transformação para linfoma de grandes células conferiram um pior prognóstico. CONCLUSÕES: Esta é a maior coorte brasileira e latino-americana de pacientes com MF/SS. As características demográficas, clínicas, histopatológicas, imunopatológicas, moleculares, laboratoriais e evolutivas estiveram de acordo com a maioria dos estudos norte-americanos, europeus e asiáticos. Fatores associados a pior prognóstico descritos na literatura também foram observados no presente trabalho.

Descritores: linfomas cutâneos, micose fungoide, síndrome de Sézary, coorte, epidemiologia, clínica, classificação, sobrevida

ABSTRACT

Miyashiro DR. *Mycosis fungoides and Sézary syndrome: demographic, clinical, histopathological, immunopathological, molecular, laboratory and evolutionary characterization of the cohort observed at the cutaneous lymphomas outpatient clinic of the Division of Clinical Dermatology of the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School between 1989 and 2018* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

INTRODUCTION: Mycosis fungoides (MF) is the most prevalent cutaneous T-cell lymphoma, and Sézary syndrome (SS) is an aggressive leukemic variant. Geographical variation of MF/SS characteristics is large. There is no study covering a large cohort of patients with MF/SS in Brazil. **OBJECTIVES:** To describe the demographic, clinical, histopathological, immunopathological, molecular, laboratory and evolutionary characteristics of a large cohort of patients with MF/SS in a tertiary public health service in Brazil. To correlate variants, subtypes, stages, and survival with demographic, clinical, histopathological, immunopathological, molecular, and laboratory data. **METHODS:** Retrospective observational cohort study from database and medical records. Patients diagnosed with MF/SS evaluated in the cutaneous lymphomas outpatient clinic of the Division of Clinical Dermatology of the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School, between 1989 and 2018, were analyzed; and demographic, clinical, histopathological, immunopathological, molecular, and laboratory data were collected at the time of diagnosis. The treatments during the follow-up and the patient's condition in the last evaluation were analyzed. **RESULTS:** Among 856 patients with cutaneous T/NK cell lymphomas, 78.6% (673/856) had MF and 6.3% (54/856) SS. There were 51.2% (372/727) of male and 48.8% (355/727) of female patients. The median age at diagnosis was 51.8 years. Among patients with MF, 41.8% (281/673) had the Alibert-Bazin form, with the formation of patches, plaques, and tumors; 4.9% (33/673) had the folliculotropic variant; 1.8% (12/673) the granulomatous slack skin; and 0.3% (2/673) the pagetoid reticulosis. In addition to these variants, other subtypes included 14.1% (95/673) patients with erythrodermic MF, 10.8% (73/673) with hypopigmented MF, 10.8% (73/673) with poikilodermatous MF, 0.6% (4/673) with granulomatous MF, 0.3% (2/673) with papular MF, 0.1% (1/673) with hyperpigmented MF, and 14.4% (97/673) with mixed forms when more than one variant or subtype were observed in the same patient. The most frequent histological finding was epidermotropism/exocytosis of lymphocytes, observed in 96.2% (563/585) of the cases. However, 20.4% (70/343) of the patients with MF and 35.1% (13/37) of the patients with SS had non-specific initial skin biopsies. Lymph node, bone marrow, and visceral involvement were rarely observed. The presence of a monoclonal T-lymphocyte population was detected on the skin in 52.8% (93/176) of the patients with MF and 78.6% (22/28) with SS; on the blood in 23.6% (43/182) of the patients with MF and 93.7% (30/32) with SS; and on the lymph node in 62.5% (15/24) of the patients with MF and 83.3% (15/18) with SS.

According to staging, 62.4% (413/662) had early-stage disease (stages IA to IIA) at the time of diagnosis, and 37.6% (249/662) had advanced-stage disease (stage IIB to IVB). The overall 5-year survival was 82.7%. After multivariate analysis, diagnosis of SS, folliculotropic MF, erythrodermic MF, clinical stage, age (≥ 60 years), increased lactate dehydrogenase, and large cell transformation conferred a worse prognosis. **CONCLUSIONS:** This is the largest Brazilian and Latin American cohort of patients with MF/SS. Demographic, clinical, histopathological, immunopathological, molecular, laboratory, and evolutionary characteristics were in agreement with most North American, European, and Asian studies. Factors associated with a worse prognosis described in the literature were also observed in the present study.

Descriptors: cutaneous lymphomas, mycosis fungoides, Sézary syndrome, cohort, epidemiology, clinic, classification, survival

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos conceituais dos linfomas cutâneos

Linfomas constituem um grupo de neoplasias derivadas do sistema linforreticular. São divididos em dois grupos: linfoma de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin. O linfoma de Hodgkin corresponde a 15% dos linfomas (Smith *et al.*, 2015), e acomete principalmente linfonodos cervicais, mediastinais, supraclaviculares, e axilares em indivíduos adultos (Ansell, 2014). Sua incidência absoluta aparentemente não se modificou ao longo dos anos, em contraste com o evidente aumento da incidência dos linfomas não-Hodgkin (Bradford *et al.*, 2009). Estes últimos podem ser nodais, quando acometem primariamente os linfonodos, ou extranodais. Linfomas extranodais correspondem a cerca de 30% dos linfomas não-Hodgkin (Newton *et al.*, 1997). A pele é o segundo órgão mais envolvido, após o trato gastrointestinal, compreendendo aproximadamente 19% desses linfomas (Bradford *et al.*, 2009). Os linfomas cutâneos primários diferem significativamente das formas nodais equivalentes quanto ao comportamento clínico e prognóstico (Willemze *et al.*, 2005).

No passado, os linfomas cutâneos não eram reconhecidos como entidade própria, e sim como acometimento secundário da pele por linfoma nodal. Inicialmente, apenas a micose fungoide (MF), um linfoma cutâneo de células T (LCCT), era reconhecida como forma primária de linfoma cutâneo. Os primeiros relatos de linfomas cutâneos primários, excluindo-se MF, foram publicados nas décadas de 1960 e 1970. Baseado nas características imunofenotípicas das células neoplásicas, ao final dos anos 70, os linfomas foram divididos em dois grupos segundo suas origens: linfomas de células T e linfomas de células B. Nos anos 80 e 90 surgiu o conceito de linfomas cutâneos primários e secundários e, a seguir, várias classificações foram propostas (Willemze *et al.*, 1994; Slater, 2005).

Em 2005, conferências entre a Organização Mundial de Saúde (World Health Organization - WHO) e a Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC), propuseram uma classificação que conferiu mais uniformidade ao diagnóstico e tratamento dos processos linfoproliferativos cutâneos primários (Willemze *et al.*, 2005). Após esta publicação conjunta, a WHO publicou mais duas atualizações da classificação das neoplasias linfoides

tanto cutâneas quanto extracutâneas (Swerdlow *et al.*, 2008; Swerdlow *et al.*, 2016) e, em 2018, a associação WHO-EORTC se reuniu novamente e publicou uma atualização em 2019, descrita na tabela 1 (Willemze *et al.*, 2019).

Tabela 1. Classificação das neoplasias linfoides cutâneas (Willemze *et al.*, 2019).

Linfomas cutâneos de células T e de células NK
Micose fungoide
Micose fungoide – variantes
<ul style="list-style-type: none"> • Micose fungoide foliculotrópica • Reticulose pagetoide • Cútitis laxa granulomatosa
Síndrome de Sézary
Leucemia/linfoma de células T do adulto
Desordens linfoproliferativas de células T CD30-positivas cutâneas primárias
<ul style="list-style-type: none"> • Papulose linfomatoide • Linfoma de grandes células anaplásicas cutâneo primário
Linfoma subcutâneo de células T, paniculite-símile
Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal
Infecção ativa crônica pelo vírus Epstein-Barr (EBV)
Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, subtipos raros
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma cutâneo primário de células T $\gamma\delta$ • Linfoma cutâneo primário agressivo de células T CD8-positivas epidermotrópicas (provisória) • Doença linfoproliferativa cutânea primária de pequenas e médias células T CD4-positivas pleomórficas (provisória) • Linfoma cutâneo primário de células T CD8-positivas acral (provisória)
Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação
Linfomas cutâneos de células B
Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal
Linfoma cutâneo primário de células B centrofolicular
Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna
Úlcera mucocutânea EBV positiva (provisória)
Linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B

1.2 Aspectos epidemiológicos

Estima-se, para os linfomas cutâneos, incidência anual compreendida entre 0,3 e 10,7 por 1.000.000 habitantes (Newton *et al.*, 1997; Criscione e Weinstock, 2007; Riou-Gotta *et al.*, 2008; Bradford *et al.*, 2009). Aproximadamente 70 a 82% dos linfomas cutâneos primários são LCCT, com incidências anuais entre 3,4 e 7,7 por 1.000.000 habitantes (Criscione e Weinstock, 2007; Riou-Gotta *et al.*, 2008; Bradford *et al.*, 2009), e predomínio absoluto da MF e suas variantes e subtipos, que correspondem a cerca de 50% dos casos de linfomas cutâneos (Willemze *et al.*, 2005). A MF caracteristicamente acomete adultos com idades entre 55 e 60 anos na ocasião do diagnóstico, com ligeiro predomínio do sexo masculino (proporção homem:mulher de 1,6 a 2,0:1,0) (Kim *et al.*, 2003; Bradford *et al.*, 2009; Suzuki *et al.*, 2010). Esta doença é raramente descrita na infância e em adultos jovens, embora seja provável que muitos casos se iniciem nas duas primeiras décadas de vida, mas não sejam reconhecidas como MF precocemente, sendo diagnosticados após alguns anos de evolução. Já a síndrome de Sézary (SS) é uma variante rara e agressiva de LCCT caracterizada por eritrodermia, linfadenopatia e acometimento do sangue periférico por células neoplásicas (Willemze *et al.*, 2005). As incidências anuais de MF e SS variam entre 2,0 a 4,1 casos por 1.000.000 e 0,1 a 0,3 casos por 1.000.000, respectivamente (Criscione e Weinstock, 2007; Riou-Gotta *et al.*, 2008; Bradford *et al.*, 2009). A incidência anual dos linfomas cutâneos de células B (LCCB) varia entre 0,3 a 3,9 casos por 1.000.000 de habitantes (Smith *et al.*, 2005; Riou-Gotta *et al.*, 2008; Bradford *et al.*, 2009). Os LCCB representam aproximadamente 20 a 30% de todos os linfomas cutâneos primários, com discreta predominância do sexo masculino (proporção homem:mulher de 1,2 a 1,8:1) e acometem indivíduos com idade média de 64 anos (Smith *et al.*, 2005; Bradford *et al.*, 2009).

Estudos mostram um aumento na incidência de linfomas cutâneos, atualmente com incidência três vezes maior quando comparada aos estudos epidemiológicos realizados no início da década de 1980 (Bradford *et al.*, 2009).

1.3 Aspectos clínicos

Os diferentes tipos de linfomas cutâneos apresentam variadas manifestações clínicas, e um único tipo de linfoma cutâneo pode se revelar sob diversas apresentações clínicas. Consideraremos, neste estudo, apenas a MF e a SS.

1.3.1 Micose fungoide

A MF foi descrita em 1806 por Jean-Louis-Marc Alibert e, posteriormente, Pierre-Antoine-Ernest Bazin descreveu sua evolução de lesões em *patches* (lesões não infiltradas com eritema, descamação e atrofia), placas e tumores. A MF corresponde a cerca de 50% dos linfomas cutâneos, e é caracterizada pela proliferação de pequenos e médios linfócitos T epidermotrópicos com núcleos circunvolutos. Comumente os linfócitos neoplásicos são CD4-positivos, mas raramente são observados casos com proliferação de linfócitos CD4-negativos e CD8-positivos. Embora a recente classificação da WHO-EORTC reconheça apenas sua forma clássica de Alibert-Bazin e três variantes (foliculotrópica, reticulose pagetoide e cútis laxa granulomatosa), este linfoma apresenta-se com muitas variações clínico-patológicas, cujas implicações epidemiológicas, terapêuticas e evolutivas devem ser consideradas (Willemze *et al.*, 2019). Estas variantes são classificadas juntamente com a forma clássica da MF, e correspondem às formas hipocromiante, poiquilodérmica, eritrodérmica, granulomatosa, hipercrômica, ictiosiforme, siringotrópica, papulosa, purpúrica, intersticial, pustulosa, bolhosa, verrucosa e psoriasiforme (vide figuras no Anexo A e no Anexo B) (Furlan *et al.*, 2014; Deonizio *et al.*, 2016; Hodak e Amitay-Laish, 2019; Vasconcelos Berg *et al.*, 2020). A forma clássica da MF é doença progressiva, de curso indolente, com lesões que surgem inicialmente na pele da cintura pélvica, glúteos, tronco inferior, regiões inguinais, axilas, e mamas, em número variável, disseminando-se gradativamente. Inicialmente, surgem lesões não infiltradas (*patches*), que progridem formando placas eritematosas ou eritêmato-acastanhadas, de bordas bem delimitadas e contornos frequentemente bizarros com aspecto foveolar, semianular e serpiginoso, e eventualmente surgem tumores sobre placas preexistentes ou sobre áreas de

pele são. É comum os pacientes apresentarem uma combinação de lesões com *patches*, placas e tumores concomitantemente. Placas muito infiltradas e tumores podem ulcerar, e eritrodermia (acometimento de mais de 80% da área da superfície corporal) pode surgir com a evolução do processo (Guitart *et al.*, 2001; Willemze *et al.*, 2005). Disseminação extracutânea para linfonodos, sangue ou vísceras é rara, porém apresenta um impacto negativo significativo no prognóstico da doença (Scarlsbrick *et al.*, 2015).

Parapsoríase é um grupo de desordens linfoproliferativas dividido em parapsoríase em pequenas placas e parapsoríase em grandes placas. Há grande debate sobre a natureza desta condição, mas a teoria mais aceita é a de que a parapsoríase em grandes placas se trata de um elo entre processos inflamatórios crônicos policlonais e a MF. Já a parapsoríase em pequenas placas pode ser considerada separadamente, uma vez que relatos de evolução da doença para um linfoma cutâneo bem estabelecido são raros na literatura (Sibbald e Pope, 2016; Cerroni, 2017)

1.3.2 Síndrome de Sézary

A SS foi descrita por Albert Sézary e Yves Bouvrain em 1938 (Sézary e Bouvrain, 1938; Steffen, 2006). É uma variante leucêmica de LCCT, e ocorre quase exclusivamente em adultos. Apresenta-se desde seu início com eritrodermia, cursa frequentemente com alopecia difusa não cicatricial, hiperqueratose palmoplantar, distrofias ungueais, aumento generalizado de linfonodos e prurido intenso. Células T neoplásicas circulantes são detectadas pela pesquisa de células de Sézary (linfócitos grandes com o núcleo de aspecto cerebriforme) no esfregaço de sangue e pela imunofenotipagem de linfócitos por citometria de fluxo. Pesquisa do rearranjo do gene do receptor de células T (“T-cell receptor“- TCR) demonstra monoclonalidade no sangue periférico e na pele. Critérios diagnósticos da SS são detalhados na tabela 2 (Willemze *et al.*, 2005; Olsen *et al.*, 2007; Kubica *et al.*, 2012). Para o diagnóstico da SS, é necessária a presença de população monoclonal na pele e no sangue (mesmo clone) e uma das alterações fenotípicas ($CD4/CD8 \geq 10$ e/ou $CD4+CD7- \geq 40\%$ e/ou $CD4+CD26- \geq 30\%$) ou pesquisa de células de Sézary com ≥ 1.000 células/ μ L (Olsen *et al.*, 2007).

Tabela 2. Critérios diagnósticos para síndrome de Sézary (Olsen *et al.*, 2007).

Pesquisa de células de Sézary no sangue	≥ 1.000 células de Sézary/ μ L
Imunofenotipagem de linfócitos por citometria de fluxo no sangue	CD4/CD8 ≥ 10
	CD4+CD7- ≥ 40%
	CD4+CD26- ≥ 30%
Pesquisa de clonalidade de linfócitos T	Presença de população monoclonal para o gene do TCR na pele e no sangue (mesmo clone)

1.4 Aspectos fisiopatológicos

A fisiopatologia dos linfomas cutâneos não é completamente conhecida. A hipótese mais plausível é a ativação de células T a partir de células apresentadoras de antígenos, levando ao acúmulo gradativo de mutações que levam ao desenvolvimento da célula neoplásica. Porém, o antígeno desencadeador é desconhecido, e este poderia variar entre os pacientes (Litvinov *et al.*, 2016). Existe inclusive a hipótese que a parapsoríase em grandes placas e a pitíriase liquenoide crônica seriam discrasias linfocitárias que corresponderiam ao elo entre processos policlonais e a MF (Sibbald e Pope, 2016; Cerroni, 2017).

Infecções bacterianas, virais, fúngicas e micobacterianas (Abrams *et al.*, 2001; Mirvish *et al.*, 2013), medicamentos e baixos níveis de vitamina D (Rijlaarsdam *et al.*, 1991; Magro e Crowson, 1995; Jahan-Tigh *et al.*, 2013; Peck *et al.*, 2013; Talpur *et al.*, 2014) já foram estudados quanto ao envolvimento na origem dos processos linfoproliferativos cutâneos. A análise de agrupamentos regionais de pacientes com linfomas cutâneos sugere exposição a fatores ambientais desconhecidos e até exposição ocupacional (benzeno e tricloroetileno) (Moreau *et al.*, 2014; Litvinov *et al.*, 2015; Ghazawi *et al.*, 2017; Clough *et al.*, 2020). Porém, nenhum destes fatores mostrou-se associado à gênese dos linfomas cutâneos de forma consistente, e a maioria destes estudos restringe-se a séries e relatos de casos.

A MF e a SS foram considerados pólos espectrais de uma mesma doença por muitos anos. Porém, Campbell *et al.* demonstraram que as células

neoplásicas nestas duas entidades apresentam perfis imunofenotípicos distintos. Na MF, as células neoplásicas teriam origem em linfócitos T residentes da pele, ao passo que os linfócitos malignos da SS teriam origem nos linfócitos T de memória centrais (Campbell *et al.*, 2010). Na MF, as células expressam fortemente o CCR4 e o CLA, que conferem tropismo para a pele, e são CCR7 e L-selectina negativos, receptores que conferem tropismo para os linfonodos. Este imunofenótipo é característico das células T de memória residentes da pele. Já as células da SS expressam as moléculas CCR7 e L-selectina, assim como o CD27, marcador característico das células T de memória centrais, expressam também fortemente o CCR4 e, de forma variada, outros receptores com tropismo para a pele (CCR6, CCR10, CLA) (Tabela 3) (Campbell *et al.*, 2010). Estes achados sugerem que MF e SS sejam doenças distintas, se originando em diferentes subtipos de linfócitos T. Porém, a existência de casos de MF clássica que evoluem para um quadro clínico típico de SS favorece a hipótese de que há um espectro de manifestações englobando as duas entidades. Portanto, se MF e SS são pólos distintos de uma mesma doença, ou se são doenças diferentes, ainda não está definido.

Tabela 3. Imunofenótipos das células neoplásicas na MF e na SS (Campbell *et al.*, 2010).

Diagnóstico	CCR4	CLA	CCR7	L-selectina	CD27
MF	+	+	-	-	-
SS	+	+/-	+	+	+

1.5 Aspectos histopatológicos e imunofenotípicos

A confirmação diagnóstica do linfoma cutâneo não é fácil. Os exames considerados "padrão ouro" são a histopatologia e a imuno-histoquímica. O diagnóstico da neoplasia é habitualmente sugerido por patologistas experientes pela avaliação citomorfológica e pela disposição do arranjo arquitetural do infiltrado. Atualmente, para a classificação dos linfomas, é imprescindível a realização do estudo imuno-histoquímico, cujo painel de anticorpos é racionalizado conforme os achados histológicos.

Os linfócitos T são caracterizados pela positividade para o CD3 e, quando correspondem a linfócitos de memória, expressam também o CD45RO. Os linfócitos B são CD3-CD19+CD20+CD79a+. Os plasmócitos são CD19-CD20-CD79a+CD138+. Os linfócitos NK são CD3-CD16+CD56+. Outros marcadores complementares são importantes auxiliares diagnósticos ou classificatórios, como o CD2, CD4, CD5, CD7, CD8, CD21, CD23, CD30, ALK, EMA, MUM1, β F1, além das moléculas relacionadas a apoptose bcl-2, bcl-6, e do indicador de proliferação celular Ki-67 (Smoller *et al.*, 2003; Dewar *et al.*, 2015).

Na MF, os aspectos citológicos e o padrão arquitetural do infiltrado celular correlacionam-se com o estágio clínico da doença. Os critérios histológicos amplamente aceitos que favorecem o diagnóstico da doença incluem a presença de linfócitos com núcleos hipercromáticos e convolutos, de tamanho semelhante ao dos queratinócitos, rodeados por halo claro, isolados ou alinhados formando configuração linear na camada basal da epiderme, exocitose de linfócitos, com microabscessos de Pautrier (agrupamento de pelo menos 4 linfócitos ao redor de uma célula de Langerhans na epiderme). As células neoplásicas na MF são células T CD4-positivas com fenótipo de memória (CD3+CD4+CD45RO+CD8-) com negatividade para a expressão do antígeno CD7 em cerca de 70% dos casos (Anexo C). Raramente, as células neoplásicas da MF podem ser CD3+CD4-CD8+, apresentando o mesmo comportamento clínico e prognóstico dos casos com células CD4+CD8-, não devendo ser consideradas separadamente (Guitart *et al.*, 2001; Furmanczyk *et al.*, 2010; Ahn *et al.*, 2014).

Na SS, as características encontradas nas biópsias de pele são idênticas aos da MF. Porém, nas formas eritrodérmicas dos linfomas cutâneos (MF eritrodérmica e SS) o epidermotropismo é menos evidente, e em até um terço dos casos de SS a histologia pode ser inespecífica (Kubica *et al.*, 2012).

A pesquisa do rearranjo do gene para o TCR, demonstrando proliferação linfocitária T monoclonal na pele, linfonodos e/ou sangue periférico, pode auxiliar no diagnóstico de determinados casos de linfomas de células T. Esta pesquisa é realizada por reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction - PCR), Southern-blot, ou mais recentemente por sequenciamento genético de nova geração (next generation sequencing - NGS) (Ponti *et al.*, 2008; Schafernak *et al.*, 2014; Sufficool *et al.*, 2015).

1.6 Aspectos evolutivos

Os linfomas que se apresentam primariamente na pele, sem evidência de doença extracutânea na ocasião do diagnóstico, frequentemente têm comportamento clínico mais indolente e prognóstico melhor em comparação com os linfomas sistêmicos de subtipo histológico semelhante (Willemze *et al.*, 2005).

Dentro da nova classificação dos linfomas cutâneos da WHO-EORTC, eles podem ser separados de acordo com o comportamento clínico (Willemze *et al.*, 2019).

São considerados linfomas indolentes a MF e suas variantes (MF foliculotrópica, reticulose pagetoide, cútis laxa granulomatosa), as desordens linfoproliferativas de células T CD30-positivas cutâneas primárias, o linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile, a doença linfoproliferativa cutânea primária de pequenas e médias células T CD4-positivas pleomórficas, o linfoma cutâneo primário de células T CD8-positivas acral, o linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal, o linfoma cutâneo primário de células B centrofolicular, e a úlcera mucocutânea EBV-positiva (Willemze *et al.*, 2019). Os linfomas indolentes caracterizam-se por história natural prolongada. Na MF, por exemplo, os pacientes com doença limitada à pele apresentam boa resposta aos tratamentos tópicos e têm expectativa de sobrevida semelhante à da população normal. Apenas 2% daqueles pacientes com lesões localizadas (acometimento de menos de 10% da área de superfície corporal) morrem após 32 anos de evolução e somente 9% apresentam progressão para placas e tumores com disseminação linfonodal, sanguínea e visceral (Kim *et al.*, 2003). A sobrevida global em 5 anos é de 91 a 97% para pacientes com lesões não infiltradas (*patches*) ou com placas localizadas (<10% da superfície cutânea), 81 a 85% para pacientes com lesões generalizadas (≥10% da superfície cutânea), 44% para os pacientes com tumores, e cerca de 20 a 30% para aqueles com doença linfonodal. Sepses, principalmente por *Staphylococcus aureus*, representa uma das causas mais frequentes de óbitos nos casos avançados (Agar *et al.*, 2010).

A MF pode evoluir com transformação para linfoma de grandes células, quando é chamada de MF transformada. Esta transformação é definida histologicamente pela presença de células grandes (células quatro vezes

maiores do que o tamanho do linfócito normal) em 25% ou mais do infiltrado dérmico. Ela pode ocorrer nas formas tumorais e, menos frequentemente, nas formas de placas e eritrodérmicas. Essas células podem ou não expressar CD30, e a possibilidade de coexistência entre linfoma anaplásico de grandes células T CD30-positivas e MF deve ser considerada (Olsen *et al.*, 2007). A MF transformada apresenta pior prognóstico, com sobrevida global em 5 anos de 38,5% (Scarlsbrick *et al.*, 2015).

O linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna, é considerado linfoma de comportamento intermediário, com sobrevida específica em 5 anos de 55% (Willemze *et al.*, 2005).

São considerados linfomas agressivos a SS, o linfoma/leucemia de células T do adulto, o linfoma extranodal de célula T/NK tipo nasal, o linfoma cutâneo primário agressivo de células T CD8-positivas epidermotrópicas, o linfoma cutâneo primário de células T- $\gamma\delta$, e o linfoma cutâneo primário de células T periféricas sem outra especificação. Estes se caracterizam por apresentar prognóstico reservado; geralmente têm curso rápido e agressivo, com alta taxa de mortalidade a despeito do tratamento. Na SS, por exemplo, as taxas de sobrevida em cinco anos variam entre 40 e 50%. Nestes casos, frequentemente se observa progressão para um linfoma de grandes células, associada ao evento terminal (Diamandidou *et al.*, 1998; Kim *et al.*, 1999; Willemze *et al.*, 2005; Kubica *et al.*, 2012; Scarlsbrick *et al.*, 2015).

1.7 Estadiamento

Todo paciente com diagnóstico de linfoma cutâneo deve ser estadiado. Para MF e SS, adotou-se o sistema TNM (tumor, linfonodos e metástase) de Bunn e Lamberg (1979) modificado, considerando-se o T como lesões cutâneas, o N como linfonodos, o M como lesões viscerais e acrescentando-se o B como sangue periférico (tabelas 4 e 5) (Bunn e Lamberg, 1979; Olsen *et al.*, 2007).

Tabela 4. Estadiamento TNMB para MF e SS

<p>T: Pele</p> <p>T1: placas limitadas, pápulas ou <i>patches</i> < 10% da superfície cutânea</p> <p> T1a: apenas <i>patches</i></p> <p> T1b: <i>patches</i> e placas</p> <p>T2: placas generalizadas, pápulas ou <i>patches</i> ≥ 10% da superfície cutânea</p> <p> T2a: apenas <i>patches</i></p> <p> T2b: <i>patches</i> e placas</p> <p>T3: um ou mais tumores (≥ 1 cm de diâmetro)</p> <p>T4: eritrodermia (eritema cobrindo ≥ 80% da superfície cutânea)</p>
<p>N: Linfonodos</p> <p>N0: ausência de linfonodos clinicamente alterados, biópsia não é necessária</p> <p>N1: linfonodo clinicamente anormal; histologia do linfonodo com linfadenite dermatopática</p> <p> N1a: clone negativo*</p> <p> N1b: clone positivo*</p> <p>N2: linfonodo clinicamente anormal; histologia do linfonodo com comprometimento parcial por células neoplásicas, estrutura arquitetural do linfonodo preservada</p> <p> N2a: clone negativo*</p> <p> N2b: clone positivo*</p> <p>N3: linfonodo clinicamente anormal; histologia do linfonodo com comprometimento total por células neoplásicas, estrutura arquitetural do linfonodo alterada</p> <p>Nx: linfonodo clinicamente anormal; sem confirmação histológica</p>
<p>M: Vísceras</p> <p>M0: ausência de envolvimento visceral</p> <p>M1: envolvimento visceral com confirmação histológica**</p>
<p>B: Sangue periférico</p> <p>B0: ausência de envolvimento significativo do sangue: ≤ 5% dos linfócitos periféricos são atípicos (células de Sézary)</p> <p> B0a: clone negativo*</p> <p> B0b: clone positivo*</p> <p>B1: baixa carga tumoral no sangue: > 5% dos linfócitos periféricos são atípicos (células de Sézary), mas não preenche os critérios para B2</p> <p> B1a: clone negativo*</p> <p> B1b: clone positivo*</p> <p>B2: População monoclonal de linfócitos T no sangue (clone positivo)* e</p> <p> ≥ 1.000 células de Sézary/μL e/ou</p> <p> CD4/CD8 ≥ 10 e/ou CD4+CD7- ≥ 40% e/ou CD4+CD26- ≥ 30%</p>

* pesquisa por PCR, Southern blot ou NGS do gene do receptor de células T

** exceto esplenomegalia (não precisa de confirmação histológica)

Tabela 5. Estadiamento TNMB para MF e SS

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA₁	1-4	0-2	0	2
IVA₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

O prognóstico dos pacientes com MF está diretamente relacionado ao estadiamento clínico em que o paciente se encontra. Estudos demonstraram curvas de sobrevida progressivamente piores em função da extensão do acometimento cutâneo, presença de tumores e eritrodermia, acometimento linfonodal, visceral e do sangue periférico. (Olsen *et al.*, 2007) Estudo realizado com 489 pacientes com diagnóstico de MF demonstrou que pacientes T1 apresentaram sobrevida semelhante à população geral. No entanto, pacientes T2, T3 e T4 apresentaram sobrevidas significativamente menores que a população geral. Os pacientes T2 com estágio de placa (T2b) apresentaram sobrevida pior do que os pacientes T2 com apenas *patches* (T2a). Os autores justificam essa diferença pela profundidade do infiltrado cutâneo e pelas atipias celulares mais intensas nas lesões tipo placas, quando comparadas com as lesões tipo *patches* (Zackheim *et al.*, 1999).

A presença de apenas uma lesão tumoral maior ou igual a 1 cm de diâmetro é suficiente para definir o estágio T3. Na presença de mais de uma categoria T, deve ser incluída a mais alta, e nos casos de eritrodermia associada a lesões tumorais ambas as formas devem ser registradas, ou seja, T4(3) (Olsen *et al.*, 2007).

Em relação ao N (linfonodos), recomenda-se a biópsia de linfonodos de tamanho maior ou igual a 1,5 cm de diâmetro ou de qualquer linfonodo palpável, independentemente do tamanho, que se apresente endurecido, irregular, fixo, ou formando um conglomerado linfonodal. Essas alterações podem ser confirmadas com exames de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC),

tomografia por emissão de pósitrons (positron emission tomography – PET) ou ressonância magnética, antes da realização da biópsia. A biópsia deve ser preferencialmente excisional, exceto em casos com alto risco de infecção, principalmente os eritrodérmicos, quando a biópsia por agulha grossa pode ser realizada. Na presença de múltiplos linfonodos alterados, a ordem de preferência para realização do exame é: linfonodos cervicais, axilares e inguinais, visto que os linfonodos cervicais têm maior chance de demonstrarem envolvimento linfomatoso (Bunn *et al.*, 1987; Vonderheid *et al.*, 1992; Olsen *et al.*, 2007). Figuras exemplificando os achados histológicos observados na biópsia de linfonodo estão presentes no Anexo D.

Em relação ao M (doença visceral), presença de esplenomegalia (exame físico ou por exame de imagem) é considerada doença visceral independentemente da confirmação histológica. A suspeita de envolvimento de outros órgãos, mediante a avaliação clínica, laboratorial ou de imagem, deve ser confirmada histologicamente. A ISCL/EORTC recomendam biópsia de medula óssea em pacientes com MF/SS com acometimento significativo do sangue periférico (estágio B2) ou com anomalias hematológicas não explicadas. Seu envolvimento é considerado acometimento visceral (Olsen *et al.*, 2007). Porém, o papel da biópsia de medula óssea em MF/SS ainda não está bem estabelecido, e estudos sobre o impacto do acometimento medular no prognóstico da doença são conflitantes (Graham *et al.*, 1993; Beylot-Barry *et al.*, 2005).

O envolvimento hematológico é avaliado por meio de esfregaço (pesquisa de células de Sézary) e citometria de fluxo (imunofenotipagem de linfócitos) do sangue periférico (Anexo E). O acometimento hematológico está estratificado em B0 (ausência de envolvimento sanguíneo, $\leq 5\%$ de células de Sézary), B1 (baixa carga tumoral no sangue, com $> 5\%$ de células de Sézary, porém sem preencher critérios para B2) e B2 (alta carga tumoral no sangue, com presença de rearranjo clonal do TCR no sangue e ≥ 1.000 células de Sézary por μL , e/ou aumento de células CD4+ com relação CD4/CD8 ≥ 10 , e/ou aumento de linfócitos CD4+ com fenótipo anormal, ou seja CD4+/CD7- $\geq 40\%$ e/ou CD4+/CD26- $\geq 30\%$). Pode-se ainda subdividir B0 e B1 em B0a e B1a (clonalidade no sangue negativa) ou B0b e B1b (clonalidade no sangue positiva) (Vonderheid, E. C. *et al.*, 2002; Vonderheid e Bernengo, 2003; Olsen *et al.*, 2007).

O Consórcio Internacional dos Linfomas Cutâneos (Cutaneous Lymphoma International Consortium - CLIC) é um consórcio multicêntrico internacional que tem como objetivo avaliar fatores clínicos, histopatológicos, imunopatológicos e evolutivos de pacientes com MF e SS. Os critérios de pior prognóstico definidos pelo estudo CLIC são: idade ≥ 60 anos, aumento do DHL, estágio IV e transformação para grandes células. Cada critério positivo soma um ponto, totalizando zero a 4 pontos. Os pacientes são estratificados em baixo risco (zero a um ponto), risco intermediário (dois pontos) e alto risco de óbito (três ou quatro pontos) (Scarlsbrick *et al.*, 2015).

2. OBJETIVOS

Este projeto estudou os pacientes com MF e SS acompanhados no Ambulatório de Linfomas Cutâneos da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) entre os anos de 1989 e 2018, com os seguintes objetivos:

1. Analisar o perfil dos pacientes estudados quanto às características demográficas, clínicas, histopatológicas, imunopatológicas, moleculares, laboratoriais e evolutivas.
2. Correlacionar as variantes, os subtipos, e os estágios de MF e SS com as características demográficas, clínicas, laboratoriais, imunopatológicas, moleculares e evolutivas.
3. Avaliar a sobrevida dos pacientes com MF e SS, correlacionando-as com os dados demográficos, clínicos, histológicos, imunopatológicos, laboratoriais e moleculares.
4. Avaliar a aplicabilidade do índice de prognóstico proposto pelo estudo do Consórcio Internacional dos Linfomas Cutâneos (Cutaneous Lymphoma International Consortium - CLIC) (Scarisbrick *et al.*, 2015).

3. RELEVÂNCIA

A variação geográfica com relação à frequência da MF e da SS, bem como suas manifestações clínicas, seus achados histopatológicos e imunopatológicos, moleculares, laboratoriais e suas características evolutivas, são muito grandes. Não há estudo abrangendo uma grande coorte de pacientes com MF e SS no Brasil, e esta é a maior coorte latino-americana. Desta forma, o presente estudo torna-se útil ao reportar os principais achados demográficos, clínicos, histopatológicos, imunopatológicos, moleculares, laboratoriais e evolutivos auxiliando médicos a elevarem sua suspeição clínica, a realizarem o manejo investigativo e interpretativo dos exames auxiliares, e a reconhecerem fatores de pior prognóstico. Também auxiliará na normatização de diversos parâmetros, que atualmente é considerada imprescindível para a conduta uniforme e abrangente frente a casos de MF/SS. A detecção de casos com maior risco de progressão ou morte irá levar ao encaminhamento destes pacientes a serviços especializados, possibilitando um cuidado diferenciado. Ressalta-se também a importância nas políticas de saúde pública, uma vez que diversos centros médicos pelo Brasil poderão realizar o diagnóstico e acompanhamento adequado dos pacientes, principalmente em estágios iniciais da doença, quando o prognóstico é excelente e os custos, diretos e indiretos, na abordagem dos pacientes são muito menores.

4. MÉTODOS

Após submissão e aprovação do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil (Certificado de Apresentação e Apreciação Ética número 55165316.3.0000.0068) e na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (número 14803), foi realizado um estudo de coorte retrospectivo (Anexo F).

As análises foram realizadas em todos os pacientes protocolados e acompanhados no Ambulatório de Linfomas Cutâneos da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período compreendido entre os anos de 1989 e 2018 (os pacientes estão registrados em banco de dados próprio – planilha Excel). Tais análises foram feitas por meio de revisão de prontuários médicos e avaliação dos resultados de exames disponíveis nos sistemas eletrônicos do hospital.

Os dados clínicos, histopatológicos, imunopatológicos, moleculares, laboratoriais e de imagem considerados na análise foram os do momento do diagnóstico. O diagnóstico final foi estabelecido a partir da correlação dos dados clínicos, histopatológicos, imunopatológicos, moleculares e evolutivos, seguindo a classificação dos linfomas cutâneos primários elaborada pela WHO-EORTC, atualizada em 2018 e publicada em 2019. (Willemze *et al.*, 2019) Casos em que o diagnóstico não ficou bem estabelecido, como casos de dúvida entre MF e SS e doenças inflamatórias, foram excluídos da análise. Casos de parapsoríase em pequenas placas digitiformes também foram excluídos, e casos inicialmente diagnosticados como parapsoríase em grandes placas foram incluídos como casos de MF inicial.

Foram excluídos os pacientes infectados pelo vírus T-linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) para se evitar interpretações equivocadas, uma vez que a leucemia/linfoma de células T do adulto (adult T-cell leukemia/lymphoma - ATLL) causada pelo HTLV-1 pode mimetizar o quadro clínico e histológico da MF, e não dispomos da pesquisa da integração do provírus no DNA da célula neoplásica, o que poderia confirmar o diagnóstico de ATLL e excluir o diagnóstico de MF.

4.1 Dados demográficos e clínicos

Através da análise do banco de dados, complementada por informações constantes dos prontuários médicos, foram coletados dados demográficos (sexo, idade no momento do diagnóstico, cor).

O tempo de história pregressa da doença e data do diagnóstico foram consideradas. Coletamos, quando descritas, as informações referentes a sintomas relatados pelos pacientes, como prurido e sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso de 10% em 6 meses) (Morris *et al.*, 2020) e antecedente de outras comorbidades. As comorbidades foram classificadas em doenças do trato gastrointestinal, alérgicas, pulmonares, renais, outras dermatoses, doenças cardiovasculares, endocrinológicas, reumatológicas, infecciosas, psiquiátricas, doenças neoplásicas malignas, e doenças de resolução cirúrgica, como mioma uterino, cisto ovariano e hérnia inguinal.

As lesões da pele foram descritas quanto à sua topografia e morfologia, se lesões não infiltradas (*patches*), placas, tumores, eritrodermia, lesões foliculares, hipocromiantes, poiquilodérmicas, papulosas, ulceradas e bolhosas. Também foi avaliado se as lesões sofriam autorregressão.

Os linfonodos das cadeias cervicais, axilares e inguinais foram avaliados, e foram considerados clinicamente suspeitos se: tamanho $\geq 1,5$ cm no maior diâmetro, consistência endurecida e irregular, presença de linfonodos agrupados ou fixos a planos profundos. Fígado e baço foram examinados: foi considerada hepatomegalia se o fígado ultrapassasse 2 cm do rebordo costal direito, e esplenomegalia se o baço fosse percutível e/ou palpável.

4.2 Exames complementares

4.2.1 Dados histopatológicos

Os laudos dos exames histopatológicos de fragmentos de pele obtidos para o diagnóstico foram analisados. Foram avaliadas as hipóteses diagnósticas elaboradas a partir do exame clínico presente no prontuário ou cartão de

solicitação da biópsia, e foram divididas as hipóteses em linfoma cutâneo e/ou doenças inflamatórias. Foram avaliados a presença ou ausência de exocitose e/ou epidermotropismo de linfócitos, microabscessos de Pautrier, linfócitos atípicos na epiderme, espongiose, acantose, paraqueratose, atrofia epidérmica, alterações na interface dermo-epidérmica, localização do infiltrado dérmico e hipodérmico (derme superficial, média, profunda, hipoderme), arquitetura do infiltrado dérmico (em faixa, perivascular, intersticial, perianexial, difuso, com foliculotropismo, siringotropismo, granulomas, derrame pigmentar, mucinose folicular, fibroplasia de derme papilar), celularidade do infiltrado dérmico (linfócitos, histiócitos, eosinófilos, plasmócitos, neutrófilos, atipia linfocitária), e a conclusão/impressão do patologista (compatível com linfoma cutâneo epidermotrópico, sugestivo de linfoma cutâneo epidermotrópico, compatível com doença inflamatória).

Muitos patologistas usam o termo “exocitose de linfócitos” quando há espongiose associada, e usam o termo “epidermotropismo de linfócitos” quando espongiose não é observada. Estes termos se confundem e não há uma uniformização na descrição destas características (apesar da ausência de espongiose aumentar a suspeita de linfoma cutâneo). Portanto, consideramos os termos “exocitose” e “epidermotropismo” de forma agrupada, para se evitar possíveis vieses na variação da descrição destes termos, uma vez que os laudos histopatológicos foram realizados por diferentes patologistas.

4.2.2 Dados imunohistoquímicos

Os laudos dos exames imunohistoquímicos foram analisados.

A metodologia dos testes imunohistoquímicos variou ao longo dos anos, com a utilização de diferentes anticorpos de diferentes fabricantes e, portanto, não serão descritos neste trabalho. Foram utilizadas as lâminas confeccionadas durante a investigação dos pacientes no período em que estes estavam sob acompanhamento ambulatorial. Os anticorpos anti-CD3, CD20 e CD56 foram utilizados na definição da linhagem celular neoplásica (linfócitos T CD3+, linfócitos B CD20+, linfócitos NK CD3-CD56+). Na complementação diagnóstica e classificação dos linfomas foram utilizados anticorpos anti-CD2, CD4, CD5,

CD7, CD8, CD45RO, CD30. Para a avaliação da proliferação celular, foi estudada a expressão do Ki-67. Foram avaliados os imunofenótipos das células neoplásicas (CD4+CD8-, CD4-CD8+, CD4+CD8+, CD4-CD8-, inconclusivo para CD4 ou CD8, perda de CD2, CD5 e CD7). Considera-se perda significativa de CD7 se há expressão em menos de 10% nos linfócitos neoplásicos (Pimpinelli *et al.*, 2005). Porém, como esta perda foi raramente quantificada, consideramos a impressão do patologista, se houve ou não redução na expressão deste marcador, ao invés do número absoluto. Com relação aos demais marcadores, como a expressão raramente foi quantificada, também utilizamos a impressão do patologista, se o marcador era positivo ou negativo. Foi também avaliada a conclusão do patologista sobre o caso, considerando os dados clínicos fornecidos, os achados histopatológicos e imunohistoquímicos (compatível com linfoma, sugestivo de linfoma, compatível com doença inflamatória/inespecífico).

4.2.3 Dados dos exames de imagens

Foi avaliada a disseminação extracutânea do processo linfoproliferativo por métodos de imagem. Foi considerado acometimento linfonodal quando foi observada a presença de linfonodo suspeito clinicamente ($\geq 1,5$ cm no maior diâmetro, endurecido, irregular, agrupado ou fixo) ou por métodos de imagem (radiografia do tórax e/ou ultrassonografia do abdômen e/ou TC e/ou PET) e confirmada histologicamente através da biópsia do linfonodo. Quanto ao acometimento visceral, foi considerado positivo quando houve comprovação histológica de envolvimento linfomatoso de lesão evidenciada por exame clínico e/ou método de imagem (radiografia do tórax e/ou ultrassonografia do abdômen e/ou TC e/ou PET). Exceção faz-se à esplenomegalia, considerada envolvimento visceral mesmo sem exame histopatológico, excluídas outras possíveis causas para tal alteração. Infiltração da medula óssea (diagnosticada por exame histopatológico) foi considerada como envolvimento visceral. Os exames de imagem considerados neste estudo foram os exames realizados no momento do diagnóstico.

Ao longo dos anos, houve evolução na tecnologia dos métodos de imagem, com a obtenção de imagens mais detalhadas. Como trata-se de estudo retrospectivo, não foi possível realizar o controle da sensibilidade destes

métodos, e foi considerada a avaliação prática por parte do médico clínico, considerando-se o laudo do exame feito a partir da impressão do radiologista.

4.2.4 Dados de hemograma, esfregaço de sangue periférico, citometria de fluxo e biologia molecular

Foram avaliados os resultados do hemograma, da pesquisa de células de Sezary em esfregaço de sangue periférico (Vonderheid, Eric C. *et al.*, 2002), da imunofenotipagem de linfócitos do sangue periférico por citometria de fluxo (Santagostino *et al.*, 1999; Maecker *et al.*, 2012) e da pesquisa de clonalidade para o gene do TCR na pele, no sangue periférico, nos linfonodos e na medula óssea (Shadrach e Warshawsky, 2004; Chitgopeker e Sahni, 2014).

4.2.5 Dados bioquímicos e sorológicos

Foram avaliados os resultados das dosagens séricas de desidrogenase láctica (DHL), beta-2 microglobulina, albumina, sorologia para HIV (se ensaio de imunoabsorção enzimática foi positivo, foi feita confirmação com Western Blot), e sorologia para HTLV-1.

Foram excluídos os pacientes com infecção confirmada pelo HTLV-1 devido à impossibilidade de se diferenciar pacientes com micose fungoide ou síndrome de Sézary de pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto através da realização da pesquisa da integração do DNA do provírus nas células neoplásicas.

4.3 Classificação, estadiamento clínico e evolução

A classificação do subtipo de MF foi interpretada segundo os critérios atualmente propostos pela WHO-EORTC, após a correlação do quadro clínico, exame histopatológico, imunohistoquímico, e quadro evolutivo (Willemze *et al.*, 2019). Foi utilizado o estadiamento TNMB, conforme proposto pela International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) e pela EORTC (Olsen *et al.*, 2007).

Foram considerados pacientes em estágio inicial os que apresentavam estágios IA a IIA no momento do diagnóstico; e estágio avançado os que apresentavam estágios IIB a IVB (Scarlsbrick *et al.*, 2015).

Foram checados dados referentes à data da última avaliação ou óbito. Quanto ao estado do paciente foram considerados: paciente vivo sem evidência de doença (VSED), vivo com evidência de doença (VCED), morto sem evidência de doença (MSED) e morto com evidência de doença (MCED). Os dados foram compatibilizados com as informações fornecidas pela Fundação SEADE (Sistema Estadual de Análise de Dados).

4.4 Tratamentos

Os tratamentos realizados foram divididos em: tratamentos dirigidos à pele (corticoides, mustarda nitrogenada, bexaroteno, tacrolimus, fototerapia, radioterapia, terapia fotodinâmica), tratamentos sistêmicos (corticoides, modificadores da resposta biológica, monoquimioterapia, poliquimioterapia), transplante alogênico de medula óssea, fotoférese extracorpórea e cirurgia.

4.5 Sobrevida e fatores prognósticos

A sobrevida foi analisada considerando-se o tempo de seguimento entre o diagnóstico e o desfecho (óbito ou perda de seguimento), e o estado do paciente na última avaliação. Foram descritas a taxa de sobrevida global em 5 anos (porcentagem de pacientes vivos após 5 anos de seguimento) e mediana de sobrevida global (tempo em meses até que haja mortalidade de 50% dos pacientes).

Os critérios de pior prognóstico definidos pelo estudo CLIC (idade \geq 60 anos, aumento do DHL, estágio IV e transformação para grandes células) foram utilizados. Cada critério positivo soma um ponto, totalizando zero a 4 pontos. Os pacientes foram estratificados em baixo risco (zero a um ponto), risco

intermediário (dois pontos) e alto risco de óbito (três ou quatro pontos), segundo proposto pelo estudo CLIC (Scarbrick *et al.*, 2015).

4.6 Análise estatística

A condição de normalidade de distribuição das variáveis quantitativas foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Como todas as variáveis quantitativas não preencheram critérios para distribuição normal, as variáveis foram consideradas não paramétricas e foram descritas a partir de mediana e os quartis 25% e 75% (IIQ – intervalo interquartil). Com relação às variáveis qualitativas, foram descritas as proporções e porcentagens. Como trata-se de estudo retrospectivo, alguns dados coletados não estavam descritos em todos os pacientes, e a análise descritiva foi feita considerando-se apenas os casos em que a variável foi analisada, excluindo-se os casos em que a variável não estava descrita. Foram feitas divisões dos pacientes em diversos grupos de acordo com características demográficas, clínicas, histopatológicas, imunopatológicas, moleculares, laboratoriais e evolutivas. A associação entre as variáveis quantitativas e os diferentes grupos analisados foi feita por meio do teste de Wilcoxon rank sum ou teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de comparações múltiplas de Dunn. A associação entre as variáveis qualitativas e os diferentes grupos analisados foi feita por meio do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As curvas de sobrevida foram traçadas conforme proposição do método de Kaplan-Meier. A razão de risco foi testada pelos métodos de resíduos de Schoenfeld, e mostrou que todas as variáveis demonstraram riscos constantes e proporcionais ao longo dos anos. A comparação entre as curvas de sobrevida foi feita pelo teste log-rank. As análises univariada e multivariada foram feitas pelo modelo de risco proporcional de Cox, e foram descritas a partir de suas razões de risco (hazard ratio – HR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Todas as análises estatísticas foram elaboradas pelo software STATA 13.0 (STATA Corp., Texas, Estados Unidos). Significância estatística foi considerada quando o p-valor foi menor ou igual a 0,05.

5. RESULTADOS

5.1 Casuística

Entre 1989 e 2018, foram avaliados 1334 pacientes no Ambulatório de Linfomas Cutâneos da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O diagnóstico de linfoma cutâneo foi confirmado em 910 pacientes, sendo 856 (94,1%) linfomas cutâneos de células T e 54 (5,9%) linfomas cutâneos de células B. Dentre os linfomas cutâneos de células T, 727 (84,9%) foram diagnosticados com MF/SS e 129 (15,1%) com outros linfomas cutâneos de células T (figura 1, Anexo G).

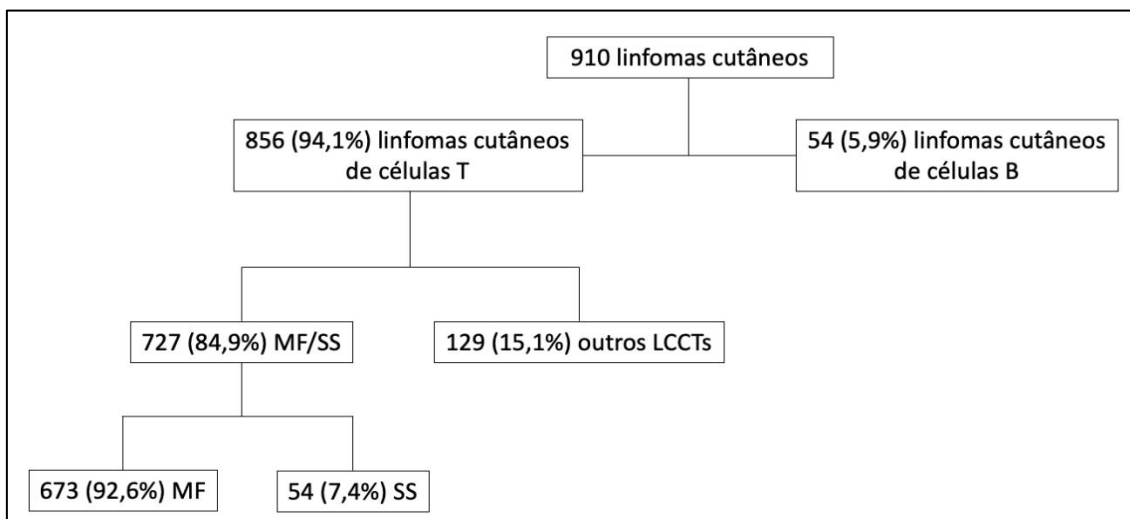


Figura 1. Casuística. LCCT: linfoma cutâneo de células T; MF: micose fungoide; SS: síndrome de Sézary.

Dentre os 727 pacientes selecionados para o estudo, 92,6% (673/727) foram diagnosticados com MF e 7,4% (54/727) com SS. Considerando o total de linfomas cutâneos (910 pacientes), MF/SS corresponderam a 79,9% (727/910).

As frequências das variantes e subtipos da MF podem ser vistas na tabela 6 e na figura 2.

Tabela 6. Frequência das variantes e subtipos de MF

	N	%
Forma clássica (Alibert-Bazin)	281	41,8
Variantes		
• Foliculotrópica	33	4,9
• Cútilaxa granulomatosa	12	1,8
• Reticulose pagetóide	2	0,3
Subtipos		
• Eritrodérmica	95	14,1
• Hipocromiante	73	10,8
• Poiquilotérmica*	73	10,8
• Granulomatosa	4	0,6
• Papulosa	2	0,3
• Hipercrômica	1	0,1
• Mista	97	14,4
Total	673	100

*38/73 (52,1%) poiquilotérmica localizada, 35/73 (47,9%) poiquilotérmica generalizada

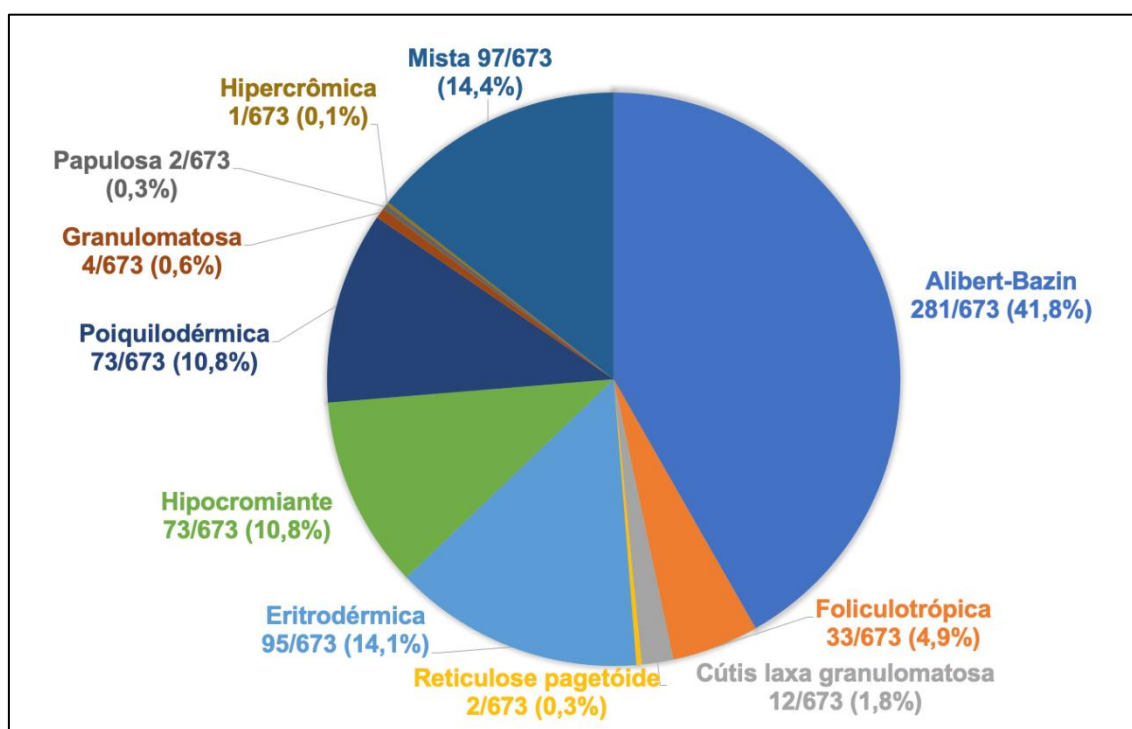


Figura 2. Frequência das variantes e subtipos de MF

O tempo decorrido entre o início da doença e o diagnóstico está descrito na tabela 7. O tempo de evolução até o diagnóstico foi menor em homens (figura 3, $p=0.0001$) e em pacientes com SS (figura 4, $p=0.0001$).

Tabela 7. Tempo decorrido entre o início da doença até o diagnóstico de acordo com sexo e diagnóstico (MF, SS, variantes e subtipos de MF)*

	Mediana de tempo decorrido do início da doença até o diagnóstico (meses)	Intervalo interquartil (IIQ) (meses)	Valores mínimo e máximo (meses)
Homens	24,0	12,0 a 65,0	1,0 e 360,0
Mulheres	48,0	20,0 a 108,0	1,0 e 420,0
MF	38,0	15,0 a 96,0	1,0 e 420,0
Forma clássica (Alibert-Bazin)	36,0	12,0 a 96,5	1,0 e 300,0
Variantes			
• Foliculotrópica	19,0	7,5 a 59,0	1,0 e 136,0
• Cútis laxa granulomatosa	18,0	10,5 a 37,0	9,0 e 50,0
• Reticulose pagetoide*	-	-	-
Subtipos			
• Eritrodérmica	24,0	11,0 a 36,0	2,0 e 229,0
• Hipocromiante	48,0	24,0 a 108,0	1,0 e 241,0
• Poiquilodérmica	90,5	60,0 a 152,5	6,0 e 360,0
• Outros subtipos**	61,6	45,0 a 114,0	39,0 e 156,0
• Formas mistas	56,0	25,0 a 120,0	4,0 e 420,0
SS	21,5	8,0 a 36,0	3,0 e 180,0
Total	36,0	13,0 a 96,0	1,0 e 420,0

*Não foram encontrados dados sobre tempo de evolução até o diagnóstico das 2 pacientes com reticulose pagetoide.

**Outros subtipos incluem casos de MF granulomatosa, MF papulosa e MF hipercrômica

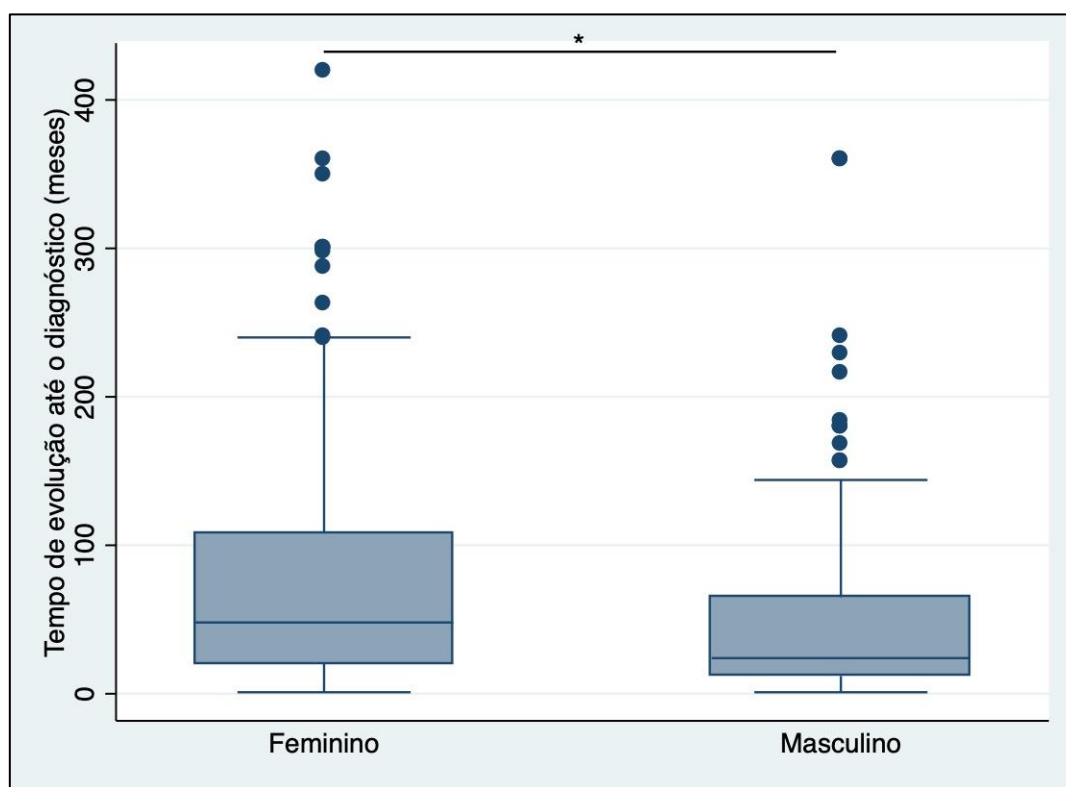


Figura 3. Gráfico tipo box plot mostrando o tempo de evolução entre o início da MF/SS até o diagnóstico em meses de acordo com o sexo (* $p=0.0001$)

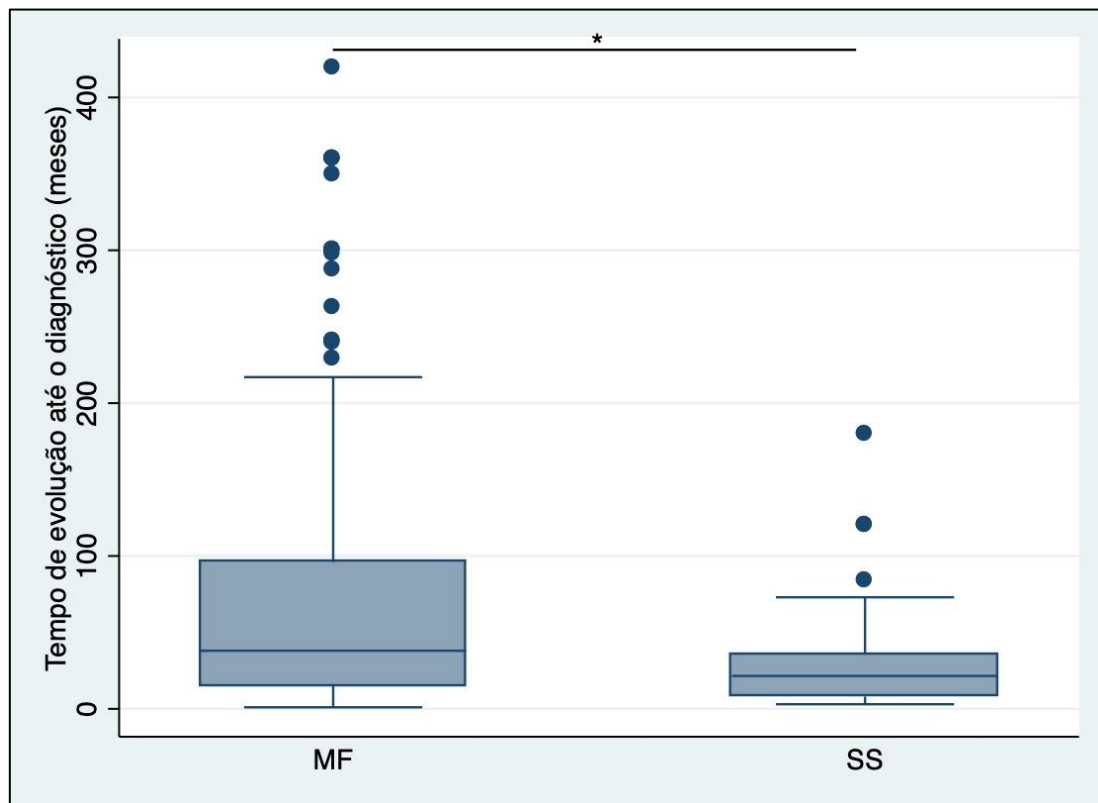


Figura 4. Gráfico tipo box plot mostrando o tempo de evolução entre o início da MF/SS até o diagnóstico em meses de acordo com o diagnóstico (MF ou SS) (* $p=0.0001$)

5.2 Dados demográficos

5.2.1 Sexo, idade e cor

Dados sobre a distribuição de sexo de acordo com as variantes e os subtipos de MF estão descritos na tabela 8.

Tabela 8. Distribuição do sexo de acordo com as variantes e subtipos de MF/SS

Diagnóstico	Masculino (%)	Feminino (%)	Total	P-valor
MF*	339 (50,4)	334 (49,6)	673	
Forma clássica (Alibert-Bazin)	137 (48,8)	144 (51,2)	281	
Variantes				
• Foliculotrópica	18 (54,5)	15 (45,5)	33	
• Cútis laxa granulomatosa	5 (41,7)	7 (58,3)	12	
• Reticulose pagetóide	0 (0)	2 (100)	2	
Subtipos				
• Eritrodérmica	68 (71,6)	27 (28,4)	95	0.002
• Hipocromiante	34 (46,6)	39 (53,4)	73	
• Poiquilodérmica	28 (38,4)	45 (61,6)	73	
• Outros subtipos**	4 (57,1)	3 (42,9)	7	
• Formas mistas	45 (46,4)	52 (53,6)	97	
Síndrome de Sézary*	33 (61,1)	21 (38,9)	54	
Total	372 (51,2)	355 (48,8)	727	

* $p=0.129$

**Outros subtipos incluem casos de MF granulomatosa, MF papulosa e MF hipercrômica

Houve um discreto predomínio do sexo masculino em relação ao feminino, com 51,2% (372/727) de homens e 48,8% (355/727) de mulheres, perfazendo uma relação homem:mulher de 1,05. Dentre pacientes com MF, houve 50,4% (339/673) de homens e 49,6% (334/673) de mulheres (relação homem:mulher de 1,01). Dentre pacientes com SS houve 61,1% (33/54) de homens e 38,9% (21/54) de mulheres (relação homem:mulher de 1,57). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o diagnóstico de MF ou SS e o sexo ($p=0.129$). Mas houve diferenças estatisticamente significantes entre a distribuição de sexo e subtipo de MF ($p=0.002$), com predomínio de homens na MF eritrodérmica (71,6%) e predomínio de mulheres na MF poiquilodérmica (61,6%).

As idades no momento do diagnóstico, de acordo com o sexo e diagnóstico, estão descritas na tabela 9 e nas figuras 5 e 6. Na figura 7, está a distribuição das idades em gráfico tipo histograma.

Tabela 9. Idade no momento do diagnóstico em anos de acordo com sexo e diagnóstico (MF, SS, variantes e subtipos de MF)

	Mediana de idade (anos)	Intervalo interquartil (IIQ) (anos)	Valor mínimo e máximo (anos)
Homens	55,2	39,1 a 66,1	4,9 e 95,7
Mulheres	49,8	37,0 a 62,2	5,4 e 93,5
MF	50,9	37,2 a 63,9	4,9 e 95,7
Forma clássica (Alibert-Bazin)	56,9	44,3 a 68,9	12,3 e 89,7
Variantes			
• Foliculotrópica	49,7	39,0 a 60,1	14,3 e 68,9
• Cútis laxa granulomatosa	48,7	38,5 a 56,2	21,1 e 72,8
• Reticulose pagetoide	43,5	22,1 a 64,5	22,1 e 65,0
Subtipos			
• Eritrodérmica	60,2	49,5 a 69,0	28,3 e 95,7
• Hipocromiante	32,0	20,3 a 43,1	5,4 e 62,7
• Poiquilodérmica	45,2	34,4 a 56,2	8,1 e 79,3
• Outros subtipos*	51,6	18,1 a 66,7	13,3 e 72,4
• Formas mistas	45,4	32,2 a 56,0	4,9 e 93,5
Síndrome de Sézary	60,9	54,2 a 70,5	21,8 e 91,3
Total	51,8	38,5 a 64,7	4,8 e 95,7

*Outros subtipos incluem casos de MF granulomatosa, MF papulosa e MF hipercrômica

Pacientes com MF hipocromiante apresentaram mediana de idade ao diagnóstico menor em relação a pacientes com a forma de Alibert-Bazin ($p < 0.0001$), MF foliculotrópica ($p < 0.0001$), cútis laxa granulomatosa ($p = 0.0007$), MF eritrodérmica ($p < 0.0001$), MF poiquilodérmica ($p < 0.0001$), outros subtipos ($p = 0.0248$), e formas mistas ($p < 0.0001$). Pacientes com MF eritrodérmica apresentaram mediana de idade ao diagnóstico maior em relação a pacientes com a forma de Alibert-Bazin ($p = 0.0257$), MF foliculotrópica ($p = 0.0005$), cútis laxa granulomatosa ($p = 0.0481$), MF hipocromiante ($p < 0.0001$), MF poiquilodérmica ($p < 0.0001$), outros subtipos ($p = 0.0314$) e formas mistas ($p < 0.0001$). Pacientes com a forma de Alibert-Bazin apresentaram mediana de idade ao diagnóstico maior em relação a pacientes com MF foliculotrópica ($p = 0.0093$), MF hipocromiante ($p < 0.0001$), MF poiquilodérmica ($p < 0.0001$) e formas mistas ($p < 0.0001$) (figura 8).

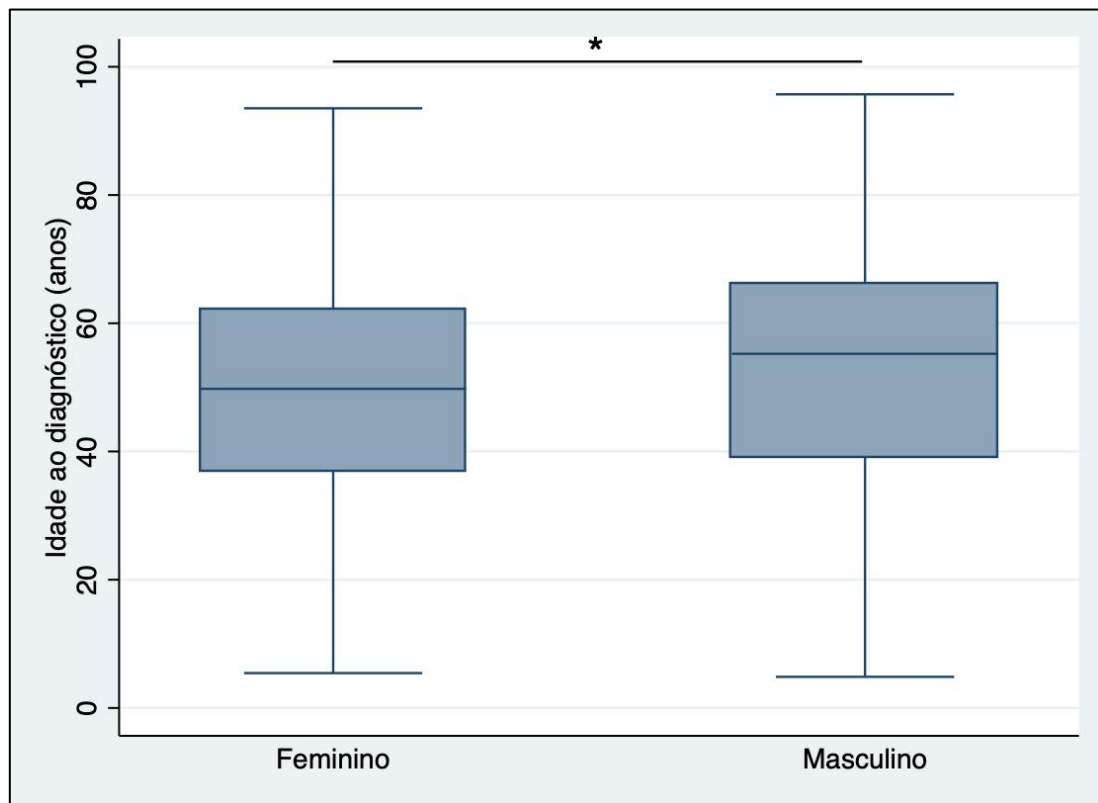


Figura 5. Gráfico tipo box plot mostrando a idade ao diagnóstico de acordo com o sexo (* $p=0.0094$)

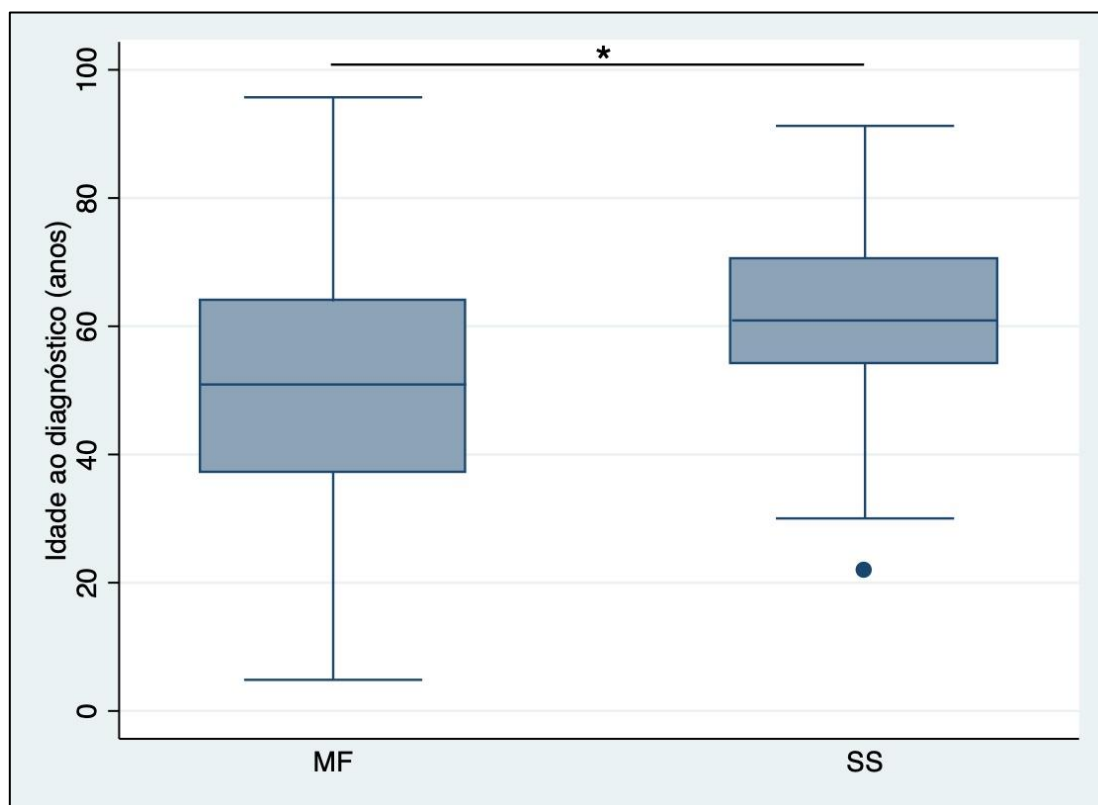


Figura 6. Gráfico tipo box plot mostrando a idade ao diagnóstico de acordo com o diagnóstico de MF ou SS (* $p<0.0001$)

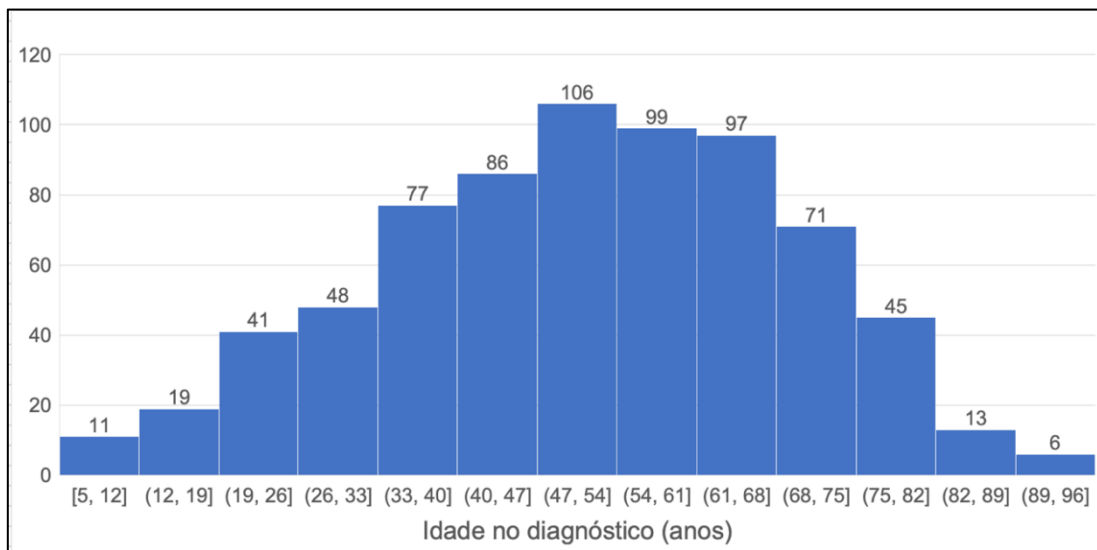


Figura 7. Histograma mostrando o número de pacientes de acordo com a distribuição das idades no momento do diagnóstico. No eixo X, os colchetes indicam a inclusão do valor e os parênteses indicam a exclusão do valor (por exemplo, “(12, 19]” indica que a faixa de idade corresponde a 12 anos < idade ≤ 19 anos)

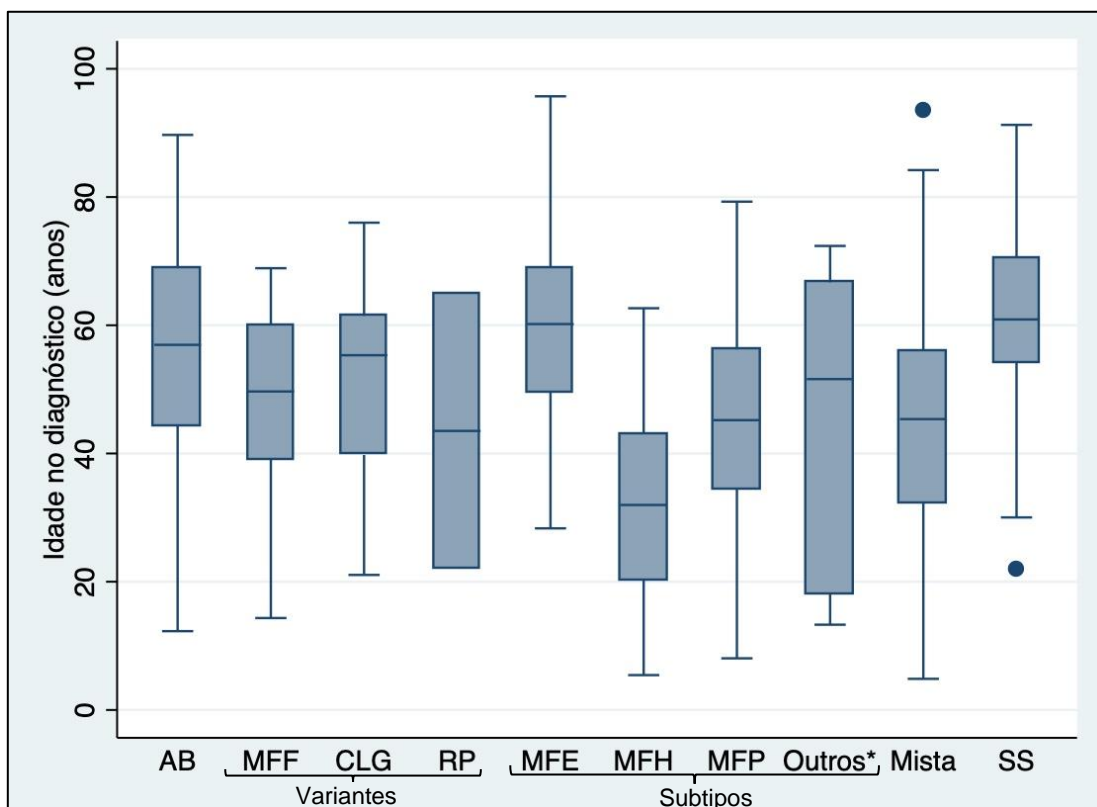


Figura 8. Gráfico tipo box plot mostrando a idade ao diagnóstico de acordo com o diagnóstico (MF, SS, variantes e subtipos de MF)

*Outros incluem os subtipos de MF granulomatosa, MF papulosa e MF hipercrômica.

AB: forma clássica de Alibert-Bazin; MFF: MF foliculotrófica; CLG: cútis laxa granulomatosa; RP: reticulose pagetoide; MFE: MF eritrodérmica; MFH: MF hipocrômica; MFP: MF poiquilodérmica; SS: síndrome de Sézary

Dados sobre cor de acordo com sexo e diagnóstico estão descritos na tabela 10. Não houve diferença na distribuição dos pacientes de acordo com a cor, considerando-se o sexo ($p=0.104$) e o diagnóstico de MF ou SS ($p=0.159$) (figura 9), porém houve maior frequência de pacientes pardos e negros em pacientes com MF hipocromiante ($p<0.001$) (figura 10).

Tabela 10. Cor de acordo com sexo e diagnóstico (MF, SS, variantes e subtipos de MF)

	Branco (%)	Pardos (%)	Negros (%)	Amarelos (%)	Total (%)
Homens	267 (72,8)	54 (14,7)	38 (10,4)	8 (2,2)	367 (51,1)
Mulheres	243 (69,2)	74 (21,1)	26 (7,4)	8 (2,3)	351 (48,9)
MF	475 (71,3)	120 (18,0)	55 (8,3)	16 (2,4)	666 (92,8)
Forma clássica (Alibert-Bazin)	220 (79,4)	34 (12,3)	13 (4,7)	10 (3,6)	277 (38,6)
Variantes					
• Foliculotrópica	27 (81,8)	4 (12,1)	2 (6,1)	0 (0)	33 (4,6)
• Cútis laxa granulomatosa	7 (58,3)	3 (25,0)	2 (16,7)	0 (0)	12 (1,7)
• Reticulose pagetoide	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,3)
Subtipos					
• Eritrodérmica	59 (63,4)	21 (22,6)	13 (14,0)	0	93 (12,9)
• Hipocromiante	38 (52,1)	25 (34,2)	9 (12,3)	1 (1,4)	73 (10,2)
• Poiquilodérmica	55 (75,3)	7 (9,6)	7 (9,6)	4 (5,5)	73 (10,2)
• Outros subtipos*	6 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (0,8)
• Formas mistas	62 (63,9)	25 (25,8)	9 (9,3)	1 (1,0)	97 (13,5)
SS	35 (67,3)	8 (15,4)	9 (17,3)	0 (0)	52 (7,2)
Total	510 (71,0)	128 (17,8)	64 (8,9)	16 (2,2)	718 (100)

*Outros subtipos incluem casos de MF granulomatosa, MF papulosa e MF hipercrômica

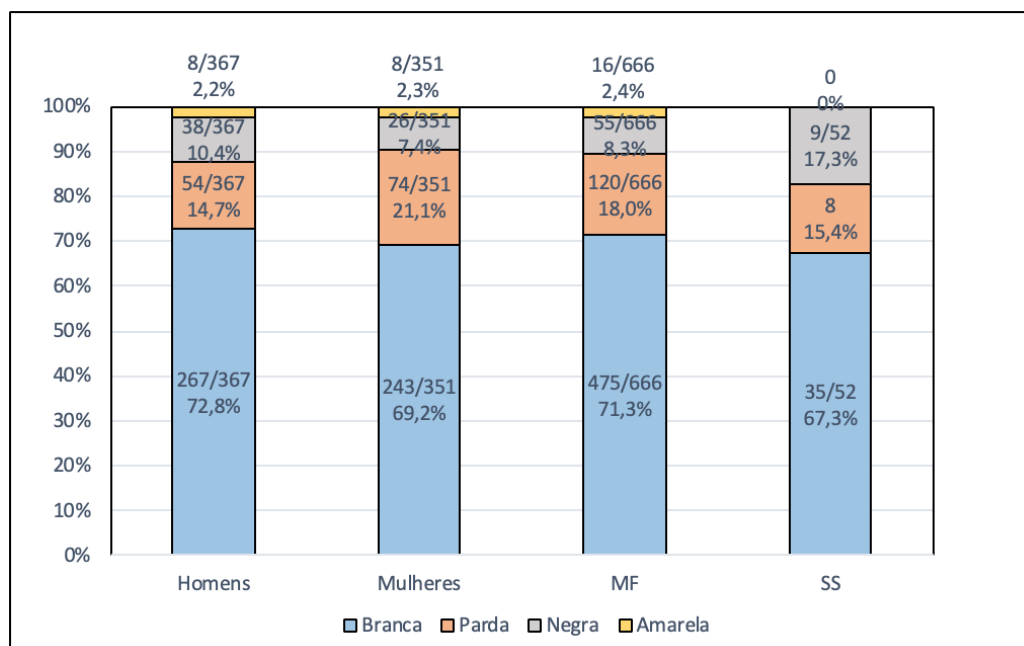


Figura 9. Distribuição das cores de acordo com o sexo e com o diagnóstico

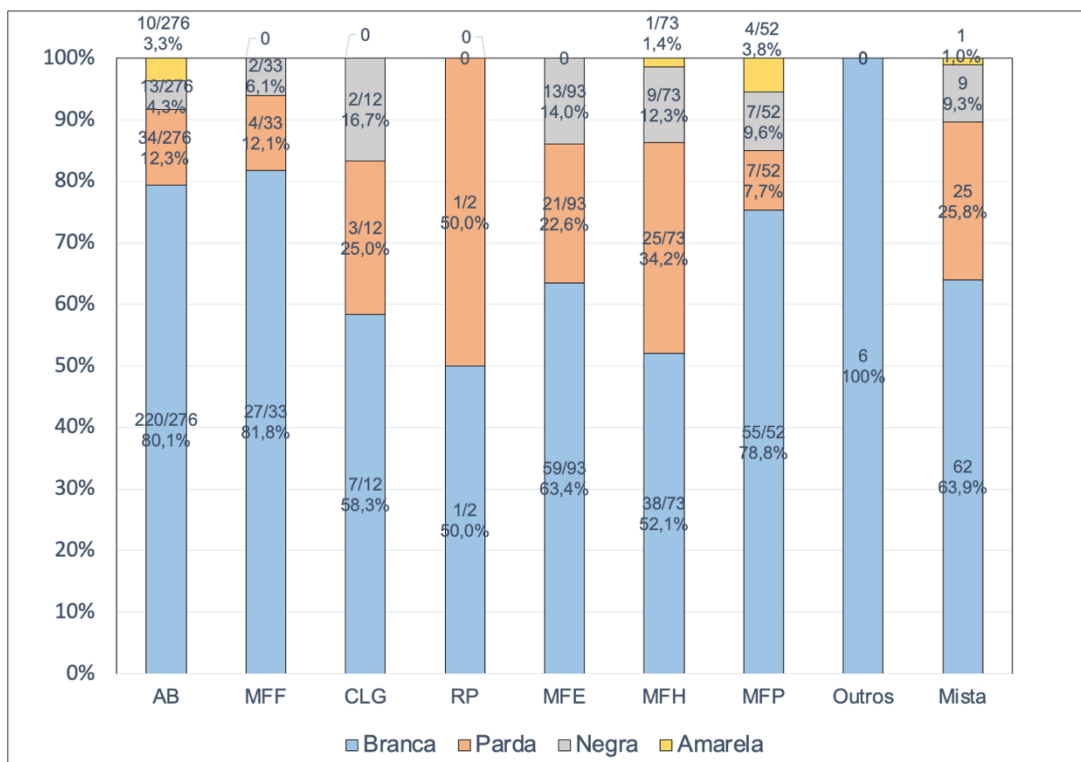


Figura 10. Distribuição das cores de acordo com as variantes e os subtipos de MF. AB: forma clássica de Alibert-Bazin; MFF: MF foliculotrópica; CLG: cútis laxa granulomatosa; RP: reticulose pagetoide; MFE: MF eritrodérmica; MFH: MF hipocromiante; MFP: MF poiquilotérmica; outros inclui os subtipos de MF granulomatosa, MF papulosa, e MF hipercrômica.

5.3 Dados clínicos

5.3.1 Anamnese

5.3.1.1 Prurido

Prurido foi o sintoma mais frequente, tendo sido relatado em 82,4% (455/552) dos pacientes. O sintoma foi observado em 84,9% (237/279) dos homens e 79,8% (218/273) das mulheres ($p=0.116$); e em 80,7% (405/502) dos pacientes com MF e 100% (50/50) dos pacientes com SS, sendo mais frequente nos pacientes com SS ($p<0.001$).

5.3.1.2 Sintomas B

Dados sobre perda de peso de acordo com o sexo, diagnóstico e variantes e subtipos de MF estão descritos na tabela 11. A perda de peso não estava

quantificada na maioria dos casos e, por este motivo, não foi possível avaliar o valor do peso perdido e o período em que ocorreu. Além disso, a maioria dos pacientes não foi pesada, e estes dados são referentes ao que foi relatado pelos pacientes durante a consulta médica.

Tabela 11. Frequência da perda de peso de acordo com o sexo, diagnóstico, e variantes e subtipos de MF

	N	%
Masculino	18/270	6,7
Feminino	9/263	3,4
MF	14/485	2,9
Forma clássica (Alibert-Bazin)	4/192	2,1
Variantes		
• Foliculotrópica	0/17	0
• Cúteis laxa granulomatosa	0/6	0
• Reticulose pagetoide	0/1	0
Subtipos		
• Eritrodérmica	6/82	7,3
• Hipocromiante	1/56	1,8
• Poiquilodérmica	2/45	4,4
• Outros subtipos*	0/5	0
• Formas mistas	1/80	1,2
SS	13/48	27,1
Total	27/533	5,1

*Outros subtipos incluem casos de MF granulomatosa, MF papulosa e MF hipercrômica

Perda de peso foi observada em 5,1% (27/533) dos pacientes: 3,4% (9/263) das mulheres e em 6,7% (18/270) dos homens ($p=0.088$); e em 2,9% (14/485) dos pacientes com MF e 27,1% (13/48) dos pacientes com SS ($p<0.001$). Considerando as formas eritrodérmicas (MF eritrodérmica e SS), perda de peso foi mais frequente nos casos de SS ($p=0.002$).

Outros sintomas B foram observados em 0,7% (4/538) dos pacientes. Dois apresentavam febre (um com MF e um com SS); um paciente com SS apresentava febre e sudorese noturna, além de astenia e inapetência; e um paciente com MF apresentava febre e sudorese noturna. Síndrome hemofagocítica não foi observada em nenhum caso.

5.3.1.3 Comorbidades

Comorbidades foram observadas em 64,7% (361/558) dos pacientes. As comorbidades estão demonstradas na figura 11 e nas tabelas 12 e 13.

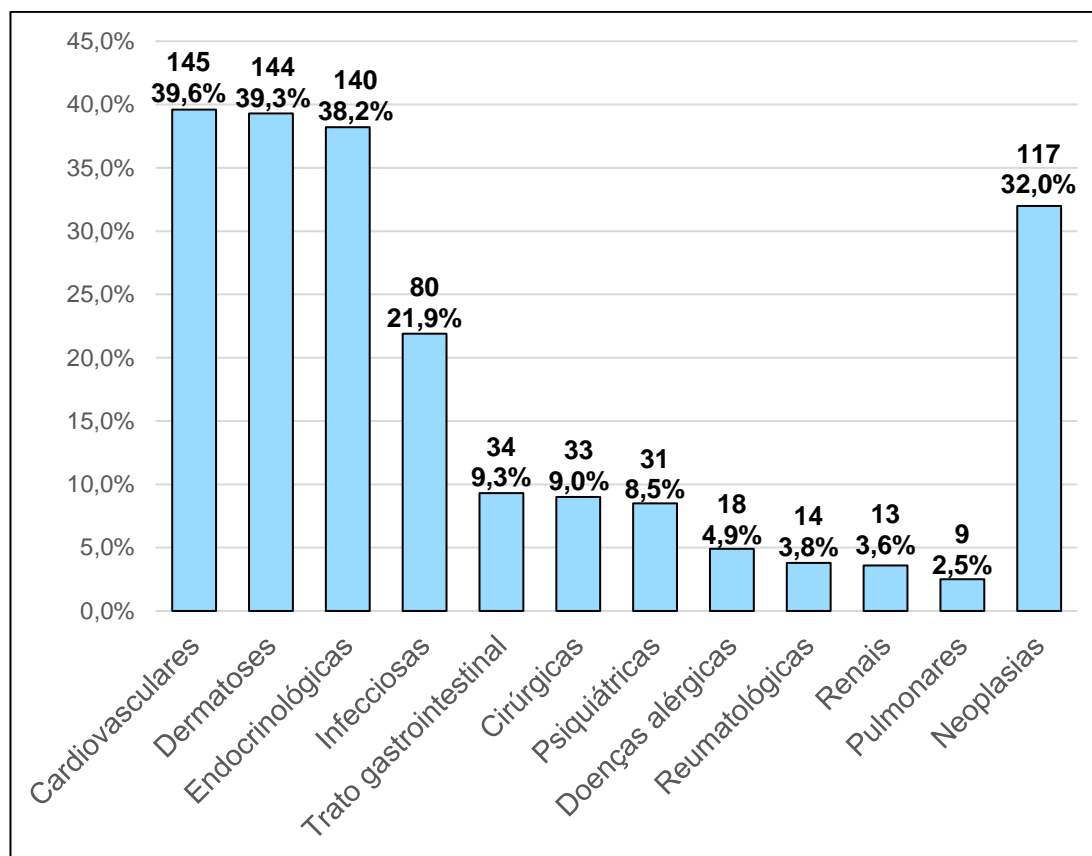


Figura 11. Frequência das comorbidades observadas nos pacientes com MF/SS (N total=366)

Tabela 12. Frequências das neoplasias malignas observadas nos pacientes com MF/SS (N total de pacientes=110). Alguns pacientes apresentaram mais de uma neoplasia maligna (N total de neoplasias malignas=117)

Tipo de neoplasia maligna	N	%
Pele*	53	45,3
• Câncer de pele não melanoma	49	41,9
• Melanoma	5	4,3
Mama	9	7,7
Cólon/reto	6	5,1
Esôfago/estômago	5	4,3
Próstata	4	3,4
Hematológicas	22	18,8
Outras**	18	15,4
Total de neoplasias malignas	117	100

*Um paciente apresentou melanoma e câncer de pele não melanoma

**Bexiga (dois), renal (dois), tireoide (dois), hepatocarcinoma (dois), pulmão (um), endométrio (um), adrenal (um), feocromocitoma (um), hipófise (um), testículo (um), ovário (um), vulva (um), laringe (um), origem indeterminada (um)

Tabela 13. Frequências das neoplasias hematológicas observadas nos pacientes com MF/SS (N total de pacientes=22)

Tipo de neoplasia hematológica	N	%
Células B		
• Linfoma não-Hodgkin B nodal	5	22,8
• Mieloma múltiplo	3	13,6
• Leucemia linfocítica crônica	2	9,1
• Linfoma de Hodgkin	2	9,1
• Linfoma B centro-folicular cutâneo primário	1	4,5
• Linfoma MALT de duodeno	1	4,5
Células T		
• Papulose linfomatóide*	5	22,8
• Linfoma anaplásico de grandes células T nodal	2	9,1
• Linfoma anaplásico de grandes células T cutâneo primário	1	4,5
Total de neoplasias hematológicas	22	100

*apesar da evolução benigna, é considerada uma doença linfoproliferativa CD30-positiva e tem relação íntima com linfoma anaplásico de grandes células T cutâneo primário

MALT: mucosal-associated lymphoid tissue

Homens apresentaram outras comorbidades em 60,9% (173/284) dos casos; mulheres apresentaram outras comorbidades em 68,6% (188/274) dos casos ($p=0.057$). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres com relação à frequência das comorbidades divididas de acordo com os sistemas e órgãos acometidos.

Pacientes com MF apresentaram outras comorbidades em 64,5% (331/513) dos casos; pacientes com SS apresentaram outras comorbidades em 66,7% (30/45) dos casos ($p=0.773$). Afecções cutâneas outras que não linfoma (dermatoses) foram observadas em 42,0% (139/331) dos pacientes com MF e em 16,7% (5/30) dos pacientes com SS ($p=0.007$). Doenças cardiovasculares foram observadas em 38,4% (127/331) dos pacientes com MF e em 60,0% (18/30) dos pacientes com SS ($p=0.021$). Doenças endócrinas foram observadas em 35,3% (117/331) dos pacientes com MF e em 76,7% (23/30) dos pacientes com SS ($p<0.001$). Outras neoplasias malignas (além de MF/SS) foram observadas em 30,8% (102/331) dos pacientes com MF e em 13,3% (4/30) dos pacientes com SS ($p=0.058$). Não foram observadas diferenças estatisticamente

significantes entre pacientes com MF e SS em relação às outras comorbidades. Dentre os pacientes com cútis laxa granulomatosa, 33,3% (4/12) desenvolveram outras neoplasias: dois pacientes desenvolveram linfoma de Hodgkin, e dois desenvolveram linfoma anaplásico de grandes células T nodal.

5.3.2 Exame físico

5.3.2.1 Exame dermatológico

Os tipos e as distribuições das lesões cutâneas estão descritos nas tabelas 14 e 15.

Tabela 14. Tipos de lesões cutâneas (N total=656)

Tipos de lesão cutânea	N	%
<i>Patches</i>	488	74,4
Placas	229	34,9
Tumores	70	10,7
Eritrodermia	158	24,1
Acentuação folicular	73	11,1
<i>Patches</i> hipocrômicos	117	17,8
Poiquilodermia	135	20,6
Pápulas infiltradas	82	12,5
Ulceração	29	4,4
Lesões laxas	12	1,8
Vesículas / bolhas	1	0,1

Ulceração foi mais observada em pacientes com MF tumoral (27/39, 69,2%) em comparação com MF em *patches* e placas (2/422, 0,5%) ($p<0.001$), e em pacientes com MF transformada (8/31, 25,8%) em comparação com MF não transformada (21/627, 3,3%) ($p<0.001$).

Tabela 15. Distribuição das lesões cutâneas (N total=524)

Distribuição	N	%
Região cefálica	226	43,1
• Face	222	42,4
• Cabeça	188	35,9
Tronco	455	87,3
• Mamas	256	49,1
• Tórax	349	67,0
• Abdomen	411	78,9
• Dorso superior	351	67,4
• Dorso inferior	366	70,2
Membros	469	89,8
• Braços	380	72,9
• Antebraços	270	51,8
• Mãos	192	36,8
• Coxas	436	83,5
• Pernas	250	48,0
• Pés	191	36,7
Axilas	248	47,6
Glúteos	380	73,1
Região inguinal	225	43,2
Região pubiana ou genital	175	33,6
Mucosas	11	1,5

Pacientes com MF foliculotrópica apresentaram mais frequentemente lesões no segmento cefálico (16/22, 72,7%) em comparação com os pacientes com MF clássica (21/176, 11,9%) ($p<0.001$). E pacientes com MF poiquilodérmica apresentaram mais frequentemente lesões nas mamas (21/38, 55,3%) em comparação com pacientes com MF clássica (53/176, 30,1%) ($p<0.001$).

Lesões apresentaram regressão espontânea em 1,2% (9/720) dos casos, todos com MF, sendo que dois destes pacientes apresentaram regressão espontânea de lesões tumorais.

5.3.2.2 Avaliação de linfonodos

Alterações na palpação linfonodal foram observadas em 25,3% (157/621) dos pacientes. As topografias dos linfonodos clinicamente alterados foram relatadas em 63,1% (99/157) dos pacientes, e estão descritas na tabela 16. As topografias não estavam descritas em 58 casos (36,9%).

Tabela 16. Topografia dos linfonodos clinicamente suspeitos de acordo com o diagnóstico. Alguns pacientes apresentaram linfonodos clinicamente suspeitos em mais de uma topografia concomitantemente

Topografia dos linfonodos clinicamente suspeitos	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Cervical	14 (20,9)	14 (43,7)	28 (28,3)
Supraclavicular	0 (0)	2 (6,2)	2 (2,0)
Axilar	39 (58,2)	20 (62,5)	59 (59,6)
Inguinal	47 (70,1)	20 (62,5)	67 (67,7)
Total em que a topografia foi descrita	67	32	99

Dentre pacientes com MF, linfonodos suspeitos à palpação foram constatados em 20,9% (120/574 pacientes). Dentre pacientes com SS, linfonodos suspeitos foram observados em 78,7% (37/47 pacientes). Linfonodos clinicamente suspeitos foram mais frequentes na SS em comparação com a MF ($p<0.001$). Pacientes com SS apresentaram mais frequentemente linfonodos suspeitos na região cervical em comparação com pacientes com MF ($p=0.018$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os linfonodos supraclaviculares ($p=0.102$), inguinais ($p=0.447$) e axilares ($p=0.684$) de acordo com o diagnóstico.

5.3.2.3 Avaliação abdominal

Hepatomegalia foi observada em 0,5% (3/611), e esplenomegalia em 0,3% (2/611) dos pacientes. Hepatomegalia foi observada em 4,3% (2/47) pacientes com SS e em 0,2% (1/564) paciente com MF tumoral ($p=0.017$). Esplenomegalia foi observada em 2,1% (1/47) pacientes com SS e em 0,2% (1/564) pacientes com MF eritrodérmica ($p=0.148$).

5.4 Exames complementares

5.4.1 Avaliação da pele

5.4.1.1 *Biópsia de pele e exame histopatológico*

A mediana do número de biópsias de pele realizadas ao longo do seguimento foi de 3 biópsias (IIQ 2 a 5; valor mínimo 1; valor máximo 20), sendo que a mediana foi de 3 biópsias (IIQ 2 a 5; valor mínimo 1; valor máximo 20) para MF e de 3 biópsias (IIQ 3 a 4; valor mínimo 1; valor máximo 10) para SS ($p=0.2012$) (figura 12). Em 96,5% (445/461) dos casos havia a hipótese clínica de linfoma cutâneo e em 3,5% (16/461), não. Em 70,1% (323/461) dos casos havia hipótese de outras doenças inflamatórias e/ou infecciosas, e em 29,9% (138/461), não.

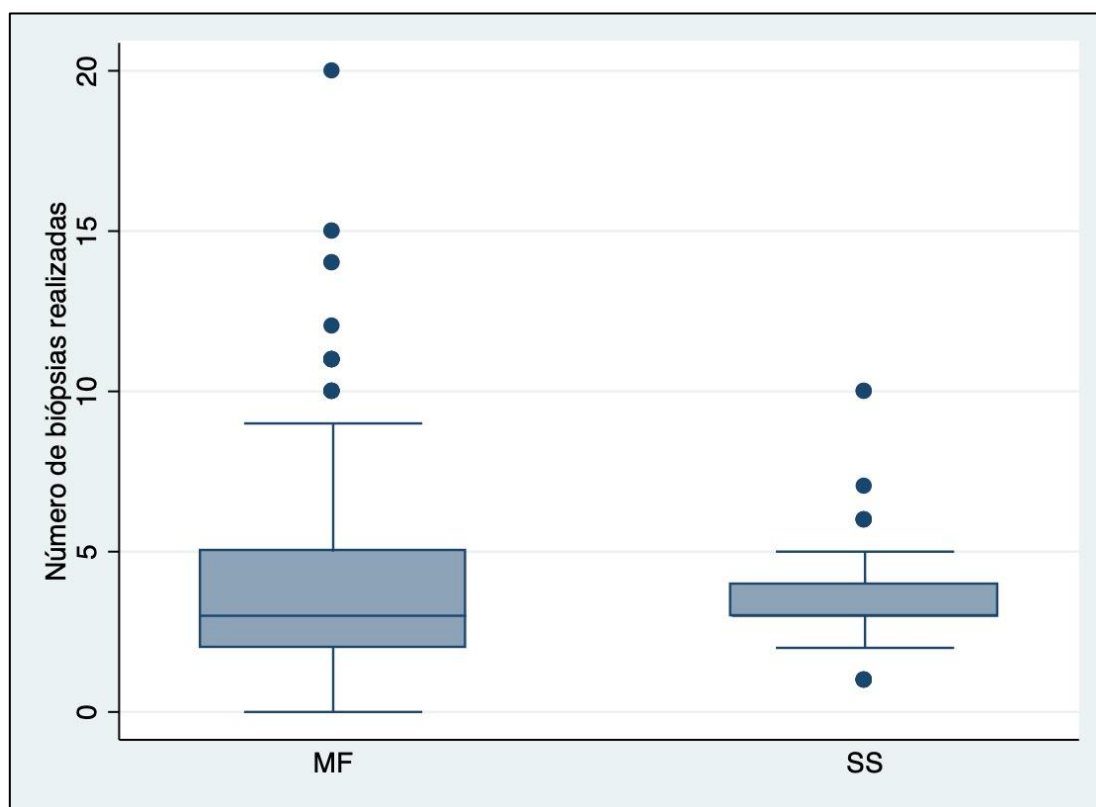


Figura 12. Gráfico tipo box plot com o número de biópsias realizadas de acordo com o diagnóstico ($p=0.2012$)

Os achados histopatológicos estão descritos nas tabelas 17 a 19.

Tabela 17. Frequência das alterações epidérmicas observadas nas biópsias de pele dos pacientes com MF/SS

Frequência das alterações epidérmicas	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Epidermotropismo/exocitose de linfócitos	518/536 (96,6)	45/49 (91,8)	563/585 (96,2)
Microabscesso de Pautrier	267/404 (66,1)	24/38 (63,2)	291/442 (65,8)
Atipia de linfócitos	324/518 (62,5)	24/46 (52,17)	348/564 (61,7)
Espongiose	292/535 (54,6)	33/48 (68,7)	325/583 (55,7)
Acantose	242/536 (45,1)	34/48 (70,8)	276/584 (47,3)
Paraqueratose	242/537 (45,1)	28/48 (58,3)	270/585 (46,1)
Ortoqueratose	28/537 (5,2)	1/48 (2,1)	29/585 (5,0)
Alterações da interface dermo-epidérmica	192/538 (35,7)	10/48 (20,8)	202/586 (34,5)
Atrofia epidérmica	50/538 (9,3)	0/48 (0)	50/586 (8,5)

O achado histopatológico mais comum foi o epidermotropismo/exocitose de linfócitos, com uma tendência a se observar menos epidermotropismo na SS (ausente em 8,2%, 4/49 pacientes) em relação ao observado na MF (ausente em 3,4%, 18/536 pacientes) ($p=0.091$).

Tabela 18. Frequência das alterações dérmicas observadas nas biópsias de pele dos pacientes com MF/SS

Frequência das alterações dérmicas nas biópsias iniciais	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Infiltrado perivascular	372/480 (91,9)	33/42 (78,6)	405/522 (77,6)
Infiltrado em faixa	145/480 (30,2)	14/42 (33,3)	159/522 (30,5)
Infiltrado intersticial	94/498 (18,9)	10/45 (22,2)	104/543 (19,1)
Fibroplasia da derme papilar	87/528 (16,5)	8/48 (16,7)	95/576 (16,5)
Infiltrado perianexial	77/480 (16,0)	6/42 (14,3)	83/522 (15,9)
Foliculotropismo	67/504 (13,3)	4/46 (8,7)	71/550 (12,9)
Derrame pigmentar	37/524 (7,1)	5/47 (10,6)	42/571 (7,4)
Infiltrado difuso	36/480 (7,5)	1/42 (2,4)	37/522 (7,1)
Mucinosose folicular	33/529 (6,2)	0/48 (0)	33/577 (5,7)
Granulomas	8/518 (1,5)	2/47 (4,3)	10/565 (1,8)
Elastólise	6/530 (1,1)	0/47 (0)	6/577 (1,0)
Siringotropismo	4/503 (0,8)	0/46 (0)	4/549 (0,7)

Tabela 19. Topografia, intensidade, e células do infiltrado dérmico observadas nas biópsias de pele dos pacientes com MF/SS

Outras alterações histológicas observadas na derme	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Topografia do acometimento dérmico			
• Derme papilar/reticular superficial	434/446 (97,3)	41/42 (97,6)	475/488 (97,3)
• Derme média	83/446 (18,6)	9/42 (21,4)	92/488 (18,8)
• Derme profunda	48/446 (10,8)	4/42 (9,5)	52/488 (10,7)
• Hipoderme	10/446 (2,2)	0/42 (0)	10/488 (2,0)
Intensidade do infiltrado dérmico			
• Leve	107/343 (31,2)	6/26 (23,1)	113/369 (30,6)
• Moderado	154/343 (44,9)	10/26 (38,5)	164/369 (44,4)
• Denso	82/343 (23,9)	10/26 (38,5)	92/369 (24,9)
Células do infiltrado dérmico, além de linfócitos			
• Histiócitos	229/522 (43,9)	16/47 (34,0)	245/569 (43,1)
• Neutrófilos	11/522 (2,1)	2/47 (4,3)	13/569 (2,3)
• Eosinófilos	75/522 (14,4)	6/47 (12,8)	81/569 (14,2)
• Plasmócitos	42/522 (8,0)	3/47 (6,4)	45/569 (7,9)

O diagnóstico de MF foliculotrópica foi feita em 4,9% (33/673) dos pacientes com MF. Porém, foliculotropismo na histologia foi observada em 12,9% (71/550) dos pacientes. Além disso, nem todos os pacientes com MF foliculotrópica apresentavam foliculotropismo na histologia (83,3%, ou 20/24 pacientes tinham foliculotropismo na histologia), e alguns pacientes com outras variantes de MF apresentavam foliculotropismo na histologia: 9,0% (6/67) dos pacientes com MF hipocromiante; 7,5% (4/53) com MF poiquilodérmica; 6,2% (12/193) com MF clássica; 4,2% (3/71) com MF eritrodérmica. Dentre os pacientes com SS, 8,7% (4/46) apresentavam foliculotropismo. Dentre os outros 22 pacientes com MF que apresentavam foliculotropismo na histologia, 19 foram diagnosticados com formas mistas (todos com MF foliculotrópica associada a outras variantes ou subtipos) e três foram diagnosticados com outras formas de MF (dois com MF granulomatosa e um com MF papulosa).

Dentre os quatro pacientes com siringotropismo evidenciado na biópsia, dois apresentavam MF clássica, um MF foliculotrópica e um apresentava MF hipocromiante.

A análise imuno-histoquímica está descrita nas tabelas 20 a 22.

Tabela 20. Imunofenótipo das células neoplásicas predominantes observado na biópsia de pele de acordo com o diagnóstico (MF ou SS) e variantes e subtipos de MF

	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4 e CD8 (%)*	CD4- CD8- (%)	Inconclusivo (%)	Total
MF	185 (61,3)	39 (12,9)	70 (23,2)	1 (0,3)	7 (2,3)	302
Forma clássica (Alibert-Bazin)	76 (66,1)	10 (8,7)	22 (19,3)	1 (0,9)	6 (5,2)	115
Variantes						
• Foliculotrópica	16 (88,9)	0 (0)	2 (11,1)	0 (0)	0 (0)	18
• Cútis laxa granulomatosa	4 (66,7)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	6
• Reticulose pagetoide	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)	0 (0)	0 (0)	1
Subtipos						
• Eritrodérmica	16 (61,5)	2 (7,7)	8 (30,8)	0 (0)	0 (0)	26
• Hipocromiante	11 (25,0)	21 (47,7)**	11 (25,0)	0 (0)	1 (2,3)	44
• Poiquilodérmica	15 (62,5)	2 (8,3)	7 (29,2)	0 (0)	0 (0)	24
• Outros subtipos***	4 (66,7)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	6
• Formas mistas	43 (69,3)	4 (6,4)	15 (24,2)	0 (0)	0 (0)	62
SS	22 (81,5)	0 (0)	5 (18,5)	0 (0)	0 (0)	27
Total	207 (62,9)	39 (11,8)	75 (22,8)	1 (0,3)	7 (2,1)	329

*Casos em que não foi possível definir se predominava CD4 ou CD8

** $p=0.001$

***Outros subtipos incluem casos de MF granulomatosa, MF papulosa e MF hipercrômica

Houve predomínio de células neoplásicas CD8-positivas na MF hipocromiante (47,7%, 21/44) ($p=0.001$), em comparação com MF clássica (8,7%, 10/115), MF foliculotrópica (0,0%, 0/18), MF eritrodérmica (7,7%, 2/26) e MF poiquilodérmica (8,3%, 2/24).

Tabela 21. Frequências das perdas de marcadores de células T maduras observadas nas biópsias de pele dos pacientes com MF/SS

Perdas de marcadores de células T maduras	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Perda parcial de CD7	221/298 (74,2)	18/26 (69,2)	239/324 (73,8)
Perda parcial de CD2	6/53 (11,3)	2/5 (25,0)	8/58 (13,8)
Perda parcial de CD5	14/89 (15,7)	1/5 (20,0)	15/94 (16,0)

Tabela 22. Frequências das expressões de CD30 e de CD45RO observadas nas biópsias de pele dos pacientes com MF/SS

Expressão de CD30 e CD45RO	MF (%)	SS (%)	Total (%)
CD30			
• Positivo	21/272 (7,7)	1/19 (5,3)	22/291 (7,6)
• Focal	76/272 (27,9)	6/19 (31,6)	82/291 (28,2)
• Negativo	173/272 (63,6)	12/19 (63,2)	185/291 (63,6)
• Inconclusivo	2/272 (0,7)	0/19 (0)	2/291 (0,7)
CD45RO			
• Positivo	38/43 (88,4)	3/4 (75,0)	41/47 (87,2)
• Focal	4/43 (9,3)	0/4 (0)	4/47 (8,5)
• Negativo	1/43 (2,3)	0/4 (0)	1/47 (2,1)
• Inconclusivo	0/43 (0)	1/4 (25,0)	1/47 (2,1)

As frequências da expressão de CD30 em mais de 10% e do Ki-67 em mais de 20% do infiltrado celular estão descritas na tabela 23. A mediana de expressão do Ki-67 foi de 15% (IIQ de 5 a 30%). Na SS, a mediana do Ki-67 foi de 20% (IIQ de 10 a 45%); na MF, a mediana do Ki-67 foi de 15% (IIQ de 5 a 30%), e não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0.2036$).

Tabela 23. Frequência da expressão de CD30 em mais de 10% e de Ki-67 em mais de 20% do infiltrado celular nas biópsias de pele dos pacientes com MF/SS

	MF (%)	SS (%)	Total (%)
CD30 expresso em $\geq 10\%$ do infiltrado celular*	40/270 (14,8)	4/19 (21,0)	44/289 (15,2)
Ki-67 expresso em $\geq 20\%$ do infiltrado celular**	74/243 (30,4)	9/20 (45,0)	83/263 (31,6)

* $p=0.5060$

** $p=0.2036$

A conclusão final do patologista, após avaliação da histopatologia pela hematoxilina-eosina e pelo exame imunohistoquímico está descrita na tabela 24. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a conclusão do patologista na avaliação da pele entre pacientes com MF e SS ($p=0.101$).

Tabela 24. Análise final do patologista após análise histológica e imunohistoquímica de acordo com o diagnóstico

Conclusão do patologista	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Compatível com linfoma cutâneo	166/343 (48,4)	13/37 (35,1)	179/380 (47,1)
Sugestivo de linfoma cutâneo	107/343 (31,2)	11/37 (29,7)	118/380 (31,0)
Inespecífico	70/343 (20,4)	13/37 (35,1)	83/380 (21,8)

5.4.1.2 Pesquisa de clonalidade T na pele

A pesquisa do rearranjo do gene do TCR na pele foi realizada em 204 pacientes, e resultou monoclonal em 56,4% (115/204) e policlonal em 43,6% (89/204). Os achados da pesquisa de clonalidade T na pele estão descritos nas tabelas 25 e 26.

Tabela 25. Clonalidade na pele de acordo com conclusão da biópsia de pele

	AP compatível com MF	AP sugestivo de MF	AP não sugestivo de MF	Total
Monoclonal (%)	59 (71,1)	35 (61,4)	21 (32,8)	115 (56,4)
Policlonal (%)	24 (28,9)	22 (38,6)	43 (67,2)	89 (43,6)
Total	83	57	64	204

Tabela 26. Clonalidade na pele de acordo com o diagnóstico de MF ou SS

	MF	SS	Total
Monoclonal (%)	93 (52,8)	22 (78,6)	115 (56,4)
Policlonal (%)	83 (47,2)	6 (21,4)	89 (43,6)
Total	176	28	204

A detecção de população monoclonal foi mais frequente nos casos em que a biópsia final foi compatível (71,1%, 59/83), ou sugestiva (61,4%, 35/57) de linfoma cutâneo em comparação com as biópsias que não eram sugestivas (32,8%, 21/64) ($p < 0.001$), e nos casos de SS (78,6%, 22/28) em comparação com os casos de MF (52,8%, 93/176) ($p = 0.011$).

5.4.2 Avaliação dos linfonodos

5.4.2.1 Avaliação clínica e por imagem

As topografias dos linfonodos suspeitos de acordo com o diagnóstico de MF ou SS estão descritas na tabela 27.

Tabela 27. Topografia dos linfonodos suspeitos por exames de imagem de acordo com o diagnóstico de MF ou SS

Topografia dos linfonodos suspeitos por exames de imagem	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Cervical	19/70 (27,1)	7/32 (21,9)	26/102 (25,5)
Axilar	52/70 (74,3)	24/32 (75,0)	76/102 (74,5)
Mediastinal	16/70 (22,9)	5/32 (15,6)	21/102 (20,6)
Intra-abdominal	15/70 (21,4)	2/32 (6,2)	17/102 (16,7)
Inguinal	47/70 (67,1)	21/32 (65,6)	68/102 (66,7)
Total	70/515 (13,6)	32/50 (64,0)	102/565 (18,0)

Pacientes com SS apresentaram mais frequentemente linfonodos suspeitos pelos métodos de imagem em comparação com pacientes com MF ($p < 0.001$). A TC foi utilizada em 94,0% (47/50) dos pacientes com SS e em 35,9% (185/515) dos pacientes com MF ($p < 0.001$).

Dentre 521 pacientes cujos dados sobre avaliação clínica e por imagem dos linfonodos estavam disponíveis, apenas 5,6% (29/521) apresentavam linfonodos suspeitos nos exames de imagem que não foram detectados clinicamente. Em 15,0% (78/521) dos pacientes, linfonodos clinicamente suspeitos, não foram considerados suspeitos nos exames de imagem. Considerando tanto a presença de linfonodos suspeitos clinicamente e/ou por imagem, temos que 29,0% (194/669) apresentaram linfonodos suspeitos.

5.4.2.2 Biópsia de linfonodo

Biópsia de linfonodo foi realizada em 84,0% (163/194) dos pacientes com linfonodos alterados por exame clínico ou por exames de imagem, sendo que em 79,9% (130/163) foram feitas biópsias excisionais e em 20,1% (33/163) foram

realizadas biópsias por agulha grossa. Os resultados das biópsias de linfonodo estão descritos nas tabelas 28 e 29.

Tabela 28. Resultado da biópsia de linfonodo de acordo com o sexo

	Homens	Mulheres	Total
N1	78 (76,5)	43 (70,5)	121 (74,2)
N2	6 (5,9)	4 (6,6)	10 (6,1)
N3	18 (17,7)	14 (22,9)	32 (19,6)
Total	102	61	163

$p=0.682$

Tabela 29. Resultado da biópsia de linfonodo de acordo com o diagnóstico

	MF	SS	Total
N1	97 (77,0)	24 (64,9)	121 (74,2)
N2	7 (5,6)	3 (8,1)	10 (6,1)
N3	22 (17,5)	10 (27,0)	32 (19,6)
Total	126	37	163

$p=0.294$

Biópsia de linfonodo foi feita majoritariamente em linfonodos inguinais (48,7%, 56/115), seguido por linfonodos axilares (40,0%, 46/115), linfonodos cervicais (11,3%, 13/115), linfonodo intraparotídeo (0,9%, 1/115), e linfonodo supraclavicular (0,9%, 1/115). Em 48 casos, a topografia do linfonodo biopsiado não foi descrita. Estes dados estão demonstrados na tabela 30.

Tabela 30. Frequência de acometimento linfonodal de acordo com a topografia do linfonodo biopsiado

	N1 (%)	N2 ou N3 (%)	Total (%)
Cervical	7 (53,8)	6 (46,2)	13 (100)
Axilar	31 (67,4)	15 (32,6)	46 (100)
Inguinal	46 (82,1)	10 (17,9)	56 (100)
Total	84 (73,0)	31 (27,0)	115

Linfonodo intraparotídeo: N1

Linfonodo supraclavicular: N3

O comprometimento linfonodal pela doença esteve relacionada com o local biopsiado: a comparação entre biópsias cervicais e inguinais demonstra maior positividade para comprometimento nas biópsias de linfonodos cervicais ($p=0.029$); entre linfonodos axilares e inguinais, houve uma tendência a maior comprometimento de linfonodos axilares ($p=0.079$); e entre linfonodos cervicais e axilares não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0.368$).

5.4.2.3 Pesquisa de clonalidade T no linfonodo

A pesquisa do rearranjo do gene do TCR no linfonodo resultou na detecção de população monoclonal em 71,4% (30/42) dos pacientes e policlonal em 28,6% (12/42).

Os achados da pesquisa de clonalidade T no linfonodo estão descritos nas tabelas 31 e 32.

Tabela 31. Clonalidade no linfonodo de acordo com o diagnóstico

	MF	SS	Total
Monoclonal (%)	15 (62,5)	15 (83,3)	30 (71,4)
Policlonal (%)	9 (37,5)	3 (16,7)	12 (28,6)
Total	24	18	42

$p=0.180$

Tabela 32. Clonalidade no linfonodo de acordo com o acometimento linfonodal pela histologia

	N1	N2 ou N3	Total
Monoclonal (%)	17 (58,6)	12 (100)	29 (70,7)
Policlonal (%)	12 (41,4)	0 (0)	12 (29,3)
Total	29	12	41

$p=0.008$

Em pacientes com acometimento linfonodal demonstrado pela histopatologia (N2 ou N3) a população monoclonal de linfócitos T foi detectada mais frequentemente em comparação com os pacientes com estágio N1 ($p=0.008$). Um paciente com SS apresentava população monoclonal no linfonodo, mas não foi realizado exame anátomo-patológico do linfonodo.

5.4.3 Avaliação de medula óssea

5.4.3.1 Mielograma e biópsia de medula óssea

Os resultados do mielograma de acordo com o diagnóstico estão descritos na tabela 33.

Tabela 33. Mielograma de acordo com o diagnóstico

	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Acometimento por linfoma	2/16 (12,5)	0/2 (0)	2/18 (11,1)
Figuras de hemofagocitose	1/16 (6,2)	0/2 (0)	1/18 (5,6)
Normal	13/16 (81,2)	2/2 (100)	15/18 (83,3)
Total	16	2	42

No caso em que foram observadas figuras de hemofagocitose, a biópsia de medula óssea realizada no mesmo dia não demonstrou o mesmo achado, e não havia outras alterações clínicas ou laboratoriais que indicassem a presença de síndrome hemofagocítica.

Os resultados da biópsia de medula óssea de acordo com o diagnóstico estão descritos na tabela 34.

Tabela 34. Biópsia de medula óssea de acordo com o diagnóstico

	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Acometimento por linfoma	8/122 (6,6)	5/17 (29,4)	13/139 (9,4)
Sem acometimento por linfoma	104/122 (85,2)	12/17 (70,6)	116/139 (83,5)
Outros achados	5/122 (4,1)	0/17 (0)	5/139 (3,6)
• Infiltração por linfoma B	2/122 (1,6)	0/17 (0)	2/139 (1,4)
• Infiltração por linfoma de Hodgkin	1/122 (0,8)	0/17 (0)	1/139 (0,7)
• Infiltração por leucemia linfocítica crônica	1/122 (0,8)	0/17 (0)	1/139 (0,7)
• Infiltração por mieloma múltiplo	1/122 (0,8)	0/17 (0)	1/139 (0,7)
Total	122	17	139

Comparando SS com MF, foi observada infiltração da medula óssea em 29,4% (5/17) dos pacientes com SS e em 6,6% (8/122) dos pacientes com MF, com maior acometimento nos pacientes com SS ($p=0.003$).

5.3.3.2 Pesquisa de clonalidade T na medula óssea

A pesquisa do rearranjo do gene do TCR na medula óssea foi realizada em apenas 3 pacientes de 139 em que a medula óssea foi avaliada (2,2%). A pesquisa resultou na detecção de população monoclonal em 1/3 paciente e

policlonal em 2/3. O paciente com clonalidade positiva tinha diagnóstico de SS e apresentava acometimento da medula observado a partir da histopatologia; já os pacientes com clonalidade negativa tinham diagnóstico de MF e tiveram biópsias de medula óssea sem infiltração.

5.4.4 Avaliação visceral

5.4.4.1 Exames de imagem

Alterações viscerais observadas pelos exames de imagem estão descritas na tabela 35.

Tabela 35. Alterações viscerais observadas nos exames de imagem de acordo com o diagnóstico

	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Hepatomegalia e/ou esplenomegalia	13/510 (2,5)	8/50 (16,0)	21/560 (3,7)
Alterações não relacionadas ao linfoma	68/510 (13,3)	5/50 (10,0)	73/560 (13,0)
Sem alterações	429/510 (84,1)	37/50 (74,0)	466/560 (83,2)
Total	510	50	560

Dentre os 21 pacientes com hepatomegalia e/ou esplenomegalia nos exames de imagem, apenas 1/21 (4,8%) paciente com SS apresentou infiltração de fígado e baço pela neoplasia confirmada pelo exame histopatológico. Porém, neste paciente, estes achados foram observados após o óbito, no momento da autópsia. Nos 20/21 (95,2%) casos havia hepatomegalia e/ou esplenomegalia discretas e homogêneas, e não foram consideradas acometidas pelo linfoma.

5.4.4.2 Biópsias viscerais

Durante o período de acompanhamento (em nenhum caso houve suspeita de acometimento visceral no momento do diagnóstico), biópsias viscerais foram realizadas em 22 pacientes. Os resultados das biópsias viscerais estão descritos na tabela 36.

Tabela 36. Alterações viscerais observadas na histopatologia de acordo com o diagnóstico

	MF	SS	Total
Acometimento por linfoma	2/19 (10,5)*	2/3 (66,7)**	4/22 (18,2)
Sem relação com linfoma	17/19 (89,5)	1/3 (33,3)	18/22 (81,8)
Total	19	3	22

*Um caso com acometimento no parênquima mamário e um com acometimento na bexiga

**Um caso com acometimento pulmonar e um com acometimento no fígado e no baço

Em 81,8% (18/22) dos casos, biópsias de outros órgãos foram realizadas e não apresentaram alterações relacionadas com MF ou SS: 40,9% (9/22) apresentavam gastrite, 9,1% (2/22) esteatose hepática, 9,1% (2/22) câncer de pulmão, 9,1% (2/22) displasia tubular de baixo grau no cólon, 4,5% (1/22) adenocarcinoma de cólon, 4,5% (1/22) câncer de próstata, 4,5% (1/22) carcinoma de esôfago.

5.4.5 Avaliação hematológica

5.4.5.1 Hemograma

Os achados observados no hemograma estão descritos na tabela 37.

Tabela 37. Achados observados no hemograma de acordo com o diagnóstico

	MF (IIQ)	SS (IIQ)
Hemoglobina (g/dL)	13,9 (13,0 a 14,8)	13,3 (12,1 a 14,1)
Plaquetas x10³/mm³	249 (209 a 307)	272 (238 a 324)
Leucócitos x10³/mm³	6,9 (5,6 a 8,7)	14,1 (8,6 a 21,0)
Linfócitos x 10³/mm³	1,8 (1,4 a 2,4)	5,4 (2,1 a 11,1)
Neutrófilos x10³/mm³	4,0 (3,0 a 5,2)	5,7 (4,4 a 7,2)
Eosinófilos x 10³/mm³	0,2 (0,1 a 0,4)	0,3 (0,1 a 0,9)

Pacientes com SS apresentaram maiores valores de leucócitos totais ($p < 0.0001$); linfócitos ($p < 0.0001$); e neutrófilos ($p < 0.0001$) (figuras 13 a 15). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de hemoglobina ($p = 0.2343$), plaquetas ($p = 0.0776$), e eosinófilos ($p = 0.2283$) entre MF e SS (Figura 16).

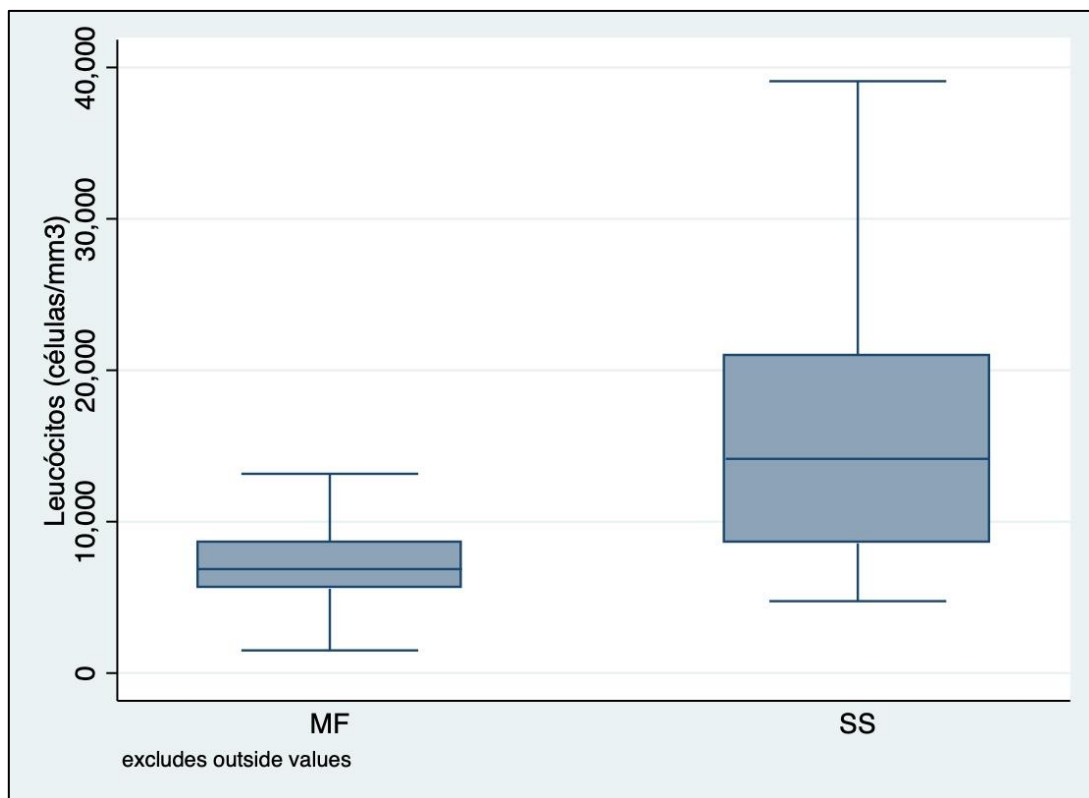


Figura 13. Gráfico tipo box plot mostrando número total de leucócitos de acordo com o diagnóstico ($p < 0.0001$)

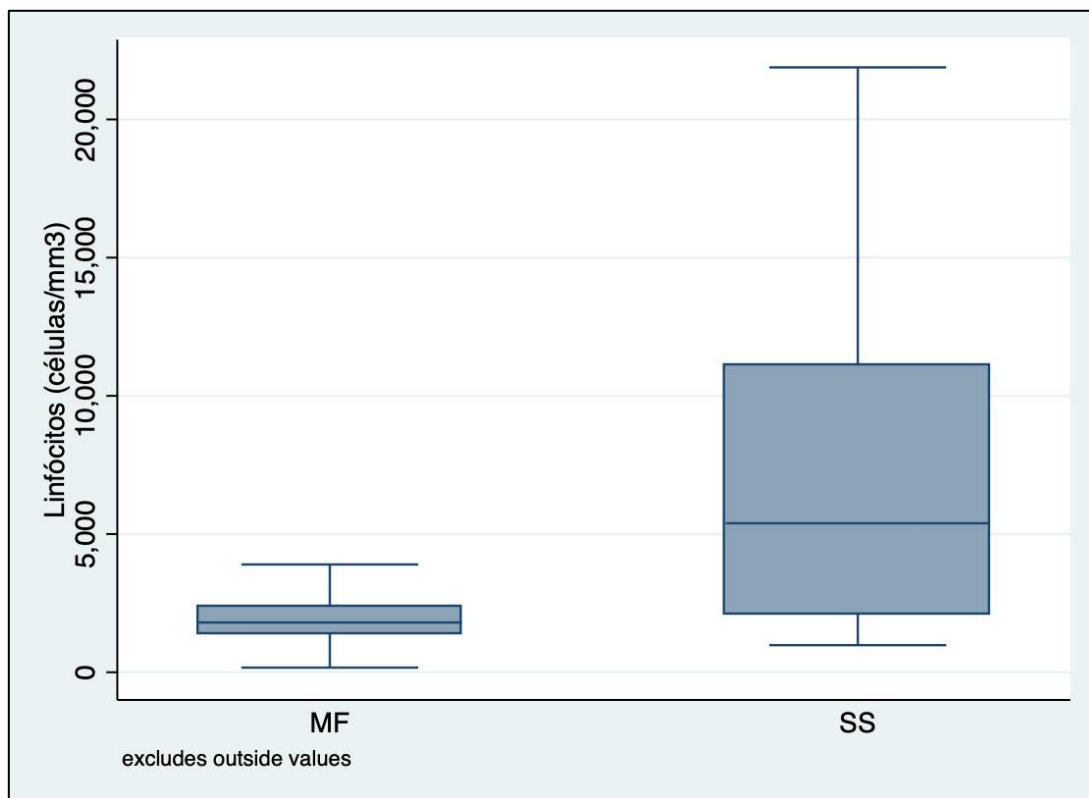


Figura 14. Gráfico tipo box plot mostrando número total de linfócitos de acordo com o diagnóstico ($p < 0.0001$)

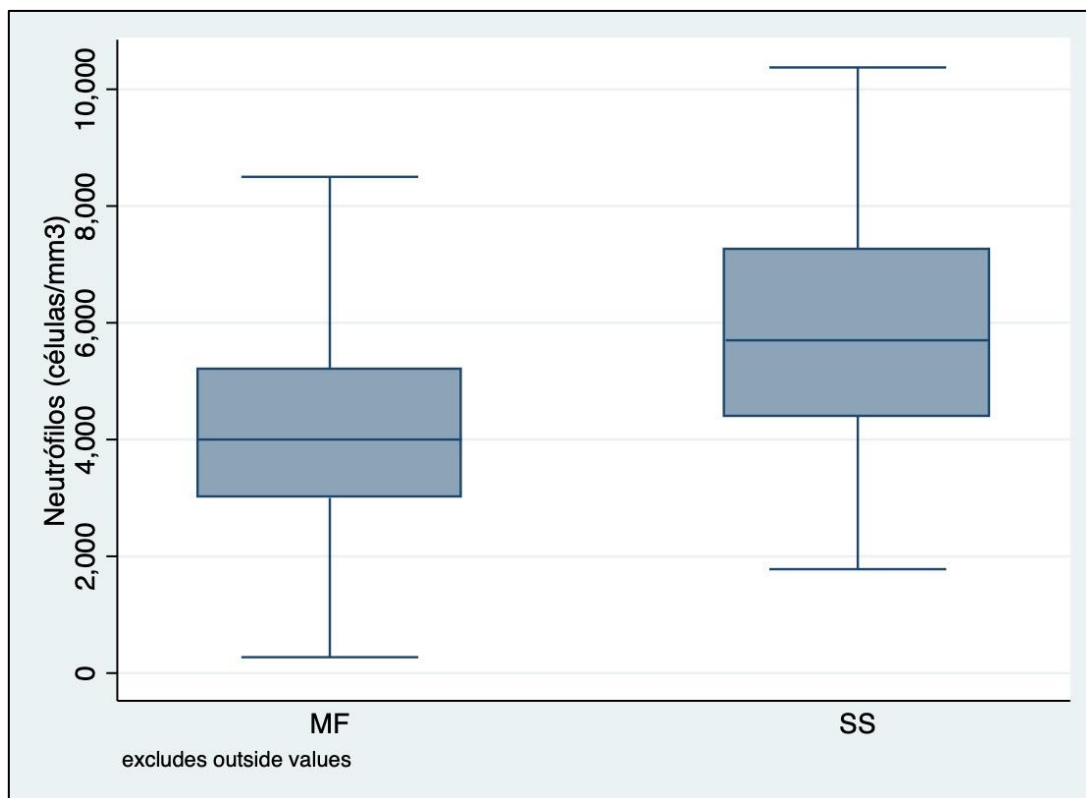


Figura 15. Gráfico tipo box plot mostrando número total de neutrófilos de acordo com o diagnóstico ($p < 0.0001$)

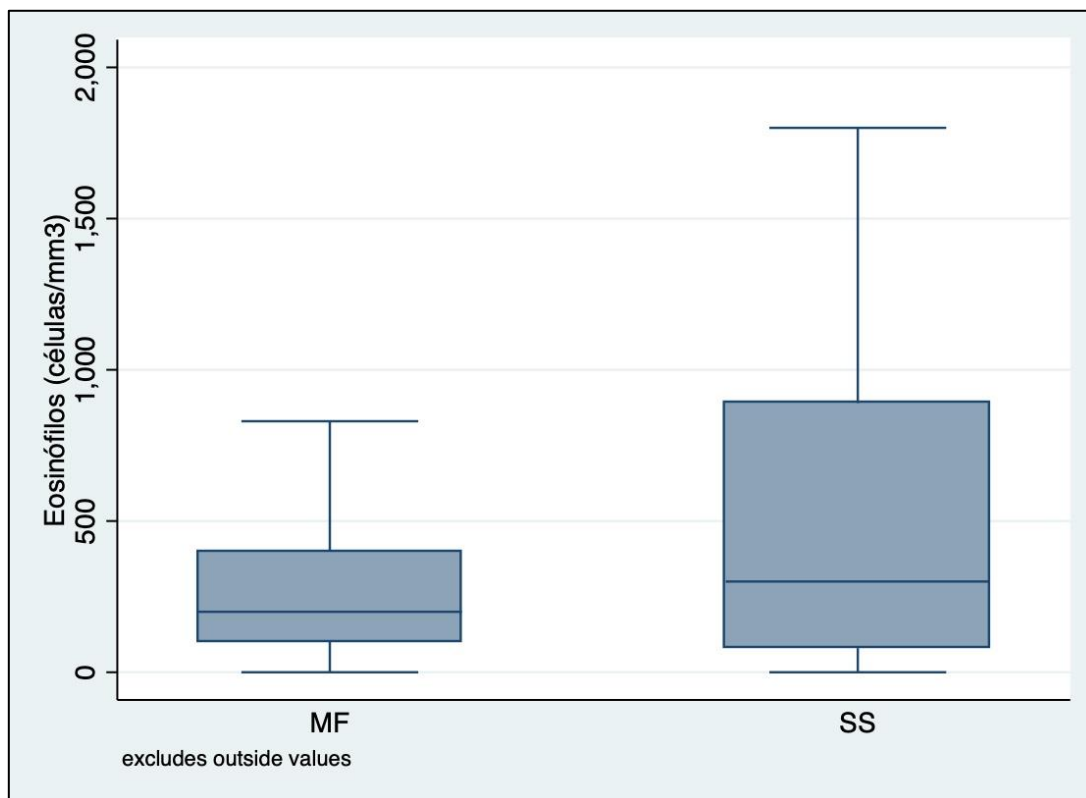


Figura 16. Gráfico tipo box plot mostrando número total de eosinófilos de acordo com o diagnóstico ($p = 0.2283$)

5.4.5.2 Pesquisa de células de Sézary

Os resultados da avaliação da pesquisa de células de Sézary por esfregaço do sangue periférico estão descritos na tabela 38 e na figura 17.

Tabela 38. Avaliação das células de Sézary por meio de esfregaço de sangue periférico de acordo com o diagnóstico

	MF (%)	SS (%)
Presença de células de Sézary (%)	84/456 (18,4)	32/40 (80,0)
Ausência de células de Sézary (%)	372/456 (81,6)	8/40 (20,0)
Mediana do número de células de Sézary (IIQ)*#	60/mm ³ (28 a 144/mm ³)	895,5/mm ³ (312,5 a 68.352/mm ³)

*Excluindo-se casos de valores nulos (MF=372, SS=8)

$p < 0.0001$

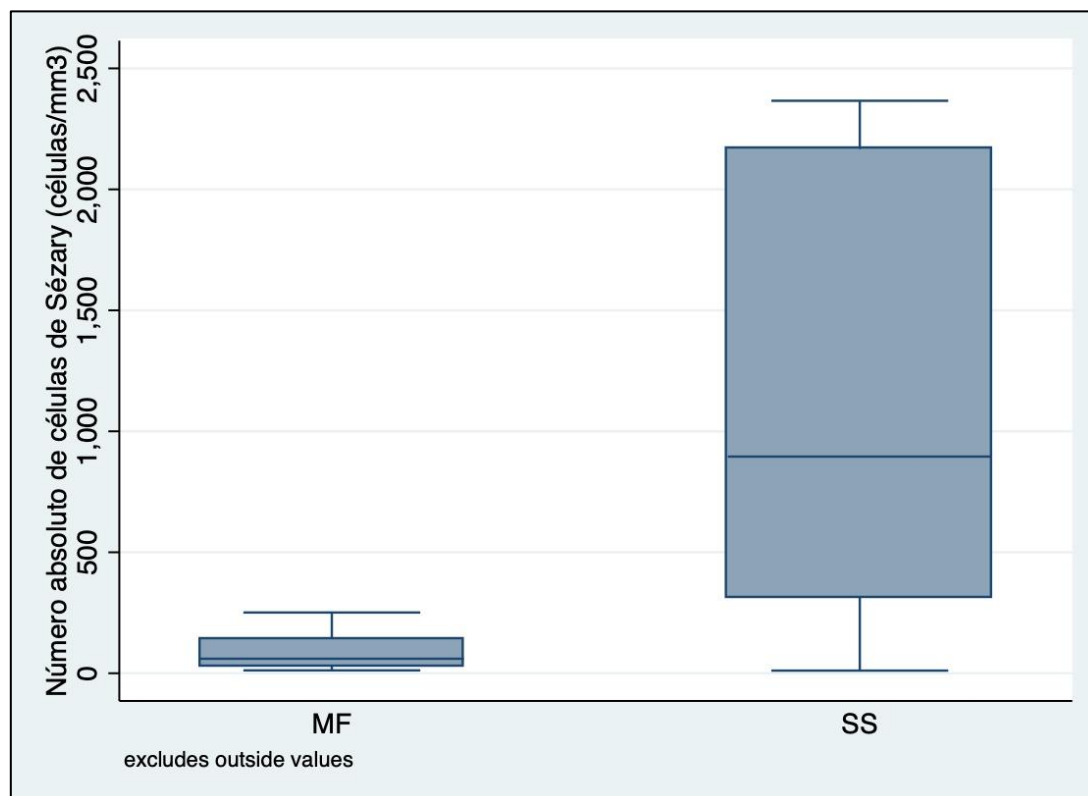


Figura 17. Gráfico tipo box plot mostrando número absoluto de células de Sézary (células/mm³) de acordo com o diagnóstico ($p < 0.0001$). Foram excluídos pacientes cujos valores absolutos foram nulos

5.4.5.3 Imunofenotipagem por citometria de fluxo

A imunofenotipagem de linfócitos do sangue periférico por citometria de fluxo foi feita em 71,1% (495/696) dos pacientes. Os resultados desta análise estão descritos na tabela 39.

Tabela 39. Achados imunofenotípicos por citometria de fluxo no sangue de acordo com o diagnóstico

Reagente	MF (IIQ)	SS (IIQ)	P-valor
CD3 (%)	72,0 (65,0 a 78,0)	93,0 (88,6 a 97,0)	<0.0001
CD2 (%)	71,1 (65,0 a 78,0)	90,5 (80,0 a 95,0)	<0.0001
CD5 (%)	70,0 (64,0 a 77,0)	92,0 (86,0 a 97,0)	<0.0001
CD7 (%)	62,0 (53,0 a 70,0)	61,0 (16,0 a 91,0)	0.9403
CD4 (%)	43,5 (37,0 a 52,0)	87,5 (79,0 a 94,0)	<0.0001
CD4 absoluto (células/mm ³)	822,3 (557,0 a 1.075,1)	3.347,0 (1.491,0 a 9.435,0)	<0.0001
CD8 (%)	24,0 (18,0 a 30,9)	4,5 (2,0 a 7,2)	<0.0001
CD8 absoluto (células/mm ³)	418,0 (229,0 a 601,0)	248,0 (115,6 a 426,0)	<0.0001
CD4/CD8	1,9 (1,3 a 2,7)	19,0 (9,3 a 43,0)	<0.0001
CD4+CD7- (%)	5,0 (4,0 a 9,0)	45,0 (15,0 a 81,0)	<0.0001
CD4+CD7- absoluto (células/mm ³)	101,5 (62,1 a 167,3)	1.344 (252,0 a 4.158)	<0.0001
CD4+CD26- (%)	11,5 (8,0 a 17,0)	74,5 (56,0 a 88,0)	<0.0001
CD4+CD26- absoluto (células/mm ³)	226,0 (128,0 a 336,0)	2.442,2 (924,0 a 5.610,0)	<0.0001
CD25 (%)	13,0 (3,0 a 26,0)	29,5 (6,2 a 65,5)	0.0041
CD25 absoluto (células/mm ³)	234,9 (58,8 a 455,0)	554,3 (204,4 a 4.571,5)	0.0006
CD16+CD56+ (%)	13,0 (8,0 a 18,3)	2,0 (1,0 a 5,0)	<0.0001
CD16+CD56+ absoluto (células/mm ³)	230 (135,0 a 373,8)	178,2 (97,0 a 215,6)	0.0511

IIQ: intervalo interquartil

As alterações imunofenotípicas consideradas como critério diagnóstico para a SS (tabela 2) foram observadas em alguns pacientes com MF. Tais alterações estão descritas na tabela 40.

Tabela 40. Critérios imunofenotípicos para SS, de acordo com o diagnóstico

	MF (%)	SS (%)	P-valor
CD4/CD8 \geq 10	4/433 (0,9)	37/51 (72,5)	
10 > CD4/CD8 \geq 2,8*	100/433 (23,1)	11/51 (21,6)	<0.001
CD4/CD8 < 2,8	329/433 (76,0)	3/51 (5,9)	
CD4+CD7- \geq 40%	2/170 (1,2)	14/25 (56,0)	<0.001
CD4+CD26- \geq 30%	18/181 (9,9)	28/30 (93,3)	<0.001

*Apesar da relação CD4/CD8 entre 2,8 e 10 não ser critério diagnóstico para SS, este foi avaliado e demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre MF e SS

Alterações imunofenotípicas no sangue dos pacientes com MF foram observadas mesmo em casos iniciais (estágios IA a IIA) e estão descritas na tabela 41 e na figura 18.

Tabela 41. Alterações imunofenotípicas por citometria de fluxo no sangue de pacientes com MF inicial (estágios IA, IB e IIA)

	IA (%)	IB (%)	IIA (%)	Total (%)
CD4/CD8 \geq 10	0/95	0/156	1/12 (8,3)	1/263 (0,4)
10 > CD4/CD8 \geq 2,8*	13/95 (13,7)	29/156 (18,6)	5/12 (41,7)	47/263 (17,9)
CD4/CD8 < 2,8	82/95 (86,3)	127/156 (81,4)	6/12 (50,0)	215/263 (81,7)
CD4+CD7- \geq 40%	0/45 (0)	0/76 (0)	0/4 (0)	0/125 (0)
CD4+CD26- \geq 30%**	1/45 (2,2)	5/76 (6,6)	2/6 (33,3)	8/127 (6,3)

* $p=0.032$, ** $p=0.026$

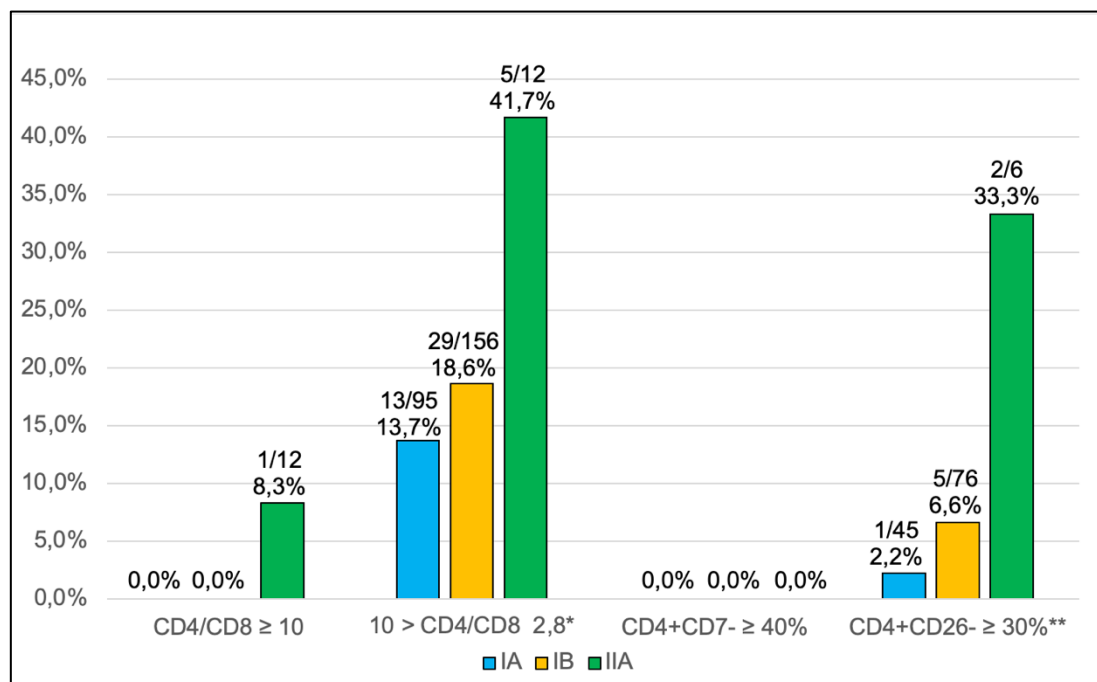


Figura 18. Alterações imunofenotípicas por citometria de fluxo no sangue de pacientes com MF inicial (estágios IA, IB e IIA).
* $p=0.032$, ** $p=0.026$

Pacientes com estágio IIA apresentaram mais frequentemente relação CD4/CD8 entre 2,8 e 10 (41,7%, 5/12) em comparação com pacientes em estágios IA (13,7%, 13/95) e IB (18,6%, 29/156) ($p=0.032$), e apresentaram mais frequentemente perda do CD26 em mais de 30% dos linfócitos CD4+ (33,3%, 2/6) em comparação com estágios IA (2,2%, 1/45) e IB (6,6%, 5/76) ($p=0.026$).

5.4.5.4 Pesquisa de clonalidade T no sangue

Os achados da pesquisa de clonalidade T no sangue de acordo com o diagnóstico estão descritos na tabela 42. Os achados da pesquisa de clonalidade T no sangue de acordo com as alterações imunofenotípicas estão descritas nas tabelas 43 a 45.

Tabela 42. Clonalidade no sangue de acordo com o diagnóstico

	MF	SS	Total
Monoclonal (%)	43 (23,6)	30 (93,7)	73 (34,1)
Policlonal (%)	139 (76,4)	2 (6,2)	141 (65,9)
Total	182	32	214

$p<0.001$

Tabela 43. Clonalidade no sangue de acordo com a relação CD4/CD8 no sangue periférico analisado a partir da citometria de fluxo

	CD4/CD8 < 2,8	2,8 ≤ CD4/CD8 < 10	CD4/CD8 ≥ 10	Total
Monoclonal (%)	31 (23,1)	14 (35,0)	22 (91,7)	67 (33,8)
Policlonal (%)	103 (76,9)	26 (65,0)	2 (8,3)	131 (66,2)
Total	134	40	24	198

Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0.001$) na frequência de detecção de população monoclonal no sangue entre pacientes com $CD4/CD8 \geq 10$ e $CD4/CD8$ entre 2,8 e 10 e $CD4/CD8 < 2,8$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com $CD4/CD8$ entre 2,8 e 10 e $CD4/CD8 < 2,8$ ($p = 0.133$).

Tabela 44. Clonalidade no sangue de acordo com $CD4+CD7- \geq 40\%$ ou $< 40\%$ no sangue periférico analisado a partir da citometria de fluxo

	CD4+CD7- ≥ 40%	CD4+CD7- < 40%	Total
Monoclonal (%)	12 (92,3)	30 (27,0)	42 (33,9)
Policlonal (%)	1 (7,7)	81 (73,0)	82 (66,1)
Total	13	111	124

$p < 0.001$

Tabela 45. Clonalidade no sangue de acordo com $CD4+CD26- \geq 30\%$ ou $< 30\%$ no sangue periférico analisado a partir da citometria de fluxo

	CD4+CD26- ≥ 30%	CD4+CD26- < 30%	Total
Monoclonal (%)	31 (75,6)	22 (20,4)	53 (35,6)
Policlonal (%)	10 (24,4)	86 (79,6)	96 (64,4)
Total	41	108	149

$p < 0.001$

População monoclonal foi observada em 19,7% (24/122) dos pacientes com MF em estágio inicial, sem alterações significativas no sangue periférico.

5.4.6 Dados bioquímicos e sorológicos

A DHL esteve aumentada em 25,9% (157/606) dos pacientes. Os resultados da DHL de acordo com o diagnóstico estão descritos na tabela 46.

Tabela 46. DHL de acordo com o diagnóstico

	MF	SS
DHL aumentada (%)*	119/556 (21,4)	38/50 (76,0)
DHL normal (%)*	437/556 (78,6)	12/50 (24,0)
DHL/ limite superior da normalidade (IIQ)**	1,0 (1,0 a 1,0)	1,4 (1,0 a 1,7)

* $p < 0.001$ ** $p < 0.0001$

Os resultados da DHL de acordo com o estágio da MF/SS estão descritos na tabela 47.

Tabela 47. DHL de acordo com estágio da MF/SS (inicial x avançada)

	MF inicial	MF avançada	SS
DHL aumentada (%)*	43/334 (12,9)	71/170 (41,8)	38/50 (76,0)
DHL normal (%)*	291/334 (87,1)	99/170 (58,2)	12/50 (24,0)
DHL/ limite superior da normalidade (IIQ)**	1,0 (1,0 a 1,0)	1,0 (1,0 a 1,3)	1,4 (1,0 a 1,7)

* $p < 0.001$ ** $p < 0.0001$ para MF inicial vs MF avançada, MF inicial vs SS, MF avançada vs SS

A beta-2 microglobulina esteve aumentada em 64,9% (163/251) dos pacientes. Os resultados da beta-2 microglobulina de acordo com o diagnóstico estão descritos na tabela 48.

Tabela 48. Beta-2 microglobulina de acordo com o diagnóstico

	MF	SS
Beta-2 microglobulina aumentada (%)*	140/227 (61,7)	23/24 (95,8)
Beta-2 microglobulina normal (%)*	87/227 (38,3)	1/24 (4,2)
Beta-2 microglobulina em $\mu\text{g/mL}$ (IIQ)**	1,9 (1,5 a 2,8)	2,7 (2,2 a 3,5)

* $p < 0.001$ ** $p = 0.0004$

Os resultados da beta-2 microglobulina de acordo com o estágio da MF/SS estão descritos na tabela 49.

Tabela 49. Beta-2 microglobulina de acordo com estágio da MF/SS (inicial x avançada)

	MF inicial	MF avançada	SS
Beta-2 microglobulina aumentada (%)*	65/133 (48,9)	68/80 (85,0)	23/24 (95,8)
Beta-2 microglobulina normal (%)*	68/133 (51,1)	12/80 (15,0)	1/24 (4,2)
Beta-2 microglobulina em µg/mL (IIQ)**	1,7 (1,4 a 2,3)	2,5 (1,9 a 3,4)	2,7 (2,2 a 3,5)

* $p < 0.001$ **MF inicial vs MF avançada ($p < 0.0001$); MF inicial vs SS ($p = 0.0002$); MF avançada vs SS ($p = 0.2567$)

Hipoalbuminemia esteve presente em 13,8% (48/348) dos pacientes. Os resultados da avaliação da albumina de acordo com o diagnóstico estão descritos na tabela 50.

Tabela 50. Albumina de acordo com o diagnóstico

	MF	SS
Hipoalbuminemia*	36/309 (11,7)	12/39 (30,8)
Albumina normal*	273/309 (88,3)	27/39 (69,2)
Albumina em g/dL (IIQ)**	4,1 (3,7 a 4,5)	3,7 (3,0 a 4,0)

* $p = 0.001$ ** $p < 0.0001$

Os resultados da avaliação da albumina de acordo com o estágio da MF/SS estão descritos na tabela 51.

Tabela 51. Albumina de acordo com estágio da MF/SS (inicial x avançada)

	MF inicial	MF avançada	SS
Hipoalbuminemia (%)*	9/165 (5,4)	22/105 (20,9)	12/39 (30,8)
Albumina normal (%)*	156/165 (94,6)	83/105 (79,1)	27/39 (69,2)
Albumina em g/dL (IIQ)**	4,3 (4,0 a 4,6)	3,8 (3,3 a 4,2)	3,7 (3,0 a 4,0)

* $p < 0.001$ **MF inicial vs MF avançada ($p < 0.0001$); MF inicial vs SS ($p < 0.0001$); MF avançada vs SS ($p = 0.1857$)

Os resultados da sorologia para HIV por ELISA estão descritos na tabela 52.

Tabela 52. Sorologia para HIV por ELISA de acordo com o diagnóstico

	MF (%)	SS (%)	Total (%)
HIV positivo	8/372 (2,1)	1/41 (2,4)	9/413 (2,2)
HIV negativo	363/372 (97,6)	40/41 (97,6)	403/413 (97,6)
Indeterminado	1/372 (0,3)	0/41 (0)	1/413 (0,2)
Total	372	41	413

Dentre os 9 casos positivos e 1 caso indeterminado, o Western Blot foi positivo em 60,0% (6/10) e negativo em 40,0% (4/10) dos casos, sendo que o caso indeterminado no ELISA resultou negativo no teste confirmatório.

5.5 Estadiamento clínico e evolução

Os estágios de acordo com o sistema TNMB estão descritos nas tabelas 53 a 57.

Tabela 53. Distribuição de acordo com o grau de acometimento cutâneo (T)

T	N	%
1 a	136	20,6
1 b	37	5,6
2 a	138	20,9
2 b	117	17,7
3	60	9,1
4 (3)	8	1,2
4	165	24,9
Total	661	100

Tabela 54. Distribuição de acordo com o grau de acometimento linfonodal (N)

N	N	%
0	472	71,8
1 a	12	1,8
1 b	17	2,6
1 x	92	14,0
2 a	0	0,0
2 b	3	0,5
2 x	7	1,1
3	32	4,9
X	21	3,2
X b*	1	0,1
Total	657	100

*Caso em que havia linfonodo suspeito a partir do exame clínico ou de imagem, não foi biopsiado para histopatologia, mas foi enviado para a pesquisa de clonalidade T, que resultou positiva

Tabela 55. Distribuição de acordo com o grau de acometimento visceral (M)

M	Frequência	%
0	640	88,0
1	16	2,2
X	71	9,8
Total	727	100

Tabela 56. Distribuição de acordo com o grau de acometimento hematológico (B)

B	Frequência	%
0 a	130	17,9
0 b	36	4,9
0 x	447	61,5
1 a	6	0,8
1 b	7	0,9
1 x	30	4,1
2	55	5,6
X	14	1,9
X a*	2	0,3
Total	727	100

*Casos em que foi realizada a pesquisa de clonalidade T no sangue, que resultou negativa, e não foram realizadas a pesquisa de células de Sézary e a imunofenotipagem de linfócitos por citometria de fluxo do sangue

Tabela 57. Distribuição de acordo com o estágio clínico final

Estágio clínico	Frequência	%
IA	166	25,1
IB	223	33,7
IIA	24	3,6
IIB	58	8,8
IIIA	84	12,7
IIIB	24	3,6
IVA1	39	5,9
IVA2	28	4,2
IVB	16	2,4
Total	662	100

Classificando os pacientes em doença com estágio inicial (estágios IA a IIA) e com estágio avançado (IIB a IVB), 62,4% (413/662) dos pacientes apresentavam doença no estágio inicial no momento do diagnóstico, e 37,6% (249/662) dos pacientes apresentavam doença no estágio avançado. Pacientes masculinos apresentaram mais frequentemente estágio avançado no momento do diagnóstico ($p < 0.001$) (figura 19).

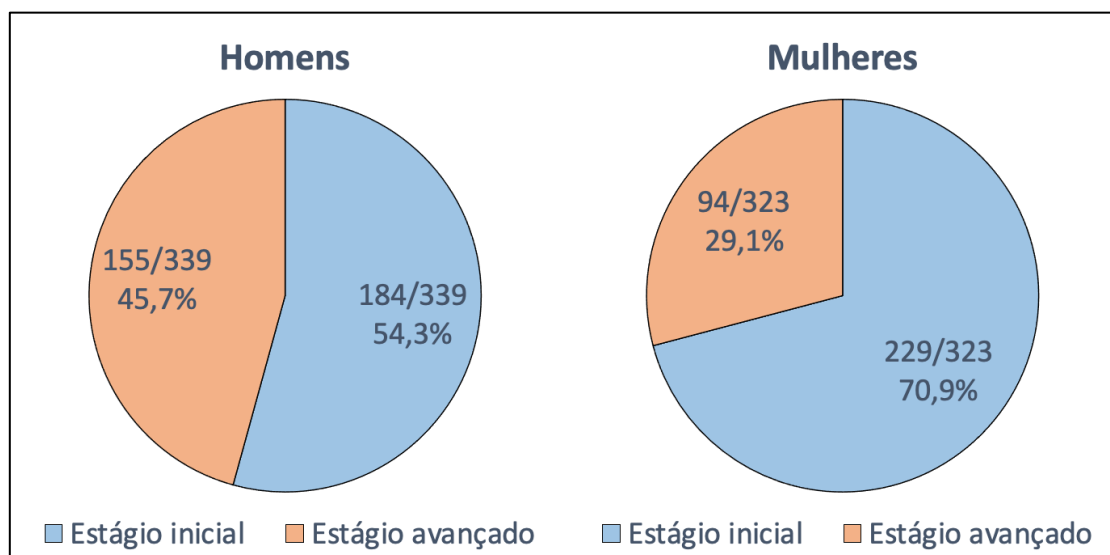


Figura 19. Distribuição dos casos com estágio inicial ou avançado no momento do diagnóstico de acordo com o sexo

Os dados sobre progressão da doença e transformação para linfoma de grandes células estão descritos na tabela 58.

Tabela 58. Frequência de progressão e transformação para linfoma de grandes células de acordo com o sexo

	Homens (%)	Mulheres (%)	Total (%)
Progressão*	70/365 (19,2)	46/348 (13,2)	116/713 (16,3)
MF transformada**	14/372 (3,8)	18/355 (5,1)	32/727 (4,4)

* $p=0.031$ ** $p=0.390$

Dados sobre os pacientes com MF transformada estão descritos na tabela 59. Dentre os pacientes com MF transformada, 6,2% (2/32) dos pacientes já apresentavam transformação no momento do diagnóstico. A mediana do tempo entre o diagnóstico da doença e a transformação para linfoma de grandes células foi de 53,5 meses (IIQ entre 12 e 72 meses). Todos os pacientes com transformação para grandes células apresentavam MF, nenhum paciente com SS apresentou transformação.

Tabela 59. Características dos pacientes com MF transformada e sem transformação

	MF transformada	MF sem transformação	Total
Idade no diagnóstico (IIQ)	49,4 (39,1 a 61,9)	52,0 (38,2 a 64,8)	51,8 (38,5 a 64,7)
Tumores (%)*	17/32 (53,1)	53/625 (8,5)	70/657 (10,6)
Expressão de CD30 >10% (%)*	13/26 (50,0)	31/263 (11,8)	26/289 (9,0)

* $p<0.001$

Dados sobre estado do paciente na última avaliação estão descritos na tabela 60. Óbitos foram mais frequentes em homens e em pacientes com SS (tabelas 60 e 61).

Tabela 60. Estado na última avaliação de acordo com o diagnóstico

	MF (%)	SS (%)	Total (%)
VCED	450 (68,8)	20 (37,0)	470 (66,4)
VSED	80 (12,2)	3 (5,6)	83 (11,7)
MCED	119 (18,2)	31 (57,4)	150 (21,2)
MSED	5 (0,8)	0 (0)	5 (0,7)
Total	654 (100,0)	54 (100,0)	708 (100,0)

Tabela 61. Estado na última avaliação de acordo com sexo

	Homens (%)	Mulheres (%)	Total (%)
VCED	228 (62,6)	242 (70,3)	470
VSED	42 (11,5)	41 (11,9)	83
MCED	90 (24,7)	60 (17,4)	150
MSED	4 (1,1)	1 (0,3)	5
Total	364 (100,0)	344 (100,0)	708 (100,0)

Em homens, a porcentagem de MCED foi maior em comparação com mulheres ($p=0.05$), bem como nos pacientes com SS em comparação com MF ($p<0.001$).

As causas dos óbitos (em decorrência de progressão ou complicações do linfoma ou não associado ao linfoma) de acordo com o diagnóstico e com o sexo estão descritas nas tabelas 62 e 63. Em 22 casos, não foi possível recuperar as causas dos óbitos pois ocorreram em serviço externo.

Tabela 62. Causa do óbito de acordo com o diagnóstico

	MF (%)	SS (%)	Total (%)
Óbito por linfoma	66/106 (62,3)	23/27 (85,2)	89/133 (66,9)
Óbito por outras causas	40/106 (37,8)	4/27 (14,8)	44/133 (33,1)
Total	106 (100,0)	27 (100,0)	133 (100,0)

$p=0.024$

Tabela 63. Causa do óbito de acordo com o sexo

	Masculino (%)	Feminino (%)	Total (%)
Óbito por linfoma	56/84 (66,7)	33/49 (67,3)	89/133 (66,9)
Óbito por outras causas	28/84 (33,3)	16/49 (32,7)	44/133 (33,1)
Total	84 (100,0)	49 (100,0)	133 (100,0)

$p=0.936$

5.6 Tratamentos

A mediana do número de modalidades terapêuticas utilizadas foi de 2 (IIQ entre 2 e 3 modalidades, valor mínimo nenhum tratamento, valor máximo 13 modalidades terapêuticas).

As modalidades terapêuticas utilizadas de acordo com o diagnóstico estão descritas na tabela 64.

Tabela 64. Modalidades terapêuticas de acordo com o diagnóstico

	MF	SS	Total
Tratamentos dirigidos à pele[†]	523/556 (94,1)	37/44 (84,1)	560/600 (93,3)
• Drogas tópicas^{*,††}	450/556 (80,9)	20/44 (45,4)	470/66 (78,3)
• Fototerapia^{**}	399/556 (71,8)	33/44 (75,0)	432/600 (72,0)
• Radioterapia^{***}	77/556 (13,8)	2/44 (4,5)	79/600 (13,2)
• Terapia fotodinâmica	12/556 (2,2)	0/44 (0)	12/600 (2,0)
Tratamentos sistêmicos^{††}	181/556 (32,5)	40/44 (90,9)	221/600 (36,8)
• Corticóides sistêmicos^{††}	95/556 (17,1)	29/44 (65,9)	124/600 (20,7)
• Modificadores da resposta biológica^{#,††}	114/556 (20,5)	32/44 (72,7)	146/600 (24,3)
• Monoquimioterapia^{##,††}	78/556 (14,0)	21/44 (47,7)	99/600 (16,5)
• Poliquimioterapia^{###,†††}	43/556 (7,7)	8/44 (18,2)	51/600 (8,5)
Transplante alogênico de medula óssea	3/556 (0,5)	1/44 (2,3)	4/600 (0,7)
Fotoférese extracorpórea^{††}	1/556 (0,2)	2/44 (4,5)	3/600 (0,5)
Exérese cirúrgica	3/566 (0,5)	0/44 (0)	3/600 (0,5)

*corticóides tópicos, mustarda nitrogenada, tacrolimus

**UVB faixa estreita e/ou PUVA

***localizada, irradiação total da pele com feixe elétrons

#alfa interferona, retinoides, imunossuppressores, inibidores da histona deacetilase, brentuximabe vedotina, alemtuzumabe, alisertibe

##clorambucila, metotrexato, gencitabina, ciclofosfamida, bleomicina, fludarabina

###CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e prednisona), CHOEP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, etoposídeo e prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina, e prednisona), MACOP-B (metotrexato, ácido folínico, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina), hyper CVAD (curso A: ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona; curso B: metotrexato, citarabina), IVAC (ifosfamida, etoposídeo, citarabina, metotrexato, mesna), COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona), GIV (gencitabina, ifosfamida, vinorelbina), gencitabina associada à vinorelbina

[†]p=0.011

^{††}p<0.001

^{†††}p=0.017

5.7 Sobrevida e fatores prognósticos

5.7.1 Sobrevida global em 5 anos, mediana de sobrevida global, curvas de sobrevida

Sobrevida global em 5 anos foi de 82,7%, e a mediana da sobrevida global não foi atingida (figura 20).

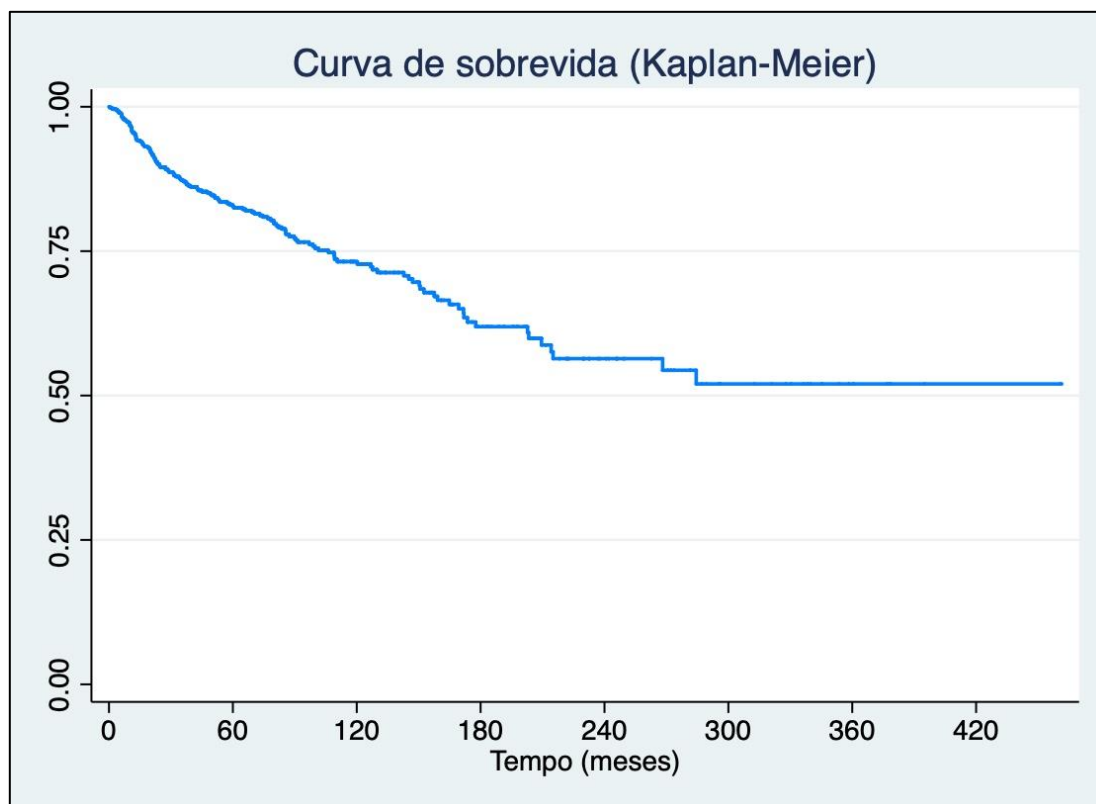


Figura 20. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em meses (N=727)

Nas tabelas 65 a 67 e figuras 21 a 24, estão descritas a sobrevida global em 5 anos, mediana de sobrevida global, e o p-valor de acordo com sexo, cor, diagnóstico (MF ou SS) e variantes e subtipos de MF.

Tabela 65. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com sexo e cor

		Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
Sexo	Masculino	78,1	209,5	0.0004
	Feminino	87,3	NA	
	Branca	84,6	284,4	
Cor	Negra	72,3	142,8	0.0635
	Parda	81,9	NA	
	Amarela	87,0	NA	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

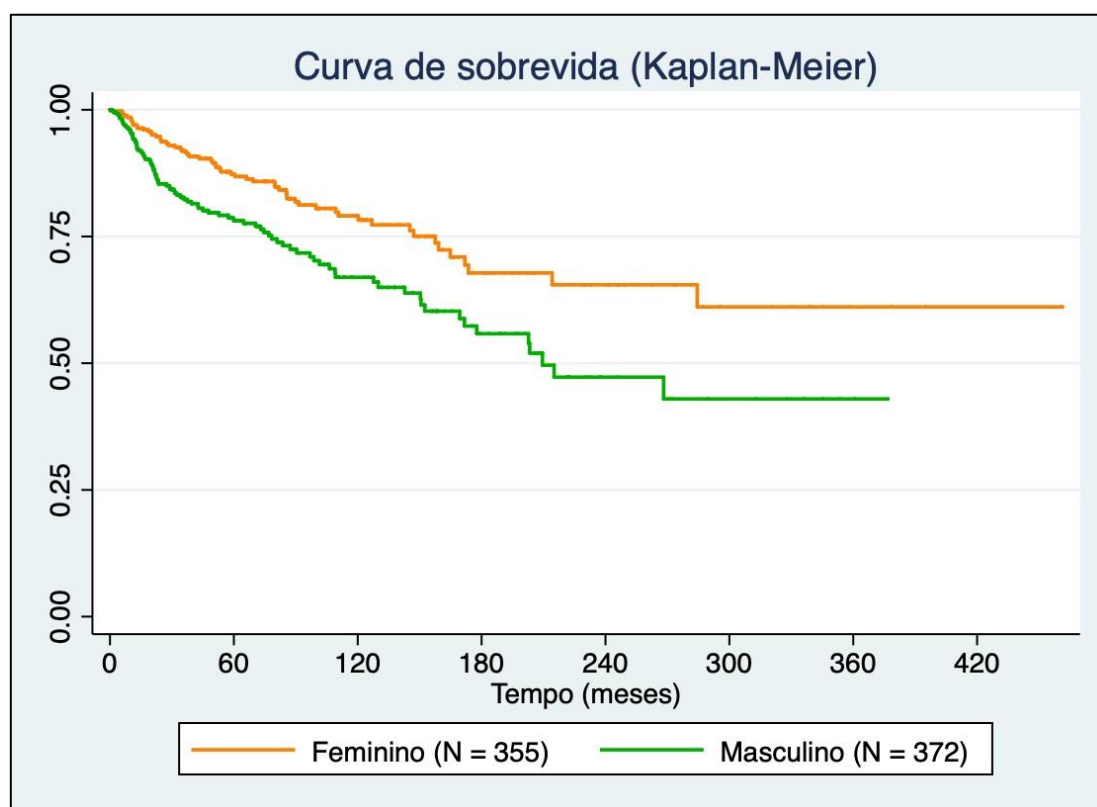


Figura 21. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o sexo ($p=0.0004$)

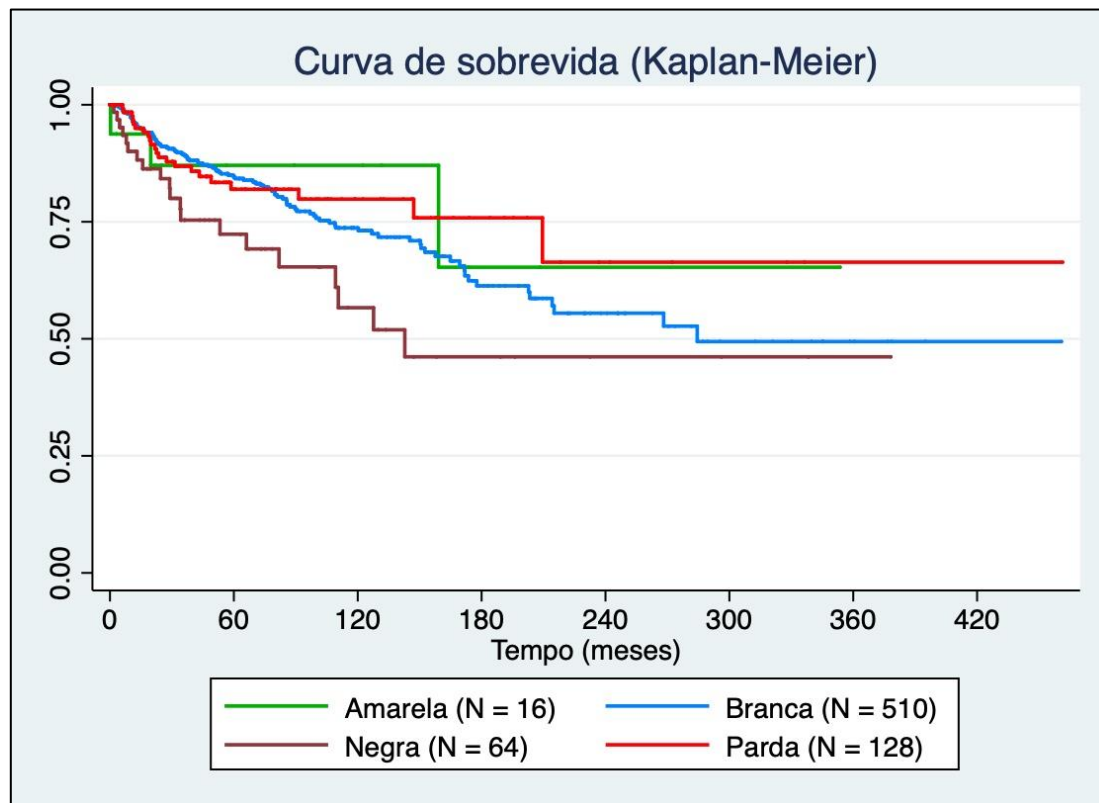


Figura 22. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevividas globais em meses de acordo com a cor ($p=0.0635$)

Tabela 66. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com diagnóstico

		Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
Diagnóstico	MF	85,8	NA	<0.0001
	SS	40,1	49,7	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

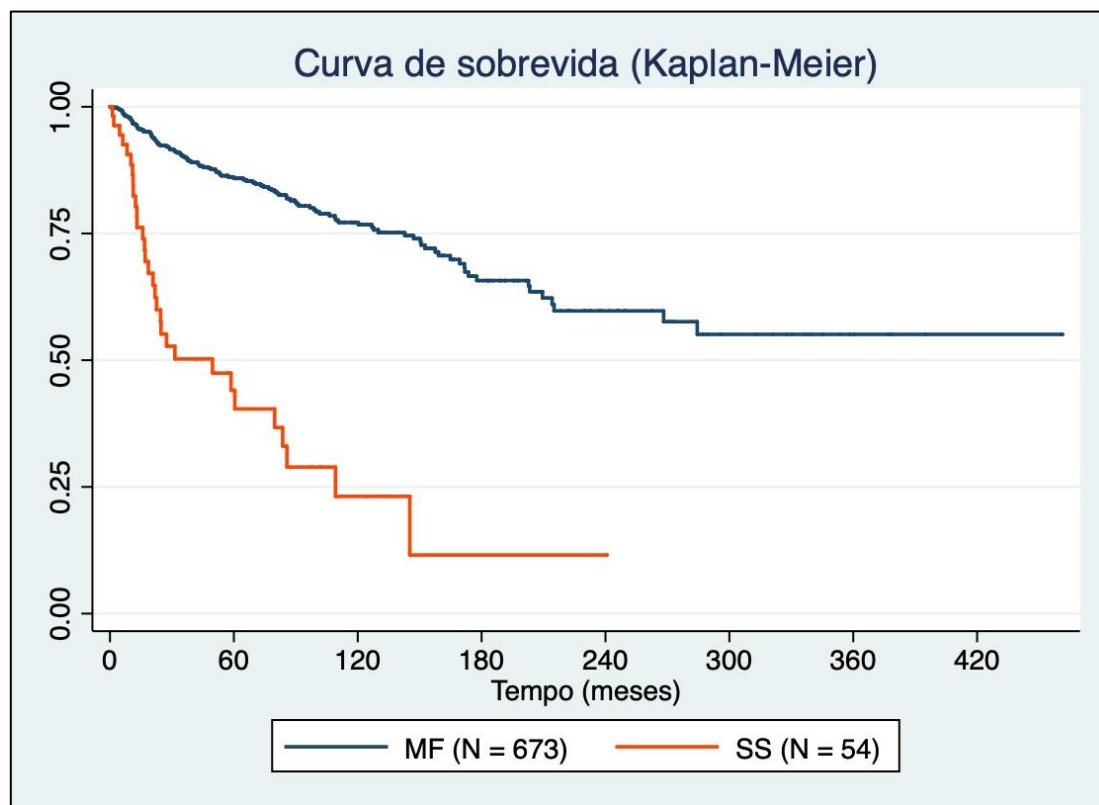
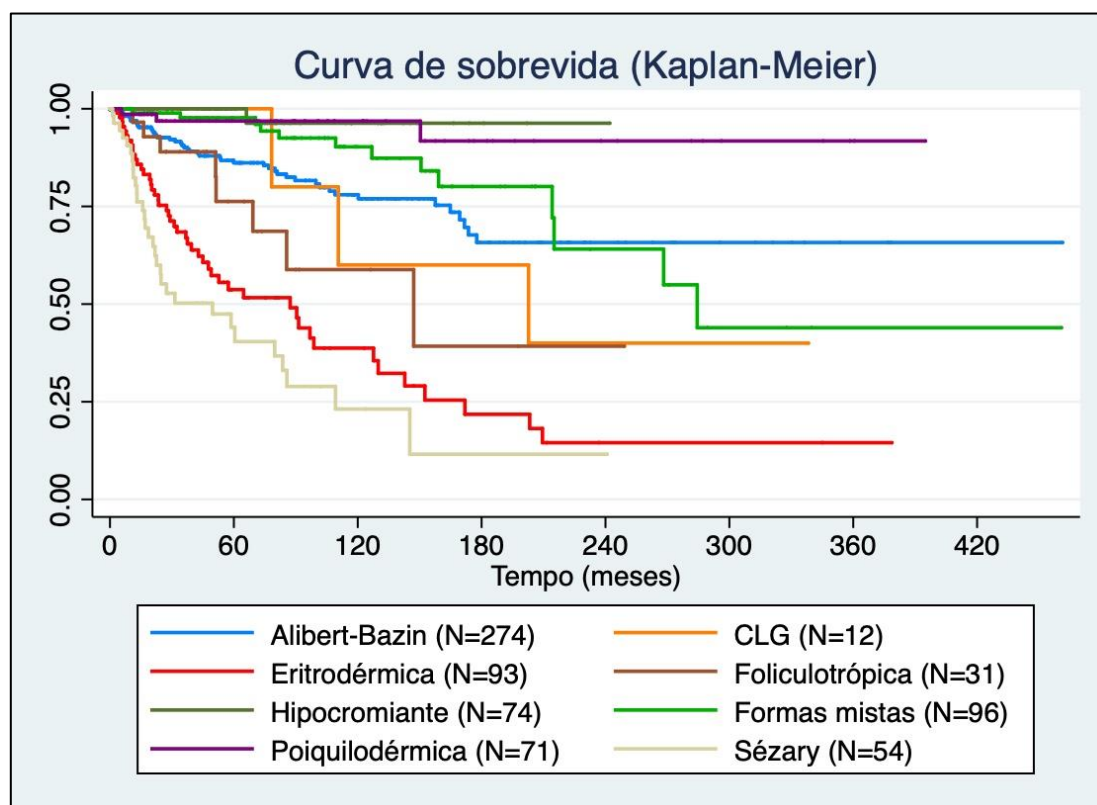


Figura 23. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevividas globais em meses de acordo com o diagnóstico ($p < 0.0001$)

Tabela 67. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo as variantes e subtipos de MF

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
Forma clássica (Alibert-Bazin)	86,1	NA	
Variantes			
• Foliculotrópica	76,3	147,1	
• Cútis laxa granulomatosa	100	202,7	
• Reticulose pagetoide	100	NA	
Subtipos			0.0001
• Eritrodérmica	53,7	87,3	
• Hipocromiante	100	NA	
• Poiquilodérmica	96,8	NA	
• Outros subtipos	100	215,1	
• Mista	97,7	284,4	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

Figura 24. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o diagnóstico e a variante ou subtipo da MF ($p=0.0001$). CLG: cútis laxa granulomatosa

De acordo com a variante de MF, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0.0001$). Comparando-se as curvas de sobrevida globais de cada grupo separadamente, temos: tendência a menor sobrevida global em pacientes com MF foliculotrópica em comparação com MF clássica ($p=0.0865$); sobrevida global menor em pacientes com MF clássica em comparação com MF hipocromiante ($p=0.0047$) e MF poiquilodérmica ($p=0.0016$); menor em pacientes com MF foliculotrópica em comparação com MF hipocromiante ($p=0.0001$) e MF poiquilodérmica ($p<0.0001$). Sem diferença entre as curvas de sobrevida global de pacientes com MF hipocromiante e poiquilodérmica ($p=0.9034$) (figura 25 a 27).

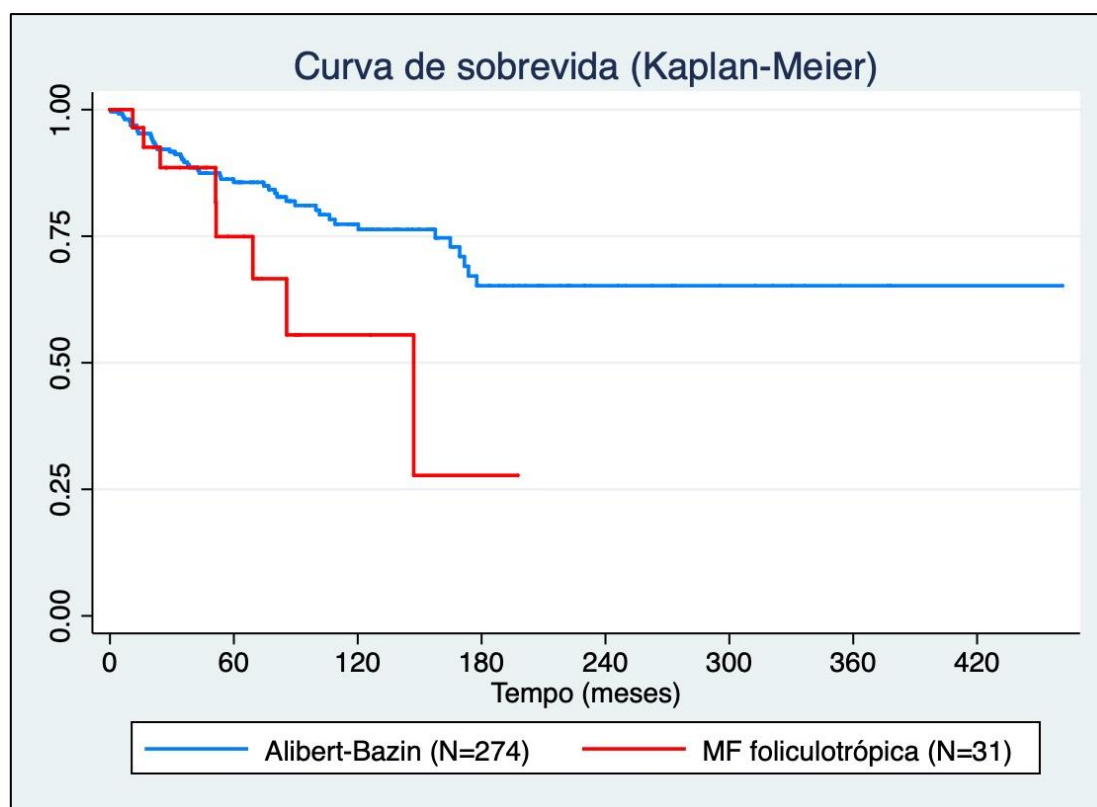


Figura 25. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses da forma clássica (Alibert-Bazin) vs MF foliculotrópica ($p=0.0865$)

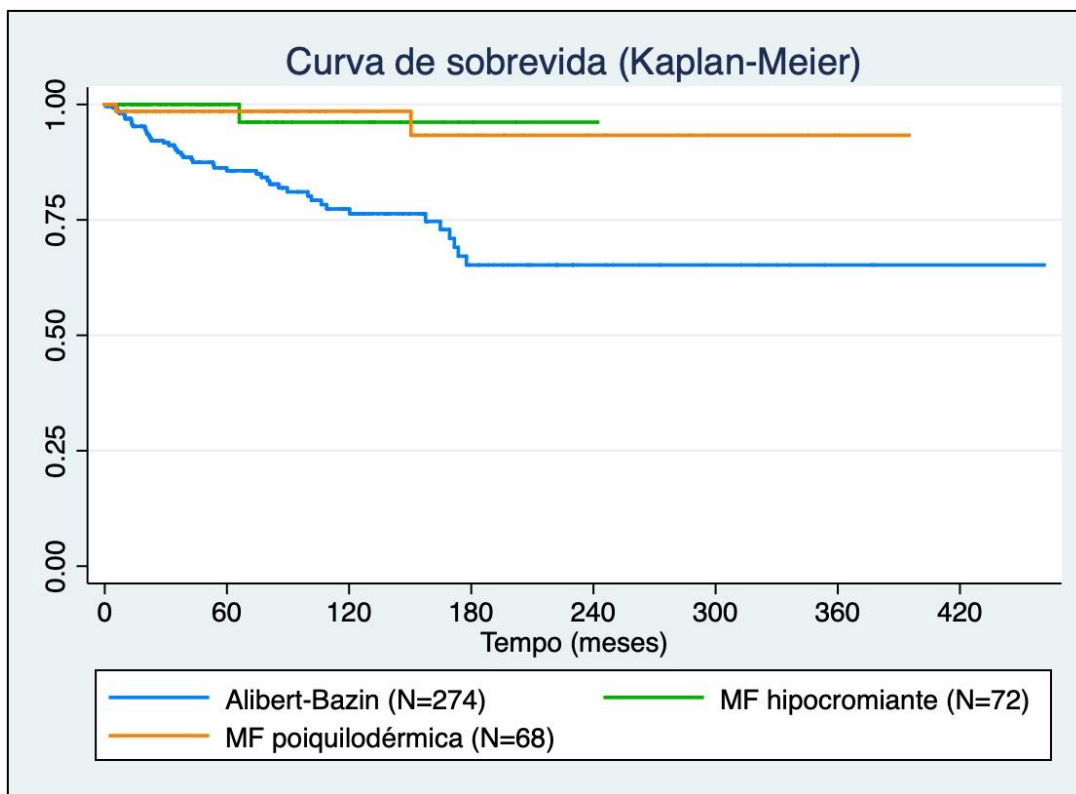


Figura 26. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevivências globais em meses da forma clássica (Alibert-Bazin) vs MF hipocromiante ($p=0.0047$) e MF poiquilodérmica ($p=0.0016$)

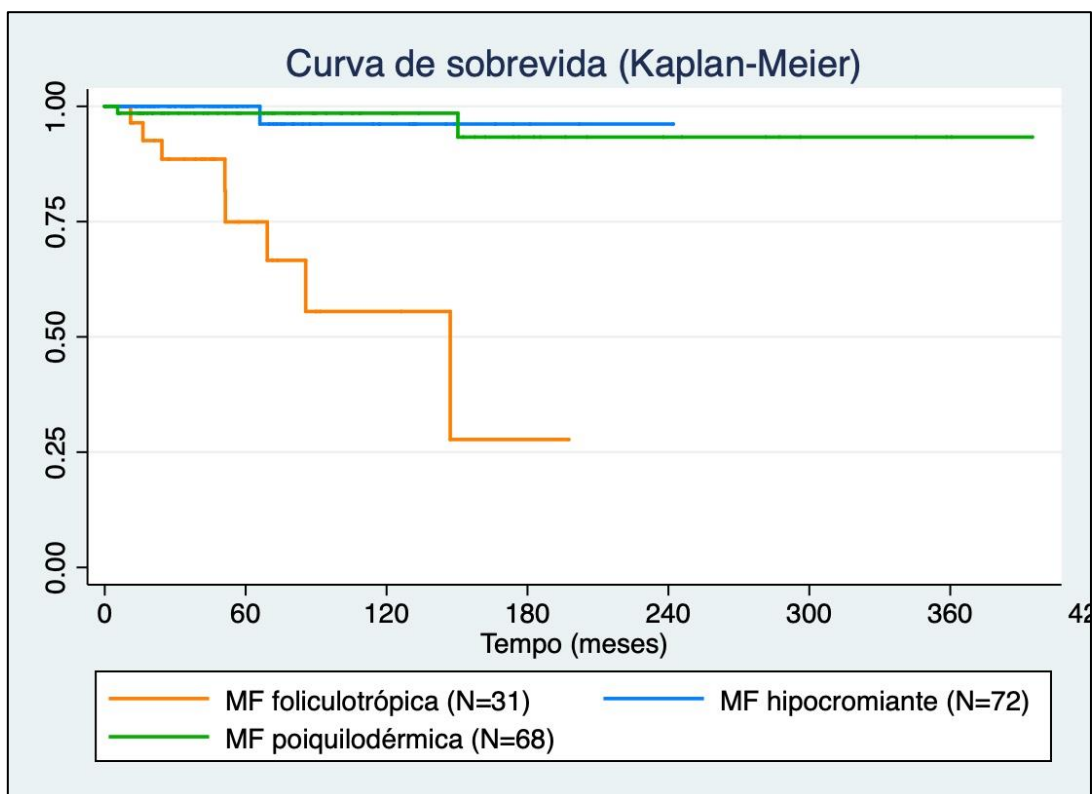


Figura 27. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevivências globais em meses da MF foliculotrófica vs MF hipocromiante ($p=0.0001$) e MF poiquilodérmica ($p<0.0001$)

Nas tabelas 68 e 69 e figuras 28 a 33, estão descritas a sobrevida global em 5 anos, mediana de sobrevida global, e o p-valor de acordo com alterações histológicas (foliculotropismo, expressão de CD30 \geq 10% e de Ki-67 \geq 20% do infiltrado celular) e laboratoriais (aumento da DHL, aumento de beta-2 microglobulina, presença ou ausência de hipoalbuminemia).

Tabela 68. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com alterações histológicas

		Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
Foliculotropismo na biópsia	Ausente	84,3	NA	0.5244
	Presente	86,4	214,2	
CD30	\geq 10%	73,1	106,3	0.0103
	< 10%	88,0	268,2	
Ki-67	\geq 20%	76,9	109,0	0.0004
	< 20%	89,4	NA	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

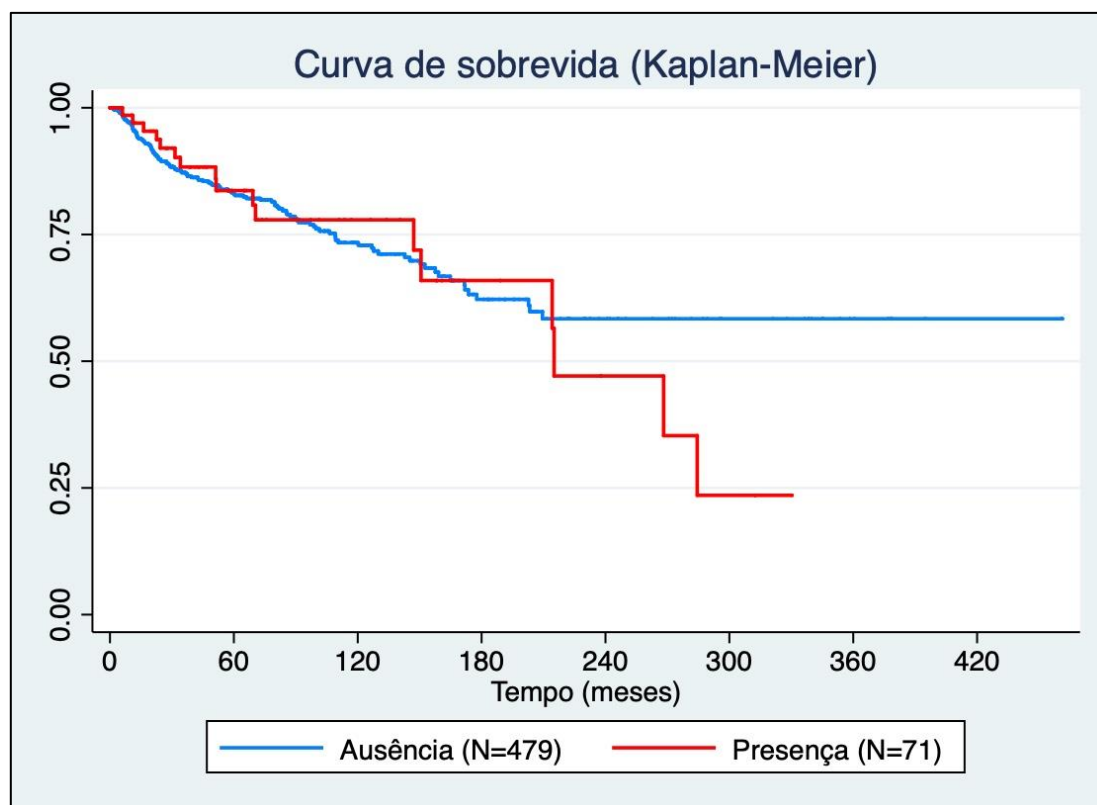


Figura 28. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com a presença ou ausência de foliculotropismo na biópsia de pele ($p=0.5244$)

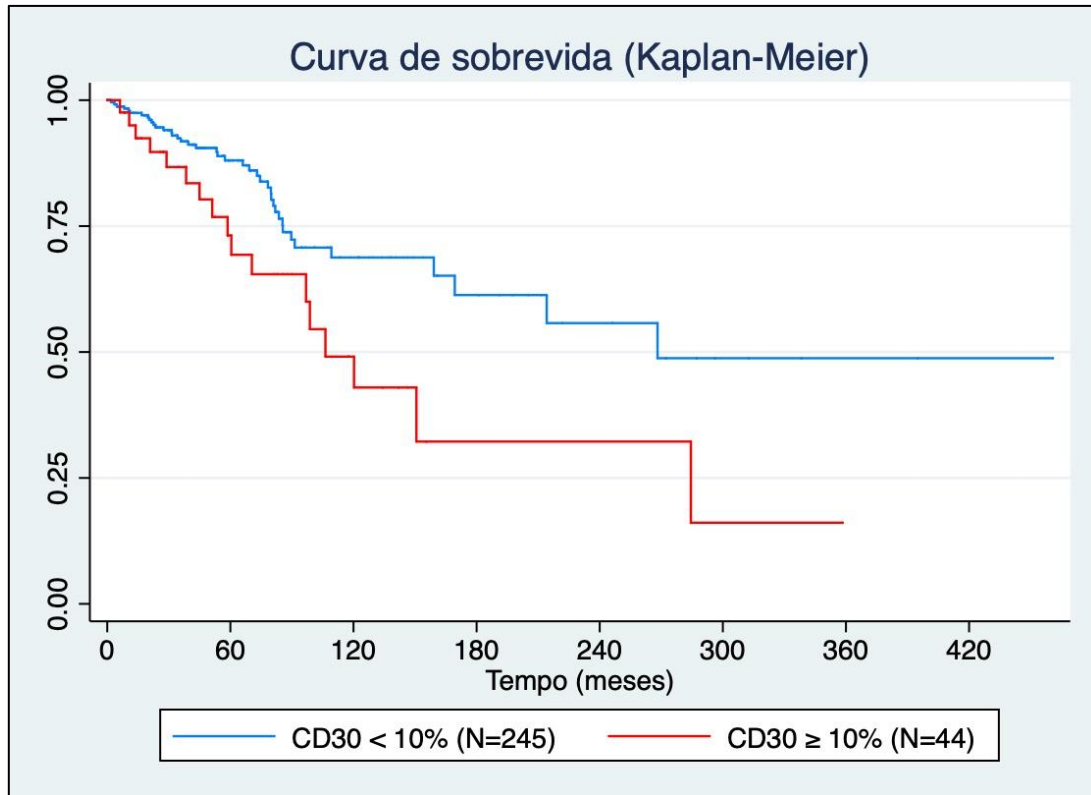


Figura 29. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevivências globais em meses de acordo com a expressão de CD30 na biópsia de pele ($p=0.0103$)

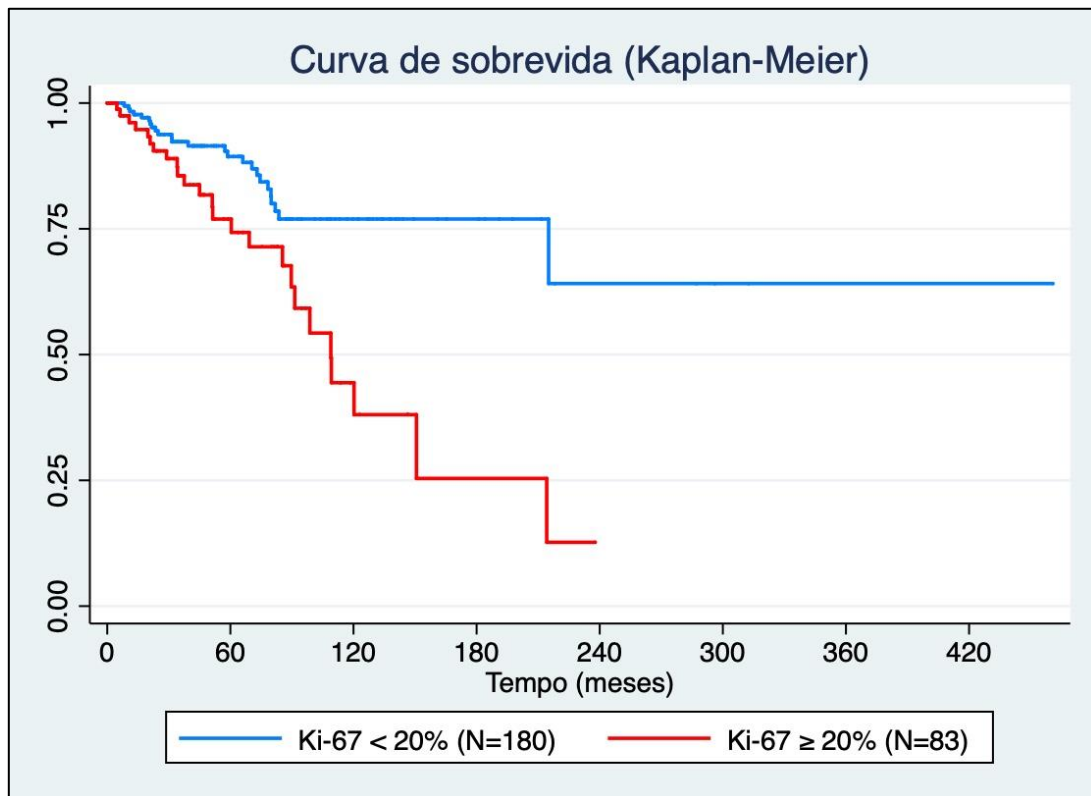


Figura 30. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevivências globais em meses de acordo com a expressão de Ki-67 na biópsia de pele ($p=0.0004$)

Tabela 69. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com alterações laboratoriais

		Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
DHL	Normal	88,5	NA	<0.0001
	Aumentado	61,3	99,7	
Beta-2 microglobulina	Normal	92,2	NA	0.0003
	Aumentada	78,2	159,1	
Albumina	Normal	82,9	NA	<0.0001
	Diminuída	46,5	31,4	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

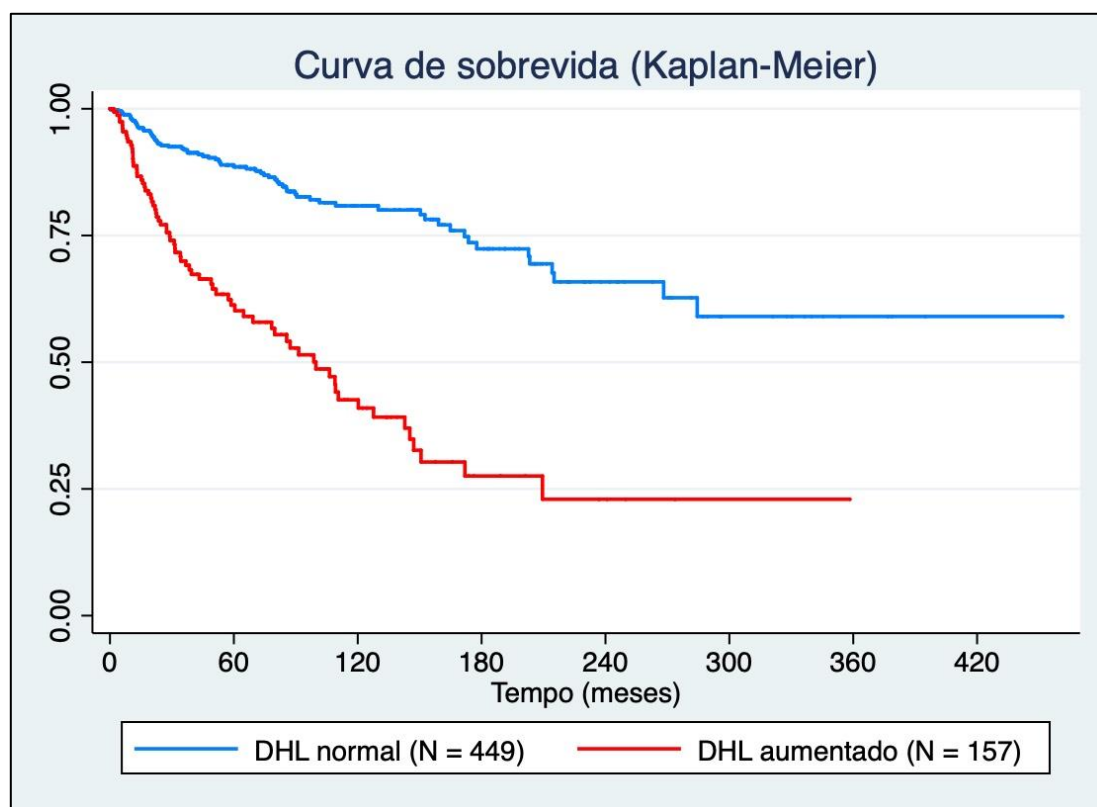


Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o aumento ou não nos valores de DHL ($p < 0.0001$)

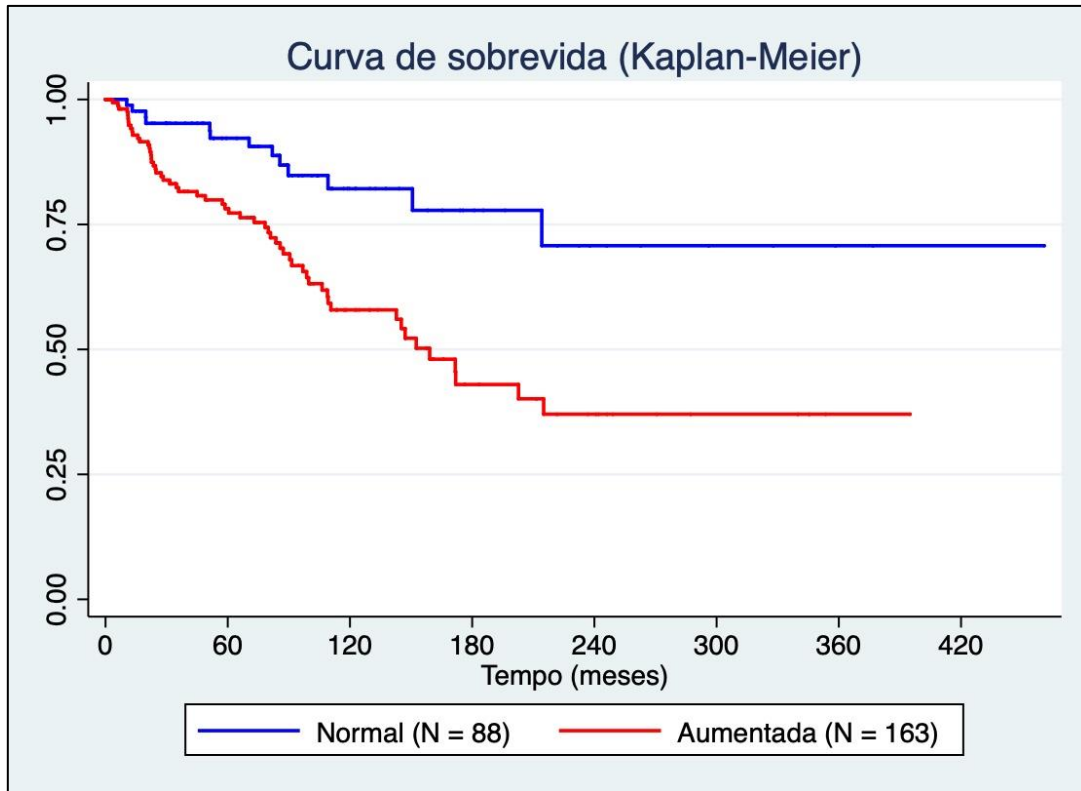


Figura 32. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevivências globais em meses de acordo com presença ou ausência de aumento da beta-2 microglobulina ($p=0.0003$)

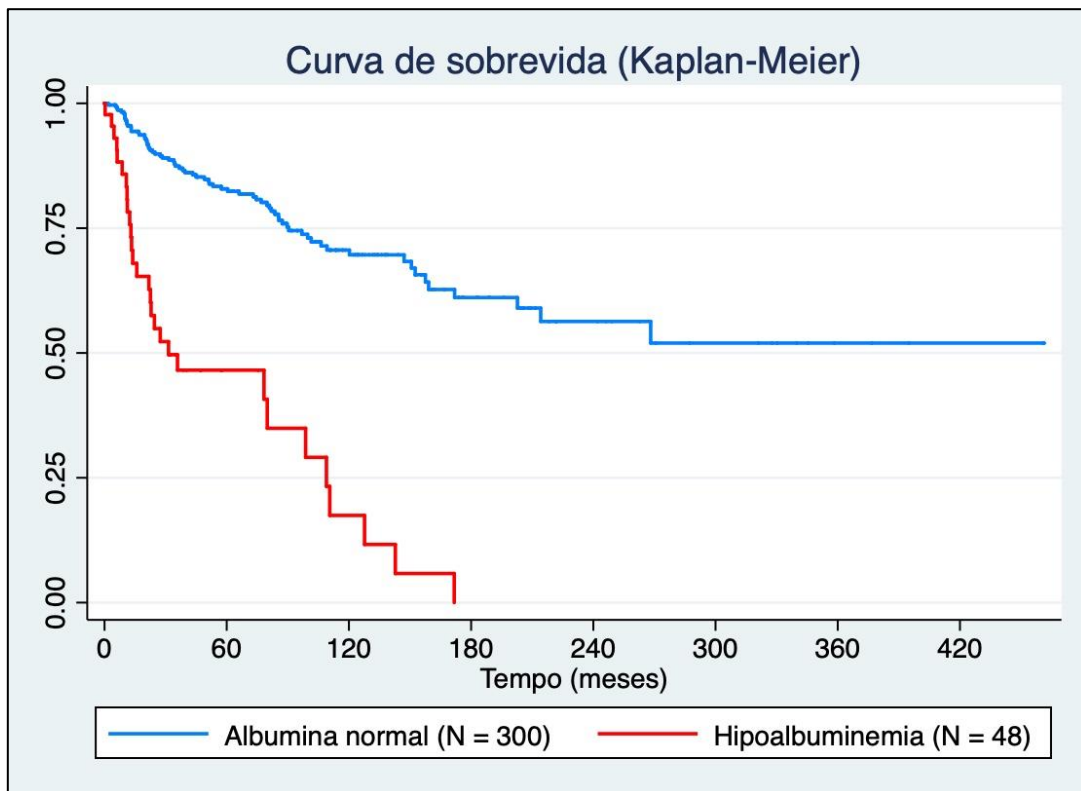


Figura 33. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevivências globais em meses de acordo com a presença ou ausência de hipoalbuminemia ($p<0.0001$)

Nas tabelas 70 a 81 e figuras 34 a 45, estão descritas a sobrevida global em 5 anos, mediana de sobrevida global, e o p-valor de acordo com o estadiamento TNMB e estágio clínico.

Tabela 72. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com o estadiamento T, considerando os resultados da pesquisa de clonalidade T

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor	
T	T1a	100	NA	
	T1b	91,3	NA	
	T2a	100	NA	
	T2b	84,6	NA	<0.0001
	T3	74,8	110,6	
	T4	56,7	90,4	
	T4(3)	38,1	45,0	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

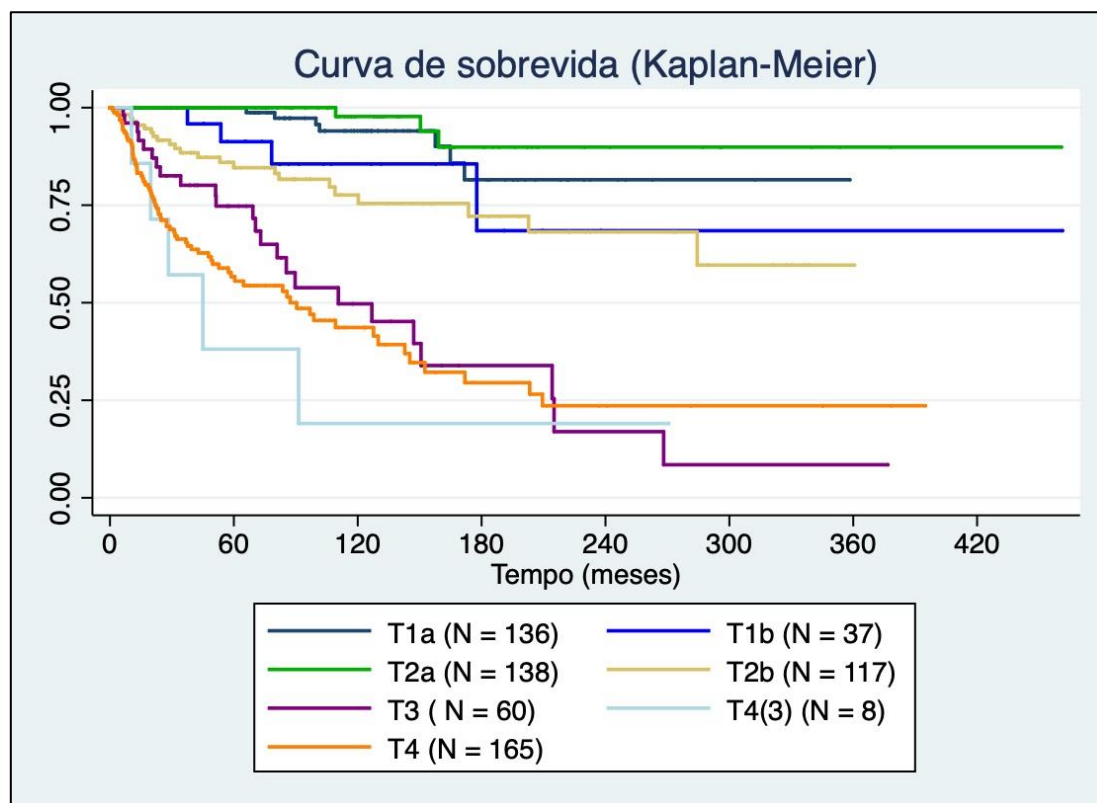


Figura 35. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estágio T, considerando os resultados da pesquisa de clonalidade T ($p < 0.0001$)

Tabela 73. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com o estadiamento N, desconsiderando os resultados da pesquisa de clonalidade T

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
N0	94,2	NA	<0.0001
N1	62,2	109,2	
N2	33,3	57,3	
N3	29,1	28,9	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

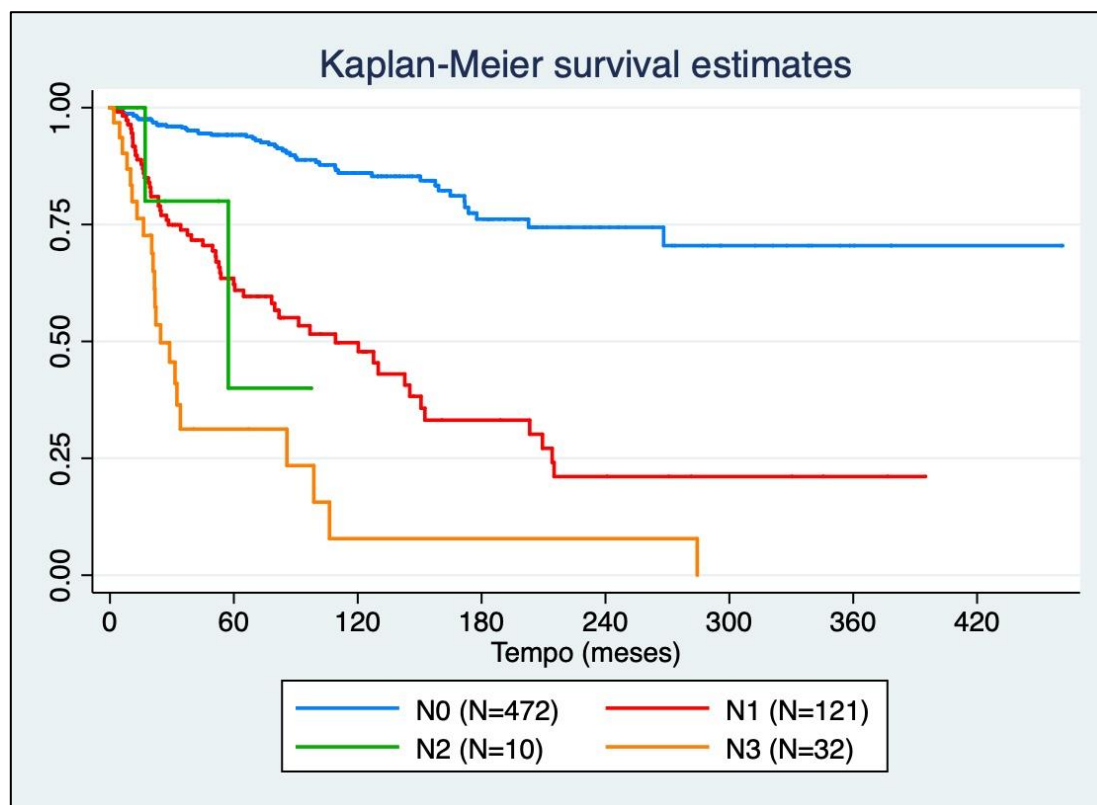


Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estágio N, desconsiderando os resultados da pesquisa de clonalidade T ($p < 0.0001$)

Tabela 74. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com o estadiamento N, considerando-se os resultados da pesquisa de clonalidade T

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
N0	94,2	NA	<0.0001
N1a	79,5	NA	
N1b	35,7	34,2	
N2b	33,3	57,3	
N3	29,1	28,9	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

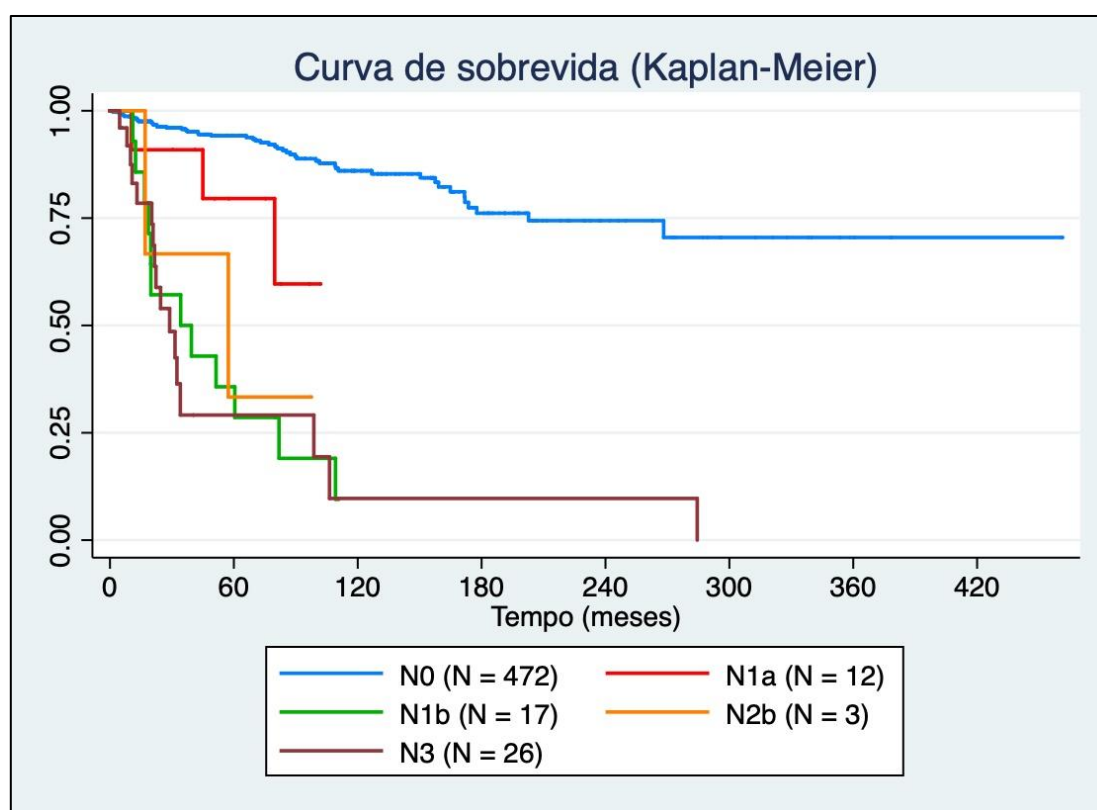


Figura 37. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estágio N, considerando-se os resultados da pesquisa de clonalidade T ($p < 0.0001$)

Tabela 75. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com a ausência (Na) ou presença (Nb) de população monoclonal para o gene do receptor de células T no linfonodo

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
Na	79,5	NA	0.0250
Nb	29,9	34,1	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

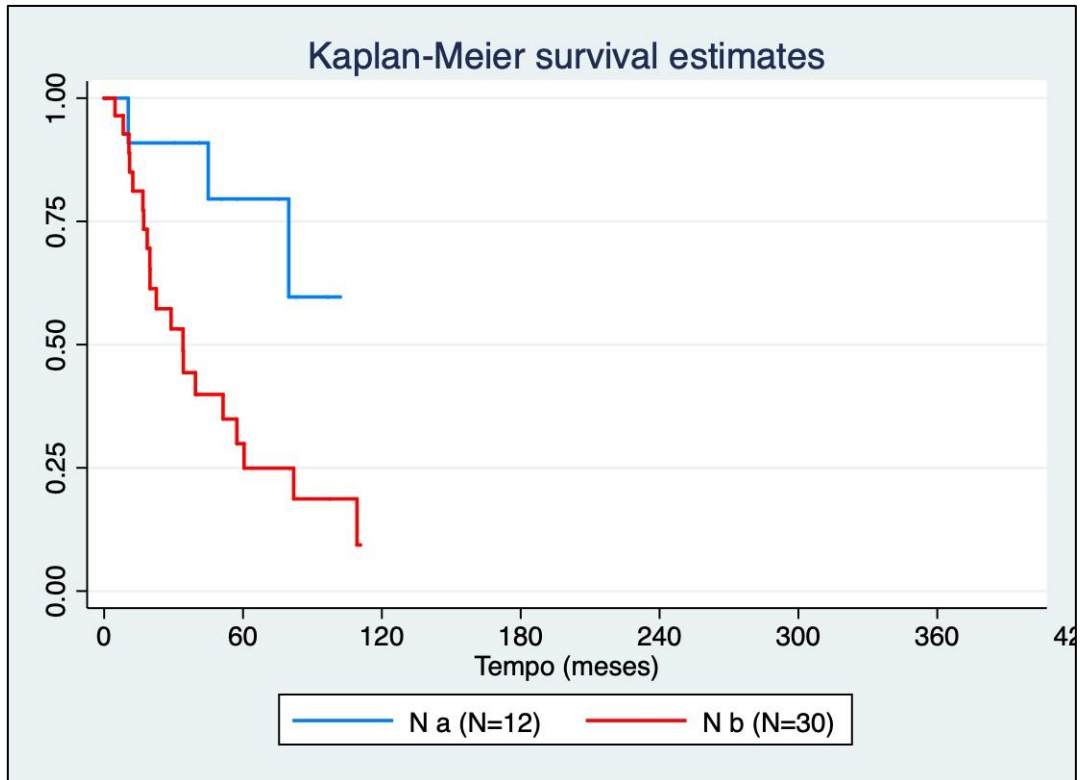


Figura 38. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com a ausência (Na) ou presença (Nb) de população monoclonal para o gene do receptor de células T no linfonodo ($p=0.0250$)

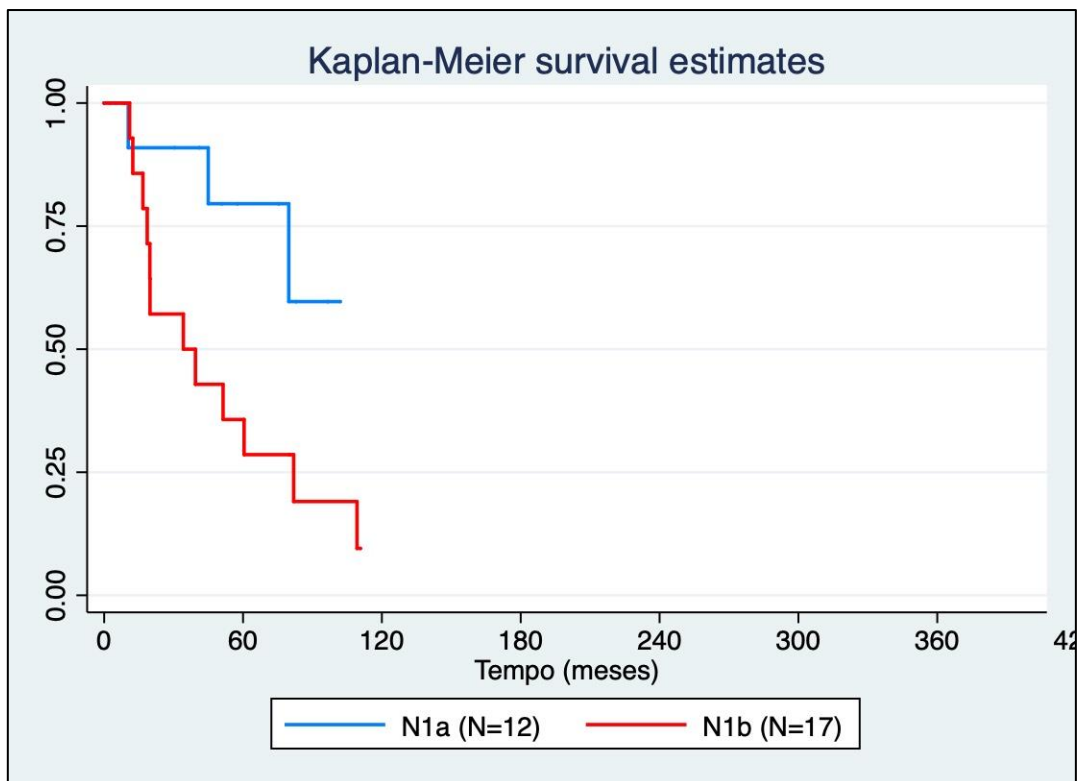


Figura 39. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com a ausência (N1a) ou presença (N1b) de população monoclonal para o gene do receptor de células T no linfonodo cujo diagnóstico histológico correspondeu a N1 ($p=0.0490$)

Tabela 76. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com o estadiamento M

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
M0	84,9	NA	<0.0001
M1	33,5	20,2	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

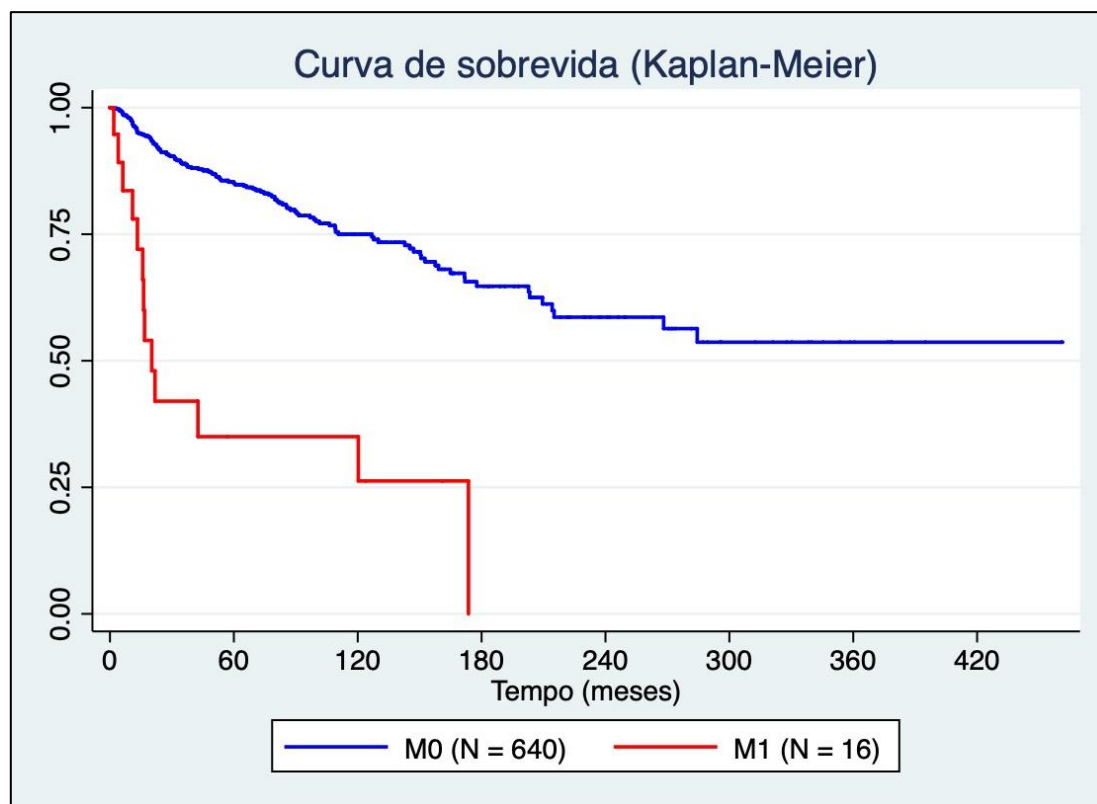


Figura 40. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estágio M ($p < 0.0001$)

Tabela 77. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com o estadiamento B, desconsiderando os resultados da pesquisa de clonalidade T

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
B0	86,9	NA	<0.0001
B1	75,5	109,3	
B2	41,0	31,4	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

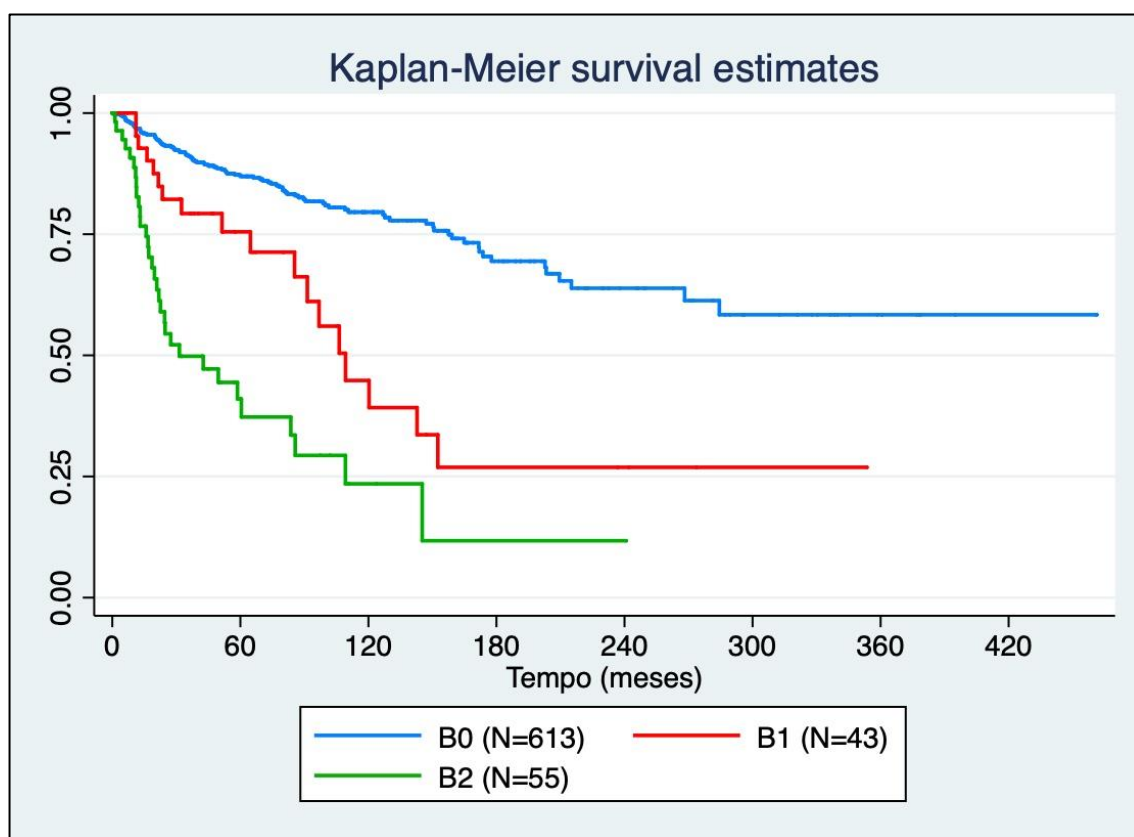


Figura 41. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estágio B, desconsiderando os resultados da pesquisa de clonalidade T ($p < 0.0001$)

Tabela 78. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com o estadiamento B, considerando os resultados da pesquisa de clonalidade T

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
B0a	88,5	NA	<0.0001
B0b	86,7	284,4	
B1a	100	NA	
B1b	64,3	85,4	
B2	41,0	31,4	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

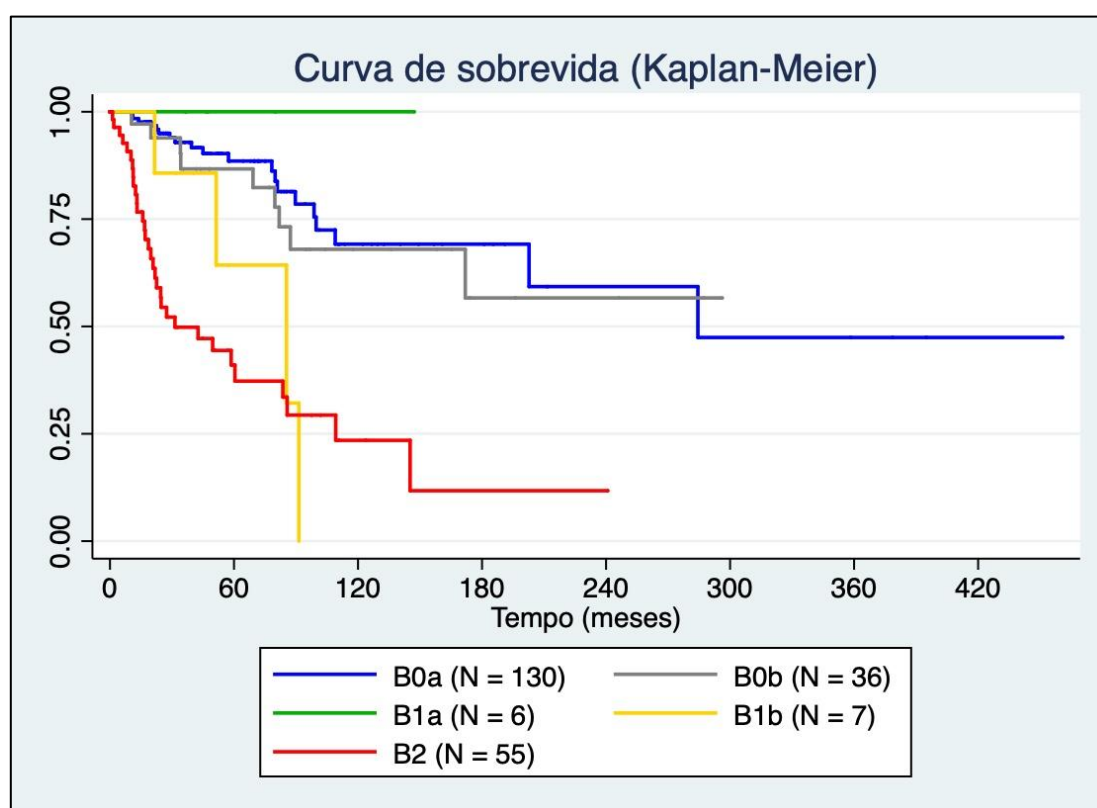
Figura 42. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estágio B, considerando os resultados da pesquisa de clonalidade T ($p < 0.0001$)

Tabela 79. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com a ausência (Ba) ou presença (Bb) de população monoclonal para o gene do receptor de células T no sangue

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
Ba	89,4	284,4	0.0001
Bb	65,1	85,7	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

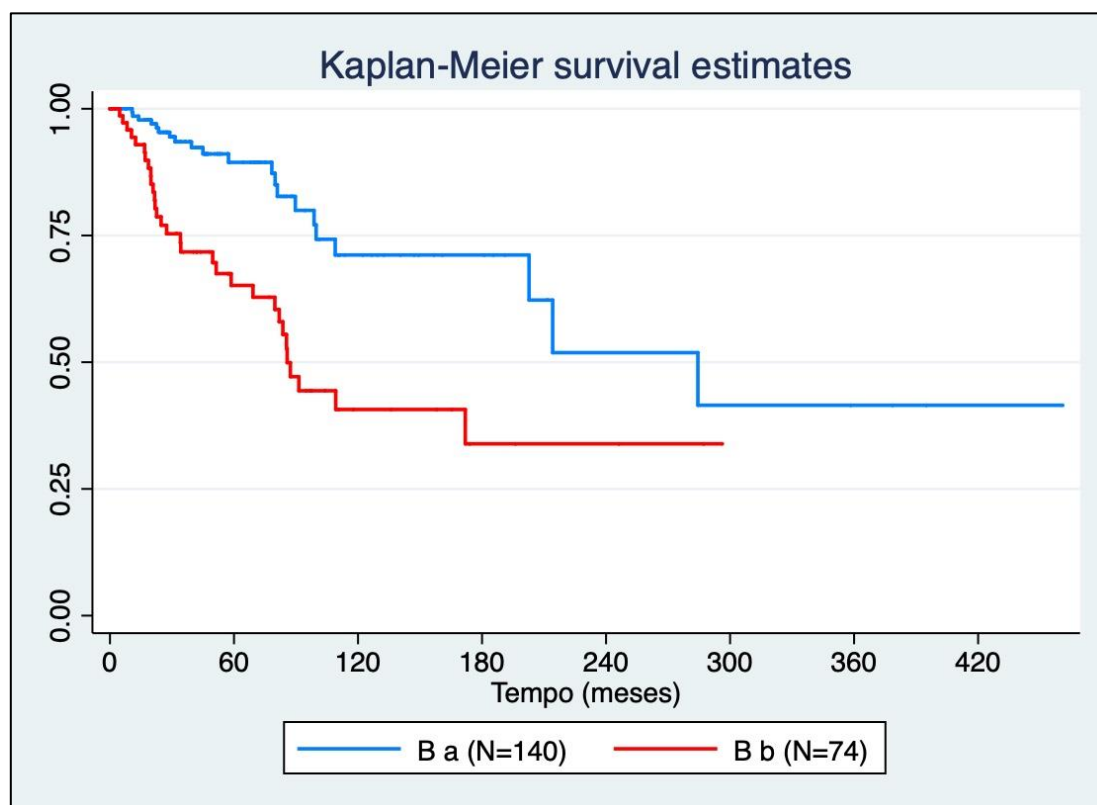


Figura 43. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com a ausência (Ba) ou presença (Bb) de população monoclonal para o gene do receptor de células T no sangue ($p=0.0001$)

Com relação ao estágio T4 (>80% da superfície cutânea acometida), estão incluídos pacientes com MF eritrodérmica e SS. Dados de sobrevida dos pacientes com MF eritrodérmica e SS estão descritos na tabela 80 e na figura 44.

Tabela 80. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global da MF eritrodérmica e da SS

	Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
MF eritrodérmica	53,7	87,3	0.0991
SS	40,1	49,7	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

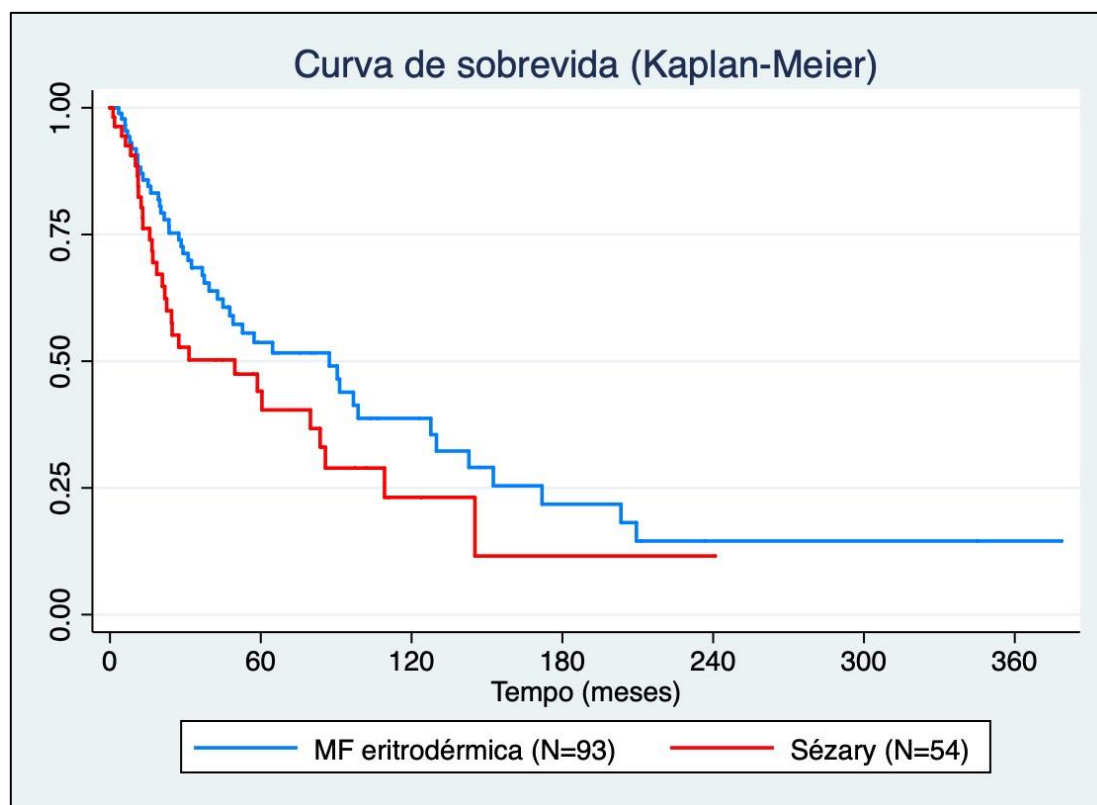


Figura 44. Curvas de sobrevida global da MF eritrodérmica x SS ($p=0.0991$)

Tabela 81. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global de acordo com o estágio clínico

		Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
Estágio clínico	IA	99,1	NA	<0.0001
	IB	98,5	NA	
	IIA	74,8	NA	
	IIB	76,5	126,8	
	IIIA	60,0	129,9	
	IIIB	77,1	96,9	
	IVA1	46,2	58,6	
	IVA2	36,8	31,5	
	IVB	33,5	20,2	

NA: mediana de sobrevida global não atingida

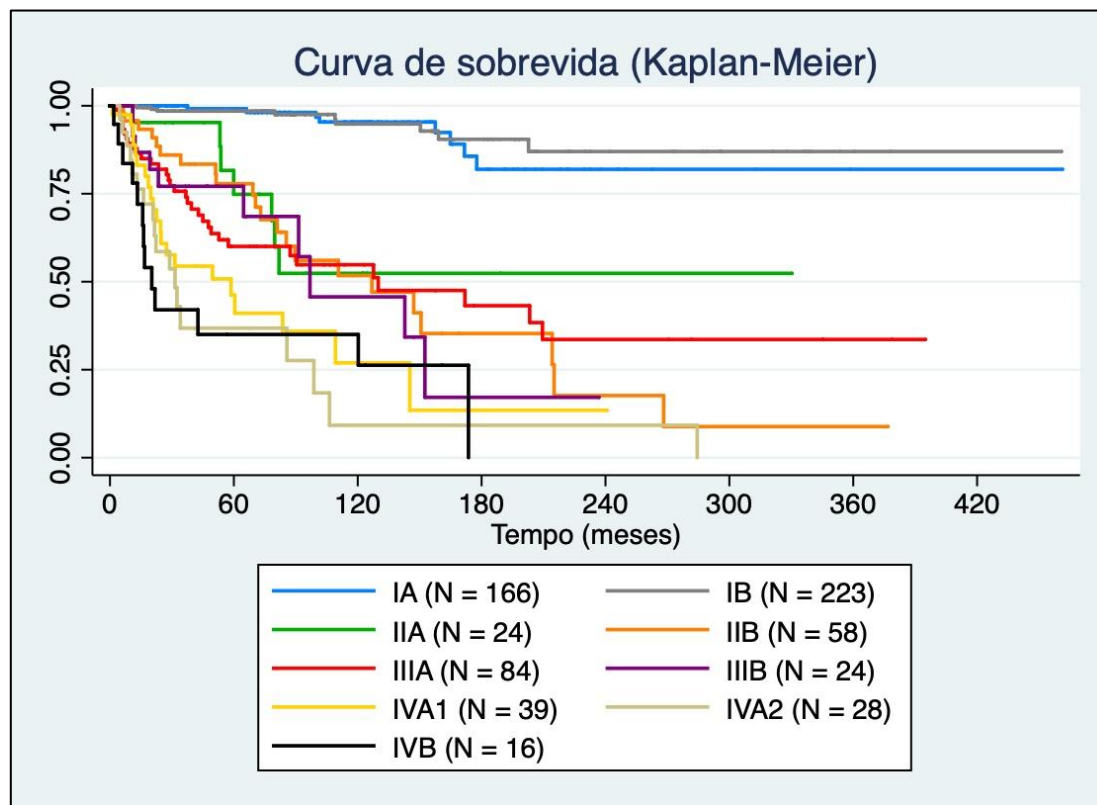


Figura 45. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estágio clínico ($p < 0.0001$)

Foram observadas menores sobrevidas globais em pacientes do sexo masculino, com SS, MF foliculotrópica, expressão de CD30 em mais de 10% do infiltrado, expressão de Ki-67 em mais de 20% do infiltrado na biópsia de pele, aumento da DHL, aumento de beta-2 microglobulina, e presença de

hipoalbuminemia. Com relação à cor da pele, houve uma tendência aos pacientes negros apresentarem menores sobrevidas globais ($p=0.0635$). Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre pacientes com e sem foliculotropismo na biópsia ($p=0.5244$).

O estágio TNMB também demonstrou ser altamente eficaz em diferenciar as diferentes curvas de sobrevida global de acordo com suas categorias (figuras 34 a 45).

Por estágio inicial (IA a IIA) ou avançado (IIB a IVB), a sobrevida global em 5 anos foi de 97,4% para estágio inicial e 57,8% para estágio avançado. A mediana da sobrevida global não foi atingida para estágio inicial; e foi de 89,7 meses para estágio avançado (figura 46). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p<0.0001$).

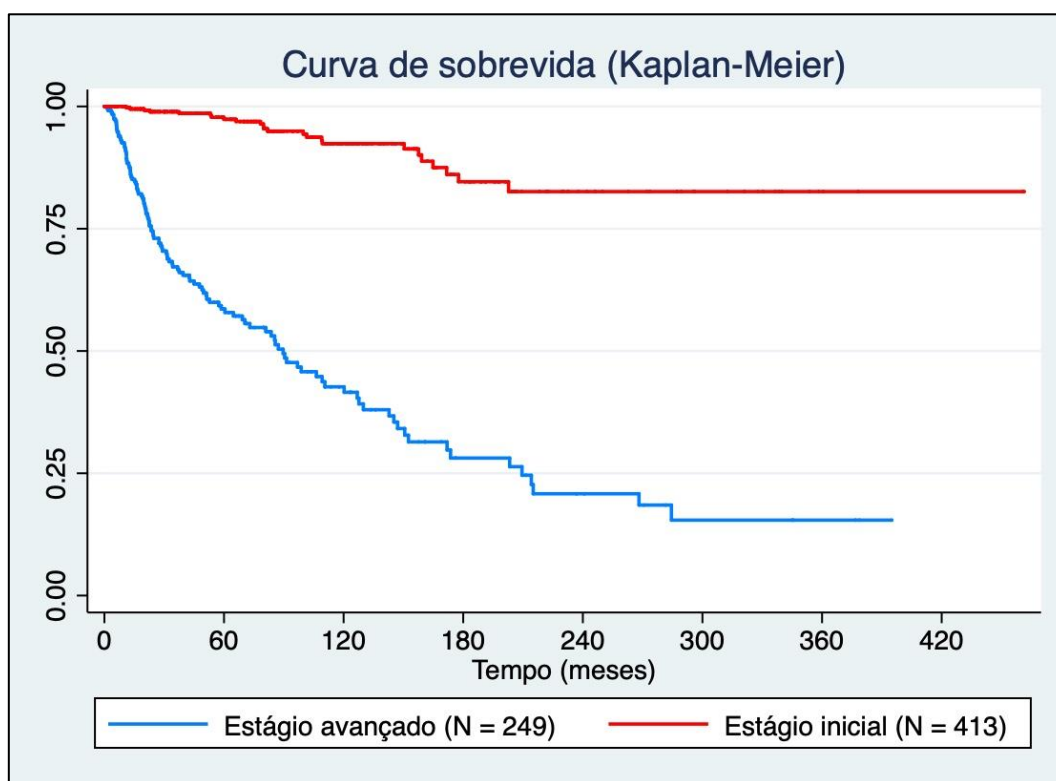


Figura 46. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estágio inicial ou avançado ($p<0.0001$)

5.7.2 Análises univariada e multivariada dos fatores prognósticos

Os resultados das análises univariada e multivariada estão descritas na tabela 82.

Tabela 82. Análise de Cox dos fatores clínicos, histológicos e laboratoriais e sobrevida global (análise univariada e multivariada, controlada por sexo e idade)

		Univariada		Multivariada			
		HR (95% IC*)	P	HR (95% IC)	P-valor		
Sexo	Masculino	1	<0.001	1	0.541		
	Feminino	0.56 (0.41 – 0.77)		0.85 (0.52 – 1.41)			
Diagnóstico	MF	1	<0.001	1	<0.001		
	SS	5.62 (3.76 – 8.40)		4.47 (2.97 – 6.73)			
MF, forma clássica, variantes e subtipos	Forma clássica (Alibert-Bazin)	1	0.092	1	0.007		
	Foliculotrópica	1.91 (0.90 – 4.07)		3.03 (1.36 – 6.75)			
	Cútis laxa granulomatosa	1.50 (0.46 – 4.84)		0.499		2.33 (0.70 – 7.74)	0.165
	Reticulose pagetoide**	NA		NA		NA	NA
	Eritrodérmica	4.10 (2.73 – 6.16)		<0.001		3.55 (2.34 – 5.39)	<0.001
	Hipocromiante	0.10 (0.01 – 0.72)		0.022		0.29 (0.04 – 2.21)	0.231
	Poiquilodérmica	0.14 (0.03 – 0.58)		0.007		0.24 (0.06 – 1.02)	0.053
	Mista	0.60 (0.32 – 1.13)		0.112		0.83 (0.43 – 1.59)	0.573
	Outras	0.75 (0.10 – 5.48)		0.781		1.45 (0.19 – 10.84)	0.718
Estadiamento clínico	IA	1	<0.001	1	<0.001		
	IB	0.87 (0.34 – 2.26)		0.775		1.12 (0.43 – 2.95)	0.814
	IIA	8.85 (3.18 – 24.63)		<0.001		17.10 (5.50 – 53.19)	<0.001
	IIB	11.66 (5.16 – 26.30)		<0.001		14.46 (6.20 – 33.76)	<0.001
	IIIA	10.69 (4.93 – 23.18)		<0.001		8.40 (3.83 – 18.41)	<0.001
	IIIB	16.80 (6.45 – 43.76)		<0.001		35.39 (9.12 – 137.33)	<0.001
	IVA1	24.97 (10.70 – 58.28)		<0.001		25.01 (9.93 – 62.98)	<0.001
	IVA2	32.87 (13.79 – 78.32)		<0.001		32.79 (12.84 – 83.76)	<0.001
IVB	29.17 (11.51 – 73.96)	<0.001	34.37 (12.20 – 96.83)	<0.001			
Foliculotropismo na biópsia	Não	1	0.5333	1	0.179		
	Sim	1.19 (0.70 – 2.02)		1.88 (0.75 – 4.76)			
CD30	< 10%	1	0.0175	1	0.064		
	≥ 10%	2.07 (1.17 – 3.65)		4.17 (0.92 – 18.85)			
Ki-67	< 20%	1	0.0009	1	0.926		
	≥ 20%	2.61 (1.50 – 4.56)		0.94 (0.27 – 3.33)			
DHL	Normal	1	<0.001	1	<0.001		
	Aumentado	3.90 (2.81 – 5.41)		3.76 (2.70 – 5.23)			
Beta-2 microglobulina	Normal	1	<0.001	1	0.834		
	Aumentada	2.90 (1.59 – 5.29)		1.14 (0.34 – 3.78)			
Albumina	Normal	1	<0.001	1	0.222		
	Diminuída	5.26 (3.38 – 8.18)		2.37 (0.59 – 9.47)			

*IC: intervalo de confiança; **não avaliável (apenas 2 pacientes)

NA: não avaliável

Na análise univariada, estiveram associadas a pior prognóstico: sexo masculino, diagnóstico de SS, variante/subtipo de MF (pior na MF eritrodérmica e melhor na MF hipocromiante e poiquilodérmica), o estadiamento clínico, expressão de CD30 em mais de 10% do infiltrado celular, alto índice de proliferação celular ($Ki-67 \geq 20\%$), aumento de DHL, aumento de beta-2 microglobulina, presença de hipoalbuminemia. Após análise multivariada, o diagnóstico de SS, a variante/subtipo de MF (MF foliculotrópica e MF eritrodérmica), estágio clínico e o aumento de DHL foram fatores de risco independentes para mortalidade. A presença de expressão de $CD30 \geq 10\%$ apresentou uma tendência a apresentar maior risco de morte.

5.7.3 Fatores prognósticos definidos pelo estudo CLIC

Os fatores prognósticos e estratificação dos pacientes com MF/SS definidos pelo estudo CLIC (Cutaneous Lymphoma International Consortium) (Scarlsbrick *et al.*, 2015) estão descritos nas tabelas 83 e 84.

Tabela 83. Frequência dos fatores prognósticos definidos pelo estudo CLIC

	Presente (%)	Ausente (%)	Total
Idade ≥ 60 anos	247 (34,4)	471 (65,6)	718
DHL aumentado	157 (25,9)	449 (74,1)	606
Transformação para grandes células	32 (4,4)	695 (95,6)	727
Estágio IV	86 (13,0)	576 (87,0)	662

Tabela 84. Frequência do índice de risco e da pontuação definidos pelo estudo CLIC

Índice de risco	Pontuação	N (%)	Total
Baixo risco	0	241 (43,7)	438
	1	197 (35,8)	
Risco intermediário	2	87 (15,8)	87
Alto risco	3	24 (4,4)	26
	4	2 (0,4)	
Total			551

A sobrevida global em 5 anos e a mediana de sobrevida global em meses calculadas de acordo com cada critério e com a classificação de risco proposta pelo estudo CLIC estão descritas na tabela 85, e as figuras 47 a 51 mostram as curvas de sobrevida.

Tabela 85. Sobrevida global em 5 anos e mediana de sobrevida global em meses de acordo com os critérios do estudo CLIC

		Sobrevida global em 5 anos (%)	Mediana de sobrevida global (meses)	P-valor
Idade	< 60 anos	88,9	NA	<0.0001
	≥ 60 anos	70,0	157,6	
DHL	Normal	88,5	NA	<0.0001
	Aumentado	61,3	99,7	
Transformação	Ausente	82,9	NA	<0.0001
	Presente	76,6	109,0	
Estágio IV	< IV	89,4	NA	<0.0001
	IV	41,1	31,5	
Risco CLIC	Baixo	90,9	NA	<0.0001
	Intermediário	53,9	69,2	
	Alto	23,6	20,9	

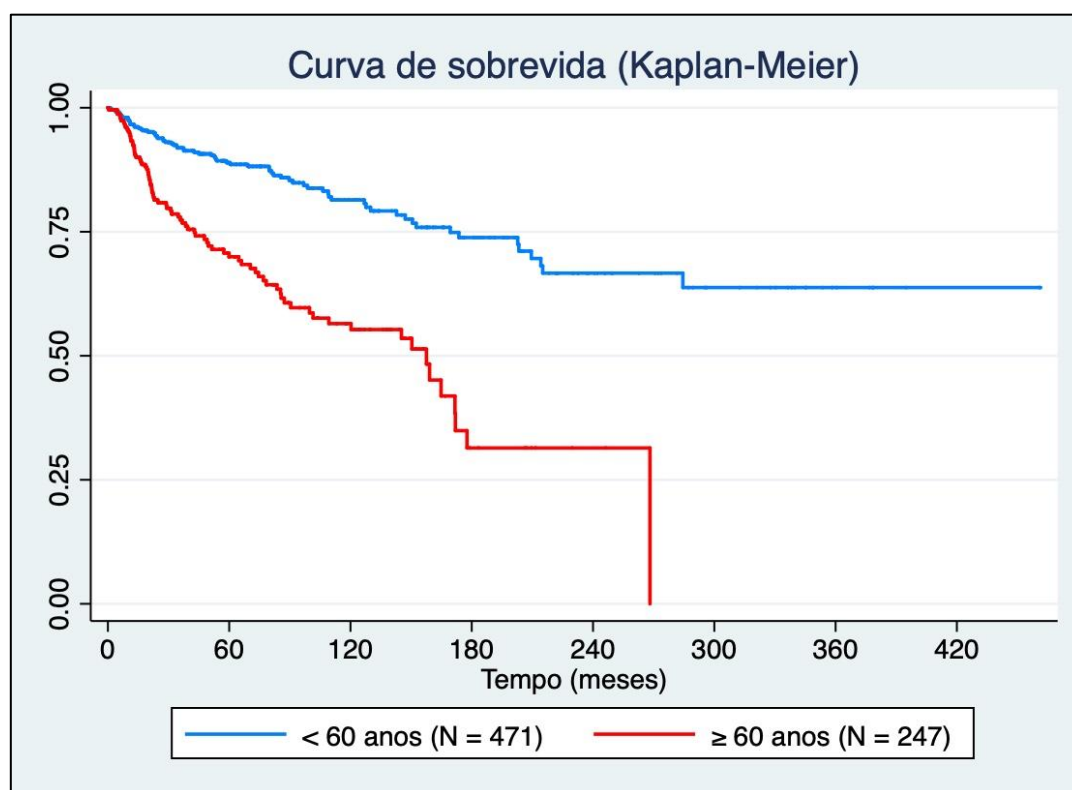


Figura 47. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estudo CLIC – idade ($p < 0.0001$)

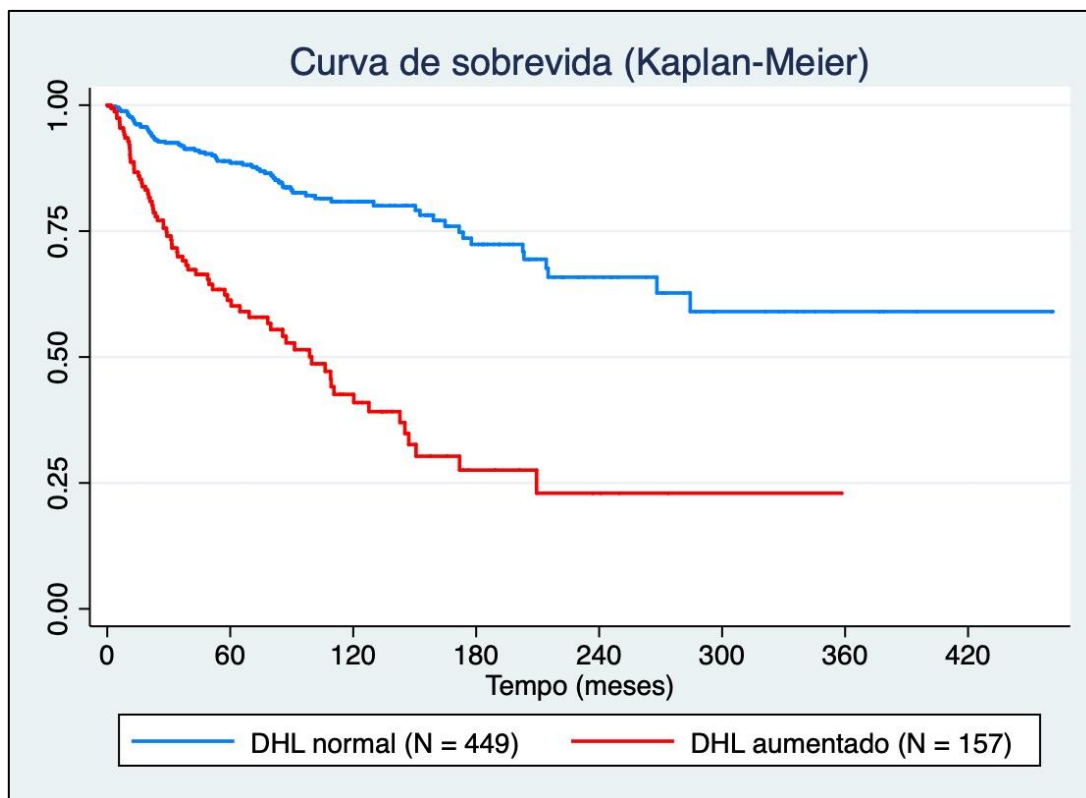


Figura 48. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estudo CLIC – DHL ($p < 0.0001$)

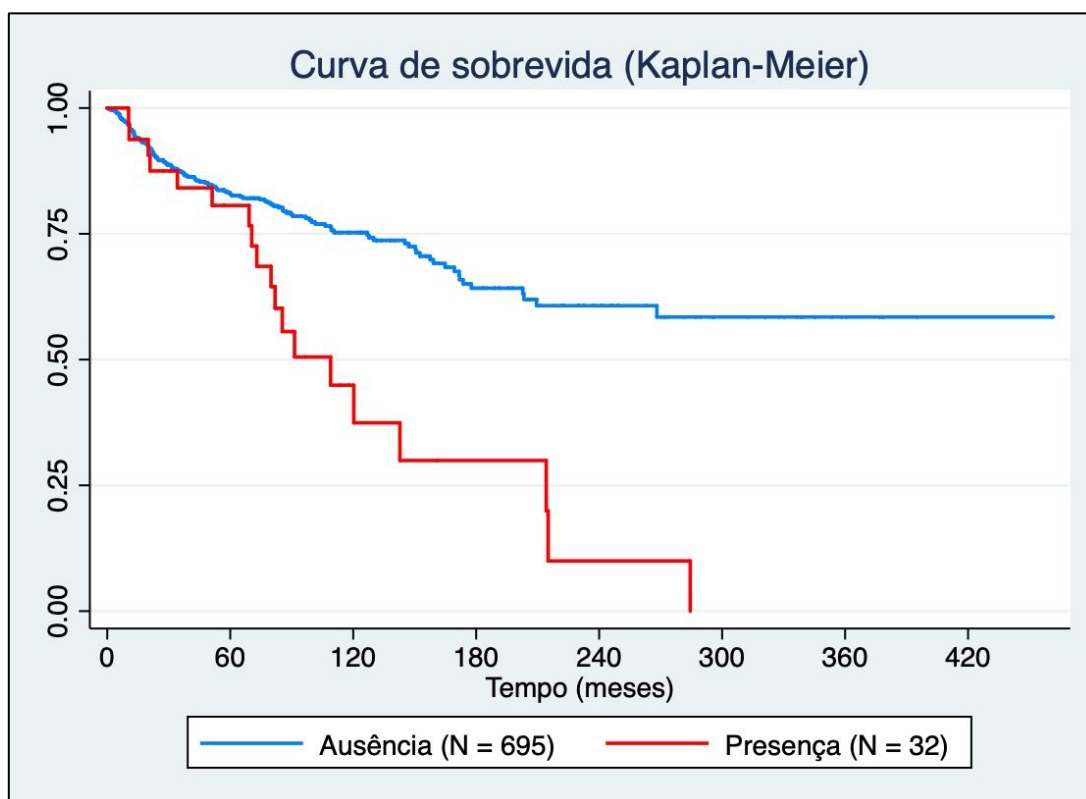


Figura 49. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevidas globais em meses de acordo com o estudo CLIC – transformação para linfoma de grandes células ($p < 0.0001$)

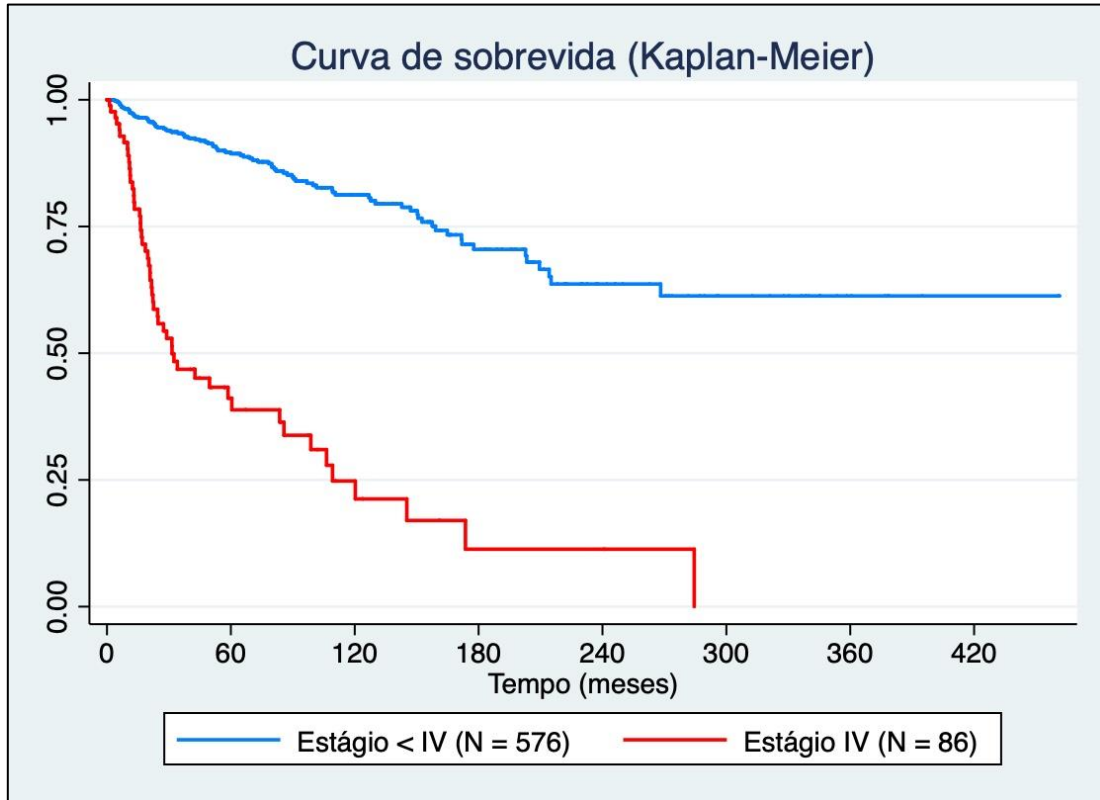


Figura 50. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevivências globais em meses de acordo com o estudo CLIC – estágio IV ($p < 0.0001$)

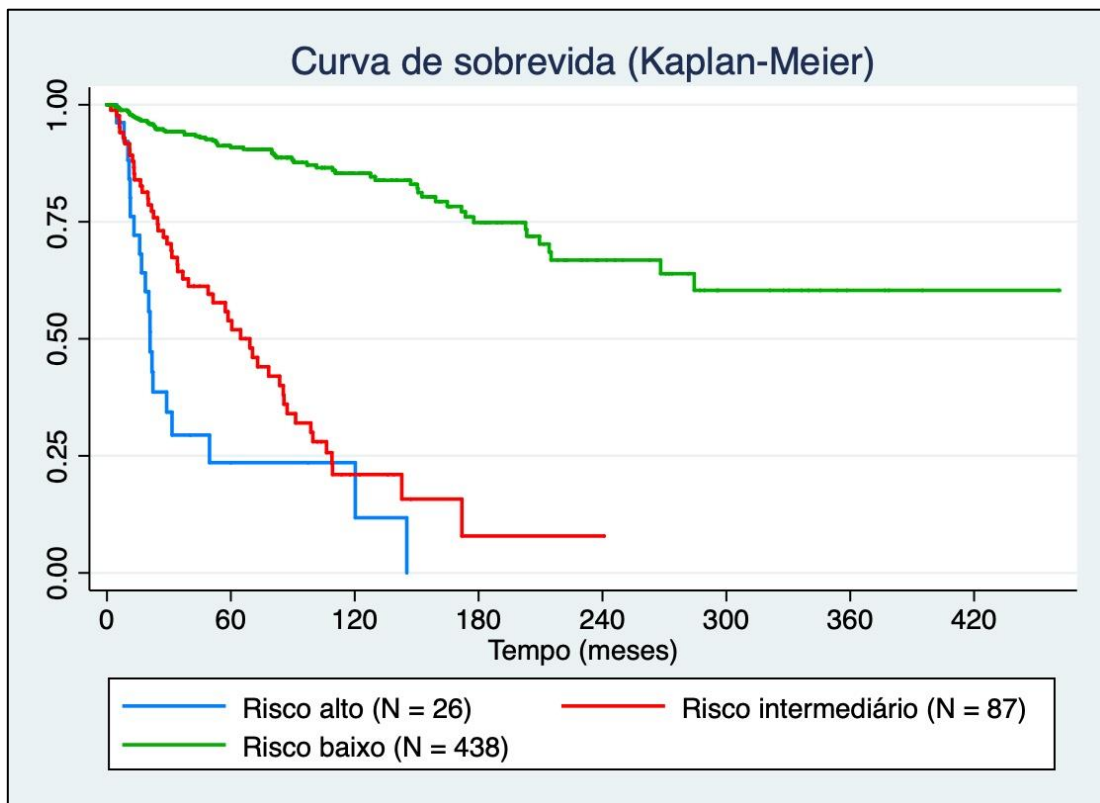


Figura 51. Curvas de Kaplan-Meier mostrando as sobrevivências globais em meses de acordo com o risco de morte definido pelo estudo CLIC ($p < 0.0001$)

As análises univariada e multivariada dos fatores prognósticos definidos pelo estudo CLIC estão descritas na tabela 86, e elas comprovam a aplicabilidade destes critérios nesta casuística.

Tabela 86. Análise de Cox dos fatores prognósticos do estudo CLIC (análise univariada e multivariada, controlada por sexo e idade)

		Univariada		Multivariada	
		HR (95% IC*)	P	HR (95% IC)	P-valor
Idade	< 60 anos	1		1	
	≥ 60 anos	3.03 (2.20 – 4.19)	<0.001	2.91 (2.04 – 4.16)	<0.001
DHL	Normal	1		1	
	Aumentado	3.90 (2.81 – 5.41)	<0.001	3.76 (2.70 – 5.23)	<0.001
Transformação para linfoma de grandes células	Não	1		1	
	Sim	2.65 (1.64 – 4.29)	<0.001	2.13 (1.30 – 3.50)	0.003
Estágio clínico	< IV	1		1	
	≥ IV	7.20 (5.08 – 10.21)	<0.001	3.60 (2.42 – 5.37)	<0.001
Risco CLIC	Baixo	1		1	
	Intermediário	7.81 (5.29 – 11.53)	<0.001	5.94 (3.92 – 9.01)	<0.001
	Alto	14.71 (8.56 – 25.28)	<0.001	9.14 (5.00 – 16.73)	<0.001

*IC: intervalo de confiança

6. DISCUSSÃO

Este estudo é pioneiro por abranger grande quantidade de pacientes avaliados em uma instituição terciária no Brasil, correspondendo também a uma das grandes casuísticas mundiais. Foram revistos todos os casos de MF/SS desde a criação do ambulatório de linfomas cutâneos, em 1989, até 2018. Ao longo destes anos, diversos trabalhos clínicos focados em subtipos da MF/SS e em outros linfomas cutâneos foram publicados baseados nesta casuística (Furlan *et al.*, 2014; Chang *et al.*, 2015; Deonizio *et al.*, 2016; Vasconcelos Berg *et al.*, 2020), mas o presente estudo é o primeiro a compilar dados de todos os pacientes com MF/SS.

6.1 Casuística

Os pacientes foram divididos de acordo com o diagnóstico entre MF e SS. Apesar da descrição de que as células neoplásicas das duas entidades tenham origens diferentes (Campbell *et al.*, 2010), eventualmente são observados casos de MF clássica que evoluem com eritrodermia e acometimento do sangue periférico, com um quadro clinico-laboratorial e evolutivo idêntico aos pacientes com SS. Além destas observações, estudos genéticos e epigenéticos demonstram uma grande diversidade nas mutações e nas vias de sinalização ativadas e inativadas na MF e na SS (Damsky e Choi, 2016; Larocca e Kupper, 2019), e um mesmo paciente com SS pode apresentar células neoplásicas individualmente heterogêneas (Buus *et al.*, 2018). Tais estudos, juntamente com as observações clínicas, nos leva a crer que MF e SS podem corresponder a uma doença espectral, com diferentes apresentações clínicas e diferentes mecanismos fisiopatológicos que podem se sobrepor. Desta forma, considerando-se MF e SS como uma doença espectral, segundo a WHO-EORTC, os casos de SS correspondem a aproximadamente 5% do total (Willemze *et al.*, 2019). De forma semelhante, neste estudo observamos 92,6% de casos de MF e 7,4% de casos de SS.

Willemze *et al.*, na classificação mais recente dos linfomas cutâneos publicado pela WHO-EORTC em 2019, relata frequência de MF clássica de 88,6%, MF foliculotrópica de 11,4%, reticulose pagetoide e cútis laxa

granulomatosa de menos de 1% (Willemze *et al.*, 2019). Apesar da classificação dos linfomas cutâneos separar a MF em formas clássica e suas 3 variantes descritas anteriormente, há outros subtipos com peculiaridades clínicas e patológicas, mas que são classificados juntamente com a MF clássica devido aos seus comportamentos clínicos e evolutivos semelhantes (Martinez-Escala *et al.*, 2014; Hodak e Amitay-Laish, 2019). Observamos 41,8% dos casos de MF correspondendo à forma clássica de Alibert-Bazin, MF foliculotrópica correspondeu a 4,9% do total, *cútis laxa granulomatosa* a 1,8%, e *reticulose pagetoide* a 0,3%. Dentre os subtipos, a forma mais frequente foi a MF eritrodérmica (14,1%), seguida pela MF hipocromiante (10,8%) e MF poiquilodérmica (10,8%), MF granulomatosa (0,6%), MF papulosa (0,3%), e MF hipercrômica (0,1%). Formas mistas corresponderam a 14,4%. Considerando estes subtipos (exceto as formas mistas) juntamente com a forma de Alibert-Bazin, somariam 78,5%, porcentagem próxima da descrita na literatura para MF clássica.

A forma foliculotrópica da MF é a variante mais comum, e foi considerada uma variante de pior prognóstico, devido ao seu infiltrado neoplásico localizar-se mais profundamente na derme. Observamos 4,9% de pacientes com MF foliculotrópica. Estudos mais recentes buscam subdividir estes casos em MF foliculotrópica avançada, com formação de placas infiltradas e tumores da região cefálica e prognóstico mais reservado, e MF foliculotrópica inicial, onde há lesões predominantemente em *patches* e placas finas com acentuação folicular no tronco, com prognóstico favorável (Hodak *et al.*, 2016; Mitteldorf *et al.*, 2018). Por se tratar de estudo retrospectivo, e pela descrição destes subtipos ter ocorrido recentemente, não foi possível dividir os pacientes de acordo com a proposição atual.

A *cútis laxa granulomatosa* é variante rara da MF, com características clínicas e histológicas peculiares. Inicialmente há formação de pápulas e placas sarcoídeas nas dobras, que podem evoluir com *laxidão da pele*. Na histologia, observa-se granulomas e elastofagocitose, além dos linfócitos atípicos infiltrando a pele. Uma peculiaridade é sua associação com outras neoplasias hematológicas (Kempf *et al.*, 2008). Observamos associação em 4/12 (33,3%) pacientes, sendo que dois desenvolveram linfoma de Hodgkin e dois desenvolveram linfoma anaplásico de grandes células nodal.

A reticulose pagetoide é outra variante rara, caracterizada pela presença de lesões psoriasiformes ou hiperqueratósicas, acometendo extremidades. Na histologia, há hiperplasia epidérmica com proliferação pagetoide de linfócitos atípicos (Willemze *et al.*, 2005). Esta variante foi observada em apenas dois pacientes (2/673, 0,3%).

O subtipo hipocromiante da MF acomete principalmente pacientes mais jovens e de fototipo mais alto (Hodak e Amitay-Laish, 2019). Estudo americano com 1.502 pacientes reportou diagnóstico de MF hipocromiante em 3,4% dos pacientes com MF (Agar *et al.*, 2010). Por outro lado, estudo brasileiro reporta frequência de 19,6% (Amorim, Niemeyer-Corbellini, Quintella, Cuzzi e Ramos-E-Silva, 2018), e estudos com a população pediátrica relatam MF hipocromiante em até 50% do total de pacientes analisados (Castano *et al.*, 2013; Hodak *et al.*, 2014). Observamos 10,8% de pacientes com MF hipocromiante, e estes pacientes eram mais jovens (mediana de idade ao diagnóstico de 32,0 anos) e de fototipo mais alto (maior frequência de pacientes negros e pardos) em comparação com pacientes com a forma clássica da MF e com as demais variantes e subtipos.

O subtipo poiquilodérmico é caracterizado por lesões hipopigmentadas, hiperpigmentadas, atróficas e com telangiectasias, tipicamente acometendo áreas flexurais e tronco. Esta forma de MF representa cerca de 10% dos casos, e é mais frequente em pacientes mais jovens (Abbott *et al.*, 2011). Pode ser subdividida em MF poiquilodérmica com lesões localizadas e com lesões generalizadas, em que o paciente se apresenta praticamente eritrodérmico, com mais de 80% da área da superfície corporal acometida (Vasconcelos Berg *et al.*, 2020). De forma semelhante, observamos MF poiquilodérmica em 10,8% dos casos, com predomínio feminino (61,6%), e a idade ao diagnóstico foi menor (45,2 anos) em comparação com pacientes com MF clássica (56,9 anos) ($p < 0.0001$). Além disso, 47,9% (35/73) destes pacientes apresentavam a forma poiquilodérmica generalizada e, apesar da extensão das lesões cutâneas, seu prognóstico é favorável.

O diagnóstico e o manejo clínico da forma eritrodérmica da MF/SS são difíceis. O paciente apresenta-se com eritema e descamação em mais de 80% da superfície corporal, e o diagnóstico diferencial se faz com todas as causas de

eritrodermia, como psoríase, eczemas, pitiríase rubra pilar e farmacodermia (Cesar *et al.*, 2016; Miyashiro e Sanches, 2020). É considerada variante agressiva, e avaliação do sangue periférico é fundamental para se diferenciar MF eritrodérmica da síndrome de Sézary (Vonderheid, 2006; Hodak e Amitay-Laish, 2019). Observamos 14,1% de pacientes com MF eritrodérmica, mas muitos casos de eritrodermia em que não conseguimos identificar a etiologia foram excluídos da análise. Discute-se se estes casos podem corresponder a fases pré-malignas ou mesmo a formas de MF em que não foi possível identificar as células neoplásicas infiltrando a pele, devido ao menor epidermotropismo de linfócitos atípicos observados nestes casos eritrodérmicos (Kamijo e Sugaya, 2019).

6.2 Dados demográficos

6.2.1 Sexo, idade e cor

Houve um discreto predomínio de pacientes homens (372/727; 51,2%) em relação às pacientes mulheres (355/727; 48,8%), com uma relação homem:mulher de 1,05. Um estudo de revisão sistemática e meta-análise (Mourad e Gniadecki, 2020) que analisou estudos norte-americanos (Sausville *et al.*, 1988; Diamandidou *et al.*, 1999; Kashani-Sabet *et al.*, 2001; Kim *et al.*, 2003; Talpur *et al.*, 2012; Desai *et al.*, 2015; Lebowitz *et al.*, 2019), europeus (Abeni *et al.*, 2005; Agar *et al.*, 2010; Novelli *et al.*, 2016; Nikolaou *et al.*, 2017), asiáticos (Suzuki *et al.*, 2010) e australianos (Arulogun *et al.*, 2008), incluiu 6279 pacientes com MF e SS e mostrou predomínio de homens em todos os estudos, correspondendo a 53,0% a 73,0% do total de pacientes. Em estudo multicêntrico sul-americano que avaliou 431 casos de linfomas cutâneos da Argentina, Colômbia e Peru, também foi observado predomínio do gênero masculino (55,8%) em relação ao feminino (44,1%). Apesar deste estudo não subdividir os pacientes de acordo com o tipo de linfoma cutâneo, pressupõem-se que também houve predomínio masculino no grupo de MF e SS, que correspondeu a 74,6% dos casos de linfomas cutâneos (Andrade *et al.*, 2014). Por outro lado, estudo peruano com 115 pacientes demonstrou predomínio feminino (51,4%). Neste

estudo, também não houve divisão entre subtipo de linfoma cutâneo, sendo que MF e SS correspondiam a 40,5% e 1,4% do total de casos, respectivamente (Ruiz *et al.*, 2017). Com relação aos estudos brasileiros, um estudo baiano com 112 pacientes demonstrou predomínio feminino (53,6%) dentre pacientes com linfomas cutâneos, sendo que 40,3% correspondiam a MF e SS (Bittencourt *et al.*, 2013). Estudo com uma casuística de Porto Alegre avaliou 89 pacientes com linfomas cutâneos (59,5% correspondiam a MF ou SS), com predomínio masculino (58,0% no grupo de MF e 66,6% no grupo de SS) (Nudelmann e Bonamigo, 2015). Por fim, estudo com pacientes do Rio de Janeiro, avaliando 102 pacientes com MF em estágio inicial, demonstrou predomínio masculino, com 53,9% de pacientes homens e 46,1% de pacientes mulheres (Amorim, Niemeyer-Corbellini, Quintella, Cuzzi e Ramos, 2018). Portanto, o presente estudo relata a maior casuística brasileira e latino-americana de pacientes com MF e SS, e apresenta distribuição de sexo com predomínio masculino, de acordo com a maioria dos estudos reportados na literatura.

A mediana da idade ao diagnóstico foi de 51,8 anos, menor em comparação com a maioria dos estudos (54,0 a 73,0 anos) (Mourad e Gniadecki, 2020). Observamos idades mais avançadas ao diagnóstico em homens (55,2 anos vs. 49,8 anos em mulheres) e em pacientes com SS (60,9 anos vs. 50,9 anos na MF), o que está de acordo com a literatura (Kubica *et al.*, 2012; Lebowitz *et al.*, 2019). Pacientes com MF eritrodérmica também apresentaram mediana das idades mais avançada (60,2 anos) no momento do diagnóstico de MF, sugerindo semelhanças entre as formas eritrodérmicas (MF eritrodérmica e SS).

Observamos diagnósticos em idades mais precoces em pacientes com MF hipocromiante (32,0 anos). A mediana de idade em MF hipocromiante na literatura também é menor em comparação com outros subtipos (32,2 anos) (Rodney *et al.*, 2017), e esta é a forma mais prevalente na infância e adolescência, correspondendo a 52,2% dos casos nesta população jovem (Valencia Ocampo *et al.*, 2020).

Estudos avaliando a distribuição dos linfomas cutâneos nas diferentes raças são difíceis devido à heterogeneidade desta característica nos diferentes países. Segundo dados da última Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, realizada em 2015 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a

distribuição por raça no Brasil é de 45,2% de brancos, 45,1% de pardos, 8,9% de pretos, 0,5% de amarelos e 0,4% de indígenas (IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD, 2015). No presente estudo, 71,0% dos pacientes eram brancos, seguidos por 17,8% de pardos, 8,9% de pretos, 2,2% de amarelos, e não houve pacientes indígenas. Os dados oficiais do governo brasileiro consideram a cor de acordo com a auto-declaração de cada indivíduo. No nosso estudo, levamos em consideração o fenótipo observado na avaliação clínica ou, quando não foi possível a avaliação presencial ou por fotos, foi considerada a cor descrita no prontuário ou no sistema de cadastro dos pacientes no hospital. Tais diferenças na metodologia podem ter levado às diferenças observadas com relação à frequência de brancos e pardos. Em estudo multicêntrico internacional e prospectivo (Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index - PROCLIP), que engloba países de todos os continentes, há grande predomínio de pacientes da raça branca (82,8%), reflexo do grande número de centros norte-americanos e europeus (Scarisbrick, Quaglino, Prince, Kim, *et al.*, 2019). Além disso, estudos avaliando o impacto da cor na evolução da doença são conflitantes, o que reflete a dificuldade de se avaliar este parâmetro, especialmente com a miscigenação na população brasileira (Geller *et al.*, 2019; Scarisbrick, Quaglino, Prince, Kim, *et al.*, 2019).

6.3 Dados clínicos

6.3.1 Anamnese

O tempo de evolução entre o início da doença e o diagnóstico foi muito variável (um mês a 35 anos), com uma mediana de 36 meses. Estudos relatam tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico de MF entre 2 anos (Quaglino *et al.*, 2012) e 4,2 anos (Kim *et al.*, 2003). O estudo PROCLIP, demonstrou uma mediana de tempo até o diagnóstico de 36 meses em casos de MF em estágio inicial. Mostrou também que não houve diferenças entre o tempo até o diagnóstico de pacientes de estágios IA, IB e IIA, sugerindo que o atraso no diagnóstico não

resulta em progressão do acometimento cutâneo (Scarisbrick, Quaglino, Prince, Papadavid, *et al.*, 2019). Linfomas cutâneos são raros e frequentemente são confundidos com processos eczematosos, especialmente nos estágios iniciais, com evolução indolente. Além disto, não há um exame único que faça o diagnóstico de MF ou SS, mas sim um conjunto de achados clínicos, histopatológicos e moleculares, o que contribui para o atraso no diagnóstico.

Prurido foi o sintoma mais frequente, presente em 82,4% dos casos, sendo que todos os pacientes com SS apresentavam este sintoma. Porém, este sintoma não foi graduado por métodos como a escala analógica visual de prurido (Reich *et al.*, 2012). Descreve-se o prurido na SS como prurido feroz, em que o paciente se escoria intensamente (Kubica *et al.*, 2012), e trata-se de um sintoma claramente associado à piora na qualidade de vida (Molloy *et al.*, 2020).

Febre e/ou sudorese noturna, associadas ou não a astenia e inapetência, foram relatados por 0,7% (4/538) dos pacientes, e perda de peso por 5,1% (27/533). Sintomas sistêmicos raramente são observados em pacientes com MF/SS. Em estudo de revisão da literatura, Morris *et al.* avaliaram 63 artigos, incluindo 505 pacientes com achados incomuns na SS. Destes pacientes, 8 (1,6%) apresentavam sintomas B (incluindo febre, sudorese noturna e perda de peso) (Morris *et al.*, 2020). Separamos perda de peso, para avaliar este achado especialmente nos pacientes eritrodérmicos, pois esta condição leva a um intenso estado catabólico, ocasionando a perda de peso (Sehgal *et al.*, 2004). Conforme esperado, observamos perda de peso mais frequentemente nos pacientes com SS (13/48, 27,1%) em relação aos pacientes com MF (14/485, 2,9%) ($p < 0.001$). Infelizmente, a perda de peso não foi quantificada na maioria dos pacientes e, por se tratar de um estudo em parte retrospectivo, a frequência de pacientes com esta queixa pode estar superestimada (considerando-se que nem todos os pacientes apresentaram mais de 10% de perda do peso em 6 meses), ou subestimado (considerando-se que este sintoma não foi investigado ativamente pelo profissional que atendeu o paciente).

Síndrome hemofagocítica também é raramente descrita em linfomas cutâneos, e não foi observada em nenhum dos pacientes avaliados. Esta síndrome é descrita em pacientes com linfomas cutâneos citotóxicos (linfoma cutâneo primário de células T- $\gamma\delta$, linfoma subcutâneo de células T paniculite-

símile, linfoma de células NK/T, linfoma intravascular de células T- $\gamma\delta$, e linfoma de células T não especificado) (Lee *et al.*, 2018), havendo poucas séries de casos em pacientes com MF/SS (Blom *et al.*, 2011).

Comorbidades foram observadas em 64,7% (361/558) dos pacientes. Holahan *et al.* relataram que 77,1% de 105 pacientes avaliados apresentaram três ou mais comorbidades (Holahan *et al.*, 2018). Não avaliamos cada comorbidades separadamente, mas as agrupamos de acordo com os órgãos e sistemas envolvidos. Doenças cardiovasculares (145/366, 39,6%), outras dermatoses (144/366, 39,3%), doenças endocrinológicas (140/366, 38,2%), neoplasias malignas (117/366, 32,0%) e doenças infecciosas (80/366, 21,9%) foram as mais observadas. Doenças cardiovasculares (hipertensão, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico) e endocrinológicas (diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia) são as mais frequentemente descritas em pacientes com linfomas cutâneos (Cengiz e Emiroglu, 2015; Vakeva *et al.*, 2017), e estudo populacional dinamarquês demonstrou que estas doenças são mais comuns em pacientes com linfomas cutâneos em comparação com a população geral (Lindahl *et al.*, 2016). Há um grande impacto dos linfomas cutâneos na redução da qualidade de vida (Molloy *et al.*, 2020). Transtornos psiquiátricos foram reportados em 8,5% (31/366) dos pacientes, valor inferior aos 16,3% descritos em estudo nacional israelense (Hodak *et al.*, 2013). Tais diferenças pode ocorrer por subnotificação de sintomas psiquiátricos pelos pacientes, bem como fatores socioculturais particulares da população brasileira.

Considerando-se os pacientes com neoplasias malignas, houve uma grande variabilidade de órgãos afetados. Dentre as neoplasias sólidas, observamos câncer de pele não melanoma (49/117; 41,9%), câncer de mama (9/117; 7,7%), adenocarcinoma de cólon/reto (6/117; 5,1%), melanoma (5/117; 4,3%), câncer de esôfago/estômago (5/112; 4,3%), câncer de próstata (4/117; 3,44%). Neoplasias hematológicas corresponderam a 18,8% (22/117) dos casos. Estudo norte-americano com 4.229 casos observou associação de MF ou SS com outra doença maligna em 550 pacientes (13,0%), com maior incidência de câncer de pulmão (82/550, 14,9%) (Almukhtar *et al.*, 2019). Outro estudo populacional norte-americano, avaliando 6.742 casos de MF demonstrou 511 (7,5%) casos com uma segunda doença maligna (2,7% neoplasias

hematológicas e 4,8% neoplasias sólidas), com maior incidência de melanoma, câncer de pulmão, mama, próstata, cólon e rim em comparação com a população geral (Goyal *et al.*, 2019). Estudo nacional finlandês observou dados semelhantes aos estudos norte-americanos, com 36 de 319 pacientes com linfomas cutâneos de células T (11,3%) desenvolvendo outra doença maligna, sendo que 12/36 (33,3%) foram diagnosticados com câncer de pulmão, e apenas 3/36 (8,3%) desenvolveram câncer de pele não melanoma (Vakeva *et al.*, 2000). Por outro lado, estudo inglês considerando apenas pacientes com SS, descreveu 23% (16/71) de pacientes que desenvolveram outra doença maligna. Nesta casuística, 50% (8/16) dos pacientes desenvolveram câncer de pele não melanoma (Scarisbrick *et al.*, 1999). Pacientes com MF e SS frequentemente são tratados com fototerapia (UVB de faixa estreita ou PUVA), que sabidamente aumenta o risco de câncer de pele a longo prazo (Thompson e Kim, 2020). Desta forma, seria esperado o aumento de câncer de pele nos pacientes com MF e SS, conforme observamos em nosso estudo. Os estudos baseados em grandes casuísticas obtidas a partir de bancos de dados nacionais muitas vezes não detalham todas as características dos pacientes avaliados, e o câncer de pele não melanoma pode ter sido subnotificado, o que justificaria sua baixa incidência nos estudos norte-americanos e no estudo finlandês. Em contraste, o estudo inglês avaliando apenas pacientes com SS apresentou elevada frequência de câncer de pele não melanoma. Isto ocorre provavelmente pois este estudo foi feito com poucos pacientes, avaliados em um único centro, possibilitando análise mais detalhada destes casos.

Dentre as neoplasias hematológicas, observadas em 18,8% (22/117) dos pacientes, foram observados casos de linfoma não-Hodgkin de células B nodal (5/22; 22,8%), papulose linfomatóide (5/22; 22,8%), mieloma múltiplo (3/22; 13,6%), leucemia linfocítica crônica (2/22; 9,1%), linfoma de Hodgkin (2/22, 9,1%), linfoma anaplásico de grandes células T nodal (2/22; 9,1%), linfoma anaplásico de grandes células T cutâneo primário (1/22; 4,5%), linfoma B centro-folicular cutâneo primário (1/22; 4,5%), e linfoma MALT de duodeno (1/22; 4,5%). No estudo norte-americano com 4.229 casos de MF/SS, leucemia linfocítica crônica foi diagnosticada em 2,5% (14/550), linfoma de Hodgkin em 2,5% (14/550) e outros linfomas não-Hodgkin não especificados no estudo em 17,8% (98/550) (Almukhtar

et al., 2019). No estudo populacional norte-americano, avaliando 6.742 casos de MF, linfomas não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin foram mais frequentes nos pacientes com MF em comparação com a população geral (Goyal *et al.*, 2019). Apesar da evolução benigna da papulose linfomatóide, ela é considerada uma doença linfoproliferativa de células T CD30-positivas, com íntima relação com o linfoma anaplásico de grandes células T cutâneo primário e, por isso, foi incluída nesta casuística como neoplasia hematológica. Os mecanismos biológicos que levam ao desenvolvimento de mais de uma neoplasia maligna hematológica, mesmo de linhagens celulares diferentes, são desconhecidos. Mas é fundamental reconhecermos esta associação a fim de elevar o grau de suspeição clínica para um diagnóstico e uma intervenção precoces.

6.3.2 Exame físico

6.3.2.1 Exame dermatológico

Clinicamente, a MF é uma doença polimórfica, frequentemente é denominada “a grande imitadora”, e há uma ampla variedade de diagnósticos diferenciais (Hodak e Amitay-Laish, 2019). A forma clássica da MF, chamada de forma de Alibert-Bazin, é caracterizada pelo desenvolvimento de *patches*, placas e lesões tumorais (Willemze *et al.*, 2005). Estudo com 1.502 pacientes com MF/SS demonstrou que 71,4% apresentavam *patches*, 36,3% apresentavam placas e 13,5% apresentavam tumores. Eritrodermia foi observada em 16,6% dos casos (Agar *et al.*, 2010). Estes valores são muito próximos dos observados neste estudo (74,4% de *patches*; 34,9% de placas; 10,7% de tumores; 24,1% de eritrodermia). Agar *et al.* relataram MF foliculotrópica em 12,6% dos pacientes, MF hipocromiante em 3,4%, e MF poi quilodérmica em 11,2%. Neste estudo, observamos 4,9% de pacientes com MF foliculotrópica, 10,8% de pacientes com MF hipocromiante, e 10,8% com MF poi quilodérmica. Porém, acentuação folicular observada clinicamente foi observada em 11,1% dos pacientes, *patches* hipocrômicos em 17,8%, e poi quilodermia em 20,6%. Estas discrepâncias são resultado da dificuldade da definição exata destes subtipos de MF, uma vez que a própria MF clássica pode evoluir com hipocromia ou poi quilodermia residual (Furlan *et al.*, 2014; Vasconcelos Berg *et al.*, 2020). Além disso, a acentuação

folicular pode nem sempre demonstrar infiltração do epitélio folicular por células neoplásicas, e sim apenas mucinose folicular, o que pode dificultar a confirmação diagnóstica de MF foliculotrópica (Heymann, 2019).

Outras alterações clínicas menos frequentemente observadas foram pápulas infiltradas (12,5%), ulceração (4,4%) e vesículas e bolhas (0,1%). Foi descrita uma variante papulosa da MF, em que há presença apenas de pápulas, sem os *patches* e placas típicos da doença (Kodama *et al.*, 2005). Nos casos observados, dois pacientes (0,3%) foram diagnosticados com MF papulosa. Apesar de também apresentarem *patches* de MF clássica, como as lesões predominantes eram as pápulas, estes pacientes foram considerados como MF papulosa. Considera-se estes casos como interface entre MF, papulose linfomatoide e pitíriase liquenoide crônica (Noe *et al.*, 2013). Apenas cinco pacientes da casuística apresentavam MF e papulose linfomatoide concomitantemente. A ulceração é descrita frequentemente na MF tumoral (69,2% dos casos tumorais apresentavam ulceração neste estudo), principalmente nos casos de MF transformada, onde ulceração é observada em até 34% dos pacientes (Pulitzer *et al.*, 2014), semelhante aos 25,8% observados neste estudo. Já a formação de vesículas e bolhas é raramente reportada nos casos de MF e SS, havendo poucos relatos de casos na literatura (Hodak e Amitay-Laish, 2019).

Lesões no segmento cefálico são comuns na MF foliculotrópica (68% dos casos), e este achado também foi observado neste estudo (16/22, 72,7%) (Mitteldorf *et al.*, 2018). Classicamente, descreve-se a MF foliculotrópica como uma variante com pior prognóstico e com frequente acometimento da cabeça e pescoço (Willemze *et al.*, 2005). Estudos mais recentes sugerem a divisão da MF foliculotrópica em dois grupos, de acordo com o prognóstico. A forma mais agressiva apresenta lesões em placas e tumores no segmento cefálico com prurido intenso, e a forma mais indolente apresenta mais lesões no tronco, com *patches* e placas com acentuação folicular e lesões acneiformes, e prurido mais leve (Hodak *et al.*, 2016; Mitteldorf *et al.*, 2018). Como descrito anteriormente, não foi possível distinguir os pacientes com MF foliculotrópica nestes dois grupos por se tratar de estudo retrospectivo, em que esta divisão não pode ser realizada.

Na literatura, observa-se acometimento frequente das áreas duplamente cobertas na MF, especialmente na variante poiquilodérmica (Hodak e Amitay-Laish, 2019). É comum se descrever lesões nas mamas de pacientes com MF. Esta topografia foi acometida em 49,1% dos casos desta casuística. A MF poiquilodérmica apresentou mais frequentemente lesões nas mamas (55,3%) em comparação com a MF clássica (30,1%).

Regressão espontânea das lesões de MF são raramente reportados, e foram observados em 1,2% dos pacientes. Há relatos de lesões tumorais regredindo espontaneamente. O mecanismo fisiopatológico deste processo é desconhecido, dada a raridade destes casos, mas a principal hipótese aponta para uma provável ação do microambiente tumoral no combate às células malignas (Besch-Stokes *et al.*, 2020).

6.3.2.2 Avaliação de linfonodos

Cerca de 80% dos pacientes não apresentam suspeita clínica de acometimento linfonodal no momento do diagnóstico (N0) (Agar *et al.*, 2010; Penãte *et al.*, 2018). Linfonodos clinicamente suspeitos ($\geq 1,5\text{cm}$, endurecidos, aglomerados, fixos a planos profundos) devem ser biopsiados. Foi constatada a presença de linfonodos clinicamente suspeitos em 25,3% dos pacientes, e este achado foi mais frequente nos pacientes com SS (78,7%). Pacientes eritrodérmicos, como os pacientes com SS, independentemente da etiologia da eritrodermia apresentam aumento de tamanho nos linfonodos frequentemente (Cesar *et al.*, 2016; Miyashiro e Sanches, 2020). Tal achado, ocorre devido à intensa inflamação da pele nos pacientes eritrodérmicos. Mesmo nos casos de SS em que o linfonodo é biopsiado, em quase 20% das vezes não há acometimento linfonodal pela doença, e sim uma linfadenite dermatopática (Kubica *et al.*, 2012), semelhante aos 16,7% (3/18) dos casos de SS em que não observamos infiltrado monoclonal de linfócitos no linfonodo biopsiado. Observamos mais frequentemente aumento de linfonodos inguinais (67,7%), seguido por linfonodos axilares (59,6%), cervicais (28,3%) e supraclaviculares (2,0%). É classicamente descrita a preferência para a realização de biópsia em linfonodos cervicais, axilares e inguinais, nesta ordem (Olsen *et al.*, 2007). Os achados das biópsias linfonodais serão discutidas na sessão da histopatologia.

6.3.2.3 Avaliação abdominal

Acometimento visceral da MF/SS é raro. Em 0,5% (3/611) dos casos foi observada hepatomegalia, e em 0,3% (2/611) dos casos foi detectada esplenomegalia. Estes casos correspondiam a formas avançadas de MF (tumoral ou eritrodérmica). Na literatura, menos de 1% dos casos apresenta acometimento visceral no momento do diagnóstico, e sua presença confere um prognóstico muito reservado, com sobrevida média de 33,3 meses (Scarbrick *et al.*, 2015; Penãte *et al.*, 2018). Estudos com autópsias demonstram frequências muito maiores de envolvimento visceral, principalmente em pacientes com doença avançada (estágio IIB-IVB), com infiltração de linfonodos, pulmões, fígado e baço em 75%, 66%, 53% e 60%, respectivamente (Burg, 2015). O impacto da presença de pequenos infiltrados neoplásicos em diferentes órgãos, que não podem ser detectados pelos métodos atualmente disponíveis, é desconhecido.

6.4 Exames complementares

6.4.1 Avaliação da pele

6.4.1.1 Exame histopatológico e imunopatológico

O diagnóstico da MF muitas vezes é difícil, dada sua grande variabilidade clínica e patológica. Podemos observar esta dificuldade no tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico (mediana de 36 meses), e no número de biópsias realizadas até se concluir o diagnóstico, que variou entre 1 e 20 biópsias (mediana de 3 biópsias). Observamos também a dificuldade no diagnóstico a partir da análise das hipóteses diagnósticas clínicas consideradas no pedido da biópsia: a hipótese de linfoma cutâneo esteve presente na grande maioria dos pedidos (96,5%), porém diferenciais com doenças inflamatórias e/ou infecciosas estavam presentes em 70,1%. Esta dificuldade de se fechar o diagnóstico de MF/SS é universal, e é recomendado biopsiar diferentes lesões simultaneamente para se aumentar a acurácia do exame histopatológico (Hodak e Amitay-Laish,

2019). Dados do estudo CLIC demonstram tempo até o diagnóstico de 36 meses (Scarbrick *et al.*, 2015), assim como neste estudo, e o número médio de biópsias necessárias para o diagnóstico descrito na literatura também é de 3 biópsias (Nielsen *et al.*, 2019).

O achado histopatológico mais comum foi epidermotropismo/exocitose de linfócitos, observado em 96,2% dos pacientes, com uma tendência a se observar menos epidermotropismo/exocitose de linfócitos na SS (ausente em 8,2%; 4/49 pacientes) em relação ao observado na MF (ausente em 3,4%; 18/536 pacientes) ($p=0.091$). Epidermotropismo/exocitose de linfócitos é a característica mais marcante da MF e SS, porém o grau de epidermotropismo/exocitose de linfócitos reduz de acordo com a progressão da doença (Kim *et al.*, 2005).

A presença de microabscessos de Pautrier é descrita como característica patognomônica para o diagnóstico de MF/SS (Jawed *et al.*, 2014). Observamos este achado em 65,8% dos pacientes, porém dados da literatura demonstram grande variabilidade na presença deste achado, variando entre 25% e 85% dos casos (Jawed *et al.*, 2014; Vonderheid *et al.*, 2019).

Linfócitos atípicos são definidos como células com núcleo grande e hipercromático, ou com contornos cerebriformes, e a presença destas células é considerada um fator importante no diagnóstico da MF/SS (Pimpinelli *et al.*, 2005). Porém, em até um terço dos casos ela é ausente (Nielsen *et al.*, 2019), semelhante a este estudo, em que linfócitos atípicos foram identificados em 61,7% dos casos. Por se tratar de um linfoma indolente, o diagnóstico é difícil, especialmente nas formas iniciais de MF. O diagnóstico é obtido pela combinação do quadro clínico, histopatológico, imunofenotípicos e molecular, sendo que os achados histológicos mais característicos podem nem sempre estar evidentes (Pimpinelli *et al.*, 2005).

A presença de halo ao redor do núcleo dos linfócitos, e de alinhamento de linfócitos na camada basal são características associadas ao diagnóstico de MF (Cerroni, 2018), porém não foram frequentemente reportadas nos laudos histopatológicos e não foram considerados nesta análise.

Outro achado que favorece o diagnóstico de MF/SS é a ausência de espongiose (Jawed *et al.*, 2014), porém ela foi observada em mais da metade dos pacientes (55,7%) nesta coorte. Estudos descrevem espongiose em até 58%

dos pacientes com MF/SS (Nielsen *et al.*, 2019), sendo considerado um critério diagnóstico de MF/SS com baixa especificidade (60%) (Shamim *et al.*, 2019). Esta alteração epidérmica ocorre provavelmente devido à alteração da barreira cutânea e aplicação de substâncias tópicas pelos pacientes, elevando as possibilidades de se desenvolver reações eczematosas sobre as lesões preexistentes (Shamim *et al.*, 2019).

O infiltrado linfocitário dérmico acomete com mais frequência a derme papilar e reticular superficial (97,3%), seguida pela derme média (18,8%), derme profunda (10,7%) e hipoderme (2,0%). Os casos acometendo porções mais profundas são, predominantemente, descritos nos casos mais avançados, com lesões tumorais. Em pacientes eritrodérmicos, o infiltrado profundo é um dado que ajuda na diferenciação entre MF eritrodérmica/SS e eritrodermias inflamatórias benignas, sendo mais frequente nos casos de linfomas cutâneos (Kim *et al.*, 2005; Klemke *et al.*, 2015; Vonderheid *et al.*, 2019).

Na literatura, o infiltrado reportado é predominantemente perivascular e em faixa (Nielsen *et al.*, 2019), semelhante ao que observamos (77,6% com infiltrado perivascular; 30,5% com infiltrado em faixa). O terceiro achado mais frequente neste estudo foi um infiltrado intersticial, observado em 19,1% dos casos. É descrita uma variante intersticial da MF, que pode ocorrer em pacientes com lesões em *patches* e placas. Esta variante é diagnosticada exclusivamente pela histopatologia, sem achados característicos no exame clínico. São descritos casos puramente intersticiais, sem outros achados, mas tais casos são raros. Apesar do infiltrado intersticial apresentar localização mais profunda, a maioria dos pacientes apresenta estágios iniciais (*patches* e placas), e não há necessidade de abordagem terapêutica mais agressiva nestes casos (Reggiani *et al.*, 2016). Shapiro e Pinto descreveram infiltrados dérmicos intersticiais em 20/222 casos (9,0%) (Shapiro e Pinto, 1994). Portanto, este achado pode não ser raro, conforme usualmente é descrito na literatura.

Nem todos os pacientes com características clínicas de MF foliculotrópica apresentaram descrição de foliculotropismo na histologia (83,3% tiveram descrição de foliculotropismo), e pacientes com outras variantes da MF apresentaram descrição de foliculotropismo na histologia. Estas discrepâncias ocorrem, pois, por vezes, os folículos não estão representados nas amostras de

biópsias de pele. Por outro lado, há descrição de envolvimento folicular mesmo em lesões que clinicamente não sugerem comprometimento folicular. O diagnóstico de MF foliculotrópica é feita a partir do quadro clínico em associação com a histologia (Demirkesen *et al.*, 2015). Mesmo em casos de MF na infância, inclusive em MF hipocromiante, foliculotropismo pode ser observado, sem impacto na evolução da doença (Hodak *et al.*, 2014). Sabe-se que o folículo piloso é uma região de imunoprivilégio, e o rompimento desta barreira é observada na MF foliculotrópica (Deonizio *et al.*, 2018). Ainda é incerto se este rompimento da barreira de imunoprivilégio ocorre também nas outras variantes de MF em que o foliculotropismo pode ser observado na histologia, e também se há algum impacto na evolução e no prognóstico da doença.

As formas siringotrópica e granulomatosa são variantes histológicas raramente descritas na literatura. A MF siringotrópica é mais observada nas lesões palmo-plantares (Hossain *et al.*, 2019). Não foi observada MF puramente siringotrópica neste estudo, sendo que dos quatro pacientes com siringotropismo evidenciado na biópsia, dois apresentavam MF clássica, um MF foliculotrópica e um apresentava MF hipocromiante. A MF granulomatosa deve ser distinguida da *cútis laxa granulomatosa* a partir do quadro clínico (na MF granulomatosa não há formação da pele laxa) e histológico (elastólise e elastofagocitose são observadas na *cútis laxa granulomatosa*) (Kempf *et al.*, 2008). Observamos MF granulomatosa em 0,6% (4/673) pacientes e *cútis laxa granulomatosa* em 1,8% (12/673). Ambas são raras, e diferenciação destas duas entidades é fundamental devido ao risco de pacientes com *cútis laxa granulomatosa* desenvolverem outra neoplasia hematológica, o que não é observado nos casos de MF granulomatosa (Kempf *et al.*, 2008).

O fenótipo predominante foi de células T CD4-positivas (62,9%), e houve perda parcial do CD7 em 73,8% dos casos. Houve predomínio de células T CD8-positivas em 11,8% dos casos, sendo que este fenótipo foi mais frequente nos casos de MF hipocromiante (47,7%). Apenas um caso (0,3%) apresentou células neoplásicas negativas para CD4 e CD8; em 22,8% houve quantidades iguais de CD4 e CD8; e foi inconclusivo com relação ao fenótipo em 2,1%. Os casos em que não se demonstrou predomínio de CD4 ou CD8, provavelmente decorreram de uma mistura de células T neoplásicas e reativas, fato que pode dificultar o

diagnóstico. Isto é observado principalmente nos casos mais indolentes em que não há tantas alterações típicas da MF, e nos casos de SS, onde há numerosas células reativas contribuindo para o quadro inflamatório da eritrodermia (Jaque *et al.*, 2019). A expressão de CD45RO é característica de células T de memória, tendo sido observada na maioria dos casos em que este marcador foi avaliado (87,2%). A perda de CD2 e CD5 são compatíveis com o fenótipo anômalo da MF, assim como a perda do CD7 (Jawed *et al.*, 2014; Hristov *et al.*, 2019); porém, são raramente observadas perdas destes marcadores (perda de CD2 em 13,8%; e de CD5 em 16,0% dos casos nesta casuística)

O CD30 é uma molécula da família do fator de necrose tumoral, e é expressa na superfície celular de linfócitos B e T ativados. Sua importância na MF se dá, atualmente, pela existência do brentuximabe-vedotina, que é um conjugado droga-anticorpo, em que a molécula de monometil auristatina E (MMAE), um agente antimicrotúbulos, é ligada a um anticorpo monoclonal anti-CD30. Esta droga se mostrou eficaz em casos de MF/SS que expressam CD30 em, pelo menos, 10% das células neoplásicas, em um estudo fase 3 (Prince *et al.*, 2017). Mesmo em casos com pouca expressão de CD30, ou até mesmo na ausência deste marcador, há relatos de respostas parciais ou completas (Horwitz *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2018). Estudos mostram expressão de CD30 na maior parte dos pacientes (Nielsen *et al.*, 2019), porém sua expressão é baixa, com uma mediana de expressão em 4% das células neoplásicas (Raghavan *et al.*, 2019). A expressão de CD30 considerada positiva em 7,6% e focal em 28,2% dos casos deste estudo. Esta frequência baixa de positividade para o CD30 deve-se, provavelmente, à análise de laudos das biópsias realizadas, sem revisão da histopatologia buscando identificar e/ou quantificar este marcador.

O Ki-67 é um marcador de proliferação celular. A mediana da expressão de Ki-67 foi de 15%, compatível com o descrito na literatura (13%) (Raghavan *et al.*, 2019). Apesar de sua relação com a proliferação celular, a quantidade de expressão de Ki-67 não foi consistentemente associada a pior prognóstico em estudos da literatura (Scarlsbrick *et al.*, 2015), mas seus valores mais altos são observadas nos casos de MF transformada, e provavelmente estão associados a um risco maior de evoluir com transformação para linfoma de grandes células (Raghavan *et al.*, 2019).

Há relatos de casos de variabilidade fenotípica das células neoplásicas no mesmo paciente. Estas variações têm significado clínico incerto, porém é importante ressaltar a necessidade de se realizar biópsias em diferentes topografias e de forma repetida em casos cuja suspeição clínica de MF/SS não é corroborada pelo exame histopatológico (Kash *et al.*, 2016).

A conclusão final do patologista após análise histopatológica/imunohistoquímica reflete a dificuldade diagnóstica dos casos de MF/SS, e ressalta a importância da associação clínico-patológica, aliada a ferramentas de biologia molecular. Menos da metade dos casos (47,1%) apresentaram alterações típicas em que o patologista conseguiu firmar o diagnóstico de linfoma cutâneo. Em 31,0% houve suspeita, e em 21,8% as alterações foram inespecíficas. Estudos mostram dificuldades em se obter consenso mesmo entre patologistas experientes na análise de linfomas cutâneos. Discrepâncias são observadas não apenas na conclusão final, mas também em características específicas como presença ou ausência de foliculotropismo, transformação para linfomas de grandes células, siringotropismo, expressão de CD30 e Ki-67, e mesmo para a presença ou ausência de epidermotropismo (Gru *et al.*, 2018). Nos casos de SS, observamos que 35,1% dos casos apresentaram alterações inespecíficas, compatível com a descrição da literatura, que relata que até um terço dos casos de SS não apresentam alterações típicas na biópsia de pele (Willemze *et al.*, 2005; Kubica *et al.*, 2012). Estes dados reforçam a necessidade de realização de biópsias em diferentes lesões para se aumentar a amostragem do processo, elevando a chance de se fechar o diagnóstico de MF/SS.

6.4.1.2 Pesquisa de clonalidade T na pele

A pesquisa do rearranjo do gene do receptor de células T demonstrou monoclonalidade na pele em 56,4% dos pacientes. A detecção de população monoclonal foi mais frequente nos pacientes com SS (78,6%) e com histopatologia compatível com linfoma cutâneo (71,1%). Tal observação é esperada, uma vez que há mais células neoplásicas nos casos avançados e com biópsias apresentando achados típicos de MF. O mesmo é descrito na literatura, onde cerca de 50% das lesões em *patches* apresentam monoclonalidade de células T, 73% das lesões em placas, 83 a 100% de tumores, e 77,5% de pacientes com

SS, e a detecção de um mesmo clone em diferentes lesões cutâneas favorece o diagnóstico de LCCT. Por outro lado, há descrição na literatura de que 25 a 65% de doenças inflamatórias podem exibir oligoclones na pele (Vega *et al.*, 2002; Kubica *et al.*, 2012; Jawed *et al.*, 2014). Portanto, a presença de população monoclonal deve ser analisada com cautela, especialmente nos casos em que a histopatologia não confirma o diagnóstico de MF/SS.

6.4.2 Avaliação dos linfonodos

6.4.2.1 Exame histopatológico do linfonodo

Biópsias excisionais de linfonodos estão indicados para todos os pacientes com linfonodos maiores ou iguais a 1,5cm, ou que apresentem características suspeitas de envolvimento neoplásico (endurecidos, aglomerados, fixos) (Olsen *et al.*, 2007). Foi realizada biópsia excisional em 79,9% dos pacientes. A maioria apresentava alterações inflamatórias, com diagnóstico de linfadenite dermatopática (74,2%), caracterizada por hiperplasia da camada paracortical do linfonodo, usualmente secundária a inflamações cutâneas crônicas (Garces *et al.*, 2020).. Envolvimento linfonodal parcial (N2) foi observado em 6,1%, envolvimento completo (N3) em 19,6%. Na literatura, observa-se envolvimento nodal em 30 a 50% dos casos biopsiados (Agar *et al.*, 2010; Haththotuwa *et al.*, 2017). Nesta casuística, observamos acometimento nodal pela histopatologia em 35,1% dos pacientes com SS, número muito inferior aos 81,7 a 92,3% observado na literatura (Kim *et al.*, 2003; Kubica *et al.*, 2012). Portanto, de acordo com o presente estudo, na maior parte das vezes, os linfonodos estiveram aumentados devido à inflamação, e não devido à infiltração neoplásica, mesmo nos pacientes com doença avançada, como os pacientes com SS.

É classicamente recomendado biopsiar, preferencialmente, linfonodos cervicais, axilares, e inguinais, nesta ordem (Olsen *et al.*, 2007). Um estudo avaliando biópsias de pacientes com MF eritrodérmica e SS, não observou diferenças nas frequências de acometimento linfonodal de acordo com a topografia biopsiada (Haththotuwa *et al.*, 2017). Por outro lado, neste estudo, observamos um maior acometimento de linfonodos cervicais (46,2%) e axilares (32,6%) em comparação com linfonodos inguinais (17,9%). O estudo de

Haththotuwa *et al.* avaliou apenas pacientes com estágios avançados, em que a pele estava totalmente comprometida. Provavelmente, casos não eritrodérmicos apresentem diferenças de acometimento linfonodal de acordo a topografia biopsiada, uma vez que não há envolvimento universal cutâneo.

Apesar da indicação de biópsia excisional, há evidências de possibilidade de uso de biópsia por agulha grossa guiada por ultrassonografia. Em estudo do nosso grupo, ainda não publicado, observamos reprodutibilidade dos achados histológicos, imunofenotípicos (citometria de fluxo) e moleculares entre biópsias excisionais e por agulha grossa realizadas no mesmo linfonodo do mesmo paciente. Estudos avaliando a eficácia desta técnica são muito importantes especialmente nos pacientes eritrodérmicos. Nestes pacientes, a barreira cutânea está completamente alterada, aumentando os riscos de infecção do sítio cirúrgico e deiscência da sutura nas biópsias linfonodais excisionais (Battistella *et al.*, 2016).

6.4.2.2 Pesquisa de clonalidade T no linfonodo

No linfonodo, foi detectada população monoclonal de linfócitos T em 71,4% dos pacientes. Foi mais frequente na SS (83,3%) em comparação com a MF (62,5%); e foi observada em todos os pacientes com comprometimento linfonodal observado na histologia, ou seja, estágios N2 ou N3, e em 58,6% dos pacientes com histologia compatível com linfadenite dermatopática (N1). Estudos mostram monoclonalidade nos linfonodos de 77,8% a 81,5% dos pacientes com SS (Fraser-Andrews *et al.*, 2006; Kubica *et al.*, 2012), semelhante ao presente estudo. Portanto, a realização da pesquisa de clonalidade de células T nos linfonodos é fundamental, uma vez que, como descrito anteriormente, apenas 35,1% dos pacientes com SS apresentavam alterações histopatológicas compatíveis com infiltração neoplásica do linfonodo (N2 ou N3), mas 83,3% apresentaram monoclonalidade pelo PCR. Mesmo em pacientes com MF e biópsia demonstrando linfadenite dermatopática, a presença de população monoclonal pode ser detectada (estágio N1b), e estudos sugerem que a presença deste clone confere pior prognóstico (Fraser-Andrews *et al.*, 2006). Porém, são necessários estudos para avaliar se tratamentos sistêmicos mudam a evolução destes pacientes com MF inicial e estágio N1b, que usualmente seriam tratados com terapias dirigidas à pele.

6.4.3 Avaliação da medula óssea

6.4.3.1 Mielograma e biópsia de medula óssea

A biópsia de medula óssea é indicada quando há alterações hematológicas que não podem ser explicadas por outras causas, uma vez que o comprometimento deste órgão na MF/SS é rara e é considerada como envolvimento visceral (M1) (Olsen *et al.*, 2007; Agar *et al.*, 2010). Mielograma raramente é indicado (Agar *et al.*, 2010). Observamos envolvimento da medula óssea por linfoma em 9,4% dos pacientes avaliados, e o acometimento foi mais frequente nos pacientes com SS (29,4%) em comparação com pacientes com MF (6,8%) ($p=0.003$). Estudo avaliando pacientes com SS demonstrou que 31,6% dos casos apresentavam acometimento da medula óssea, porém não houve piora da sobrevida nos casos com medula óssea com infiltração e sem infiltração neoplásica (Kubica *et al.*, 2012). Estudo em autópsias de pacientes com MF/SS demonstrou medula óssea acometida em 25% dos pacientes. Por outro lado, estudo com 50 pacientes com diferentes estágios de linfoma cutâneo de células T não observou envolvimento de medula óssea em nenhum caso (Burg, 2015). Nódulos linfoides benignos podem ser observados na medula óssea de pessoas saudáveis, e a definição de infiltrado tumoral depende do critério utilizado (Kubica *et al.*, 2012; Burg, 2015). Desta forma, torna-se necessário uma padronização da análise histopatológica, bem como o auxílio de ferramentas de biologia molecular para se avaliar a presença de clone de linfócitos T malignos na medula óssea.

6.4.3.2 Pesquisa de clonalidade T na medula óssea

A pesquisa da clonalidade de células T na medula óssea foi feita em apenas 3 pacientes, e demonstrou monoclonalidade em 1/3, no único dos três que apresentava comprometimento histopatológico medular pela neoplasia. Estudos avaliando a clonalidade na medula óssea são escassos, mas um estudo demonstrou clone de linfócitos T em 53,6% (15/28) dos pacientes com SS (Kubica *et al.*, 2012).

6.4.4 Avaliação visceral

6.4.4.1 Exames de imagem

De acordo com as recomendações da ISCL e da EORTC, indica-se que exames de imagem sejam feitos para o estadiamento dos pacientes com MF/SS. Para pacientes em estágios iniciais, podem ser realizados radiografia de tórax e ultrassonografia de abdômen e cadeias linfonodais, para se comprovar a ausência de linfonodomegalias. Em casos avançados, está indicada a TC de tórax, abdômen e pelve e, eventualmente, o PET ou a ressonância magnética dependendo do órgão a ser avaliado (Olsen *et al.*, 2007). O emprego da TC foi mais frequente nos pacientes com SS (94,0%), e isto poderia ser um viés, elevando o número de pacientes com SS que apresentaram alterações nos exames de imagem em comparação com pacientes com MF (35,9%). Estudos mostram que o PET apresenta maior acurácia no diagnóstico do envolvimento nodal de pacientes com MF/SS (Tsai *et al.*, 2006), porém este exame não está disponível em todos os centros médicos, e seu custo elevado dificulta sua realização rotineiramente (Haththotuwa *et al.*, 2017).

6.4.4.2 Biópsias viscerais

Raramente foi observado acometimento visceral neste estudo. Todos os casos foram diagnosticados com comprometimento visceral durante a evolução, e não na primeira avaliação. Observamos envolvimento de bexiga, parênquima mamário, fígado e baço, e pulmão (um paciente cada). Acometimento extracutâneo da MF/SS é raramente descrito na literatura, observado em menos de 1% dos casos (Agar *et al.*, 2010; Penãte *et al.*, 2018). Estudo com autópsias de pacientes com MF/SS observou que os locais extracutâneos mais acometidos são: linfonodos (60%), baço (50%), pulmões (43%), fígado (41%), ossos (27%), rins (27%), língua e mucosas (19%), coração (17%), pâncreas (17%), tireoide (14%) (Epstein *et al.*, 1972). Outro estudo com autópsias de 45 pacientes com MF observou comprometimento linfonodal e visceral em 24 casos (53,3%) (Rappaport e Thomas, 1974; Burg, 2015). Atualmente, estudos em autópsias são escassos, mas estes estudos mais antigos mostram que, apesar de raramente detectado, envolvimento visceral pode ser mais comum do que se acredita. Porém, o impacto

da infiltração visceral não detectada clinicamente ou por métodos de imagem (apenas na autópsia) na evolução e no prognóstico são desconhecidos.

6.4.5 Avaliação hematológica

6.4.5.1 Hemograma

Não foram observadas alterações significativas no hemograma e leucograma dos pacientes em geral, exceto pelos maiores valores de leucócitos totais e linfócitos nos pacientes com SS em comparação com os pacientes com MF. Apesar de linfocitose não ser critério para diagnóstico de SS, como trata-se de uma forma leucêmica de linfoma cutâneo, é comum observar aumento no número de linfócitos.

Observamos também aumento no número de neutrófilos na SS em comparação com a MF. A função de barreira da pele eritodérmica dos pacientes com SS está completamente prejudicada. Infecções cutâneas são muito frequentes nos pacientes com linfomas cutâneos, acometendo mais da metade dos pacientes ao longo do seguimento (Scarbrick, 2018). Estas infecções cutâneas podem estar envolvidas no aumento do número de neutrófilos nos pacientes com SS. Por outro lado, a imunidade inata dos pacientes com SS está comprometida, sendo que as respostas de neutrófilos, linfócitos T CD8-positivos e linfócitos NK estão prejudicadas, provavelmente devido à secreção de fatores ainda desconhecidos por células malignas e do microambiente tumoral. Portanto, não se sabe até que ponto o estímulo ao sistema imune levando à neutrofilia na SS leva a uma resposta realmente efetiva (Fierro *et al.*, 2011; Manfrere *et al.*, 2017; Torrealba *et al.*, 2017). Além disso, estudos mostram que a relação neutrófilos/linfócitos no sangue periférico pode estar aumentada em diversas neoplasias malignas hematológicas e sólidas (Cengiz *et al.*, 2017). A presença de neutrofilia seria estimulada pela produção de citocinas inflamatórias por células neoplásicas e células do microambiente tumoral. Porém, neutrófilos poderiam inibir a atividade linfocitária antitumoral, conferindo pior prognóstico a estas neoplasias (Rotondo *et al.*, 2011). Estudos da relação neutrófilos/linfócitos na MF/SS são escassos e seus dados são conflitantes, com estudos favorecendo seu uso na definição do prognóstico (Cengiz *et al.*, 2017), e estudos

demonstram que não há associação entre a relação neutrófilos/linfócitos e a evolução da MF (Eren *et al.*, 2016).

6.4.5.2 Pesquisa de células de Sézary

A avaliação do sangue periférico demonstrou que células de Sézary pesquisadas em esfregaço sobre lâmina foram frequentemente detectadas na síndrome de Sézary (80,0%), com mediana de 895,5 células/mm³. A minoria dos pacientes com MF (18,4%) apresentou células de Sézary e, quando presentes, estavam em menores quantidades (mediana de 60/mm³). A avaliação morfológica dos linfócitos periféricos em esfregaço é uma ferramenta importante na diferenciação entre pacientes com linfomas cutâneos eritrodérmicos e outras eritrodermias de etiologias inflamatórias (Sanches Junior, 2006). Porém, com o avanço das técnicas de citometria de fluxo, a avaliação da morfologia linfocitária por esfregaço de sangue periférico está entrando em desuso, com muitos centros acadêmicos deixando de realizar tal análise. Isto decorre das dificuldades técnicas, como consumo elevado de tempo e imprecisão da pesquisa manual de células de Sézary (Guitart, 2020). Além destes fatores, as alterações fenotípicas ocorrem mais precocemente em relação às alterações morfológicas (Sanches Junior, 2006), e tal fato pode ser observado neste estudo ao avaliar os pacientes de SS que apresentaram baixas contagens manuais de células de Sézary, mas que tinham alterações fenotípicas características e que preenchiam os critérios para seu diagnóstico.

6.4.5.3 Imunofenotipagem por citometria de fluxo

Apesar da citometria de fluxo ter se tornado a ferramenta padrão para a avaliação do sangue periférico, não há consenso e padronização com relação aos marcadores utilizados e a forma de laudar este exame. Idealmente, seria necessário incluir no painel estudado o CD3 e CD19, para se diferenciar linfócitos T e B, respectivamente. Posteriormente, os linfócitos T deveriam ser mais bem caracterizados, com a avaliação de CD4 e CD8, bem como o CD7 e o CD26, que são perdidos nas células neoplásicas. Outros marcadores de linfócitos T, como o CD2 e CD5, raramente são perdidos. O CD52, CD25, CD30 e CCR4 são outros marcadores que podem auxiliar na terapêutica, uma vez que estas

moléculas são alvos de anticorpos monoclonais específicos (alemtuzumabe, denileukin difitox, brentuximabe-vedotina, mogamulizumabe, respectivamente) (Trautinger *et al.*, 2017; Guitart, 2020).

Os valores absolutos e relativos dos marcadores estudados na citometria de fluxo neste estudo demonstram que a maioria dos pacientes não apresenta alterações significativas no sangue periférico. Mas dividindo-se os casos de acordo com alterações imunofenotípicas descritas no estadiamento da MF/SS (Olsen *et al.*, 2007), observações interessantes podem ser feitas. Obviamente, pacientes com SS apresentam maiores quantidades de células T CD3-positivas, CD2-positivas, CD5-positivas, CD4-positivas em relação aos pacientes com MF. Apresentam também menores quantidades de células T CD8-positivas, bem como perda de CD7 e perda de CD26 nos linfócitos neoplásicos. Há também uma redução nos linfócitos NK (CD16+CD56+), e aumento da expressão de CD25 na SS. Além dos níveis mais baixos de células T citotóxicas CD8-positivas e de células NK observados neste estudo, são descritas alterações funcionais destas células, levando a um estado de imunossupressão por comprometimento da resposta imune inata (Manfrere *et al.*, 2017; Torrealba *et al.*, 2017). Já o aumento da expressão de CD25 nos pacientes com SS pode ser devido ao aumento de células T reguladoras, o que podem contribuir para o efeito supressivo na resposta imune destes pacientes (Heid *et al.*, 2009). O FOXP3 é outro marcador de células T reguladoras. Este marcador poderia auxiliar na diferenciação entre células neoplásicas CD25+FOXP3- e células T reguladoras CD25+FOXP3+. Porém, este não é um marcador rotineiramente testado nos pacientes eritrodérmicos ou com linfomas cutâneos. Estudos futuros realizando a análise da co-expressão de CD25 e FOXP3 nesta casuística poderão auxiliar na compreensão do papel do CD25 na MF/SS.

Observamos algumas alterações imunofenotípicas no sangue periférico de pacientes com MF inicial (estágios IA a IIA), como relação CD4/CD8 ≥ 10 em 0,4%, relação CD4/CD8 entre 2,8 e 10 em 17,9%, e presença de linfócitos CD4-positivos com perda de CD26 em mais de 30% do total celular em 6,3% dos pacientes. Estas alterações fazem parte dos critérios diagnósticos para SS (Kubica *et al.*, 2012). Em estudo com pacientes com MF inicial, observou-se aumento da relação CD4/CD8, com valores maiores do que 10 em 0,8% (3/362), e valores entre 5 e

10 em 6,0% (20/362), sendo que o valor normal de referência neste estudo estava entre 2 e 5. Os autores também observaram 19% (2/11) de pacientes com perda de CD26 em mais de 30% das células T CD4-positivas, e perda de CD7 em mais de 40% das células T CD4-positivas não foi observada (Bawazir *et al.*, 2018). Estes achados são semelhantes aos encontrados em nosso estudo, sendo que observamos que pacientes com estágio IIA apresentaram mais frequentemente alterações imunofenotípicas em comparação com pacientes em estágios IA e IB. Dados preliminares do estudo PROCLUPI mostram alterações no sangue periférico de pacientes com MF inicial em *patches* e placas, preenchendo critério para B1, em até 5,9% dos pacientes (Scarisbrick *et al.*, 2018). O significado clínico destas alterações na MF inicial é incerto, e questionamos se seriam casos de verdadeira disseminação hematológica da MF. Já em pacientes eritrodérmicos com acometimento do sangue periférico compatível com o estágio B1 há maior risco de progressão da doença (Hurabielle *et al.*, 2016).

6.4.5.4 Pesquisa de clonalidade T no sangue

No sangue, a detecção de população monoclonal ocorreu em 34,1% dos pacientes. Tal achado foi mais frequente na SS (93,7%), com maior positividade associada à maior relação CD4/CD8, maior quantidade de células CD4+CD7- e CD4+CD26-. Estes achados são esperados, uma vez que as células neoplásicas correspondem às populações CD4+CD7- e CD4+CD26-. Porém, população monoclonal foi observada em 19,7% dos pacientes com MF em estágio inicial, sem alterações significativas no sangue periférico. Dados preliminares do estudo PROCLUPI mostram clonalidade T positiva no sangue de pacientes com MF: 1/20 (5,0%) no estágio T1a; 3/31 (9,7%) no estágio T1b; 5/31 (16,1%) no estágio T2a; 14/53 (26,4%) no estágio T2b; 5/24 (20,8%) no estágio T3; 26/43 (60,4%) no estágio T4 (Scarisbrick *et al.*, 2018). A presença de oligoclonos no sangue pode ser observada em indivíduos saudáveis, principalmente em idosos, e em pacientes com dermatoses benignas, e o significado da presença destes oligoclonos circulantes é desconhecida (Delfau-Larue *et al.*, 2000; Haynes e Maue, 2009). Neste estudo, a presença de oligoclonos foi considerada como população policlonal. Em pacientes com SS, a clonalidade é positiva em 86,7% a 100% dos pacientes (Kubica *et al.*, 2012; Boonk *et al.*, 2016).

6.4.6 Exames bioquímicos e sorológicos

A DHL é uma enzima que catalisa a conversão de lactato para piruvato e vice-versa, no processo de glicólise. Sua atividade é alta em células tumorais de diversas neoplasias malignas (Livesey *et al.*, 2019). Quando aumentado no momento do diagnóstico, observa-se pior prognóstico na MF/SS (Scarlsbrick *et al.*, 2015). Observamos aumento na DHL em 25,9% dos pacientes, semelhante ao descrito na literatura (25,8%) (Danish *et al.*, 2016). Nesta casuística, considerando-se apenas pacientes com estágio avançado, 41,8% com MF avançada e 70,6% com SS apresentaram DHL aumentada, semelhante ao observado na literatura (DHL aumentada em 54% dos casos de estágios avançados), e quanto maior o valor, pior é o prognóstico (Kubica *et al.*, 2012; Alberti-Violetti *et al.*, 2015).

A beta-2 microglobulina faz parte do complexo de histocompatibilidade maior tipo 1, e está presente em todas as células nucleadas. Níveis aumentados estão associados a piores prognósticos em diversas neoplasias hematológicas, mas o mecanismo da associação entre beta-2 microglobulina e prognóstico é desconhecido. Estudos sugerem que esta molécula está envolvida na sobrevivência e proliferação das células malignas, bem como sua capacidade de metástase. Apesar da relação entre beta-2 microglobulina e prognóstico, os índices prognósticos não incluem seus níveis na estratificação de risco, exceto no linfoma folicular (Yoo *et al.*, 2014). Na MF, há estudos demonstrando a associação entre seus níveis e a progressão da doença (Cengiz *et al.*, 2017). De forma semelhante, observamos valores maiores de beta-2 microglobulina em pacientes com MF avançada em relação a MF inicial, e valores maiores na SS em comparação com a MF.

Níveis baixos de albumina são associados a piores prognósticos em linfomas nodais, e inclusive é utilizado como preditor de resposta à primeira linha de quimioterapia para linfomas de células T periféricas (Kaito *et al.*, 2018). Em pacientes eritrodérmicos, devido à intensa perda proteica pela alteração cutânea universal, é frequente se observar hipoalbuminemia (Rothe *et al.*, 2005; Li e Zheng, 2012). Observamos hipoalbuminemia mais frequentemente em pacientes com MF avançada (20,9%) em comparação com MF inicial (5,4%), e em

pacientes com SS (30,8%) em comparação com pacientes com MF (11,7%). Hipoalbuminemia não é um fator considerado nos estudos prognósticos de linfomas cutâneos (Agar *et al.*, 2010; Scarisbrick *et al.*, 2015). Pela facilidade e disponibilidade de sua dosagem, e pelos resultados obtidos neste trabalho, sugere-se que estudos prospectivos em linfomas cutâneos incluam a avaliação dos níveis de albumina em suas análises.

Muitos estudos avaliaram o impacto de infecções bacterianas e virais na gênese dos linfomas cutâneos, mas nenhuma associação foi comprovada de forma consistente (Mirvish *et al.*, 2013). A presença de infecção pelo HIV foi confirmada em apenas 1,4% (6/413). Estudo norte-americano baseado em banco de dados populacional, com 8.823 pacientes, apenas 318 (3,6%) eram HIV positivos. Foi observado que pacientes soropositivos para HIV apresentaram melhor evolução, com melhores curvas de sobrevida. Os autores sugerem que a terapia antirretroviral possa ter papel em restaurar a imunidade, aumentando o número de células T CD4-positivas, mas a ação de tais drogas no tratamento de linfomas cutâneos precisa ser mais bem estudada (Wang *et al.*, 2018).

6.5 Estadiamento clínico e evolução

De acordo com o estadiamento no momento do diagnóstico da MF/SS, 62,4% dos pacientes apresentavam estágio inicial (IA, IB, IIA) e 37,6% apresentavam estágio avançado (IIB, IIIA, IIIB, IVA1, IVA2, IVB). Dados da literatura de casuísticas norte-americana, europeia e asiática mostram frequência de estágio inicial entre 78,3% e 92,8%, e estágio avançado entre 7,2% e 21,8% (Desai *et al.*, 2015; Penãte *et al.*, 2018; Lim *et al.*, 2019). Em estudo nacional argentino, 75,4% apresentavam estágio inicial, 24,5% apresentavam estágio avançado (Albadaño *et al.*, 2019). Observamos uma frequência maior de casos avançados em nossa casuística, provavelmente por se tratar de um estudo unicêntrico em hospital terciário especializado e referência nacional para casos de linfomas cutâneos.

O estadiamento dos casos de MF/SS segue aproximadamente a distribuição dos casos observados na literatura (Anexo H). Há maior frequência

de casos em estágios IA e IB, com poucos casos com acometimento nodal (IVA2) ou visceral (IVB). Há predomínio masculino em todos os estágios da MF, mas a associação do gênero com o risco de progressão e risco de óbito é controverso e será descrito com mais detalhes na sessão de fatores prognósticos e sobrevida (Agar *et al.*, 2010; Lebowitz *et al.*, 2019).

6.6 Tratamentos

Neste estudo, avaliamos as modalidades terapêuticas utilizadas. Porém, não avaliamos a eficácia de cada tratamento devido às dificuldades de se mensurar objetivamente a resposta terapêutica a partir de estudo retrospectivo.

Estudo retrospectivo multicêntrico internacional avaliando 853 pacientes com MF avançada demonstrou mediana de número de tratamentos de 2, com pacientes recebendo 1 a 24 tratamentos diferentes (Quaglino *et al.*, 2017), semelhante ao observado no presente estudo, com mediana de 2 tratamentos, variando entre nenhum tratamento a 13 linhas de tratamentos diferentes. Observamos alguns pacientes sem tratamento, pois foram considerados nesta análise pacientes com MF inicial, MF avançada e SS. Conduta expectante pode ser indicada em casos de MF inicial, estágio IA, que apresentam baixo risco de progressão e com sobrevida semelhante à população geral para seu gênero e idade (Scarlsbrick *et al.*, 2014).

Terapias dirigidas à pele incluem tratamentos tópicos com corticoides, mustarda nitrogenada, bexaroteno, fototerapia com UVB de faixa estreita e PUVA, e radioterapia (localizada e irradiação total da pele com feixe de elétrons) (Trautinger *et al.*, 2017). Assim como nos outros países, maioria dos pacientes deste estudo receberam terapias dirigidas à pele, principalmente corticoides tópicos, cujos estudos demonstram eficácia no tratamento da MF/SS, apesar de não serem controlados e apresentarem grande heterogeneidade metodológica (Zackheim, 2003; Trautinger *et al.*, 2017; Tarabadkar e Shinohara, 2019). A mustarda nitrogenada e o bexaroteno tópico não estão disponíveis no Brasil atualmente, mas um número razoável de pacientes fez uso da mustarda nitrogenada no passado. Tacrolimus foi usado em poucos pacientes jovens com MF

hipocromiante. Seu uso pode ser eficaz em casos iniciais de MF, mas sua eficácia é baseada em poucas séries de casos (Gilson *et al.*, 2019). Radioterapia é tratamento eficaz, mas seu uso neste estudo, em 13,2% dos pacientes, é menor do que o reportado na literatura, usado entre 25 e 35% (radioterapia localizada) e 15 e 25% (irradiação total da pele com feixe de elétrons) (Quaglino *et al.*, 2017). Isto ocorre provavelmente devido à maior dificuldade de acesso a estas modalidades terapêuticas, especialmente a irradiação total da pele com feixe de elétrons, que não está mais disponível no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (estava disponível até 1999). A terapia fotodinâmica foi utilizada para tratamento de lesões localizadas (Quereux *et al.*, 2013).

Tratamentos sistêmicos foram utilizados principalmente em pacientes com doença avançada, e a modalidades terapêuticas mais empregadas foram corticoides (20,7%) e modificadores da resposta biológica (24,3%). Poucos pacientes receberam monoquimioterapia (16,5%) e poliquimioterapia (8,5%), pois apresentam taxas altas de resposta, mas rápida recidiva. Não há protocolos quimioterápicos padronizados, mas a maioria dos estudos avaliaram a eficácia da gencitabina, clorambucila, metotrexato e CHOP (Gilson *et al.*, 2019; Bhabha *et al.*, 2020).

Transplante alogênico de medula óssea é tratamento eficaz e potencialmente curativo em casos avançados (Iqbal *et al.*, 2020), mas foi realizado em apenas 0,7% dos pacientes. Fotoférese extracorpórea é indicada principalmente para as formas eritrodérmicas (MF eritrodérmica e SS) (Knobler *et al.*, 2014). O transplante alogênico é modalidade terapêutica complexa, e a fotoférese extracorpórea não está disponível no serviço. Exérese cirúrgica foi raramente utilizada, e é reservada para tratamento de lesões nodulares ou tumorais localizadas (Gilson *et al.*, 2019).

Estudo comparando as modalidades terapêuticas empregadas ao redor do mundo mostra diferenças importantes, principalmente ao se comparar as condutas norte-americanas com as de outros países (europeus, latino-americanos, asiáticos e australianos). Tais diferenças ocorrem devido às disponibilidades de diferentes tratamentos e por experiências institucionais. Apesar desta variabilidade, não há diferenças nas sobrevidas. Os tratamentos empregados no Brasil são mais semelhantes aos empregados nos países europeus (Quaglino *et al.*, 2017; Trautinger *et al.*, 2017).

6.7 Sobrevida e fatores prognósticos

O estadiamento é um importante fator para a definição do prognóstico nos pacientes com MF e SS. A tabela 87 mostra a sobrevida global em 5 anos de acordo com o estágio da doença (Agar *et al.*, 2010; Mourad e Gniadecki, 2020). Observa-se que a sobrevida global em 5 anos de acordo com o estágio clínico descrita na literatura é semelhante à observada no presente estudo.

Tabela 87. Sobrevida global em 5 anos de acordo com o estágio clínico (Agar *et al.*, 2010; Mourad e Gniadecki, 2020).

Estágio clínico	Sobrevida global em 5 anos na literatura (%)	Sobrevida global em 5 anos neste estudo (%)
IA	94,0	99,1
IB	85,8	98,5
IIA	78,0	74,8
IIB	62,2	77,8
IIIA	59,7	59,9
IIIB	54,0	68,4
IVA1	52,5	41,3
IVA2	34,0	36,7
IVB	23,3	26,7

Além do estadiamento, outros fatores relatados como associados a pior prognóstico são: idade avançada (Van Doorn *et al.*, 2002; Agar *et al.*, 2010; Talpur *et al.*, 2012), sexo masculino (Agar *et al.*, 2010), foliculotropismo na histologia (Gerami *et al.*, 2008; Agar *et al.*, 2010; Muniesa *et al.*, 2010; Benner *et al.*, 2012), alta expressão de CD30 (Edinger *et al.*, 2009; Benner *et al.*, 2012; Talpur *et al.*, 2012), e alta expressão de Ki-67 (Gru *et al.*, 2018). O estudo CLIC propôs um índice de estratificação prognóstica baseado em idade (≥ 60 anos), aumento de DHL, transformação para linfoma de grandes células, e estágio IV (Scarlsbrick *et al.*, 2015). Porém, estudos sobre fatores prognósticos são conflitantes, e mesmo o índice prognóstico proposto pelo estudo CLIC não se mostrou aplicável em todas as casuísticas (Sanz-Bueno *et al.*, 2016). Tais estudos prognósticos são, em sua maioria, estudos observacionais retrospectivos. O estudo PROCLIP (Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index), é um estudo prospectivo multicêntrico internacional que se derivou do estudo CLIC, que foi retrospectivo. Seu objetivo é desenvolver um índice prognóstico para realizar uma melhor estratificação e manejo dos pacientes (Scarlsbrick, 2020).

Após análise multivariada (tabelas 82 e 86), observamos que, além do estadiamento, o diagnóstico de SS, de MF foliculotrópica e de MF eritrodérmica conferiram pior prognóstico. Por outro lado, foliculotropismo observado na histologia não foi associada a pior prognóstico. Isto ocorre pois, para se definir MF foliculotrópica, é necessário correlacionar o quadro clínico com a histologia, sendo que, como já foi discutido, foliculotropismo na histologia pode ser observada inclusive em casos sem suspeita clínica de acometimento folicular, e mesmo em casos de MF na infância (Hodak *et al.*, 2016). A MF hipocromiante e a MF poiquilodérmica demonstraram melhores prognósticos em relação à MF clássica na análise univariada, mas, após análise multivariada, a significância estatística não se comprovou verdadeira. Sexo, expressão de Ki-67 em mais de 20% das células, aumento de beta-2 microglobulina, e hipoalbuminemia também demonstraram significância estatística na análise univariada, mas não houve significância na análise multivariada. A expressão de CD30 em mais de 10% do infiltrado na biópsia de pele apresentou uma tendência a pior prognóstico na análise multivariada. Estudos na literatura são controversos com relação a estes fatores, e o estudo PROCLIP avaliara tais achados em uma coorte prospectiva mundial (Gru *et al.*, 2018; Scarisbrick, 2020). Portanto, quando concluído, o estudo PROCLIP fornecerá dados mais robustos sobre fatores prognósticos nos pacientes com MF e SS.

Com relação aos fatores prognósticos definidos pelo estudo CLIC, após análise multivariada, comprovamos a aplicabilidade destes fatores nesta casuística. Idade ≥ 60 anos, aumento de DHL no diagnóstico, transformação para linfoma de grandes células, estágio clínico $\geq IV$, bem como o índice de estratificação (risco baixo, intermediário e alto) foram considerados fatores independentes de pior prognóstico.

7. CONCLUSÕES

1. Em relação à análise do perfil dos pacientes estudados quanto às características demográficas, clínicas, histopatológicas, imunopatológicas, moleculares, laboratoriais e evolutivas:

1.1. Considerando as apresentações clínicas:

- 1.1.1. Observou-se maior predomínio da MF clássica (41,8%).
- 1.1.2. A MF foliculotrópica foi a variante clínico-patológica mais frequente (4,9%).
- 1.1.3. A MF eritrodérmica (14,1%), a hipocromiante (10,8%), e a poiquilodérmica (10,8%) foram os subtipos clínicos mais comumente observados.
- 1.1.4. Houve concomitância de apresentações clínicas de diferentes variantes e subtipos de MF em 14,4% dos casos.

1.2. Considerando as características demográficas:

- 1.2.1. Houve discreto predomínio em pacientes homens (51,2%) e nítida predominância em brancos (71,0%).
- 1.2.2. A mediana das idades ao diagnóstico (51,8 anos) foi inferior em comparação com a maioria dos estudos (54,0 a 73,0 anos).
- 1.2.3. O tempo de evolução entre o início da doença e o diagnóstico foi muito variável (um mês a 35 anos), com mediana de 36 meses.

1.3. Considerando as características clínicas:

- 1.3.1. Prurido foi o sintoma mais frequente, sendo observado em todos os pacientes com SS.
- 1.3.2. Sintomas B foram raramente relatados.
- 1.3.3. As frequências dos tipos de lesões cutâneas foram consistentes com o que é descrito na literatura, com predominância de lesões em *patches* (74,4%) e placas (34,9%). Tumores foram observados em apenas 10,6% dos casos.
- 1.3.4. Linfonodos clinicamente suspeitos estiveram presentes em 25,3% dos pacientes.
- 1.3.5. Hepatomegalia e esplenomegalia foram excepcionalmente observados.

1.4. Considerando as alterações histopatológicas e imunopatológicas:

- 1.4.1. Um número expressivo de casos apresentou microabscessos de Pautrier (65,8%) e atipia de linfócitos (61,7%).
- 1.4.2. Houve predomínio de células T CD4-positivas (62,9%). Casos com predomínio de células CD8-positivas foram observados em 11,8%.
- 1.4.3. Perda parcial da expressão do CD7 foi detectada na maioria dos casos (73,8%). Perda parcial da expressão do CD2 e do CD5 foram observadas em 13,8% e 16,0% dos casos, respectivamente.

1.5. Considerando as alterações moleculares:

- 1.5.1. Na pele, população monoclonal de linfócitos T esteve presente em cerca de metade dos casos de MF (52,8%) e na maioria dos pacientes com SS (78,6%).
- 1.5.2. No linfonodo, população monoclonal foi comumente detectada nos pacientes com MF (62,5%) e com SS (83,3%). A população monoclonal foi detectada em 100% dos pacientes com linfonodo acometido histologicamente (N2 ou N3), e em 58,6% dos pacientes com linfadenite dermatopática (N1).
- 1.5.3. No sangue, população monoclonal foi detectada em 23,6% dos pacientes com MF e 93,7% com SS.

1.6. Considerando as alterações laboratoriais:

- 1.6.1. Aumento sérico da DHL e de beta-2 microglobulina, e hipoalbuminemia foram observados preponderantemente nos casos de MF em estágio avançado e de SS.

1.7. Considerando as alterações evolutivas:

- 1.7.1. Apresentavam estágio inicial no momento do diagnóstico, 62,4% dos casos; e estágio avançado, 37,6%.
- 1.7.2. A progressão para estágios mais avançados durante a evolução foi detectada em 16,3% dos pacientes.
- 1.7.3. Óbitos foram observados em 21,9% dos casos (21,2% MCED, 0,7% MSED), sendo mais frequentes nos pacientes com SS (57,4%) em comparação com pacientes com MF (19,0%).

2. Em relação à correlação das variantes, subtipos, e estágios de MF e SS com as características demográficas, clínicas, histopatológicas, imunopatológicas, moleculares, laboratoriais e evolutivas:

2.1. Pacientes com MF hipocromiante apresentaram menor mediana das idades (32,0 anos) e maior frequência de pacientes pardos e negros em comparação com as outras variantes e subtipos de MF e com a SS.

2.2. As formas eritrodérmicas (MF eritrodérmica e SS) apresentaram as maiores medianas das idades (60,2 e 60,9 anos, respectivamente).

2.3. Homens apresentaram mais frequentemente estágios avançados no momento do diagnóstico, progressão para estágios mais avançados durante o seguimento, assim como maior frequência de óbitos.

2.4. Foram observadas alterações imunofenotípicas no sangue periférico em pacientes com MF em estágio inicial. Detectou-se presença de mais de 30% de linfócitos TCD4+CD26- em 6,3%, e aumento da relação CD4/CD8 ($\geq 2,8$) em 18,3% destes pacientes.

3. Em relação à avaliação da sobrevida dos pacientes com MF e SS, correlacionando-as com os dados demográficos, clínicos, histológicos, imunopatológicos, laboratoriais e moleculares:

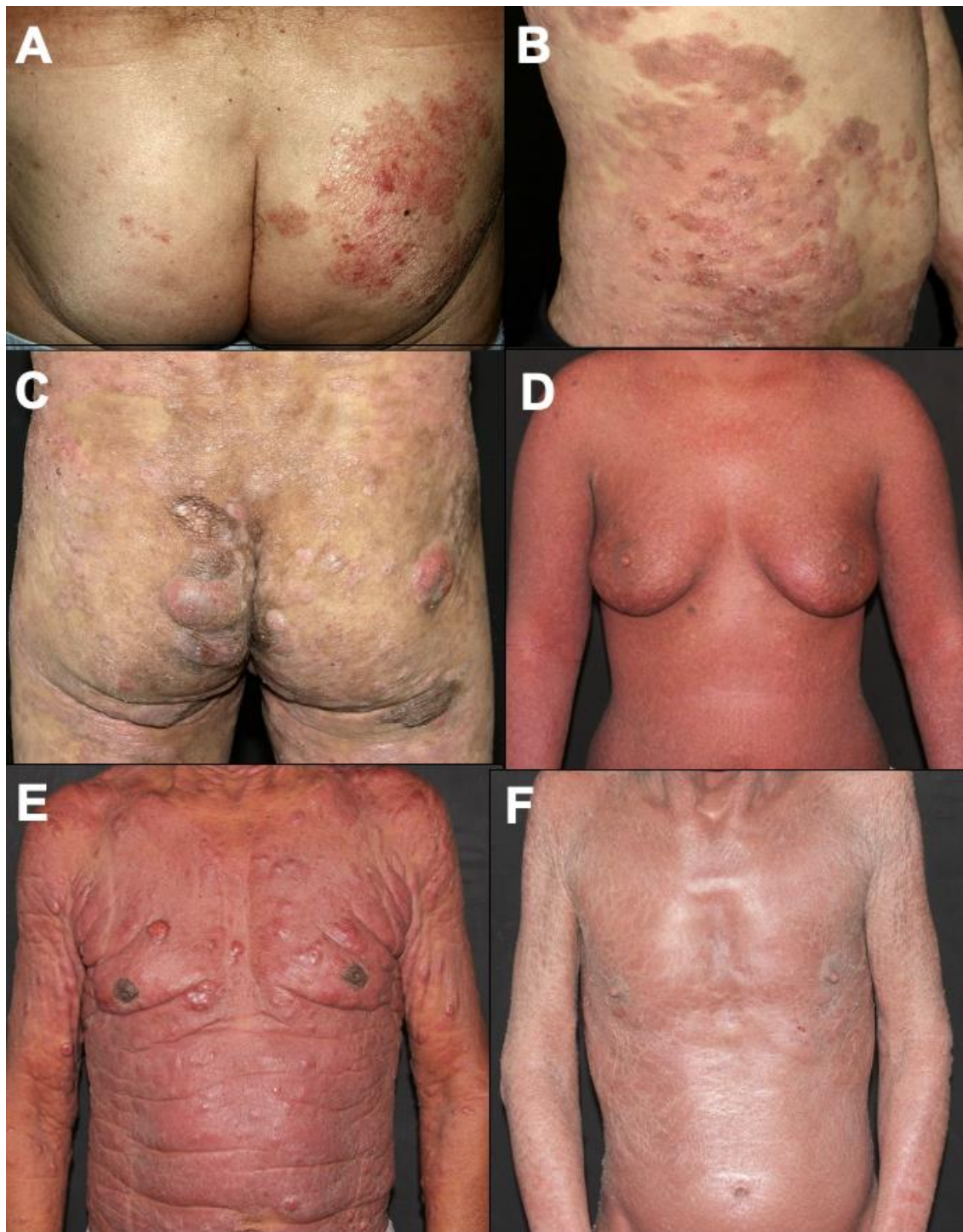
3.1. Após análise multivariada, idade ≥ 60 anos, diagnóstico de SS, formas foliculotrópica e eritrodérmica de MF, estágio clínico, aumento de DHL, e transformação para linfoma de grandes células estiveram associados com pior prognóstico.

4. Em relação à avaliação da aplicabilidade do índice de prognóstico proposto pelo estudo do Consórcio Internacional dos Linfomas Cutâneos (Cutaneous Lymphoma International Consortium - CLIC):

4.1. Foi validado, nesta casuística, o índice de prognóstico proposto pelo estudo do Consórcio Internacional dos Linfomas Cutâneos (CLIC), ao se observar, também, como fatores independentes de pior prognóstico idade ≥ 60 anos, aumento de DHL no diagnóstico, transformação para linfoma de grandes células, e estágio IV.

8. ANEXOS

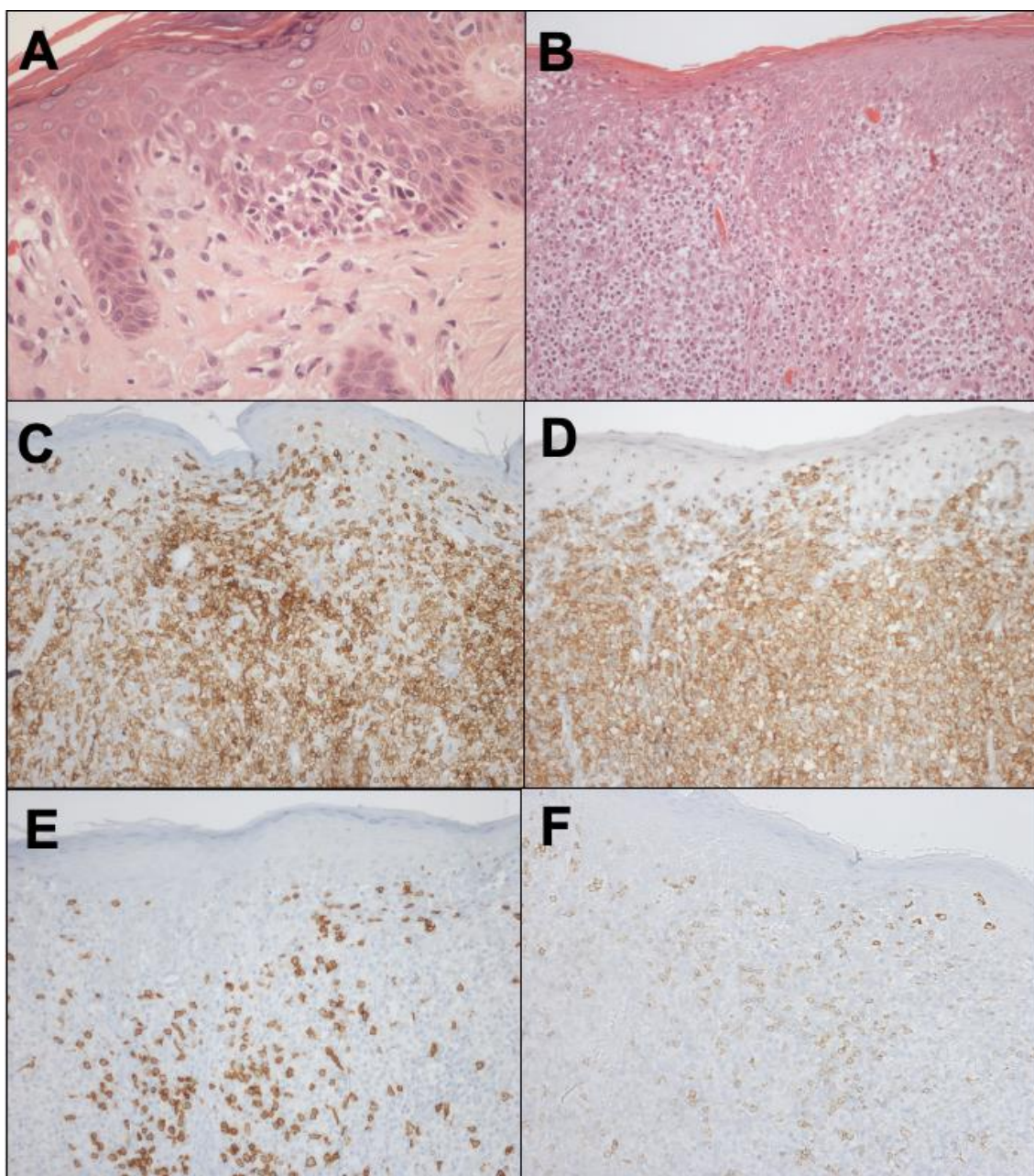
Anexo A: Tipos de lesões cutâneas observadas em pacientes com MF/SS. *Patches* nos glúteos (A). Placas no abdômen (B). *Patches*, placas e tumores nos glúteos (C). Eritrodermia (eritema e descamação $\geq 80\%$ da área de superfície corporal) em paciente com MF eritrodérmica (D). Eritrodermia e tumores, correspondendo a estágio T4(3) (E). Eritrodermia em paciente com SS (F).



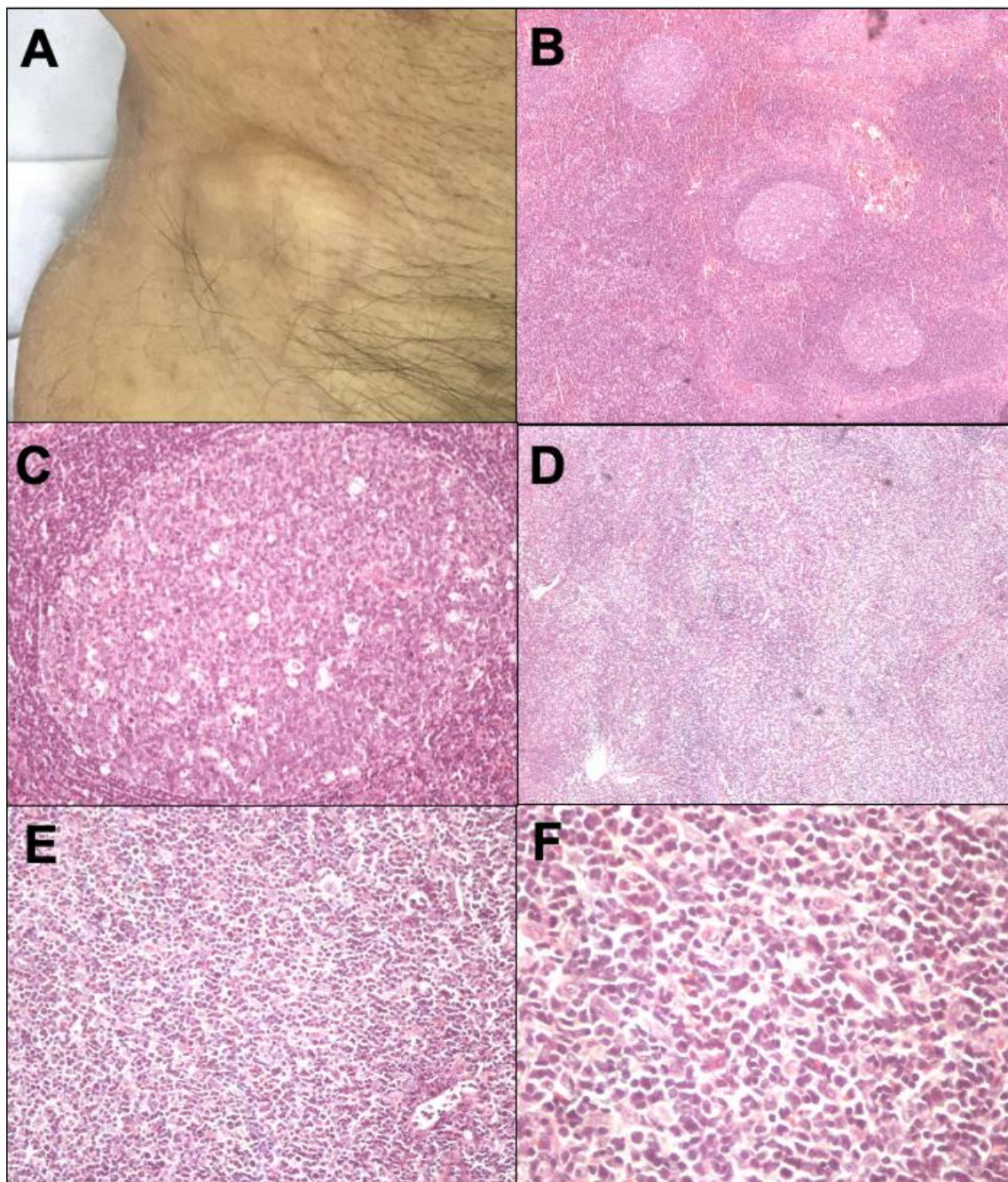
Anexo B: Variantes e subtipos de MF. Forma foliculotrópica com placas infiltradas alopécicas no couro cabeludo (A). Cútis laxa granulomatosa, com áreas com pele laxa e pedunculada no abdômen (B). Reticulose pagetoide, com placas eritematosas e descamativas, psoriasiformes, no dorso da mão (C). MF hipocromiante, com múltiplos *patches* hipocrômicos nos glúteos (E). MF poiquilodérmica, forma generalizada com acometimento difuso do tronco (E) e forma localizada na mama (F).



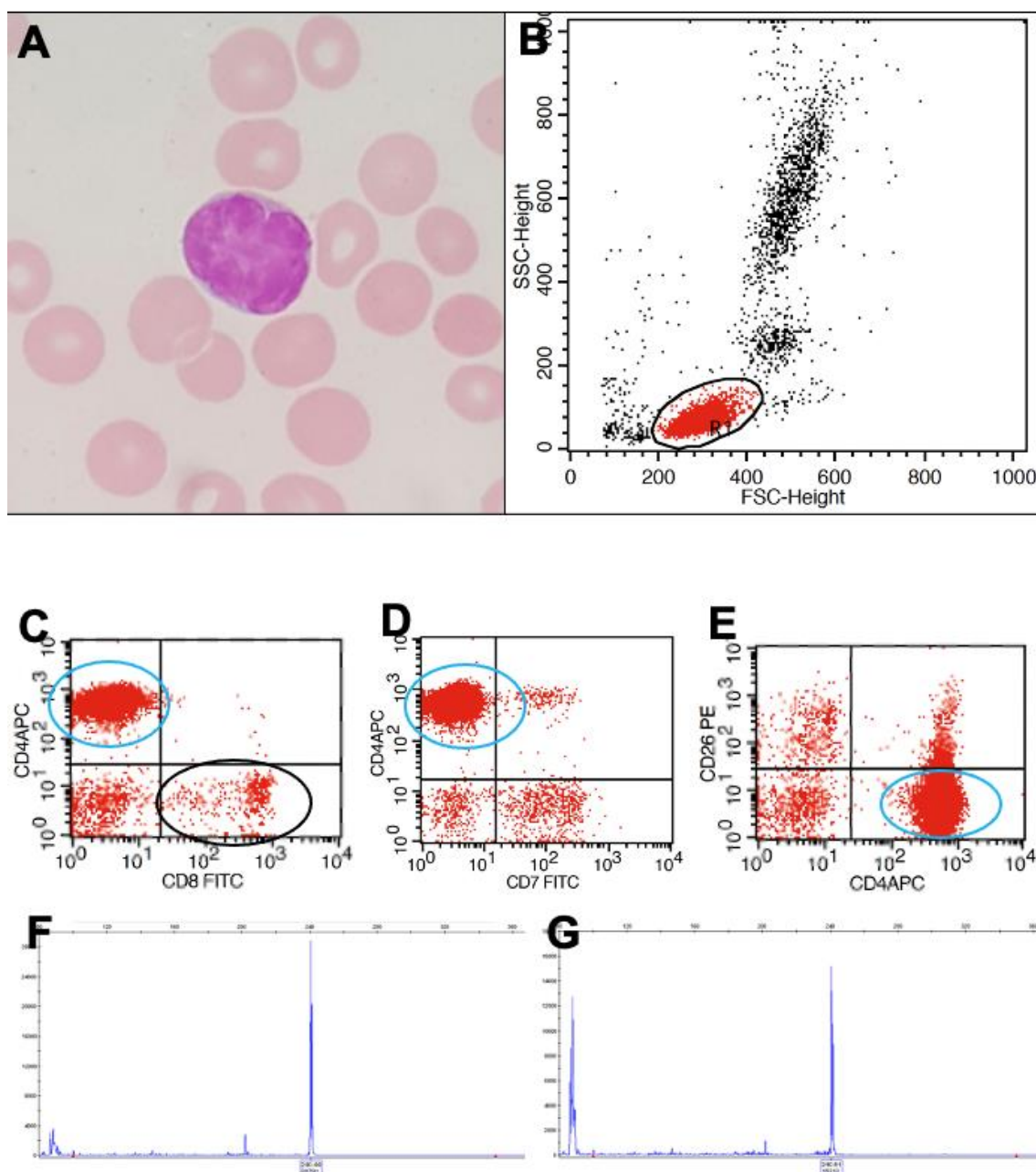
Anexo C: Anexo 3. Histopatologia e imunopatologia da pele. Epidermotropismo de linfócitos atípicos, coloração pela hematoxilina-eosina com aumento de 400x (A). Infiltrado atípico exuberante acometendo epiderme e derme, coloração pela hematoxilina-eosina com aumento de 200x (B). Positividade para CD3, demonstrando que células da epiderme e derme correspondem a linfócitos T, imunohistoquímica, aumento de 200x (C). Positividade para CD4, imunohistoquímica, aumento de 200x (D). Expressão parcial de CD8, imunohistoquímica, aumento de 200x (E). Perda de expressão de CD7 nas células neoplásicas T CD4-positivas, imunohistoquímica, aumento de 200x (F).



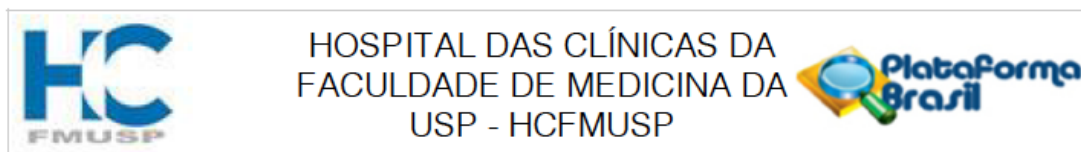
Anexo D: Linfonodomegalia na região inguinal direita em paciente com micose fungoide (A). Linfadenite dermatopática, com presença de centros germinativos, coloração pela hematoxilina-eosina com aumento de 20x (B). Maior aumento de centro germinativo, coloração pela hematoxilina-eosina com aumento de 200x (C). Infiltração linfonodal pelo linfoma, com alteração da arquitetura normal do linfonodo correspondendo ao estágio N3, coloração pela hematoxilina-eosina com aumento de 20x (D). Infiltrado difuso com alteração da arquitetura linfonodal, coloração pela hematoxilina-eosina com aumento de 100x (E). Células linfóides pleomórficas, coloração pela hematoxilina-eosina com aumento de 200x (F).



Anexo E: Célula de Sézary observada pelo esfregaço de sangue periférico (A). Imunofenotipagem por citometria de fluxo mostrando em destaque (R1) a região correspondente à população de linfócitos (B). Predomínio da população de linfócitos CD4-positivos (95,3%, círculo azul) em comparação com a população de linfócitos CD8-positivos (2,0%, círculo preto) (C). População de linfócitos anômalos CD4-positivos e CD7-negativos (99,3%, círculo azul) (D). População de linfócitos anômalos CD4-positivos e CD26-negativos (92,2%, círculo azul) (E). Pesquisa de clonalidade de linfócitos T demonstrando população monoclonal na pele (F) e população idêntica detectada no sangue (G) de paciente com síndrome de Sézary.



Anexo F. Documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doenças linfoproliferativas com apresentação cutânea primária: caracterização epidemiológica, clínica, imuno-patológica, molecular e evolutiva de coorte observada no ambulatório de linfomas cutâneos do departamento de dermatologia da FMUSP entre os anos de 1989 e 2016

Pesquisador: JOSÉ ANTONIO SANCHES JUNIOR

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55165316.3.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.576.295

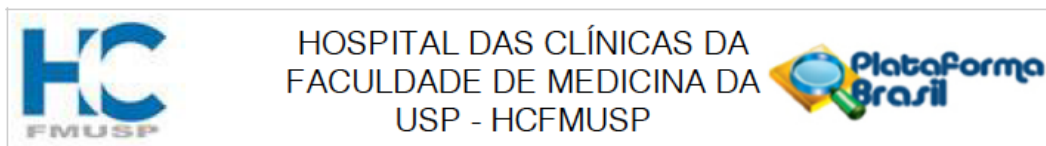
Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo clínico retrospectivo, prospectivo não concorrente onde será feita uma avaliação em todos os pacientes protocolados e acompanhados no Ambulatório de Oncologia Cutânea da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), com diagnóstico de doença linfoproliferativa cutânea primária no período compreendido entre os anos de 1989 e 2016. Serão coletados e avaliados dados clínico-demográficos e laboratoriais, dados histopatológicos, dados imunofenotípicos, dados de classificação, evolução e prognóstico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar o perfil dos pacientes estudados quanto às: a. Características demográficas, clínicas e evolutivas b. Características histológicas, imunohistoquímicas, imunofenotípicas e moleculares.
Objetivo Secundário: - Reclassificar os pacientes portadores de linfomas com apresentação cutânea primária utilizando as classificações propostas pela WHO (2008)- Correlacionar os subtipos de linfomas cutâneos com características demográficas, clínicas e evolutivas dos pacientes- Avaliar a frequência dos diversos subtipos de linfomas cutâneos- Avaliar a evolução dos pacientes portadores de linfomas com apresentação cutânea primária

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.576.295

durante o período de acompanhamento ambulatorial- Avaliar a sobrevida dos pacientes acompanhados ambulatorialmente, correlacionado-as com os subtipos de linfomas cutâneos.- Avaliar o comprometimento linfonodal e visceral na ocasião do óbito, quando ocorrer, assim como a causa mortis- Avaliar a expressão de proteínas regulatórias de proliferação, apoptose e "homing para a pele" nos linfócitos neoplásicos nas fases iniciais e avançadas da doença cutânea assim como na doença extracutânea.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco é baixo e está relacionado a punção da agulha e biópsia de pele. Não haverá benefício direto na participação da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto pertinente e interessante, apresenta metodologia adequada ao objetivo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta os termos adequados.

Recomendações:

O projeto não apresenta pendências éticas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

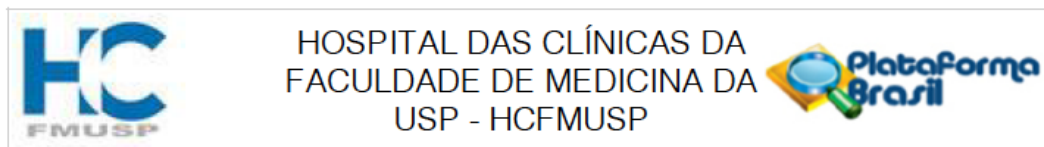
Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 –cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante o CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_676145.pdf	13/04/2016 15:39:49		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappeq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.576.295

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_linfomas_cutaneos.docx	13/04/2016 15:39:00	JOSÉ ANTONIO SANCHES JUNIOR	Aceito
Outros	Registro_online_14803.pdf	23/03/2016 15:16:49	JOSÉ ANTONIO SANCHES JUNIOR	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	23/03/2016 15:01:40	JOSÉ ANTONIO SANCHES JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_linfomas_cutaneos.docx	08/03/2016 12:04:17	JOSÉ ANTONIO SANCHES JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Junho de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
1	M	19,863	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	01/01/1967	59,00	01/09/1988	263,80	VCED	IIIA
2	F	44,94246575	P	MF	Clássica	02/09/1981	50,00	26/07/2019	461,37	VSED	IA
3	F	31,21643836	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica localizada)	01/01/1982		08/11/2019	460,83	VCED	IB
4	M	56,18082192	B	MF	Eritrodérmica	01/04/1983	18,00	01/12/1993	129,90	MSED	IIIA
5	F	71,033	B	MF	Clássica	01/01/1984		22/11/1994	132,60	VCED	IB
6	M	46,81917808	B	MF	Clássica	01/06/1985		30/04/1999	169,37	MCED	
7	M	53,89041096	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica localizada)	17/09/1985		19/01/1993	89,37	VSED	IB
8	F	30,96164384	B	MF	Eritrodérmica	01/10/1985		04/02/2014	345,10	VCED	IIIA
9	M	24,00273973	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	01/11/1985		18/03/2014	345,47	VCED	IIIA
10	M	45,72328767	B	MF	Eritrodérmica	01/11/1986		01/07/1989	32,43	MCED	IVA2
11	F	44,42191781	B	MF	Hipocromiante	14/11/1986	241,00	07/02/1991	51,53	VCED	IB
12	F	46,35068493	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	01/01/1987		11/06/2019	394,97	VCED	IIIA
13	M	71,9260274	B	MF	Clássica	08/07/1987	62,00	21/01/1988	6,57	VCED	IA
14	M	50,3890411	B	MF	Eritrodérmica	01/08/1987	17,00	30/08/1990	37,50	MSED	IIIA
15	F	64,75890411	B	SS	Sézary	01/11/1987	13,00	01/01/1998	123,80	VCED	IVB
16	M	43,29863014	B	MF	Foliculotrópica	01/01/1988		30/04/1988	4,00	VCED	IIB
17	M	70,46849315	B	SS	Sézary	01/04/1988	24,00	01/09/1989	17,27	VCED	IVA1
18	F	59,62465753	B	MF	Eritrodérmica	01/04/1988	13,00	01/01/1997	106,57	VCED	IIIA
19	F	50,48493151	P	MF	Clássica	01/05/1988		30/03/1993	59,80	VCED	IB
20	F	71,86849315	B	MF	Clássica	16/05/1988	102,00	30/06/1988	1,50	VCED	IA
21	M	31,73150685	B	MF	Clássica	01/06/1988		14/05/2019	376,80	VSED	IIB
22	M	33,59178082	B	MF	Clássica	01/06/1988		01/10/1988	4,07	VCED	IIB
23	M	77,23287671	B	MF	Eritrodérmica	01/07/1988	36,00	01/09/1988	2,07	VSED	IVB
24	F	43,07945205	B	MF	Eritrodérmica	25/07/1988	124,00	02/09/2019	378,70	VCED	IIIA
25	M	60,83835616	B	MF	Cútis laxa granulomatosa	01/08/1988		11/08/2010	268,17	MCED	IIB
26	F	34,18082192	N	MF	Clássica	29/09/1988	138,00	22/10/2019	378,17	VCED	IB
27	M	52,83835616	A	MF	Clássica	01/10/1988		17/10/2017	353,60	VCED	IB
28	M	48,11232877	B	MF	Eritrodérmica	01/11/1988	2,00	14/07/2005	203,30	MCED	IIIA
29	F	34,485	B	MF	Eritrodérmica	01/12/1988	176,07	14/10/1991	34,90	MCED	IIIA
30	M	8,054794521	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	01/01/1989		15/08/2018	360,60	VCED	IB
31	M	46,89589041	B	MF	Poiquiodérmica localizada	01/05/1989		31/03/1990	11,13	VCED	IA
32	F	65,43835616	B	MF	Eritrodérmica	01/07/1989	4,00	28/02/1991	20,23	MCED	IVB
33	M	60,5890411	B	MF	Foliculotrópica	01/08/1989		01/07/1990	11,13	VCED	IVB
34	M	76,22739726	B	MF	Eritrodérmica	01/11/1989	6,00	01/10/1993	47,67	MCED	IIIA
35	F	63,37534247	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	01/11/1989		16/10/1990	11,63	VCED	IIIA
36	M	46,84109589	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	21/11/1989	108,00	27/09/1995	71,20	VCED	IIIA
37	F	25,20821918	N	MF	Cútis laxa granulomatosa	01/12/1989		01/01/1999	110,60	MCED	IIB
38	F	59,74246575	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica localizada)	22/02/1990	182,00	22/01/2007	205,93	VSED	IA
39	F	47,70684932	B	MF	Poiquiodérmica localizada	21/03/1990	84,00	27/08/2019	358,37	VCED	IA
40	M	74,2630137	B	MF	Eritrodérmica	01/04/1990		10/12/1996	81,50	VSED	IIIA
41	M	61,14246575	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	01/07/1990		06/11/2002	150,37	MCED	IB
42	M	65,07123288	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica)	01/07/1990		05/06/2007	206,10	VCED	IB

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
43	M	12,45753425	B	MF	Hipocromiante	01/07/1990		28/02/2001	129,83	VSED	IB
44	M	63,85753425	B	MF	Eritrodérmica	01/08/1990	36,00	30/11/1990	4,03	VCED	IIIA
45	M	39,11506849	B	MF	Clássica	01/09/1990		01/07/1991	10,10	VCED	IA
46	M	63,704	B	MF	Clássica	01/09/1990	608,70	29/12/2005	186,60	MCED	IB
47	M	46,81369863	B	MF	Eritrodérmica	01/11/1990	72,00	01/02/1995	51,77	VCED	IIIB
48	M	48,15616438	B	MF	Clássica	01/12/1990	12,00	01/06/1994	42,60	MCED	IVB
49	F	50,91232877	P	MF	Clássica	01/01/1991		28/02/1992	14,10	VCED	IA
50	M	62,37808219	P	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica, Poiquilodérmica)	15/02/1991	61,00	13/06/1995	52,63	VSED	IIA
51	M	83,36712329	B	MF	Clássica	01/04/1991		01/03/1993	23,33	VCED	IB
52	M	62,89863014	B	MF	Clássica	01/05/1991		01/02/1998	82,27	VSED	IA
53	M	63,73424658	B	MF	Clássica	01/07/1991		01/06/1996	59,90	MCED	IIA
54	M	78,89041096	B	MF	Eritrodérmica	01/08/1991	12,00	30/06/1992	11,13	VCED	IVA2
55	F	44,19726027	B	MF	Clássica	01/10/1991		25/03/2014	273,70	VCED	IB
56	M	68,60821918	B	MF	Eritrodérmica	01/10/1991	36,00	01/06/1996	56,83	VSED	IIIA
57	F	38,67123288	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	01/11/1991		01/10/2019	339,87	VCED	IB
58	M	58,47671233	B	MF	Clássica	01/01/1992		30/07/1992	7,03	MCED	IIIB
59	M			MF	Eritrodérmica	01/01/1992		01/10/1992	9,13	VCED	IIIA
60	F	40,98630137	N	MF	Cúteis laxa granulomatosa	13/02/1992		26/11/2019	338,27	VCED	IB
61	M	59,59178082	B	MF	Eritrodérmica	14/02/1992	36,00	29/01/2000	96,87	MCED	IIIB
62	M	37,50958904	P	MF	Clássica	25/02/1992	28,00	15/10/2019	336,47	VCED	IB
63	F	59,65205479	P	MF	Eritrodérmica	27/02/1992	25,00	08/11/1994	32,83	VCED	IIIA
64	F	69,03013699	B	MF	Clássica	01/04/1992		30/05/1992	1,97	VCED	IIIB
65	F	27,25753425	P	MF	Foliculotrópica	01/05/1992		01/09/1993	16,27	MCED	IVB
66	M	30,67671233	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	25/05/1992	6,00	06/11/1992	5,50	MCED	IIIA
67	F	45,10410959	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	01/06/1992		23/08/2005	161,03	VCED	IVB
68	M	47,15342466	B	MF	Eritrodérmica	01/07/1992	6,00	30/10/1996	52,73	MCED	IIIA
69	F	22,97808219	B	MF	Clássica	02/07/1992	48,00	20/08/2019	330,33	VCED	IIA
70	F	58,76712329	B	MF	Clássica	01/08/1992		05/11/2006	173,63	MCED	IVB
71	F	52,48219178	B	MF	Clássica	01/09/1992		11/10/2011	232,63	VSED	IA
72	M	69,05479452	B	MF	Eritrodérmica	01/09/1992	229,00	01/03/1995	30,37	VCED	IVA2
73	F	47,82739726	B	MF	Clássica	08/09/1992	12,00	22/01/2019	321,07	VCED	IB
74	M	49,5260274	B	MF	Eritrodérmica	01/10/1992	17,00	30/12/1992	3,00	VCED	IIIA
75	F	45,36164384	B	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica)	01/10/1992		11/02/2016	284,43	MCED	IVA2
76	F	37,25205479	B	MF	Foliculotrópica	01/10/1992		01/10/1994	24,33	MCED	IIIB
77	M	46,75342466	P	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante, Poiquilodérmica)	15/10/1992	360,00	17/09/2019	327,77	VCED	IB
78	M	33,73972603	B	MF	Eritrodérmica	01/11/1992	24,00	30/01/1994	15,17	MCED	IIIA
79	M	68,28219178	B	MF	Foliculotrópica	01/11/1992		01/11/1993	12,17	VCED	IIIB
80	M	57,21917808	N	MF	Clássica	26/11/1992		01/10/1993	10,30	VCED	IIA
81	M	60,57534247	N	MF	Eritrodérmica	01/01/1993	18,00	30/04/1994	16,13	VSED	IIIA
82	F	58,18356164	B	MF	Poiquilodérmica	27/01/1993		30/08/2016	287,20	VCED	IB
83	F	59,53150685	B	MF	Clássica	01/02/1993		01/07/1997	53,70	MCED	IIA
84	M	56,94520548	P	MF	Eritrodérmica	01/02/1993	25,00	17/04/2010	209,47	MCED	IIIA

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
85	F	64,81643836	B	MF	Clássica	01/05/1993		01/10/2003	126,83	VCED	IA
86	M	50,65205479	B	MF	Clássica	01/06/1993		30/05/1994	12,10	VCED	
87	F	80,7890411	B	MF	Eritodérmica	01/06/1993	74,00	31/12/1993	7,10	VCED	IIIB
88	M	44,99178082	B	MF	Clássica	01/06/1993		30/09/1993	4,03	MCED	IVB
89	M	70,52054795	B	MF	Eritodérmica	01/06/1993	24,00	01/10/1994	16,23	MCED	IVA2
90	M	34,04109589	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	01/06/1993		01/11/1993	5,10	VCED	IIA
91	F	71,02739726	B	MF	Clássica	01/06/1993		10/08/2001	99,73	MCED	IA
92	M	39,93150685	B	MF	Clássica	26/06/1993	36,00	26/02/2019	312,53	VCED	IA
93	F	49,92054795	B	MF	Clássica	27/07/1993	15,00	31/10/2017	295,40	VCED	IB
94	M	62,54520548	B	MF	Clássica	01/08/1993		30/01/1996	30,40	VCED	IIA
95	F	51,60821918	P	MF	Mista (Clássica, Folliculotrópica)	21/09/1993		01/08/1994	10,47	VCED	IIB
96	M	62,13424658	N	MF	Folliculotrópica	01/11/1993		01/04/1994	5,03	VCED	IIB
97	M	35,87671233	B	MF	Mista (Clássica, Folliculotrópica)	01/03/1994		30/11/1997	45,67	VCED	
98	F	74,35616438	B	MF	Clássica	01/03/1994		14/09/2007	164,83	MCED	IA
99	F	47,49041096	B	MF	Clássica	01/03/1994		01/06/1995	15,23	VCED	IA
100	M	56,45479452	P	MF	Eritodérmica	30/03/1994	5,00	21/06/1994	2,77	VCED	IIIA
101	M	70,52876712	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	06/05/1994		04/04/1995	11,27	VCED	IB
102	M	72,76164384	B	MF	Cútiis laxa granulomatosa	01/07/1994		26/12/2006	152,03	VCED	IB
103	M	64,85205479	N	SS	Sézary	01/08/1994	7,00	01/11/1995	15,23	VCED	IVA1
104	F	70,87123288	B	SS	Sézary	01/08/1994	60,00	05/07/2006	145,20	MCED	IVA1
105	F	64,98082192	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	01/08/1994		24/07/2003	109,30	MCED	IB
106	M	60,38356164	B	MF	Clássica	01/09/1994		04/04/2009	177,63	MCED	IA
107	F	59,70684932	B	MF	Folliculotrópica	01/09/1994		28/02/1998	42,53	VCED	IVB
108	F	65,3369863	B	MF	Eritodérmica	01/09/1994	9,00	30/07/1995	11,07	MCED	IIIB
109	M	61,61369863	B	MF	Eritodérmica	01/10/1994	11,00	30/09/1996	24,33	VCED	IIIB
110	M	49,87123288	N	MF	Poiquilodérmica generalizada	01/10/1994		30/03/1996	18,20	VCED	IIA
111	F	61,0109589	B	MF	Clássica	01/10/1994		17/08/2004	120,27	MCED	IVB
112	M	32,02191781	P	MF	Poiquilodérmica localizada	01/10/1994		03/06/2003	105,57	VCED	IB
113	F	76,41643836	B	MF	Clássica	01/11/1994		28/02/1998	40,50	VCED	IB
114	M	33,84931507	N	MF	Poiquilodérmica generalizada	01/11/1994		01/05/1995	6,03	VCED	IB
115	F	37,90684932	B	MF	Folliculotrópica	01/12/1994		01/02/1998	38,60	VCED	IIB
116	F	47,69315068	N	MF	Poiquilodérmica localizada	01/01/1995	24,00	30/04/2019	296,17	VCED	IB
117	F	75,8	B	MF	Clássica	01/02/1995		30/10/1996	21,23	VCED	IB
118	M	63,32054795	B	MF	Clássica	23/02/1995		14/09/1995	6,77	VSED	IIA
119	M	64,34246575	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	01/03/1995		15/02/2008	157,80	VCED	IA
120	F	52,5369863	B	MF	Clássica	01/04/1995		06/10/2015	249,77	VSED	IA
121	F	36,70684932	P	MF	Clássica	01/05/1995	36,00	01/05/2000	60,90	VCED	IB
122	M	31,97534247	B	MF	Poiquilodérmica localizada	01/05/1995		30/11/1997	31,47	VSED	IA
123	M	61,59726027	P	MF	Eritodérmica	01/05/1995	12,00	30/04/1996	12,17	MSED	IIIB
124	M	30,76712329	P	MF	Clássica	01/06/1995		10/10/2017	272,23	VCED	IB
125	M	57,5890411	B	MF	Eritodérmica	01/07/1995		10/01/2008	152,53	MCED	IIIB
126	M	41,3369863	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	01/07/1995		22/03/2011	191,43	VCED	IA

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
127	M	36,48767123	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica localizada)	01/01/1996	36,00	08/10/2019	289,37	VCED	IB
128	M	34,43835616	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	04/01/1996		22/12/1999	48,27	VCED	IIIA
129	M	35,51780822	B	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica)	01/03/1996		16/07/2008	150,67	MCED	IIB
130	F	21,6	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	30/05/1996		11/03/1997	9,50	VCED	IB
131	M		B	MF	Clássica	01/06/1996	10,00	01/05/1999	35,47	VCED	IB
132	F	46,98356164	B	MF	Clássica	18/06/1996	298,00	16/01/2018	262,73	VCED	IA
133	F	70,74794521	B	MF	Clássica	20/08/1996		01/09/1996	0,40	VCED	
134	F	42,78356164	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	01/09/1996		17/10/2019	281,53	VCED	IIIA
135	F	53,43013699	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	10/10/1996		12/03/2007	126,83	MCED	IIB
136	M	56,33150685	B	MF	Mista (Eritrodérmica, Foliculotrópica)	12/11/1996	60,00	05/02/2019	270,67	VSED	IIIA
137	M	64,6739726	B	MF	Clássica	14/01/1997		27/09/2011	178,97	VSED	
138	F	78,69315068	B	MF	Clássica	29/01/1997		19/02/1997	0,70	VCED	IB
139	M	53,04109589	N	MF	Foliculotrópica	31/01/1997		16/08/2012	189,20	VCED	IIA
140	F	43,37534247	N	MF	Poiquilodérmica	04/04/1997		04/05/1997	1,00	VCED	
141	F	66,51780822	B	MF	Clássica	25/04/1997		04/04/2010	157,57	MCED	IA
142	M	47,48767123	A	MF	Clássica	01/06/1997	6,00	01/03/2001	45,63	VCED	IIA
143	M	66,67671233		MF	Granulomatosa	19/06/1997		19/09/1997	3,07	VCED	IIB
144	M	70,10410959	B	MF	Clássica	23/06/1997	156,00	31/07/2011	171,70	MSED	IA
145	F	56,28493151	P	MF	Eritrodérmica	01/07/1997		30/09/1999	27,37	MCED	IIIA
146	M	37,00547945	B	MF	Poiquilodérmica localizada	02/07/1997		10/06/2003	72,30	VCED	IIA
147	M	40,04931507	B	MF	Clássica	08/10/1997		24/05/2011	165,87	VCED	IB
148	F	48,35616438	B	MF	Clássica	01/12/1997	60,00	01/08/2002	56,80	VSED	IVB
149	F	55,89315068	B	MF	Eritrodérmica	01/01/1998	12,00	05/11/2002	58,97	VCED	IIIA
150	F	22,13424658	B	MF	Foliculotrópica	19/03/1998		29/03/2005	85,57	MCED	
151	F	49,55342466	B	SS	Sézary	01/04/1998		01/05/1999	13,17	VCED	IVA1
152	M	48,52876712	B	MF	Eritrodérmica	01/05/1998	18,00	03/04/2000	23,43	MCED	IIIB
153	F	66,83561644	B	MF	Eritrodérmica	01/06/1998		28/11/1998	6,00	MCED	IIIA
154	F	37,86575342	B	MF	Poiquilodérmica	15/06/1998		02/09/2008	124,40	VCED	IIA
155	M	53,65205479	B	MF	Clássica	29/06/1998		18/10/2016	222,87	VCED	IB
156	M	63,18630137	B	MF	Eritrodérmica	02/07/1998		25/10/2003	64,70	MCED	IIIB
157	F	22,07945205	B	MF	Reticulose pagetoide	01/08/1998		01/02/2001	30,50	VCED	IA
158	M	38,54246575	B	MF	Cútis laxa granulomatosa	12/08/1998		01/11/1999	14,87	VCED	
159	M	58,22465753	P	MF	Eritrodérmica	01/11/1998	11,00	30/03/2004	65,87	VCED	IIIB
160	M	39,89041096	B	MF	Poiquilodérmica	25/11/1998		11/04/2006	89,80	VCED	IB
161	F	46,2	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	27/11/1998		21/05/2013	176,30	VCED	IIIA
162	M	24,65479452	B	MF	Clássica	01/01/1999	36,00	19/03/2019	246,07	VCED	IA
163	F	36,80547945	B	MF	Poiquilodérmica	11/01/1999		19/03/2019	245,73	VCED	
164	M	52,16986301	N	MF	Eritrodérmica	04/02/1999	28,00	28/10/2010	142,80	MCED	IIIB
165	M	38,0739726	N	MF	Foliculotrópica	12/02/1999		12/03/1999	1,00	VCED	
166	F	42,63835616	B	MF	Cútis laxa granulomatosa	25/02/1999		13/08/2019	249,13	VCED	
167	M	58,72876712	B	MF	Clássica	01/04/1999		25/12/2007	106,33	MCED	IVA2
168	F	51,78082192	P	MF	Hipocromiante	01/05/1999		19/03/2019	242,07	VSED	IB

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
169	M	20,2630137	P	MF	Clássica	04/06/1999		29/06/2012	159,13	VCED	
170	M	49,95068493	P	MF	Eritrodérmica	15/06/1999	11,00	27/11/2018	236,83	VSED	IIIB
171	F	53,4630137	B	MF	Clássica	15/06/1999		05/12/2005	78,83	VCED	
172	F	62,3260274	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	01/08/1999	12,00	22/10/2019	246,23	VCED	IA
173	F		B	MF	Clássica	01/09/1999	300,00	01/09/2006	85,23	VSED	IB
174	M	28,76712329	P	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	03/09/1999	36,00	21/03/2000	6,67	VCED	IA
175	F	71,6	B	MF	Clássica	08/09/1999		25/08/2000	11,73	VCED	
176	F	46,39178082	B	MF	Foliculotrópica	14/09/1999					
177	F	15,5369863	P	MF	Poiquilodérmica generalizada	23/09/1999		11/03/2003	42,17	VCED	IB
178	F	33,91780822	B	SS	Sézary	26/10/1999	25,00	06/08/2019	240,80	VSED	IVA1
179	F	69,05205479	B	MF	Clássica	26/10/1999	180,00	04/09/2018	229,60	VCED	IA
180	M	55,31780822	P	MF	Hipocromiante	12/11/1999		09/11/2004	60,80	VSED	
181	F	69,21643836	B	MF	Clássica	01/12/1999					IIB
182	M	61,46849315	N	SS	Sézary	13/12/1999	24,00	01/04/2001	15,83	MCED	IVB
183	M	41,52328767	B	MF	Poiquilodérmica localizada	14/12/1999	360,00	25/06/2019	237,77	VCED	IA
184	F	38,54794521	B	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica)	01/01/2000	120,00	04/08/2017	214,17	MCED	IIB
185	M	47,23287671	P	MF	Eritrodérmica	28/01/2000	5,00	26/10/2004	57,77	VCED	IIIA
186	M	48,41369863	N	MF	Eritrodérmica	01/02/2000	17,00	28/07/2010	127,67	MCED	IIIA
187	M	33,71506849	B	MF	Clássica	15/02/2000	62,00	15/01/2019	230,30	VCED	IB
188	F	35,58082192	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	03/03/2000		22/11/2005	69,67	VCED	IIIA
189	M	49,92876712	B	MF	Clássica	28/03/2000		01/06/2001	14,33	VCED	
190	M	21,06027397	B	MF	Cútis laxa granulomatosa	07/04/2000		01/12/2016	202,73	MCED	IB
191	M	70,38082192		SS	Sézary	10/04/2000	24,00	07/05/2001	13,07	MCED	IVA2
192	M	41,93150685	B	MF	Clássica	16/05/2000	12,00	30/07/2018	221,63	VCED	IA
193	F	45,8739726	P	MF	Foliculotrópica	25/05/2000	120,00	24/06/2012	147,10	MCED	IIB
194	M		B	MF	Clássica	01/06/2000	24,00	01/09/2006	76,10	VSED	IA
195	F	80,76712329	B	MF	Eritrodérmica	01/06/2000	48,00	15/05/2001	11,60	VCED	IIIB
196	F	46,7890411	B	MF	Clássica	04/06/2000	288,00	23/04/2019	229,90	VSED	IB
197	M	68,88767123	B	MF	Clássica	06/06/2000		30/09/2006	76,90	MCED	
198	F	26,87123288	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	18/06/2000					IB
199	F	84,30684932	P	MF	Eritrodérmica	19/06/2000	132,00	28/06/2004	49,00	MCED	IIIA
200	M	79,17260274	B	MF	Clássica	06/07/2000		06/09/2005	62,93	VSED	
201	F	42,37808219	B	MF	Clássica	29/08/2000		30/01/2001	5,13	VCED	
202	M	69,58630137	B	MF	Eritrodérmica	01/09/2000	24,00	23/03/2003	31,10	MCED	IIIA
203	M	26,88219178	N	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante, Hipercrômica, Poiquilodérmica)	30/09/2000	60,00	05/11/2019	232,50	VCED	IB
204	F	58,72328767	B	MF	Clássica	01/10/2000	8,00	01/11/2003	37,53	MCED	IA
205	M	32,90136986	B	MF	Poiquilodérmica localizada	01/11/2000	6,00	02/07/2002	20,27	VSED	IA
206	M	47,05205479		MF	Clássica	10/11/2000		31/01/2019	221,87	VSED	IA
207	M	52,04931507	B	MF	Clássica	20/11/2000	26,00	12/02/2019	221,93	VCED	IB
208	M	56,59452055	A	MF	Clássica	13/12/2000		23/01/2018	208,33	VCED	
209	M	60,44931507	B	SS	Sézary	29/01/2001	12,00	03/01/2006	60,00	VCED	IVA1
210	M	83,10410959	B	MF	Clássica	08/02/2001		01/03/2001	0,70	VCED	

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
211	F	27,73972603	P	MF	Clássica	30/04/2001		01/03/2005	46,70	VCED	
212	F	73,91780822	B	MF	Clássica	04/05/2001		30/06/2004	38,43	MSED	
213	M	28,3260274	B	MF	Clássica	01/06/2001	120,00	01/07/2002	13,17	VCED	IIB
214	F	43,31232877	N	MF	Eritrodérmica	04/07/2001	84,00	09/01/2007	67,17	VCED	IVA2
215	M	78,7369863	B	MF	Clássica	16/07/2001		02/06/2003	22,87	MCED	IB
216	M	58,72054795	P	MF	Eritrodérmica	16/07/2001	6,00	13/06/2002	11,07	MCED	IIIB
217	F	36,22465753	B	MF	Poiquiodérmica localizada	17/07/2001		17/04/2009	94,37	VCED	IA
218	M	81,59452055	N	MF	Eritrodérmica	13/08/2001	12,00	02/01/2004	29,07	MCED	IIIA
219	M	39,64657534	B	MF	Mista (Foliculotrópica, Granulomatosa)	15/08/2001	156,00	16/04/2019	215,10	MCED	IIB
220	M	33,36986301	B	MF	Eritrodérmica	16/08/2001	96,00	05/02/2002	5,77	VCED	IVA2
221	M	52,3890411	N	MF	Eritrodérmica	01/09/2001	7,00	01/04/2004	31,43	VCED	IIIB
222	F	35,74246575	P	MF	Clássica	03/09/2001	6,00	06/08/2019	218,20	VSED	IA
223	F	46,22465753	N	SS	Sézary	18/09/2001		23/09/2003	24,50	MCED	IVA1
224	F	44,39452055	B	MF	Clássica	18/09/2001		05/12/2001	2,60	VCED	IA
225	F	69,91506849	B	MF	Poiquiodérmica	01/10/2001		15/04/2014	152,63	VSED	
226	M	73,80821918	N	MF	Eritrodérmica	09/10/2001	18,00	03/06/2002	7,90	MCED	IIIA
227	F	44,76164384	B	MF	Clássica	05/11/2001	108,00	20/01/2009	87,77	VCED	IB
228	M	68,12054795	B	MF	Clássica	09/11/2001	241,00	22/01/2019	209,43	VCED	IA
229	M	64,26575342	B	MF	Eritrodérmica	20/11/2001	34,00	18/12/2002	13,10	MCED	IIIA
230	F	77,57808219	B	MF	Eritrodérmica	27/11/2001		10/01/2016	171,90	MCED	IIIA
231	M	67,22191781	B	MF	Clássica	01/01/2002	2,00	01/05/2004	28,37	VCED	IIIA
232	F	59,24383562	A	MF	Poiquiodérmica	01/01/2002		12/04/2016	173,83	VCED	IB
233	F	66,80821918	B	MF	Clássica	15/01/2002		15/10/2002	9,10	VCED	
234	F	72,20273973	B	MF	Clássica	24/01/2002		02/12/2014	156,50	VCED	IB
235	M	46,5260274	B	MF	Foliculotrópica	01/03/2002	46,00	01/07/2007	64,93	VCED	IB
236	F	48,08767123	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	11/03/2002		21/02/2006	48,10	VCED	IIIA
237	F	52,05479452	B	MF	Clássica	01/04/2002	18,00	01/06/2002	2,03	VCED	IA
238	M	77,60821918	B	MF	Eritrodérmica	09/04/2002		29/04/2003	12,83		IIIA
239	M	76,1260274	B	MF	Clássica	01/05/2002	60,00	30/03/2005	35,47	VCED	IB
240	F	25,63835616	P	MF	Hipocromiante	01/05/2002		04/12/2018	202,03	VSED	IB
241	M	66,44931507	B	MF	Clássica	01/05/2002		07/05/2019	207,17	VSED	IB
242	M	51,92876712	B	MF	Eritrodérmica	13/05/2002	10,00	05/07/2005	38,30	VCED	IIIB
243	M	68,90684932	B	MF	Clássica	20/05/2002		29/04/2005	35,83	MCED	
244	F	70,68493151	B	MF	Eritrodérmica	03/06/2002		18/10/2019	211,53	VSED	IIIA
245	M	57,94246575	P	MF	Poiquiodérmica	04/06/2002		10/12/2002	6,30	VCED	
246	M	38,83013699	N	MF	Eritrodérmica	17/06/2002	9,00	29/09/2002	3,47	MCED	IIIA
247	M	57,05205479		SS	Sézary	20/06/2002	10,00	15/07/2003	13,00	MCED	IVA1
248	F	48,62465753	A	MF	Clássica	03/07/2002		08/10/2002	3,23	VCED	IA
249	M	14,3369863	B	MF	Foliculotrópica	19/07/2002	7,00	10/10/2018	197,57	VCED	IA
250	M	40,15068493	B	MF	Mista (Eritrodérmica, Foliculotrópica)	24/07/2002		22/11/2011	113,60	VCED	IIIA
251	F	71,55342466	B	MF	Clássica	01/09/2002	24,00	08/05/2007	57,00	VSED	IB
252	F	36,79178082	P	MF	Clássica	09/09/2002		23/11/2010	99,90	VCED	

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
253	M	89,2739726	B	MF	Eritrodérmica	18/09/2002		25/03/2006	42,80	MCED	IIIA
254	F	51,60821918	N	MF	Clássica	19/09/2002	24,00	21/11/2006	50,80	VCED	IA
255	M	36,0109589	B	MF	Clássica	09/10/2002		20/05/2003	7,43	VCED	
256	M	42,42465753	B	MF	Clássica	05/11/2002	216,00	14/05/2019	201,13	VCED	IA
257	M	56,0109589	N	MF	Mista (Hipocromiante, Foliculotrópica)	28/11/2002		24/11/2015	158,13	VCED	IA
258	F	64,66575342	B	MF	Eritrodérmica	30/11/2002		06/12/2005	36,73	MCED	IIIA
259	F	71,65753425	P	MF	Clássica	30/11/2002		20/06/2006	43,27	MCED	
260	M	46,28493151	B	MF	Poiquiodérmica localizada	15/01/2003		27/11/2019	205,33	VCED	IB
261	F	39,02465753	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	27/01/2003		08/11/2019	204,30	VCED	IB
262	M	45,1890411	B	MF	Eritrodérmica	12/02/2003	4,00	24/03/2011	98,73	MCED	IVA2
263	M	43,54794521	B	MF	Poiquiodérmica	14/05/2003		03/08/2004	14,90	VCED	
264	F	43,29863014	N	MF	Clássica	01/06/2003		16/10/2007	53,27	MCED	IIA
265	M	70,82191781	B	MF	Clássica	09/06/2003		12/04/2016	156,37	VCED	IA
266	F	64,65205479	A	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica)	17/06/2003		12/07/2016	159,13	MCED	IB
267	F	52,98082192	B	MF	Clássica	24/06/2003		01/10/2019	198,10	VCED	IB
268	F	31,97260274	B	MF	Hipocromiante	15/07/2003		08/02/2011	92,17	VCED	
269	F	56,84109589	P	MF	Clássica	21/07/2003	49,00	09/08/2019	195,43	VCED	IA
270	M	42,29041096	N	MF	Poiquiodérmica localizada	07/08/2003	97,00	17/09/2019	196,17	VCED	IB
271	M	84,89863014	B	MF	Clássica	27/08/2003	24,00	01/05/2005	20,43	MCED	IIB
272	M	68,13150685	B	MF	Eritrodérmica	29/08/2003	120,00	01/02/2011	90,43	MCED	IIIA
273	M	57,73424658	N	SS	Sézary	07/10/2003	5,00	01/12/2003	1,83	MCED	IVB
274	M	31,26849315	N	MF	Hipocromiante	09/10/2003		28/03/2006	30,03	VCED	
275	F	50,02191781	B	MF	Clássica	14/11/2003		26/01/2006	26,80	VCED	IIA
276	M	49,8739726	B	MF	Eritrodérmica	01/01/2004		11/02/2014	123,13	VCED	IIIA
277	M	63,90136986	B	MF	Clássica	01/01/2004		22/01/2019	183,33	VCED	IB
278	F	51,68493151	P	MF	Clássica	01/01/2004	48,00	10/09/2019	191,03	VCED	IA
279	M	50,22739726	B	MF	Clássica	12/02/2004		12/08/2019	188,67	VCED	IB
280	F	69,9260274	B	MF	Poiquiodérmica	26/02/2004		28/06/2011	89,30	VCED	IB
281	F	55,71780822	B	MF	Clássica	12/03/2004		09/09/2004	6,03	MCED	IVA2
282	M	52,36712329	B	MF	Hipocromiante	16/03/2004		31/08/2004	5,60	VCED	IA
283	F	31,63835616	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	17/03/2004	48,00	11/06/2019	185,47	VCED	IB
284	F	45,13972603	B	MF	Eritrodérmica	13/05/2004		08/12/2004	6,97	MCED	IIIA
285	F	49,30958904	B	MF	Hipocromiante	15/06/2004	24,00	26/01/2014	117,07	VSED	IA
286	M	86,36164384	B	MF	Clássica	21/06/2004		03/08/2010	74,47	MCED	
287	F	80,03287671	A	MF	Clássica	25/08/2004		03/09/2004	0,30	MCED	
288	F	48,27123288	P	MF	Clássica	26/08/2004	40,00	08/10/2019	184,03	VCED	IA
289	F	38,09589041	B	MF	Hipocromiante	22/09/2004	48,00	06/08/2019	181,03	VCED	IB
290	M	67,85205479	P	MF	Eritrodérmica	14/10/2004	12,00	15/05/2006	19,27	MCED	IIIB
291	F	41,34520548	B	MF	Poiquiodérmica	23/11/2004		26/11/2019	182,70	VCED	IA
292	F	9,838356164	P	MF	Hipocromiante	26/11/2004		21/07/2009	56,60	VCED	IB
293	M	77,5369863	B	MF	Eritrodérmica	01/12/2004	23,00	11/06/2013	103,80	VSED	IIIA
294	M	79,2630137	P	MF	Clássica	16/12/2004		05/03/2009	51,33	VCED	

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
295	M	40,06027397	B	MF	Clássica	02/02/2005		06/05/2008	39,63		
296	F	29,13150685	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	01/04/2005		23/06/2009	51,47	VCED	IB
297	F	34,85753425	P	MF	Hipocromiante	05/05/2005	123,00	20/08/2019	174,00	VCED	IA
298	M	66,17808219	N	MF	Eritrodérmica	06/05/2005		21/01/2006	8,67	MCED	IIIA
299	M	48,95342466	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante, Poiquiodérmica)	17/05/2005	184,00	15/10/2019	175,47	VCED	IA
300	F	73,7369863	B	MF	Clássica	17/05/2005	60,00	12/09/2017	150,03	VCED	IB
301	M	39,13150685	B	MF	Hipocromiante	14/06/2005		19/09/2006	15,40		
302	F	55,4	B	MF	Clássica	21/06/2005	3,00	04/03/2008	32,90	VSED	IA
303	M	51,02465753	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	24/06/2005		16/10/2018	162,07	VCED	IB
304	F	46,93150685	B	SS	Sézary	01/07/2005	5,00	01/10/2006	15,23	VCED	IIIA
305	F	46,44931507	B	MF	Clássica	05/07/2005		19/04/2016	131,37	VCED	IA
306	M	60,64931507	P	MF	Eritrodérmica	12/07/2005		19/01/2010	55,07	VCED	IIIA
307	F	30,53972603	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica)	10/08/2005	84,00	12/03/2019	165,40	VCED	IB
308	M	78,3890411	B	MF	Clássica	01/09/2005		14/06/2007	21,70	MCED	
309	F	59,46027397	B	MF	Hipocromiante	05/10/2005		23/01/2007	15,83	VCED	IB
310	F	63,68767123	B	MF	Clássica	14/12/2005		13/10/2007	22,27	MCED	IVA2
311	F	38,69589041	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica)	26/12/2005		13/08/2019	165,93	VCED	IA
312	F	57,04931507	B	MF	Clássica	01/01/2006	60,00	18/11/2019	168,97	VCED	IIB
313	F	46,91780822	P	MF	Hipocromiante	31/01/2006	216,00	01/10/2019	166,37	VCED	IB
314	M	58,76438356	B	SS	Sézary	08/02/2006	36,00	17/03/2006	1,23	MCED	IVA1
315	M	71,72054795	P	MF	Eritrodérmica	24/02/2006		26/08/2006	6,10	MCED	IIIA
316	F	21,89863014	B	MF	Clássica	02/03/2006		15/07/2014	101,90	VCED	IA
317	F	66,00821918	B	MF	Clássica	06/03/2006		19/11/2019	166,87	VCED	IB
318	F	19,21369863	N	MF	Clássica	21/03/2006	96,00	31/05/2011	63,23	VSED	IB
319	M	74,61369863	B	MF	Clássica	01/06/2006	7,00	01/10/2006	4,07	VCED	IB
320	M	50,9260274	B	MF	Clássica	26/06/2006	72,00	25/06/2019	158,23	VSED	IB
321	F	24,58356164	B	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica)	01/08/2006		17/10/2019	160,83	VCED	IIB
322	M	46,0630137	B	SS	Sézary	01/08/2006	3,00	25/06/2007	10,93	MCED	IVB
323	M	55,65753425	B	MF	Clássica	22/08/2006		17/06/2007	9,97	MCED	IVA2
324	M	71,55342466	B	MF	Clássica	01/09/2006		12/06/2007	9,47	MCED	
325	F	57,52876712	B	MF	Clássica	05/09/2006		22/11/2016	124,37	VCED	IA
326	M	24,87123288	B	MF	Clássica	06/09/2006	36,00	19/08/2015	108,97	MCED	IB
327	F	64,50684932	B	MF	Clássica	22/09/2006	25,00	14/05/2019	153,90	VCED	IA
328	F	45,19726027	P	MF	Poiquiodérmica generalizada	05/10/2006	72,00	17/09/2019	157,67	VCED	IIIA
329	M	74,14794521	B	MF	Clássica	11/10/2006		10/02/2015	101,47	MCED	IA
330	M	67,16164384	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica localizada)	19/10/2006	38,00	20/08/2019	156,27	VCED	IB
331	M	43,03561644	P	MF	Hipocromiante	30/10/2006		17/07/2007	8,67	VCED	
332	F	51,63287671	P	MF	Clássica	14/11/2006	60,00	22/08/2019	155,47	VCED	IB
333	F	34,59452055	P	MF	Clássica	28/11/2006	72,00	12/11/2019	157,73	VCED	IA
334	F	59,47671233	B	MF	Clássica	03/01/2007	120,00	19/11/2019	156,77	VCED	IB
335	M	61,57260274	B	MF	Clássica	05/01/2007	24,00	08/10/2019	155,30	VCED	IA
336	M	63,97808219	P	MF	Clássica	23/01/2007	96,00	29/01/2019	146,30	VSED	IB

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
337	M	61,73150685	B	MF	Clássica	12/02/2007		30/10/2008	20,87	MCED	IVA2
338	F	26,51232877	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	23/02/2007	144,00	18/11/2019	155,03	VCED	IA
339	M	62,82191781	N	MF	Eritrodérmica	01/03/2007	27,00	02/04/2019	147,17	VCED	IIIB
340	F	45,29315068	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	01/03/2007		17/09/2019	152,77	VSED	IA
341	F	55,04657534	N	MF	Clássica	07/03/2007		03/04/2008	13,10	MCED	
342	F	50,29315068	B	MF	Mista (Clássica, Folliculotrópica)	12/03/2007		25/09/2018	140,50	VCED	IB
343	F	66,00	B	MF	Eritrodérmica	23/03/2007		25/04/2008	13,30	VCED	IIIB
344	F	12,28767123	B	MF	Clássica	28/03/2007		10/08/2010	41,03	VCED	IA
345	M	36,64383562	B	MF	Hipocromiante	29/03/2007		18/12/2007	8,80	VCED	
346	F	35,94520548	B	MF	Clássica	09/04/2007		14/08/2007	4,23	VCED	
347	F	31,50136986	B	MF	Clássica	13/04/2007		17/07/2013	76,23		
348	F	68,77260274	B	MF	Clássica	27/04/2007		30/05/2008	13,30	MCED	IVB
349	F	28,14520548	B	MF	Clássica	19/06/2007		15/04/2008	10,03	MCED	
350	M	62,65479452	B	MF	Clássica	03/07/2007	65,00	16/07/2019	146,53	VCED	IIB
351	F	61,24657534	B	MF	Clássica	10/07/2007	148,00	15/10/2019	149,33	VCED	IA
352	M	12,55616438	B	MF	Poiquiodérmica	21/07/2007		15/03/2016	105,33	VSED	IB
353	F	49,0630137	B	MF	Eritrodérmica	03/08/2007	24,00	30/11/2009	28,33	MCED	IIIA
354	F	43,22465753	P	MF	Hipocromiante	15/08/2007	106,00	05/11/2019	148,83	VSED	IA
355	M	55,15068493	P	MF	Mista (Hipocromiante, Poiquiodérmica)	21/08/2007		26/04/2016	105,70	VCED	IB
356	M	60,16164384	B	MF	Clássica	01/10/2007		05/02/2019	138,17	VSED	IA
357	M	61,52876712	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	10/10/2007		09/12/2008	14,20	VCED	IIIA
358	F	65,90958904	B	MF	Clássica	11/10/2007		16/04/2019	140,17	VCED	IB
359	F	45,90684932	B	MF	Hipocromiante	11/10/2007	1,00	17/09/2019	145,30	VCED	IA
360	M	91,25205479	P	SS	Sézary	25/10/2007		28/09/2008	11,30	MCED	IVA1
361	F	72,49863014	B	SS	Sézary	31/10/2007		01/10/2008	11,20	MCED	IVA1
362	F	72,37260274	B	MF	Clássica	15/01/2008	39,00	19/03/2019	136,03	VCED	IIB
363	M	23,06849315	B	MF	Hipocromiante	31/01/2008		26/07/2011	42,40	VCED	IB
364	M	43,84931507	P	MF	Mista (Hipocromiante, ictiosiforme)	14/02/2008		15/10/2019	142,03	VCED	IA
365	F	61,44931507	B	MF	Clássica	19/02/2008		22/12/2019	144,13	VCED	IA
366	M	47,04931507	B	MF	Clássica	01/04/2008		25/11/2014	80,97	MCED	IIB
367	F	39,25205479	B	MF	Hipocromiante	01/04/2008		03/06/2015	87,30	VCED	IA
368	F	20,41369863	P	MF	Hipocromiante	08/05/2008	18,00	02/12/2014	79,97	VCED	IB
369	F	60,50684932	B	MF	Clássica	09/05/2008	2,00	08/10/2019	138,97	VCED	IB
370	F	27,47123288	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante, Folliculotrópica)	26/05/2008		28/05/2019	133,97	VCED	IA
371	M	80,19452055	B	MF	Clássica	03/06/2008		27/06/2009	12,97	MCED	IB
372	M	75,59726027	B	MF	Clássica	09/06/2008	6,00	05/02/2019	129,77	VCED	IA
373	F	21,1369863	P	MF	Hipocromiante	09/06/2008	120,00	30/04/2019	132,57	VSED	IB
374	M	64,86849315	B	MF	Clássica	14/07/2008		04/11/2019	137,67	VSED	IB
375	F	60,49041096	A	MF	Clássica	21/07/2008		10/08/2010	25,00	VSED	IB
376	M	44,70958904	B	MF	Clássica	23/07/2008	30,00	06/08/2019	134,37	VCED	IB
377	F	33,0739726	P	MF	Hipocromiante	25/07/2008		29/05/2012	46,80	VCED	IB
378	F	45,76712329	P	SS	Sézary	29/07/2008		21/11/2010	28,17	VCED	IVA2

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
379	M	78,95616438	B	MF	Eritrodérmica	18/08/2008	96,00	27/05/2010	21,57	MCED	IVA2
380	F	43,89041096	B	MF	Clássica	28/08/2008		11/11/2014	75,53	VCED	
381	M	20,40547945	P	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante, Hiperocrômica)	05/09/2008	24,00	30/08/2016	97,20	VCED	IB
382	M	38,7890411	B	MF	Clássica	01/10/2008		10/02/2015	77,43	VSED	IB
383	M	77,69863014	B	MF	Clássica	09/10/2008		11/08/2009	10,20	VCED	
384	F	55,64931507	N	MF	Poiquiodérmica generalizada	15/10/2008	182,00	08/10/2019	133,67	VCED	IIIA
385	F	30,74246575	P	MF	Clássica	21/10/2008	132,00	31/05/2013	56,10	VCED	IB
386	M	26,0739726	B	MF	Clássica	22/10/2008		23/04/2019	127,83	VCED	IB
387	M	66,1260274	B	SS	Sézary	06/11/2008	36,00	06/09/2009	10,13	MCED	IVA1
388	F	63,02465753	A	MF	Poiquiodérmica	03/12/2008		05/04/2016	89,33	VCED	
389	M	28,53150685	N	MF	Hipocromiante	11/12/2008		11/10/2011	34,47	VCED	
390	M	21,85479452	A	MF	Hipocromiante	16/12/2008	24,00	08/10/2019	131,60	VCED	IB
391	F	53,04383562	B	MF	Foliculotrópica	18/12/2008	3,00	30/04/2019	126,17	VSED	IA
392	M	69,27671233	B	MF	Clássica	29/12/2008		08/07/2011	30,70	VCED	IB
393	F	35,49315068	B	MF	Clássica	30/12/2008		29/06/2010	18,20	VCED	IA
394	M	65,13424658	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica localizada)	01/01/2009	4,00	20/08/2019	129,43	VCED	IB
395	F	62,16712329	B	MF	Clássica	01/01/2009	64,00	07/01/2016	85,40	MCED	IIB
396	F	67,5369863	B	MF	Clássica	10/02/2009		16/12/2014	71,17	VCED	IB
397	F	20,05753425	P	MF	Hipocromiante	10/02/2009	120,00	19/11/2019	131,13	VSED	IB
398	M	80,76986301	B	MF	Clássica	05/03/2009	24,00	14/06/2019	125,10	VCED	IA
399	M	60,6630137	N	MF	Clássica	19/03/2009	9,00	18/11/2019	129,87	VCED	IA
400	F	77,52876712	B	MF	Clássica	30/03/2009		04/04/2019	121,90	VSED	IB
401	F	22,99726027	B	MF	Poiquiodérmica localizada	07/04/2009	97,00	14/05/2019	122,97	VCED	IA
402	M	70,84383562	B	MF	Clássica	08/05/2009		11/07/2017	99,53	VSED	
403	F	34,26849315	B	MF	Clássica	12/05/2009		01/10/2019	126,47	VCED	IA
404	F	39,82191781	B	MF	Clássica	12/05/2009	22,00	28/05/2019	122,27	VCED	IA
405	F	66,2739726	B	SS	Sézary	13/05/2009	36,00	25/05/2011	24,73	MCED	IVA1
406	F	54,09315068	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	19/05/2009		15/10/2019	126,70	VCED	IA
407	M	18,28219178	P	MF	Clássica	02/06/2009	63,00	22/06/2010	12,83	VCED	IA
408	M	50,06575342	N	SS	Sézary	03/06/2009	16,00	24/05/2018	109,23	MCED	IVA1
409	M	77,02739726	B	MF	Clássica	04/06/2009		17/01/2012	31,90	VCED	
410	F	38,67945205	B	MF	Clássica	05/06/2009	125,00	21/05/2019	121,23	VSED	IA
411	M	62,47945205	N	MF	Mista (Hipocromiante, Poiquiodérmica)	16/06/2009		01/12/2015	78,63	VCED	IB
412	M	56,47671233	B	MF	Hipocromiante	24/06/2009	72,00	29/01/2019	116,87	VSED	IA
413	M	95,70958904	B	MF	Eritrodérmica	15/07/2009	120,00	02/12/2009	4,67	MCED	IIIA
414	F	59,6	B	SS	Sézary	26/08/2009	73,00	15/03/2016	79,77	MCED	IIA
415	M	62,92328767	B	MF	Cútis laxa granulomatosa	27/08/2009		01/02/2016	78,30	MCED	IIA
416	F	67,2739726	B	MF	Clássica	01/09/2009	263,00	08/11/2019	124,00	VCED	IA
417	M	59,56438356	B	MF	Clássica	06/09/2009		21/10/2014	62,37	VCED	IIB
418	M	72,9890411	B	MF	Eritrodérmica	10/09/2009		10/11/2016	87,27	MCED	IIIA
419	F	48,81369863	P	MF	Poiquiodérmica generalizada	14/09/2009	349,00	10/10/2019	122,60	VCED	IIA
420	F	29,88767123	P	MF	Clássica	14/09/2009		17/08/2010	11,23	VCED	

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
421	F	32,24109589	B	MF	Mista (Hipocromiante, Poiquilodérmica)	15/09/2009	48,00	16/07/2019	119,70	VCED	IA
422	F	74,50958904	B	MF	Clássica	29/09/2009		11/06/2019	118,07	VCED	IA
423	F	47,23835616	B	MF	Mista (Hipocromiante, Poiquilodérmica)	05/10/2009		27/08/2013	47,40	VCED	
424	F	64,8109589	A	MF	Poiquilodérmica generalizada	30/10/2009	300,00	19/11/2019	122,40	VCED	IIA
425	M	30,02739726	P	SS	Sézary	09/11/2009		09/06/2012	31,43	MCED	IVA1
426	M	49,35342466	B	MF	Clássica	21/12/2009	4,00	30/07/2019	116,93	VCED	IB
427	F	54,70410959	B	SS	Sézary	22/12/2009	6,00	10/12/2014	60,47	MCED	IVA1
428	M	44,9369863	B	SS	Sézary	01/01/2010		05/02/2019	110,73	VCED	IVA1
429	F	44,34246575	N	MF	Clássica	07/01/2010		25/06/2019	115,20	VCED	IB
430	F	57,9369863	P	MF	Clássica	11/01/2010	217,00	07/10/2019	118,53	VCED	IB
431	F	64,95616438	P	MF	Reticulose pagetoide	12/01/2010		21/02/2017	86,57	VCED	IA
432	M	18,14794521	B	MF	Hiperocrômica	18/01/2010		01/10/2013	45,07	VSED	IA
433	F	33,75068493	P	MF	Mista (Hipocromiante, Poiquilodérmica)	19/01/2010	76,00	22/10/2019	118,77	VCED	IB
434	F	64,84109589	B	MF	Clássica	21/01/2010		15/05/2013	40,33	VCED	IA
435	F	68,95616438	B	MF	Clássica	27/01/2010	1,00	15/10/2019	118,27	VSED	IA
436	M	62,15068493	B	MF	Clássica	08/02/2010	49,00	10/10/2019	117,70	VCED	IIB
437	M	19,25753425	B	MF	Mista (Foliculotrópica, Hipocromiante)	10/02/2010	24,00	11/03/2014	49,67	VSED	IB
438	F	47,91506849	B	MF	Foliculotrópica	19/02/2010	72,00	04/05/2014	51,17	MCED	IIB
439	F	24,56986301	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica localizada)	30/03/2010	156,00	30/07/2019	113,63	VCED	IB
440	F	55,98356164	P	MF	Cútis laxa granulomatosa	20/04/2010	9,00	05/02/2019	107,10	VSED	IA
441	F	26,78082192	N	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	13/05/2010		01/02/2017	81,87	MCED	IIA
442	F	86,13972603	P	SS	Sézary	20/05/2010	36,00	29/11/2011	18,60	MCED	IVA1
443	M	38,9369863	B	MF	Clássica	01/06/2010	36,00	25/06/2019	110,37	VCED	IB
444	F	51,85205479	B	MF	Poiquilodérmica	09/06/2010		14/01/2014	43,83	VCED	
445	F	89,68767123	B	MF	Clássica	18/06/2010		11/08/2015	62,67	VCED	IB
446	M	33,41369863	N	MF	Hipocromiante	01/07/2010		05/07/2016	73,20	VCED	
447	F	46,96164384	B	MF	Hipocromiante	05/07/2010	48,00	21/11/2019	114,20	VCED	IA
448	M	80,18082192	B	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica)	06/08/2010		26/11/2019	113,30	VCED	IA
449	F	37,11506849	P	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	24/08/2010	96,00	12/11/2019	112,23	VCED	IB
450	M	54,83287671	B	SS	Sézary	27/09/2010	5,00	12/07/2011	9,60	VCED	IVA2
451	M	32,67671233	B	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica, ictiosiforme)	28/09/2010	49,00	12/11/2019	111,07	VCED	IB
452	M	58,2630137	N	SS	Sézary	01/10/2010		05/04/2011	6,20	MCED	IVB
453	M	58,57808219	B	MF	Eritrodérmica	05/10/2010	10,00	13/12/2016	75,37	VCED	IIIA
454	F	53,10136986	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante, Poiquilodérmica)	05/10/2010	240,00	28/11/2019	111,37	VCED	IB
455	F	49,63013699	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	04/11/2010		29/11/2012	25,20	VCED	IB
456	F	30,92876712	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	16/11/2010	88,00	04/06/2019	104,07	VCED	IA
457	M	64,32328767	B	MF	Clássica	25/11/2010		13/12/2016	73,67	VCED	IB
458	F	58,89589041	B	MF	Poiquilodérmica localizada	01/12/2010	360,00	29/10/2019	108,47	VCED	IB
459	F	53,62739726	P	MF	Clássica	07/12/2010	66,00	02/07/2019	104,30	VCED	IA
460	F	35,56712329	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	09/12/2010	204,00	19/11/2019	108,90	VCED	IIIA
461	M	61,44383562	B	MF	Clássica	01/01/2011		01/07/2019	103,43	VCED	IA
462	F	56,61917808	B	MF	Poiquilodérmica localizada	01/01/2011	72,00	24/10/2017	82,93	VSED	IB

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
463	M	38,34794521	P	MF	Clássica	01/01/2011	168,00	16/10/2018	94,83	VCED	IIA
464	M	61,91506849	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	05/01/2011		23/07/2019	104,03	VCED	IA
465	F	50,22739726	B	MF	Mista (Poiquilodérmica, Foliculotrópica)	02/02/2011		25/04/2017	75,80	VCED	IB
466	M	63,96986301	B	MF	Clássica	01/03/2011		19/12/2017	82,83	VCED	IIB
467	M	62,89041096	B	MF	Foliculotrópica	25/03/2011		02/02/2015	47,00	VCED	IB
468	M	33,92876712	A	MF		01/04/2011	18,00	13/11/2012	19,73	MCED	IVA1
469	M	58,70684932	B	MF	Eritrodérmica	01/04/2011	96,00	10/12/2014	44,97	MCED	IIIA
470	M	53,03287671	B	MF	Eritrodérmica	07/04/2011		30/08/2011	4,83	VCED	IIIA
471	F	33,69863014	P	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica generalizada)	12/04/2011	120,00	27/11/2018	92,87	VCED	IIIA
472	F	42,20273973	P	MF	Hipocromiante	18/04/2011	48,00	13/06/2017	74,93	VCED	IB
473	M	33,11232877	P	MF	Mista (Hipocromiante, Poiquilodérmica)	25/04/2011		19/07/2016	63,73	VCED	IB
474	F	8,915068493	P	MF	Mista (Foliculotrópica, Hipocromiante)	26/04/2011		24/06/2014	38,50	VCED	IB
475	F	68,77534247	B	MF	Clássica	03/05/2011		30/04/2013	24,27	VCED	
476	F	55,96712329	N	MF	Poiquilodérmica	17/05/2011		03/09/2019	101,03	VCED	IB
477	M	55,46575342	N	SS	Sézary	30/05/2011	36,00	15/10/2019	102,00	VSED	IVA1
478	F	13,29589041	B	MF	Papulosa	31/05/2011	72,00	31/07/2018	87,27	VSED	IB
479	F	35,25753425	B	MF	Poiquilodérmica localizada	07/06/2011	123,00	10/09/2019	100,57	VSED	IB
480	M	71,36986301	B	MF	Clássica	09/06/2011		23/02/2017	69,53	VCED	IIB
481	M	77,68493151	B	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica)	09/06/2011	12,00	06/06/2017	72,97	MCED	IIB
482	M	71,48219178	P	MF	Eritrodérmica	28/06/2011	24,00	23/09/2014	39,43	MCED	IIIA
483	M	65,15890411	P	MF	Eritrodérmica	30/06/2011	4,00	13/02/2013	19,80	MCED	IIIA
484	F	28,3260274	B	MF	Eritrodérmica	01/07/2011	12,00	08/05/2012	10,40	MCED	IIIA
485	F	51,40547945	P	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	19/07/2011	129,00	11/11/2019	101,23	VCED	IA
486	F	63,08767123	B	MF	Clássica	10/08/2011		10/07/2012	11,17	VCED	IB
487	M	30,2	B	MF	Clássica	11/08/2011		14/03/2017	68,07	VCED	IA
488	F	53,79178082	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	30/08/2011	72,00	20/03/2018	79,80	VCED	IIIA
489	M	50,37534247	B	MF	Clássica	03/10/2011		22/11/2011	1,67	VCED	IIB
490	F	51,30136986	P	MF	Hipocromiante	06/10/2011		02/06/2015	44,50	VSED	
491	F	43,09589041	B	MF	Clássica	19/10/2011		24/08/2012	10,33	VCED	IIB
492	M	12,87945205	P	MF	Hipocromiante	21/10/2011		14/08/2012	9,93	VCED	IB
493	M	57,58356164	P	MF	Eritrodérmica	21/10/2011	38,00	25/09/2013	23,50	MCED	IIIA
494	M	19,89315068	N	MF	Hipocromiante	03/11/2011		18/06/2013	19,77	VCED	IA
495	F	77,99452055	B	MF	Clássica	07/11/2011		16/09/2014	34,80	MCED	
496	F	73,69041096	P	MF	Mista (Eritrodérmica, Foliculotrópica)	09/11/2011		25/09/2012	10,70	MCED	IVA2
497	F	65,06575342	B	SS	Sézary	10/11/2011	3,00	14/11/2019	97,53	VCED	IVA1
498	F	30,71506849	B	MF	Clássica	13/12/2011	12,00	21/11/2019	96,67	VCED	IIA
499	M	33,76712329	B	MF	Clássica	01/01/2012		30/06/2015	42,53	VCED	IA
500	F	34,24931507	P	MF	Eritrodérmica	01/01/2012	60,00	04/07/2019	91,37	MCED	IIIB
501	F	40,97260274	P	MF	Poiquilodérmica	06/01/2012	12,00	08/10/2019	94,40	VSED	IB
502	F	43,8739726	P	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	19/01/2012		09/04/2019	87,90	VCED	IB
503	M	84,19452055	B	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica)	31/01/2012		21/08/2012	6,77	VCED	IIB
504	F	73,62191781	B	MF	Clássica	02/02/2012	14,00	14/11/2019	94,73	VCED	IB

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
505	F	50,84931507	B	MF	Mista (Clássica, Folliculotrópica)	07/02/2012	38,00	28/05/2019	88,90	VCED	IB
506	F	39,74520548	B	MF	Clássica	10/02/2012		23/06/2019	89,67	MCED	IIB
507	M	79,09863014	N	SS	Sézary	13/02/2012		25/10/2012	8,50	VCED	IVA1
508	M	21,50684932	B	MF	Folliculotrópica	16/02/2012	136,00	27/08/2019	91,63	VCED	IA
509	M	62,65479452	B	MF	Hipocromiante	27/02/2012		26/03/2013	13,10	VCED	IA
510	M	28,20821918	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	05/03/2012	120,00	11/06/2019	88,47	VCED	IB
511	F	41,58356164	P	MF	Eritrodérmica	05/03/2012	6,00	23/10/2012	7,73	VCED	IIIA
512	M	21,75342466	B	SS	Sézary	10/03/2012	12,00	15/01/2014	22,53	MCED	IVA1
513	M	75,99726027	B	SS	Sézary	12/03/2012	12,00	24/01/2019	83,63	MCED	IVA1
514	F	74,86575342	B	MF	Clássica	15/03/2012	50,00	29/01/2019	83,70	VCED	IB
515	F	30,58630137	B	MF	Poiquiodérmica	03/04/2012		03/12/2013	20,30	VCED	
516	F	25,37534247	B	MF	Hipocromiante	04/04/2012		04/04/2012	0,00	VCED	
517	M	69,55068493	A	MF	Clássica	13/04/2012		06/08/2019	89,03	VCED	IB
518	M	55,62739726	B	MF	Clássica	17/04/2012		03/02/2015	34,07	VCED	IB
519	F	64,83013699	N	MF	Eritrodérmica	17/04/2012		11/09/2012	4,90	VCED	IIIA
520	F	65,04931507	B	MF	Clássica	07/05/2012	14,00	16/07/2019	87,53	VCED	IB
521	M	48,15616438	B	MF	Clássica	17/05/2012		11/06/2012	0,83	VCED	IVA2
522	M	4,854794521	B	MF	Mista (Clássica, Folliculotrópica)	17/05/2012		04/08/2015	39,13	VCED	IB
523	M	75,1260274	B	SS	Sézary	24/05/2012		08/10/2013	16,73	MCED	IVB
524	F	15,60547945	B	MF	Hipocromiante	06/06/2012	40,00	11/09/2018	76,27	VSED	IB
525	M	68,90136986	B	MF	Folliculotrópica	15/06/2012		01/03/2016	45,17	VCED	IA
526	M	55,69589041	B	MF	Mista (Clássica, Folliculotrópica)	19/06/2012	25,00	08/11/2019	89,93	VCED	IIB
527	F	40,00547945	B	MF	Folliculotrópica	28/06/2012		19/11/2019	90,00	VCED	IB
528	F	80,63561644		MF	Clássica	01/07/2012		13/08/2019	86,63	VCED	IA
529	M	46,98630137	B	MF	Clássica	04/07/2012	24,00	27/08/2019	87,00	VCED	IB
530	M	52,88219178	B	MF	Clássica	16/07/2012	7,00	02/07/2019	84,73	VCED	IA
531	F	59,54246575	B	MF	Clássica	17/07/2012	75,00	02/07/2019	84,70	VCED	IA
532	F	65,06849315	B	MF	Clássica	23/07/2012	50,00	16/04/2019	81,93	VSED	IA
533	F	89,39452055	B	MF	Clássica	01/08/2012		13/08/2014	24,73	VCED	IB
534	M	27,32328767	B	MF	Clássica	03/08/2012		07/10/2019	87,37	VSED	IA
535	M	47,95342466	B	MF	Clássica	09/08/2012		11/06/2013	10,20	VCED	
536	F	42,37808219	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica)	17/08/2012		27/08/2019	85,53	VSED	IB
537	M	58,04383562	B	MF	Folliculotrópica	04/09/2012		27/05/2014	21,00	VCED	IIB
538	F	54,26027397	B	SS	Sézary	06/09/2012	120,00	06/08/2019	84,17	VCED	IVA1
539	M		B	MF	Poiquiodérmica generalizada	15/09/2012		09/12/2014	27,17	VCED	IIIA
540	M	7,556164384	B	MF	Hipocromiante	26/09/2012		28/07/2015	34,50	VCED	IB
541	M	70,75890411	B	SS	Sézary	27/09/2012	12,00	03/10/2013	12,37	MCED	IVA1
542	F	9,863013699	P	MF	Hipocromiante	01/10/2012		14/05/2019	80,53	VSED	IB
543	F	60,77534247	N	MF	Hipocromiante	02/10/2012		07/03/2018	66,07	MCED	IA
544	M	67,61917808	P	SS	Sézary	11/10/2012	9,00	27/07/2014	21,80	MCED	IVB
545	F	77,18082192	B	SS	Sézary	23/10/2012	120,00	07/11/2019	85,70	MCED	IVA2
546	M	44,4	B	MF	Clássica	26/10/2012	72,00	07/10/2014	23,70	VCED	IB

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
547	F	32,89315068		MF	Eritrodérmica	31/10/2012		21/09/2016	47,37	VCED	IIIB
548	M	9,961643836	B	MF	Hipocromiante	01/11/2012		14/03/2017	53,13	VCED	IA
549	M	61,96164384	N	MF	Eritrodérmica	01/11/2012		27/10/2015	36,33	VCED	IIIA
550	M	71,47945205	B	MF	Clássica	12/11/2012		19/08/2014	21,50	VCED	IB
551	M	32,5890411	P	MF	Hipocromiante	13/11/2012	26,00	15/10/2019	84,23	VSED	IA
552	F	52,10684932	B	MF	Papulosa	13/11/2012	51,00	20/08/2019	82,37	VCED	IA
553	F	38,47671233	B	MF	Clássica	01/12/2012	12,00	25/06/2019	79,90	MCED	IB
554	M	60,14794521	P	MF	Clássica	06/12/2012	18,00	17/06/2013	6,43	MCED	IIB
555	M	80,84931507	B	MF	Clássica	07/12/2012		30/10/2018	71,77	VSED	IA
556	M	43,35890411	P	SS	Sézary	17/12/2012	6,00	17/02/2017	50,77	VCED	IVA1
557	F	31,74794521	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	01/01/2013		30/07/2018	67,87	VCED	IIIA
558	F	27,65479452	B	MF	Mista (Foliculotrópica, Hipocromiante)	01/01/2013	96,00	05/06/2018	66,03	VCED	IA
559	M	63,91506849	B	MF	Eritrodérmica	01/01/2013	12,00	31/10/2017	58,80	VCED	IIIA
560	M	50,79726027	B	MF	Clássica	01/01/2013	12,00	24/10/2019	82,90	VCED	IIB
561	F	40,79452055	B	MF	Foliculotrópica	01/01/2013	12,00	08/09/2018	69,20	MCED	IIB
562	F	58,94520548	B	MF	Poiquiodérmica	28/01/2013		24/10/2017	57,67	VCED	IB
563	M	23,11780822	B	MF	Poiquiodérmica localizada	01/03/2013	84,00	23/07/2019	77,83	VCED	IA
564	M	35,4739726	P	MF	Eritrodérmica	05/03/2013	120,00	01/10/2019	80,03	VSED	IIIB
565	F	44,35890411	B	MF	Clássica	12/03/2013	216,00	14/11/2019	81,27	VCED	IB
566	M	40,55342466	B	MF	Hipocromiante	19/03/2013		26/11/2013	8,40	VCED	
567	F	40,29315068	P	MF	Poiquiodérmica	26/03/2013	74,00	19/11/2019	80,97	VCED	IB
568	M	76,16712329	B	MF	Clássica	03/04/2013		04/02/2014	10,23	VCED	IA
569	M	68,67945205	B	MF	Foliculotrópica	26/04/2013		28/07/2015	27,43	VCED	IIB
570	M	17,93424658	P	MF	Hipocromiante	30/04/2013	23,00	26/03/2019	71,87	VSED	IA
571	M	50,94794521	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	17/05/2013		26/02/2019	70,37	VCED	IA
572	M	51,43287671	B	MF	Foliculotrópica	18/05/2013	1,00	04/06/2019	73,60	VCED	IA
573	M	56,23013699	B	MF	Poiquiodérmica	24/05/2013		20/01/2015	20,20	VCED	IB
574	M	65,33972603	B	MF	Mista (Clássica, Foliculotrópica)	18/06/2013	132,00	02/04/2019	70,47	MCED	IIB
575	F	72,29863014	B	MF	Clássica	25/06/2013	9,00	23/10/2019	77,03	VCED	IB
576	F	25,18082192		MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	01/07/2013	24,00	15/05/2018	59,30	VCED	IA
577	F	20,35068493	B	MF	Clássica	16/07/2013		15/12/2015	29,40	VCED	IB
578	F	58,83835616	B	MF	Clássica	17/07/2013	8,00	13/08/2019	73,93	VCED	IB
579	M	54,17808219	B	MF	Foliculotrópica	29/07/2013		24/06/2014	11,00	MCED	IIA
580	M	71,3369863	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica)	19/08/2013		01/11/2016	39,00	VCED	IB
581	F	47,26849315	N	MF	Clássica	23/08/2013	72,00	29/10/2019	75,27	VCED	IB
582	F	15,78082192	B	MF	Hipocromiante	27/08/2013		25/03/2014	7,00	VCED	IB
583	F	44,76986301	P	MF	Hipocromiante	18/09/2013	72,00	18/06/2019	69,97	VCED	IB
584	F	43,36438356	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	30/09/2013		10/02/2015	16,60	VCED	IB
585	M	43,84109589	B	MF	Foliculotrópica	01/10/2013		12/06/2018	57,17	VCED	IB
586	F	44,79178082	B	MF	Clássica	01/10/2013	120,00	25/06/2019	69,77	VCED	IA
587	F	15,70136986	B	MF	Clássica	04/10/2013		26/11/2019	74,80	VCED	IB
588	M	66,87945205	B	MF	Mista (Clássica, Poiquiodérmica)	17/10/2013	48,00	08/10/2019	72,73	VCED	IB

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
589	M	71,24931507	A	MF	Clássica	21/10/2013		07/08/2015	21,83	VCED	IA
590	M	38,20821918	B	MF	Clássica	01/11/2013	120,00	22/01/2019	63,60	VCED	IB
591	F	73,8739726	B	SS	Sézary	06/11/2013	36,00	10/07/2014	8,20	VCED	IVA1
592	M	53,8630137	B	MF	Foliculotrópica	19/11/2013	8,00	01/10/2019	71,40	VCED	IIB
593	F	23,60547945	B	MF	Hipocromiante	25/11/2013		11/08/2015	20,80	VCED	IA
594	M	65,69315068	A	MF	Clássica	04/12/2013		21/07/2015	19,80	VSED	IA
595	F	53,26027397	P	SS	Sézary	07/01/2014	20,00	01/11/2018	58,63	MCED	IVA1
596	M	13,88493151	P	MF	Mista (Hipocromiante, Foliculotrópica)	09/01/2014	24,00	20/05/2019	65,23	VCED	IA
597	F	70,97534247	B	MF	Clássica	13/01/2014	10,00	30/04/2019	64,43	VCED	IA
598	M	34,97260274	P	MF	Hipocromiante	27/01/2014	48,00	29/10/2019	70,03	VCED	IB
599	M	54,23561644	B	SS	Sézary	28/01/2014	24,00	28/04/2016	27,37	MCED	IVA1
600	M	82,91506849	B	MF	Clássica	01/02/2014	6,00	23/03/2015	13,83	MCED	IIB
601	F	52,80547945	B	MF	Clássica	24/03/2014	169,00	07/11/2019	68,47	VCED	IB
602	M	48,18082192	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	26/03/2014		02/09/2014	5,33	VCED	IA
603	F	52,86849315	N	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	01/04/2014	300,00	31/03/2015	12,13	VCED	IB
604	M	51,60273973	B	MF	Granulomatosa	01/04/2014		03/09/2019	66,03	VCED	IIB
605	F	20,26575342	B	MF	Hipocromiante	01/04/2014		06/11/2018	56,00	VSED	IB
606	F	24,34520548	B	MF	Clássica	11/04/2014		23/09/2014	5,50	VCED	
607	M	83,64657534	B	SS	Sézary	16/04/2014	7,00	01/01/2016	20,83	MCED	IVA1
608	M	66,85479452	B	SS	Sézary	29/04/2014	180,00	11/07/2014	2,43	VCED	IVA1
609	M	55,92328767	B	SS	Sézary	30/05/2014	28,30	23/10/2015	17,03	MCED	IVA1
610	M	56,32876712	B	MF	Clássica	25/07/2014	12,00	13/08/2019	61,50	VCED	IA
611	F	60,49863014	B	MF	Foliculotrópica	30/07/2014		18/10/2018	51,37	MCED	IIB
612	M	61,36986301	N	SS	Sézary	01/08/2014	3,00	19/12/2014	4,67	MCED	IVA2
613	F	66,21369863	B	MF	Clássica	05/08/2014	21,00	11/06/2019	59,03	VCED	IA
614	M	26,29589041	B	MF	Hipocromiante	25/08/2014		25/09/2017	37,57	VCED	IA
615	M	68,98630137	B	MF	Eritodérmica	26/08/2014	120,00	12/05/2019	57,33	MCED	IIIA
616	F	55,94246575	P	MF	Clássica	28/08/2014		17/11/2015	14,87	VSED	IA
617	F	38,15890411	B	MF	Poiquilodérmica	23/09/2014		05/01/2016	15,63	VCED	IB
618	M	29,45753425	N	MF	Hipocromiante	07/10/2014	14,00	18/09/2018	48,07	VCED	IB
619	M	12,19726027	B	MF	Hipocromiante	21/10/2014		23/01/2019	51,83	VCED	IB
620	M	14,61643836	B	MF	Clássica	01/11/2014	36,00	10/09/2019	59,13	VCED	IB
621	F	54,66575342	P	MF	Cútis laxa granulomatosa	05/11/2014	50,00	30/07/2019	57,60	VCED	IIB
622	M	77,58356164	B	MF	Clássica	10/11/2014		14/04/2015	5,17	VCED	IIB
623	F	48,95342466	B	MF	Hipocromiante	10/11/2014	24,00	10/09/2019	58,83	VCED	IA
624	F	77,5890411		MF	Clássica	01/12/2014	180,00	23/07/2016	20,00	MCED	IB
625	M	64,7890411	B	SS	Sézary	07/01/2015	4,00	17/09/2019	57,13	VSED	IVA1
626	F	50,93150685	N	MF	Clássica	01/02/2015		19/07/2016	17,80	VCED	IB
627	F	68,80821918	B	MF	Clássica	20/02/2015		10/11/2015	8,77	VCED	IA
628	F	61,36712329	B	MF	Poiquilodérmica generalizada	23/02/2015		17/04/2018	38,30	VCED	IIIA
629	F	41,10958904	B	MF	Clássica	01/03/2015	108,00	31/10/2019	56,83	VCED	IIB
630	F	79,27945205	A	MF	Poiquilodérmica generalizada	25/03/2015	120,00	12/11/2019	56,43	VCED	IB
631	F	65,45205479	B	MF	Clássica	10/04/2015		14/03/2017	23,47	VCED	IA
632	M	62,28493151	P	SS	Sézary	01/05/2015	24,00	21/01/2016	8,83	VCED	IVA1
633	F	53,95890411	B	MF	Hipocromiante	05/05/2015	120,00	17/10/2019	54,20	VCED	IB
634	M	55,78356164	B	MF	Clássica	06/05/2015		08/11/2016	18,40	VCED	IB
635	F	54,43561644	N	MF	Hipocromiante	12/05/2015	38,00	12/02/2019	45,73	VCED	IA

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
636	M	56,08219178	B	MF	Foliculotrópica	22/06/2015		12/09/2017	27,10	VSED	IA
637	F	24,15890411	P	MF	Hipocromiante	23/06/2015	24,00	27/08/2019	50,87	VCED	IA
638	M	33,38356164	B	MF	Clássica	26/06/2015		26/04/2016	10,17	VCED	IB
639	F	24,56986301	P	MF	Hipocromiante	01/07/2015	108,00	02/07/2019	48,73	VSED	IA
640	F	52,69589041	B	MF	Clássica	01/07/2015	108,00	22/10/2019	52,47	VCED	IB
641	M	31,03835616	B	MF	Clássica	07/07/2015	10,00	14/11/2019	53,03	VCED	IB
642	F	93,53150685	P	MF	Mista (Hipocromiante, Poiquilodérmica)	03/08/2015	36,00	15/01/2019	42,03	VCED	IB
643	M	82,88219178	N	MF	Clássica	05/08/2015	25,00	19/12/2017	28,90	MCED	IVA2
644	M	43,49589041	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica localizada, foliculotrópica)	09/08/2015	96,00	19/11/2019	52,10	VCED	IB
645	F	34,14520548	B	SS	Sézary	01/09/2015	12,00	10/10/2019	50,00	VCED	IVA1
646	M	10,10136986	B	MF	Hipocromiante	15/09/2015		18/06/2019	45,73	VCED	IB
647	M	42,46575342	B	MF	Clássica	21/09/2015	49,00	25/06/2019	45,77	VCED	IB
648	F	58,9369863	B	MF	Clássica	01/10/2015	7,00	19/03/2019	42,17	VCED	IA
649	F	30,28493151	B	MF	Hipocromiante	07/10/2015	24,00	04/04/2017	18,17	VCED	IB
650	F	75,7260274	B	SS	Sézary	07/10/2015	11,00	10/06/2016	8,23	MCED	IVA2
651	F	24,5260274	P	MF	Clássica	23/10/2015	120,00	05/12/2017	25,80	VCED	IB
652	M	33,77808219	B	MF	Clássica	23/10/2015	36,00	20/08/2019	46,57	VCED	IA
653	F	68,63013699	B	SS	Sézary	26/10/2015	36,00	24/11/2019	49,67	MCED	IVA1
654	M	53,51780822	P	MF	Eritrodérmica	27/10/2015	84,00	27/08/2019	46,67	VSED	IIIB
655	M	63,14520548	P	MF	Clássica	01/12/2015	84,00	29/10/2019	47,60	VCED	IB
656	F	34,99178082	P	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	01/01/2016	48,00	08/11/2019	46,90	VCED	IB
657	F	58,45479452	B	SS	Sézary	26/01/2016	84,00	01/10/2019	44,80	VCED	IVA1
658	F	53,77534247	P	MF	Foliculotrópica	28/01/2016	14,00	21/11/2019	46,43	VCED	IB
659	F	21,20821918	N	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	01/02/2016	38,00	15/01/2019	35,97	VCED	IA
660	F	50,01369863	B	MF	Clássica	11/02/2016		12/11/2019	45,67	VCED	IB
661	M	79,32054795	B	SS	Sézary	01/03/2016	23,00	13/08/2019	42,00	VCED	IVA1
662	F	48,17808219	P	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	14/03/2016	120,00	20/08/2019	41,80	VCED	IB
663	F	50,60273973	P	MF	Clássica	14/03/2016	19,00	06/03/2018	24,07	VSED	IA
664	F	44,99452055	P	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica)	18/03/2016	420,00	22/10/2019	43,77	VCED	IB
665	F	62,89041096	P	MF	Clássica	22/03/2016	3,00	12/03/2019	36,17	VCED	IB
666	F	73,82739726	B	MF	Clássica	24/03/2016	120,00	25/10/2018	31,50	MCED	IVA2
667	M	30,67123288	N	MF	Clássica	04/04/2016	26,00	31/10/2019	43,50	VCED	IB
668	M	46,81643836	B	MF	Clássica	29/04/2016	6,00	22/10/2019	42,37	VCED	IA
669	F	14,46027397	P	MF	Foliculotrópica	16/05/2016	24,00	03/10/2019	41,17	VCED	IIIB
670	M	81,72054795	P	MF	Mista (Poiquilodérmica, Purpúrica, Hiperocrômica)	25/05/2016	360,00	31/03/2018	22,50	MCED	IIIB
671	M	76,07945205	P	MF	Clássica	29/06/2016	120,00	18/12/2018	30,07	VCED	IA
672	M	45,53972603	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	08/07/2016	96,00	16/07/2019	36,77	VCED	IA
673	M	69,82739726	B	MF	Mista (Clássica, Poiquilodérmica generalizada)	14/07/2016	180,00	16/07/2019	36,57	VCED	IIIB
674	F	60,18630137	B	MF	Eritrodérmica	21/07/2016	36,00	13/11/2019	40,33	VCED	IVA2
675	M	22,36164384	P	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	15/08/2016	13,00	06/03/2018	18,93	VCED	IB
676	M	7,698630137	B	MF	Hipocromiante	01/09/2016	9,00	27/08/2019	36,33	VSED	IB
677	M	12,32328767	P	MF	Hipocromiante	14/09/2016	84,00	28/05/2019	32,87	VCED	IA
678	M	53,16986301	N	MF	Clássica	21/09/2016	24,00	15/07/2019	34,23	MCED	IIIB
679	F	58,19726027	N	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante, Poiquilodérmica)	30/09/2016	52,00	23/07/2019	34,20	VCED	IB
680	M	83,63561644	B	MF	Clássica	01/10/2016	3,00	15/05/2018	19,70	VCED	IB
681	M	35,22191781	B	MF	Hipocromiante	04/10/2016	86,00	22/01/2019	28,00	VCED	IB
682	M	76,62739726	P	MF	Eritrodérmica	06/10/2016	36,00	06/10/2016	0,00	VCED	IIIA

Anexo G. Dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados neste estudo (continuação)

Num.	Sexo	Idade ao diagnóstico	Cor	Diagnóstico	Variante/subtipo	Data diagnóstico	Tempo evolução (meses)	Data última consulta	Tempo seguimento (meses)	Estado	Estágio clínico
683	F	29,49041096	N	MF	Mista (Clássica, Folliculotrópica)	01/11/2016	14,00	20/08/2019	34,07	MCED	IVA2
684	M	34,97534247	P	MF	Clássica	21/11/2016		27/08/2019	33,63	VCED	IB
685	F	74,80547945	B	MF	Poiquiodérmica localizada	22/11/2016	19,00	03/04/2018	16,57	VCED	IA
686	F	71,08493151	B	MF	Clássica	13/12/2016	12,00	12/11/2019	35,47	VCED	IB
687	F	51,66849315	B	MF	Mista (Clássica, Folliculotrópica)	26/12/2016	23,00	07/11/2019	34,87	VCED	IB
688	F	5,435616438	B	MF	Hipocromiante	01/01/2017	12,00	21/11/2019	35,13	VCED	IB
689	M	88,33972603	B	MF	Clássica	04/01/2017		19/02/2019	25,87	VCED	IB
690	M	54,23287671	B	MF	Clássica	13/01/2017	97,00	20/08/2019	31,63	VCED	IB
691	M	61,93972603	B	MF	Folliculotrópica	01/02/2017	39,00	13/11/2019	33,83	VCED	IB
692	F	35,55616438	P	MF	Clássica	03/02/2017	24,00	18/07/2017	5,50	VCED	IA
693	F	48,67123288	N	MF	Eritrodérmica	07/02/2017	25,00	10/10/2019	32,50	VCED	IVA2
694	F	48,19452055	P	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	10/02/2017	38,00	05/02/2019	24,17	VCED	IB
695	F	35,14794521	B	MF	Hipocromiante	23/02/2017	13,00	11/06/2019	27,93	VCED	IA
696	F	66,76438356	P	MF	Clássica	10/03/2017	51,00	10/09/2019	30,47	VCED	IB
697	M	43,79726027	P	MF	Clássica	16/03/2017	180,00	29/10/2019	31,90	VCED	IIB
698	M	64,6739726	B	MF	Clássica	31/03/2017	120,00	31/10/2019	31,47	VCED	IB
699	F	21,36712329	P	MF	Hipocromiante	04/04/2017	48,00	18/06/2019	26,83	VCED	IA
700	M	29,23013699	P	MF	Mista (Folliculotrópica, Hipocromiante)	05/04/2017	25,00	01/10/2019	30,30	VCED	IA
701	M	72,41643836	B	MF	Clássica	12/04/2017	120,00	19/11/2019	31,70	VCED	IA
702	M	66,58630137	B	MF	Eritrodérmica	17/04/2017	24,00	26/11/2019	31,77	VCED	IIIA
703	F	22,57534247	B	MF	Hipocromiante	18/04/2017	17,00	01/10/2019	29,87	VCED	IA
704	F	56,22191781	P	MF	Cútis laxa granulomatosa	26/05/2017	24,00	19/11/2019	30,23	VCED	IIA
705	F	30,0630137	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	01/06/2017	96,00	10/09/2019	27,70	VSED	IA
706	M	40,94794521	B	MF	Clássica	20/06/2017	8,00	19/11/2019	29,40	VCED	IA
707	M	40,68493151	B	MF	Clássica	12/07/2017	18,00	09/04/2019	21,20	VCED	IA
708	F	54,58356164	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	07/08/2017	12,00	23/04/2019	20,80	VCED	IA
709	F	51,33150685	B	MF	Clássica	18/08/2017	181,00	02/07/2019	22,77	VCED	IA
710	F	61,36164384	B	MF	Clássica	06/10/2017	65,00	20/08/2019	22,77	VCED	IB
711	M	57,45205479	B	MF	Clássica	23/10/2017	96,00	06/11/2018	12,63	VCED	IA
712	M	84,23561644	B	MF	Clássica	07/11/2017	4,00	10/09/2019	22,40	VCED	IA
713	F	49,15342466	B	MF	Mista (Hipocromiante, Poiquiodérmica localizada)	17/11/2017	24,00	10/09/2019	22,07	VCED	IA
714	F	45,84657534	B	MF	Poiquiodérmica generalizada	01/12/2017		22/11/2019	24,03	VCED	IB
715	M	35,17534247	B	MF	Hipocromiante	11/12/2017	120,00	29/10/2019	22,90	VCED	IA
716	M	13,90410959	B	MF	Hipocromiante	14/12/2017	65,00	30/04/2019	16,73	VSED	IB
717	M	7,408219178	P	MF	Hipocromiante	01/01/2018	24,00	01/10/2019	21,27	VCED	IB
718	F	42,51506849	B	MF	Clássica	01/01/2018	24,00	26/11/2019	23,13	VCED	IB
719	F	67,93972603	B	MF	Cútis laxa granulomatosa	19/01/2018	24,00	27/08/2019	19,50	VCED	IB
720	M	66,65205479	B	MF	Clássica	07/02/2018	12,00	23/07/2019	17,70	VCED	IB
721	F	35,90958904	N	MF	Hipocromiante	16/02/2018	8,00	17/09/2019	19,27	VCED	IA
722	M	48,72876712	B	MF	Eritrodérmica	27/04/2018	24,00	28/11/2019	19,33	VCED	IIIA
723	M	60,31232877	B	SS	Sézary	27/04/2018	72,00	05/12/2019	19,57	VCED	IVA2
724	F	63,70136986	B	MF	Mista (Clássica, Hipocromiante)	01/05/2018		22/10/2019	17,97	VCED	IB
725	M	43,09041096	N	MF	Hipocromiante	15/05/2018	144,00	18/02/2019	9,30	VCED	IB
726	M	21,88219178	B	MF	Hipocromiante	09/08/2018	144,00	01/10/2019	13,93	VCED	IB
727	M	38,6739726	B	MF	Hipocromiante	23/08/2018		17/09/2019	13,00	VCED	IB

Anexo H. Distribuição do estadiamento clínico dos pacientes com MF/SS, em porcentagens, em diferentes casuísticas

	N	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA1	IVA2	IVB
Alemanha (Assaf et al., 2007)	998	29,2	26,4	23,7	10,7	1,6	0,0	6,9		2,5
França (Riou-Gotta et al., 2008)	71	50,0	35,0	0,0	9,0	3,0	0,0	6,0		6,0
Inglaterra (Agar et al., 2010)	150 2	29,2	38,8	2,7	11,1	6,7	3,7	4,5	2,5	0,9
Suíça (Jenni et al., 2011)	200	52,6	20,7	11,5	10,4	2,2	0,0	11,7		1,3
Austria (Eder et al., 2015)	47	48,0	12,0	8,0	22,0	2,0	0,0	6,0		
Grécia (Nikolaou et al., 2017)	473	47,1	31,9	3,2	4,9	10,4	0,0	2,5		
Estados Unidos (Kim et al., 2003)	525	30,0	25,0	11,0	16,0	3,0	8,0	6,0		1,0
Estados Unidos (Imam et al., 2013)	976	66,2	11,9	2,3	7,6	6,0		2,6		3,5
Estados Unidos (Desai et al., 2015)	393	25,1	43,2	10,0	9,5	3,8	1,0	5,9	1,3	0,3
Estados Unidos (Goyal et al., 2019)	511	29,75	6,65	0,59	3,91	1,17	0,59	2,35		
Estados Unidos (Lebowitz et al., 2019)	174	44,0	31,0	2,0	5,0	6,0		12		
Estados Unidos (Kaufman et al., 2020)	406 5	65,4	15,6	1,6	6,2	4,8		6,4		
Japão (Hamada e Iwatsuki, 2014)	744	29,6	39,1	4,3	11,1	7,4	0,9	2,2	3,6	1,8
Japão (Fujii et al., 2020)	102 7	31,7	37,8	2,9	13,0	8,3	0,4	1,9	3,1	0,9
China (Luo et al., 2020)	93	14,0	47,3	19,4	14,0	2,2		3,2		
Singapura (Lim et al., 2019)	246	58,1	29,3	5,4	3,8	1,7		1,3		0,4
Kuwait (Alsaleh et al., 2010)	193	20,0	68,0	4,0	0,5	4,0	1,0	2,5		0,0
Argentina (Andrade et al., 2014)	321	45,0	28,7	7,0	4,4	2,0	0,0	1,6	0,6	0,6
Porto Rico (Arias-Berrios et al., 2020)	53	40,0	52,0	0,0	2,0	2,0	0,0	2,0		
Presente estudo	662	25,1	33,7	3,6	8,8	12,7	3,6	5,9	4,2	2,4

9. REFERÊNCIAS

ABBOTT, R. A.; SAHNI, D.; ROBSON, A.; AGAR, N.; WHITTAKER, S.; SCARISBRICK, J. J. Poikilodermatous mycosis fungoides: a study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):313-9.

ABENI, D.; FRONTANI, M.; SAMPOGNA, F.; SERA, F.; BOLLI, S.; CORONA, R.; BALIVA, G.; RUSSO, G. Circulating CD8+ lymphocytes, white blood cells, and survival in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):324-30.

ABRAMS, J. T.; BALIN, B. J.; VONDERHEID, E. C. Association between Sézary T cell-activating factor, *Chlamydia pneumoniae*, and cutaneous T cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;941:69-85.

AGAR, N. S.; WEDGEWORTH, E.; CRICHTON, S.; MITCHELL, T. J.; COX, M.; FERREIRA, S.; ROBSON, A.; CALONJE, E.; STEFANATO, C. M.; WAIN, E. M.; WILKINS, B.; FIELDS, P. A.; DEAN, A.; WEBB, K.; SCARISBRICK, J.; MORRIS, S.; WHITTAKER, S. J. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4730-9.

AHN, C. S.; A, A. L.; SANGUEZA, O. P. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(12):933-48; quiz 49-51.

ALBEDAÑO, A.; ENZ, P.; MASKIN, M.; CERVINI, A. B.; TORRES, N.; ACOSTA, A. C.; NARBAITZ, M.; VANZULLI, S.; ORENTRAJCH, M.; VILLAREAL, M. A.; GARCIA PAZOS, M. L.; ARIAS, M.; ZAMBRANO FRANCO, E. A.; FONTANA, M. I.; CHUIT, R. Primary cutaneous lymphoma in Argentina: a report of a nationwide study of 416 patients. *Int J Dermatol*. 2019;58(4):449-55.

ALBERTI-VIOLETTI, S.; TALPUR, R.; SCHLICHTTE, M.; SUI, D.; DUVIC, M. Advanced-stage mycosis fungoides and Sezary syndrome: survival and response to treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(6):e105-12.

ALMUKHTAR, R.; GILL, F.; SOINE, R.; MCBURNEY, E. Gender Differences in the Risk of Secondary Malignancies in Patients with Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2019.

ALSALEH, Q. A.; NANDA, A.; AL-AJMI, H.; AL-SABAH, H.; ELKASHLAN, M.; AL-SHEMMARI, S.; DEMIERRE, M. F. Clinicoepidemiological features of mycosis fungoides in Kuwait, 1991–2006. *Int J Dermatol*. 2010;49(12):1393-8.

AMORIM, G. M.; NIEMEYER-CORBELLINI, J. P.; QUINTELLA, D. C.; CUZZI, T.; RAMOS, E. S. M. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):546-52.

AMORIM, G. M.; NIEMEYER-CORBELLINI, J. P.; QUINTELLA, D. C.; CUZZI, T.; RAMOS-E-SILVA, M. Hypopigmented mycosis fungoides: a 20-case retrospective series. *Int J Dermatol*. 2018;57(3):306-12.

ANDRADE, J. H.; MEISS, R.; CHUIT, R.; ALBEDAÑO, A. Linfomas cutaneos primarios en la Republica Argentina. Red de Linfomas Cutáneos Primarios. <http://www.redlinfomacutaneo.org.ar/> 2014.

ANSELL, S. M. Hodgkin lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89(7):771-9.

ARIAS-BERRIOS, G. E.; FALTO-AIZPURUA, L.; FIGUEROA-GUZMÁN, L. Mycosis Fungoides in Puerto Rico: A 15-year Follow-up Retrospective Study. *P R Health Sci J*. 2020;39(4):306-10.

ARULOGUN, S. O.; PRINCE, H. M.; NG, J.; LADE, S.; RYAN, G. F.; BLEWITT, O.; MCCORMACK, C. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*. 2008;112(8):3082-7.

ASSAF, C.; GELLRICH, S.; STEINHOFF, M.; NASHAN, D.; WEISSE, F.; DIPPEL, E.; COORS, E.; STEIN, A.; GOLLIN, P.; HENKE, U.; ADAM-MURATI, S.; KOCH, A.; KLEMKE, C. D.; STADLER, R.; STERRY, W. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(8):662-8.

BATTISTELLA, M.; SALLE DE CHOU, C.; DE BAZELAIRE, C.; CAYUELA, J. M.; DE KERVILER, E.; BAGOT, M.; JANIN, A. Lymph node image-guided core-needle biopsy for cutaneous T-cell lymphoma staging. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1397-400.

BAWAZIR, M. A.; ALMOHIDEB, M.; WALSH, S.; SHEAR, N. H.; ALHUSAYEN, R. Early-stage mycosis fungoides screening investigations: a retrospective analysis of 440 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):e217-e8.

BENNER, M. F.; JANSEN, P. M.; VERMEER, M. H.; WILLEMZE, R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*. 2012;119(7):1643-9.

BESCH-STOKES, J. G.; COSTELLO, C. M.; BHULLAR, P. K.; MALY, C. J.; ROSENTHAL, A. C.; DICAUDO, D. J.; PITTELKOW, M. R.; MANGOLD, A. R. Regression of mycosis fungoides with large-cell transformation following skin biopsy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):e82-e4.

BEYLOT-BARRY, M.; PARRENS, M.; DELAUNAY, M.; THIEBAULT, R.; VERGIER, B.; DEMASCAREL, A.; DUBUS, P.; BEYLOT, C.; MERLIO, J. P. Is bone marrow biopsy necessary in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome? A histological and molecular study at diagnosis and during follow-up. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1378-9.

BHABHA, F. K.; MCCORMACK, C.; WELLS, J.; CAMPBELL, B. A.; NEWLAND, K.; LADE, S.; BUELENS, O.; JOSKE, D.; SHORTT, J.; MAPP, S.; RADESKI, D.; HERTZBERG, M.; KHOT, A.; VAN DER WEYDEN, C.; KHOO, C.; HAWKES, E.; PRINCE, H. M. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: Australian clinical practice statement. *Australas J Dermatol*. 2020.

- BITTENCOURT, A. L.; OLIVEIRA, P. D.; ANDRADE, A. C.; SANTOS, T. C.; OLIVEIRA, R. F.; FARRE, L.; ARAUJO, I. Analysis of cutaneous lymphomas in a medical center in Bahia, Brazil. *Am J Clin Pathol.* 2013;140(3):348-54.
- BLOM, A.; BEYLOT-BARRY, M.; D'INCAN, M.; LAROCHE, L. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS) in advanced-stage mycosis fungoides/Sezary syndrome cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):404-10.
- BOONK, S. E.; ZOUTMAN, W. H.; MARIE-CARDINE, A.; VAN DER FITS, L.; OUTLUITING, J. J.; MITCHELL, T. J.; TOSI, I.; MORRIS, S. L.; MORIARTY, B.; BOOKEN, N.; FELCHT, M.; QUAGLINO, P.; PONTI, R.; BARBERIO, E.; RAM-WOLFF, C.; JANTTI, K.; RANKI, A.; BERNENGO, M. G.; KLEMKE, C. D.; BENSUSSAN, A.; MICHEL, L.; WHITTAKER, S.; BAGOT, M.; TENSEN, C. P.; WILLEMZE, R.; VERMEER, M. H. Evaluation of Immunophenotypic and Molecular Biomarkers for Sezary Syndrome Using Standard Operating Procedures: A Multicenter Study of 59 Patients. *J Invest Dermatol.* 2016;136(7):1364-72.
- BRADFORD, P. T.; DEVESA, S. S.; ANDERSON, W. F.; TORO, J. R. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood.* 2009;113(21):5064-73.
- BUNN, P. A., JR.; IHDE, D. C.; FOON, K. A. Recombinant interferon alfa-2a, an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas. *Int J Cancer Suppl.* 1987;1:9-13.
- BUNN, P. A., JR.; LAMBERG, S. I. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1979;63(4):725-8.
- BURG, G. Systemic involvement in mycosis fungoides. *Clin Dermatol.* 2015;33(5):563-71.
- BUUS, T. B.; WILLERSLEV-OLSEN, A.; FREDHOLM, S.; BLÜMEL, E.; NASTASI, C.; GLUUD, M.; HU, T.; LINDAHL, L. M.; IVERSEN, L.; FOGH, H.; GNIADACKI, R.; LITVINOV, I. V.; PERSSON, J. L.; BONEFELD, C. M.; GEISLER, C.; CHRISTENSEN, J. P.; KREJSGAARD, T.; LITMAN, T.; WOETMANN, A.; ØDUM, N. Single-cell heterogeneity in Sézary syndrome. *Blood Adv.* 2018;2(16):2115-26.
- CAMPBELL, J. J.; CLARK, R. A.; WATANABE, R.; KUPPER, T. S. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood.* 2010;116(5):767-71.
- CASTANO, E.; GLICK, S.; WOLGAST, L.; NAEEM, R.; SUNKARA, J.; ELSTON, D.; JACOBSON, M. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. *J Cutan Pathol.* 2013;40(11):924-34.
- CENGIZ, F. P.; EMIROGLU, N. Evaluation of cardiovascular disease risk factors in patients with mycosis fungoides. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):36-40.

CENGIZ, F. P.; EMIROGLU, N.; OZKAYA, D. B.; BAHALI, A. G.; SU, O.; ONSUN, N. Prognostic Evaluation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Mycosis Fungoides. *Ann Clin Lab Sci.* 2017;47(1):25-8.

CERRONI, L. Past, present and future of cutaneous lymphomas. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(1):3-14.

_____. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(1):2-10.

CESAR, A.; CRUZ, M.; MOTA, A.; AZEVEDO, F. Erythroderma. A clinical and etiological study of 103 patients. *J Dermatol Case Rep.* 2016;10(1):1-9.

CHANG, D.; ZERBINI, M. C. N.; SOTTO, M. N.; SIQUEIRA, S. A. C.; SANCHES, J. A. Evaluation of the 2008 World Health Organization classification for non-mycosis fungoides, non-Sezary syndrome T/NK-cell lymphomas with primary cutaneous involvement. *J Cutan Pathol.* 2015;42(12):965-73.

CHITGOPEKER, P.; SAHNI, D. T-cell receptor gene rearrangement detection in suspected cases of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2014;134(4):e19.

CLOUGH, L.; BAYAKLY, A. R.; WARD, K. C.; KHAN, M. K.; CHEN, S. C.; LECHOWICZ, M. J.; FLOWERS, C. R.; ALLEN, P. B.; SWITCHENKO, J. M. Clustering of cutaneous T-cell lymphoma is associated with increased levels of the environmental toxins benzene and trichloroethylene in the state of Georgia. *Cancer.* 2020.

CRISCIONE, V. D.; WEINSTOCK, M. A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143(7):854-9.

DAMSKY, W. E.; CHOI, J. Genetics of Cutaneous T Cell Lymphoma: From Bench to Bedside. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(7):33.

DANISH, H. H.; LIU, S.; JHAVERI, J.; FLOWERS, C. R.; LECHOWICZ, M. J.; ESIASHVILI, N.; KHAN, M. K. Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLUPI) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(12):2813-9.

DELFAU-LARUE, M. H.; LAROCHE, L.; WECHSLER, J.; LEPAGE, E.; LAHET, C.; ASSO-BONNET, M.; BAGOT, M.; FARCET, J. P. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood.* 2000;96(9):2987-92.

DEMIRKESEN, C.; ESIRGEN, G.; ENGIN, B.; SONGUR, A.; OGUZ, O. The clinical features and histopathologic patterns of folliculotropic mycosis fungoides in a series of 38 cases. *J Cutan Pathol.* 2015;42(1):22-31.

DEONIZIO, J. M. D.; ASCEF, R. D.; SANCHES, J. A. Folliculotropic mycosis fungoides: clinical and epidemiological evaluation in a single center in Brazil. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):e256-61.

DEONIZIO, J. M. D.; GUITART, J.; YAZDAN, P.; MULINARI-BRENNER, F.; SOTTO, M. N.; SANCHES, J. A. Immune privilege disruption in folliculotropic mycosis fungoides: investigation of major histocompatibility complex antigen expression. *Int J Dermatol.* 2018;57(6):675-80.

DESAI, M.; LIU, S.; PARKER, S. Clinical characteristics, prognostic factors, and survival of 393 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome in the southeastern United States: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):276-85.

DEWAR, R.; ANDEA, A. A.; GUITART, J.; ARBER, D. A.; WEISS, L. M. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: workup of cutaneous lymphoid lesions in the diagnosis of primary cutaneous lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(3):338-50.

DIAMANDIDOU, E.; COLOME, M.; FAYAD, L.; DUVIC, M.; KURZROCK, R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(6 Pt 1):914-24.

DIAMANDIDOU, E.; COLOME-GRIMMER, M.; FAYAD, L.; DUVIC, M.; KURZROCK, R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood.* 1998;92(4):1150-9.

EDER, J.; KERN, A.; MOSER, J.; KITZWOGGERER, M.; SEDIVY, R.; TRAUTINGER, F. Frequency of primary cutaneous lymphoma variants in Austria: retrospective data from a dermatology referral centre between 2006 and 2013. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(8):1517-23.

EDINGER, J. T.; CLARK, B. Z.; PUCEVICH, B. E.; GESKIN, L. J.; SWERDLOW, S. H. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1860-8.

EPSTEIN, E. H. J.; LEVIN, D. L.; CROFT, J. D. J.; LUTZNER, M. A. Mycosis fungoides. Survival, prognostic features, response to therapy, and autopsy findings. *Medicine (Baltimore).* 1972;51(1):61-72.

EREN, R.; NIZAM, N.; DOGU, M. H.; MERCAN, S.; ERDEMIR, A. V.; SUYANI, E. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with early-stage mycosis fungoides. *Ann Hematol.* 2016;95(11):1853-7.

FIERRO, M. T.; CUFFINI, A. M.; NOVELLI, M.; BANCHE, G.; ALLIZOND, V.; COMESSATTI, A.; BRIZIO, M.; SCALAS, D.; MERLINO, C.; QUAGLINO, P.; BERNENGO, M. G. Functional and phenotypical alterations of polymorphonuclear cells in Sezary syndrome patients. *Eur J Dermatol.* 2011;21(6):921-9.

FRASER-ANDREWS, E. A.; MITCHELL, T.; FERREIRA, S.; SEED, P. T.; RUSSELL-JONES, R.; CALONJE, E.; WHITTAKER, S. J. Molecular staging of lymph nodes from 60 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: correlation with histopathology and outcome suggests prognostic relevance in mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):756-62.

FUJII, K.; HAMADA, T.; SHIMAUCHI, T.; ASAI, J.; FUJISAWA, Y.; IHN, H.; KATOH, N. Cutaneous lymphoma in Japan, 2012-2017: A nationwide study. *J Dermatol Sci.* 2020.

FURLAN, F. C.; PEREIRA, B. A.; SOTTO, M. N.; SANCHES, J. A. Hypopigmented mycosis fungoides versus mycosis fungoides with concomitant hypopigmented lesions: same disease or different variants of mycosis fungoides? *Dermatology.* 2014;229(3):271-4.

FURMANCZYK, P. S.; WOLGAMOT, G. M.; KUSSICK, S. J.; SABATH, D. E.; OLERUD, J. E.; ARGENYI, Z. B. Diagnosis of mycosis fungoides with different algorithmic approaches. *J Cutan Pathol.* 2010;37(1):8-14.

GARCES, S.; YIN, C. C.; MIRANDA, R. N.; PATEL, K. P.; LI, S.; XU, J.; THAKRAL, B.; POPPITI, R. J.; MEDINA, A. M.; SRIGANESHAN, V.; CASTELLANO-SANCHEZ, A.; KHOURY, J. D.; GARCES, J. C.; MEDEIROS, L. J. Clinical, histopathologic, and immunoarchitectural features of dermatopathic lymphadenopathy: an update. *Mod Pathol.* 2020.

GELLER, S.; LEBOWITZ, E.; PULITZER, M.; MYSKOWSKI, P. L. Understanding racial disparities in mycosis fungoides through international collaborative studies. *Br J Dermatol.* 2019.

GERAMI, P.; ROSEN, S.; KUZEL, T.; BOONE, S. L.; GUITART, J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2008;144(6):738-46.

GHAZAWI, F. M.; NETCHIPOROUK, E.; RAHME, E.; TSANG, M.; MOREAU, L.; GLASSMAN, S.; PROVOST, N.; GILBERT, M.; JEAN, S. E.; PEHR, K.; SASSEVILLE, D.; LITVINOV, I. V. Comprehensive analysis of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) incidence and mortality in Canada reveals changing trends and geographic clustering for this malignancy. *Cancer.* 2017;123(18):3550-67.

GILSON, D.; WHITTAKER, S. J.; CHILD, F. J.; SCARISBRICK, J. J.; ILLIDGE, T. M.; PARRY, E. J.; MOHD MUSTAPA, M. F.; EXTON, L. S.; KANFER, E.; REZVANI, K.; DEARDEN, C. E.; MORRIS, S. L. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):496-526.

GOYAL, A.; O'LEARY, D.; GOYAL, K.; RUBIN, N.; BOHJANEN, K.; HORDINSKY, M.; CHEN, S. T.; PONGAS, G.; DUNCAN, L. M.; LAZARYAN, A. Increased risk of second primary hematologic and solid malignancies in patients with mycosis fungoides: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019.

- GRAHAM, S. J.; SHARPE, R. W.; STEINBERG, S. M.; COTELINGAM, J. D.; SAUSVILLE, E. A.; FOSS, F. M. Prognostic implications of a bone marrow histopathologic classification system in mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Cancer*. 1993;72(3):726-34.
- GRU, A. A.; KIM, J.; PULITZER, M.; GUITART, J.; BATTISTELLA, M.; WOOD, G. S.; CERRONI, L.; KEMPF, W.; WILLEMZE, R.; PAWADE, J.; QUERFELD, C.; SCHAFFER, A.; PINCUS, L.; TETZLAFF, M.; DUVIC, M.; SCARISBRICK, J.; PORCU, P.; MANGOLD, A. R.; DICAUDO, D. J.; SHINOHARA, M.; HONG, E. K.; HORTON, B.; KIM, Y. H. The Use of Central Pathology Review With Digital Slide Scanning in Advanced-stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multi-institutional and International Pathology Study. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(6):726-34.
- GUITART, J. Sezary syndrome and mycosis fungoides flow cytometric evaluation: The clinicians' perspective. *Cytometry B Clin Cytom*. 2020.
- GUITART, J.; KENNEDY, J.; RONAN, S.; CHMIEL, J.; HSIEGH, Y.; VARIAKOJIS, D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol*. 2001;28(4):174-83.
- HAMADA, T.; IWATSUKI, K. Cutaneous lymphoma in Japan: a nationwide study of 1733 patients. *J Dermatol*. 2014;41(1):3-10.
- HATHHOTUWA, R.; ZILINSKIENE, L.; OLIFF, J.; VYDIANATH, B.; AMEL-KASHIPAZ, R.; STEVENS, A.; SHAH, F.; CHAGANTI, S.; SCARISBRICK, J. Biopsy correlation of surface area vs. single-axis measurements on computed tomography scan of lymph nodes in patients with erythrodermic mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):877-8.
- HAYNES, L.; MAUE, A. C. Effects of aging on T cell function. *Current Opinion in Immunology*. 2009;21(4):414-7.
- HEID, J. B.; SCHMIDT, A.; OBERLE, N.; GOERDT, S.; KRAMMER, P. H.; SURI-PAYER, E.; KLEMKE, C. D. FOXP3+CD25- tumor cells with regulatory function in Sezary syndrome. *J Invest Dermatol*. 2009;129(12):2875-85.
- HEYMANN, W. R. Predicting the nature of follicular mucinosis: Still a sticky situation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1524-5.
- HODAK, E.; AMITAY-LAISH, I. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3):255-67.
- HODAK, E.; AMITAY-LAISH, I.; ATZMONY, L.; PRAG-NAVEH, H.; YANICHKIN, N.; BARZILAI, A.; KERSHENOVICH, R.; FEINMESSER, M. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):347-55.
- HODAK, E.; AMITAY-LAISH, I.; FEINMESSER, M.; DAVIDOVICI, B.; DAVID, M.; ZVULUNOV, A.; PAVLOTSKY, F.; YANIV, I.; AVRAHAMI, G.; BEN-AMITAI, D. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):993-1001.

HODAK, E.; LESSIN, S.; FRIEDLAND, R.; FREUD, T.; DAVID, M.; PAVLOVSKY, L.; SHAPIRO, J.; COHEN, A. D. New insights into associated co-morbidities in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Acta Derm Venereol.* 2013;93(4):451-5.

HOLAHAN, H. M.; FARAH, R. S.; FITZ, S.; MOTT, S. L.; FERGUSON, N. N.; MCKILLIP, J.; LINK, B.; LIU, V. Health-related quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma? *Int J Dermatol.* 2018;57(11):1314-9.

HORWITZ, S. M.; ADVANI, R. H.; BARTLETT, N. L.; JACOBSEN, E. D.; SHARMAN, J. P.; O'CONNOR, O. A.; SIDDIQI, T.; KENNEDY, D. A.; OKI, Y. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood.* 2014;123(20):3095-100.

HOSSAIN, C.; JENNINGS, T.; DUFFY, R.; KNOBLAUCH, K.; GOCHOCO, A.; CHERVONEVA, I.; SHI, W.; ALPDOGAN, S. O.; PORCU, P.; PRO, B.; SAHU, J. The histological prevalence and clinical implications of folliculotropism and syringotropism in mycosis fungoides. *Chin Clin Oncol.* 2019;8(1):6.

HRISTOV, A. C.; TEJASVI, T.; WILCOX, R. A. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(9):1027-41.

HURABIELLE, C.; MICHEL, L.; RAM-WOLFF, C.; BATTISTELLA, M.; JEAN-LOUIS, F.; BEYLOT-BARRY, M.; D'INCAN, M.; BENSUSSAN, A.; BAGOT, M. Expression of Sézary Biomarkers in the Blood of Patients with Erythrodermic Mycosis Fungoides. *Journal of Investigative Dermatology.* 2016;136(1):317-20.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD. São Paulo, 2015. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/rendimento-despesa-e-consumo/9127-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios.html?=&t=resultados>>. Acesso em: Novembro de 2020.

IMAM, M. H.; SHENOY, P. J.; FLOWERS, C. R.; PHILLIPS, A.; LECHOWICZ, M. J. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(4):752-9.

IQBAL, M.; RELJIC, T.; AYALA, E.; SHER, T.; MURTHY, H.; ROY, V.; FORAN, J.; TUN, H.; KUMAR, A.; KHARFAN-DABAJA, M. A. Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Cutaneous T Cell Lymphoma: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(1):76-82.

JAHAN-TIGH, R. R.; HUEN, A. O.; LEE, G. L.; POZADZIDES, J. V.; LIU, P.; DUVIC, M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer.* 2013;119(4):825-31.

JAQUE, A.; MERENIUK, A.; WALSH, S.; SHEAR, N. H.; SADE, S.; ZAGORSKI, B.; ALHUSAYEN, R. Influence of the phenotype on mycosis fungoides prognosis, a retrospective cohort study of 160 patients. *Int J Dermatol.* 2019;58(8):933-9.

- JAWED, S. I.; MYSKOWSKI, P. L.; HORWITZ, S.; MOSKOWITZ, A.; QUERFELD, C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):205 e1-16; quiz 21-2.
- JENNI, D.; KARPOVA, M. B.; SEIFERT, B.; GOLLING, P.; COZZIO, A.; KEMPF, W.; FRENCH, L. E.; DUMMER, R. Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1071-7.
- KAITO, S.; KANEMASA, Y.; SASAKI, Y.; OKUYA, T.; YAMAGUCHI, T.; FUNASAKA, C.; SHIMOYAMA, T.; OMURO, Y.; HISHIMA, T.; MAEDA, Y. A new prognostic score comprising lactate dehydrogenase, albumin and neutrophil to lymphocyte ratio to predict sensitivity to first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphomas. *Int J Hematol.* 2018;107(4):451-9.
- KAMIJO, H.; SUGAYA, M. Two distinct variants of mycosis fungoides (MF): Folliculotropic MF and erythrodermic MF. *J Dermatol.* 2019;46(12):1136-40.
- KASH, N.; MASSONE, C.; FINK-PUCHES, R.; CERRONI, L. Phenotypic Variation in Different Lesions of Mycosis Fungoides Biopsied Within a Short Period of Time From the Same Patient. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(7):541-5.
- KASHANI-SABET, M.; MCMILLAN, A.; ZACKHEIM, H. S. A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):700-6.
- KAUFMAN, A. E.; PATEL, K.; GOYAL, K.; O'LEARY, D.; RUBIN, N.; PEARSON, D.; BOHJANEN, K.; GOYAL, A. Mycosis fungoides: Developments in incidence, treatment, and survival. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.
- KEMPF, W.; OSTHEEREN-MICHAELIS, S.; PAULLI, M.; LUCIONI, M.; WECHSLER, J.; AUDRING, H.; ASSAF, C.; RÜDIGER, T.; WILLEMZE, R.; MEIJER, C. J.; BERTI, E.; CERRONI, L.; SANTUCCI, M.; HALLERMANN, C.; BERNEBURG, M.; CHIMENTI, S.; ROBSON, A.; MARSCHALKO, M.; KAZAKOV, D. V.; PETRELLA, T.; FRAITAG, S.; CARLOTTI, A.; COURVILLE, P.; LAENG, H.; KNOBLER, R.; GOLLING, P.; DUMMER, R.; BURG, G.; CANCER, C. L. H. T. F. G. O. T. E. O. F. R. A. T. O. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol.* 2008;144(12):1609-17.
- KIM, E. J.; HESS, S.; RICHARDSON, S. K.; NEWTON, S.; SHOWE, L. C.; BENOIT, B. M.; UBRIANI, R.; VITTORIO, C. C.; JUNKINS-HOPKINS, J. M.; WYSOCKA, M.; ROOK, A. H. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005;115(4):798-812.
- KIM, Y. H.; CHOW, S.; VARGHESE, A.; HOPPE, R. T. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1999;135(1):26-32.

KIM, Y. H.; LIU, H. L.; MRAZ-GERNHARD, S.; VARGHESE, A.; HOPPE, R. T. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):857-66.

KLEMKE, C. D.; BOOKEN, N.; WEISS, C.; NICOLAY, J. P.; GOERDT, S.; FELCHT, M.; GERAUD, C.; KEMPF, W.; ASSAF, C.; ORTONNE, N.; BATTISTELLA, M.; BAGOT, M.; KNOBLER, R.; QUAGLINO, P.; ARHEILIGER, B.; SANTUCCI, M.; JANSEN, P.; VERMEER, M. H.; WILLEMZE, R. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sezary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):93-105.

KNOBLER, R.; BERLIN, G.; CALZAVARA-PINTON, P.; GREINIX, H.; JAKSCH, P.; LAROCHE, L.; LUDVIGSSON, J.; QUAGLINO, P.; REINISCH, W.; SCARISBRICK, J.; SCHWARZ, T.; WOLF, P.; ARENBERGER, P.; ASSAF, C.; BAGOT, M.; BARR, M.; BOHBOT, A.; BRUCKNER-TUDERMAN, L.; DRENO, B.; ENK, A.; FRENCH, L.; GNIADOCKI, R.; GOLLNICK, H.; HERTL, M.; JANTSCHITSCH, C.; JUNG, A.; JUST, U.; KLEMKE, C. D.; LIPPERT, U.; LUGER, T.; PAPADAVID, E.; PEHAMBERGER, H.; RANKI, A.; STADLER, R.; STERRY, W.; WOLF, I. H.; WORM, M.; ZIC, J.; ZOUBOULIS, C. C.; HILLEN, U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28 Suppl 1:1-37.

KODAMA, K.; FINK-PUCHES, R.; MASSONE, C.; KERL, H.; CERRONI, L. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(4):694-8.

KUBICA, A. W.; DAVIS, M. D.; WEAVER, A. L.; KILLIAN, J. M.; PITTELKOW, M. R. Sezary syndrome: a study of 176 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1189-99.

LAROCCA, C.; KUPPER, T. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):103-20.

LEBOWITZ, E.; GELLER, S.; FLORES, E.; PULITZER, M.; HORWITZ, S.; MOSKOWITZ, A.; KHETERPAL, M.; MYSKOWSKI, P. L. Survival, disease progression and prognostic factors in elderly patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of 174 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):108-14.

LEE, D. E.; MARTINEZ-ESCALA, M. E.; SERRANO, L. M.; ZHOU, X. A.; KAPLAN, J. B.; PRO, B.; CHOI, J.; GUITART, J. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2018;154(7):828-31.

LI, J.; ZHENG, H. Y. Erythroderma: a clinical and prognostic study. *Dermatology.* 2012;225(2):154-62.

LIM, H. L. J.; TAN, E. S. T.; TEE, S. I.; HO, Z. Y.; BOEY, J. J.; TAN, W. P.; TANG, M. B. Y.; SHEN, L.; CHAN, Y. H.; TAN, S. H. Epidemiology and prognostic factors for mycosis fungoides and Sezary syndrome in a multi-ethnic Asian cohort: a 12-year review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(8):1513-21.

LINDAHL, L. M.; HEIDE-JORGENSEN, U.; PEDERSEN, L.; SORENSEN, H. T.; IVERSEN, L. Risk of Acute Myocardial Infarction or Stroke in Patients with Mycosis Fungoides and Parapsoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):530-4.

LITVINOV, I. V.; SHTREIS, A.; KOBAYASHI, K.; GLASSMAN, S.; TSANG, M.; WOETMANN, A.; SASSEVILLE, D.; ODUM, N.; DUVIC, M. Investigating potential exogenous tumor initiating and promoting factors for Cutaneous T-Cell Lymphomas (CTCL), a rare skin malignancy. *Oncoimmunology.* 2016;5(7):e1175799.

LITVINOV, I. V.; TETZLAFF, M. T.; RAHME, E.; HABEL, Y.; RISSER, D. R.; GANGAR, P.; JENNINGS, M. A.; PEHR, K.; PRIETO, V. G.; SASSEVILLE, D.; DUVIC, M. Identification of geographic clustering and regions spared by cutaneous T-cell lymphoma in Texas using 2 distinct cancer registries. *Cancer.* 2015;121(12):1993-2003.

LIVESEY, A.; GARTY, F.; SHIPMAN, A. R.; SHIPMAN, K. E. Lactate dehydrogenase in dermatology practice. *Clin Exp Dermatol.* 2019.

LUO, Y.; LIU, Z.; LIU, J.; LIU, Y.; ZHANG, W.; ZHANG, Y. Mycosis Fungoides and Variants of Mycosis Fungoides: A Retrospective Study of 93 Patients in a Chinese Population at a Single Center. *Annals of Dermatology.* 2020;32(1).

MAECKER, H. T.; MCCOY, J. P.; NUSSENBLATT, R. Standardizing immunophenotyping for the Human Immunology Project. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(3):191-200.

MAGRO, C. M.; CROWSON, A. N. Drugs with antihistaminic properties as a cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(3):419-28.

MANFRERE, K. C. G.; TORREALBA, M. P.; MIYASHIRO, D. R.; PEREIRA, N. Z.; YOSHIKAWA, F. S. Y.; DE M OLIVEIRA, L.; CURY-MARTINS, J.; DUARTE, A. J. S.; SANCHES, J. A.; SATO, M. N. Profile of differentially expressed Toll-like receptor signaling genes in the natural killer cells of patients with Sézary syndrome. *Oncotarget.* 2017;8(54):92183-94.

MARTINEZ-ESCALA, M. E.; GONZALEZ, B. R.; GUITART, J. Mycosis Fungoides Variants. *Surg Pathol Clin.* 2014;7(2):169-89.

MIRVISH, J. J.; POMERANTZ, R. G.; FALO, L. D., JR.; GESKIN, L. J. Role of infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):423-31.

MITTELDORF, C.; STADLER, R.; SANDER, C. A.; KEMPF, W. Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(5):543-57.

MIYASHIRO, D.; SANCHES, J. A. Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep.* 2020;10(1):9774.

MOLLOY, K.; JONAK, C.; WOEI, A. J. F.; GUENOVA, E.; BUSSCHOTS, A. M.; BERVOETS, A.; HAUBEN, E.; KNOBLER, R.; PORKERT, S.; FASSNACHT, C.; COWAN, R.;

PAPADAVID, E.; BEYLOT-BARRY, M.; BERTI, E.; ALBERTI VIOLETTI, S.; ESTRACH, T.; MATIN, R.; AKILOV, O.; VAKEVA, L.; PRINCE, M.; BATES, A.; BAYNE, M.; WACHSMUCH, R.; WEHKAMP, U.; MARSCHALKO, M.; SERVITJE, O.; TURNER, D.; WEATHERHEAD, S.; WOBSE, M.; SANCHES, J. A.; MCKAY, P.; KLEMKE, D.; PENG, C.; HOWLES, A.; YOO, J.; EVISON, F.; SCARISBRICK, J. Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sezary syndrome from the Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPI) study. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):770-9.

MOREAU, J. F.; BUCHANICH, J. M.; GESKIN, J. Z.; AKILOV, O. E.; GESKIN, L. J. Non-random geographic distribution of patients with cutaneous T-cell lymphoma in the Greater Pittsburgh Area. *Dermatol Online J.* 2014;20(7):pii: 13030/qt4nw7592w.

MORRIS, L.; TRAN, J.; DUVIC, M. Non-Classic Signs of Sezary Syndrome: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020.

MOURAD, A.; GNIADOCKI, R. Overall Survival in Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):495-7 e5.

MUNIESA, C.; ESTRACH, T.; PUJOL, R. M.; GALLARDO, F.; GARCIA-MURET, P.; CLIMENT, J.; SERVITJE, O. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(3):418-26.

NEWTON, R.; FERLAY, J.; BERAL, V.; DEVESA, S. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer.* 1997;72(6):923-30.

NIELSEN, P. R.; ERIKSEN, J. O.; WEHKAMP, U.; LINDAHL, L. M.; GNIADOCKI, R.; FOGH, H.; FABRICIUS, S.; BZOREK, M.; ODUM, N.; GJERDRUM, L. M. Clinical and Histological Characteristics of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Retrospective, Single-centre Study of 43 Patients from Eastern Denmark. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(13):1231-6.

NIKOLAOU, V.; PAPADAVID, E.; PATSATSIS, A.; SIAKANTARIS, M.; ECONOMIDI, A.; MARINOS, L.; KOLETSA, T.; GEORGIU, E.; PAPPAS, V.; STRATIGOS, A.; ANTONIOU, C. Prognostic indicators for mycosis fungoides in a Greek population. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1321-30.

NOE, M. H.; DRAKE, A.; LINK, B. K.; LIU, V. Papular mycosis fungoides: report of two patients, literature review, and conceptual re-appraisal. *J Cutan Pathol.* 2013;40(8):714-9.

NOVELLI, S.; GARCIA-MURET, P.; MOZOS, A.; SIERRA, J.; BRIONES, J. Total body-surface area as a new prognostic variable in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(5):1060-6.

NUDELMANN, L. M.; BONAMIGO, R. R. Primary cutaneous lymphoma in southern Brazil—a 12-year single-center experience. *Int J Dermatol.* 2015;54(12):512-20.

OLSEN, E.; VONDERHEID, E.; PIMPINELLI, N.; WILLEMZE, R.; KIM, Y.; KNOBLER, R.; ZACKHEIM, H.; DUVIC, M.; ESTRACH, T.; LAMBERG, S.; WOOD, G.; DUMMER, R.; RANKI, A.; BURG, G.; HEALD, P.; PITTELKOW, M.; BERNENGO, M. G.; STERRY, W.; LAROCHE, L.; TRAUTINGER, F.; WHITTAKER, S.; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary 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;110(6):1713-22.

PECK, J. R.; FRANK, M. P.; PECK, L. R. Was treatment the trigger? Mycosis fungoides. *Am J Med*. 2013;126(12):1048-9.

PENÁTE, Y.; SERVITJE, O.; MACHAN, S.; FERNÁNDEZ-DE-MISA, R.; ESTRACH, M. T.; ACEBO, E.; MITXELENA, J.; RAMÓN, M. D.; FLÓREZ, A.; BLANES, M.; MORILLO, M.; MEDINA, S.; BASSAS, J.; ZAYAS, A.; ESPINOSA, P.; PÉREZ, A.; GONZÁLEZ-ROMERO, N.; DOMÍNGUEZ, J. D.; MUNIESA, C.; LÓPEZ ROBLES, J.; COMBALIA, A.; YANGUAS, I.; SUH, H.; POLO-RODRÍGUEZ, I.; BIELSA, I.; MATEU, A.; FERRER, B.; DESCALZO, M. A.; GARCÍA-DOVAL, I.; ORTIZ-ROMERO, P. L. The First Year of the AEVD Primary Cutaneous Lymphoma Registry. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(7):610-6.

PIMPINELLI, N.; OLSEN, E. A.; SANTUCCI, M.; VONDERHEID, E.; HAEFFNER, A. C.; STEVENS, S.; BURG, G.; CERRONI, L.; DRENO, B.; GLUSAC, E.; GUITART, J.; HEALD, P. W.; KEMPF, W.; KNOBLER, R.; LESSIN, S.; SANDER, C.; SMOLLER, B. S.; TELANG, G.; WHITTAKER, S.; IWATSUKI, K.; OBITZ, E.; TAKIGAWA, M.; TURNER, M. L.; WOOD, G. S.; INTERNATIONAL SOCIETY FOR CUTANEOUS, L. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):1053-63.

PONTI, R.; FIERRO, M. T.; QUAGLINO, P.; LISA, B.; PAOLA, F.; MICHELA, O.; PAOLO, F.; COMESSATTI, A.; NOVELLI, M.; BERNENGO, M. G. TCRgamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan: diagnostic accuracy improvement and clonal heterogeneity analysis in multiple cutaneous T-cell lymphoma samples. *J Invest Dermatol*. 2008;128(4):1030-8.

PRINCE, H. M.; KIM, Y. H.; HORWITZ, S. M.; DUMMER, R.; SCARISBRICK, J.; QUAGLINO, P.; ZINZANI, P. L.; WOLTER, P.; SANCHES, J. A.; ORTIZ-ROMERO, P. L.; AKILOV, O. E.; GESKIN, L.; TROTMAN, J.; TAYLOR, K.; DALLE, S.; WEICHENTHAL, M.; WALEWSKI, J.; FISHER, D.; DRENO, B.; STADLER, R.; FELDMAN, T.; KUZEL, T. M.; WANG, Y.; PALANCA-WESSELS, M. C.; ZAGADAILOV, E.; TREPICCHIO, W. L.; ZHANG, W.; LIN, H. M.; LIU, Y.; HUEBNER, D.; LITTLE, M.; WHITTAKER, S.; DUVIC, M.; GROUP, A. S. 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(10094):555-66.

PULITZER, M.; MYSKOWSKI, P. L.; HORWITZ, S. M.; QUERFELD, C.; CONNOLLY, B.; LI, J.; MURALI, R. Mycosis fungoides with large cell transformation: clinicopathological features and prognostic factors. *Pathology*. 2014;46(7):610-6.

QUAGLINO, P.; MAULE, M.; PRINCE, H. M.; PORCU, P.; HORWITZ, S.; DUVIC, M.; TALPUR, R.; VERMEER, M.; BAGOT, M.; GUITART, J.; PAPADAVID, E.; SANCHES, J. A.; HODAK, E.; SUGAYA, M.; BERTI, E.; ORTIZ-ROMERO, P.; PIMPINELLI, N.; SERVITJE, O.; PILERI, A.; ZINZANI, P. L.; ESTRACH, T.; KNOBLER, R.; STADLER, R.; FIERRO, M. T.; ALBERTI VIOLETTI, S.; AMITAY-LAISH, I.; ANTONIOU, C.; ASTRUA, C.; CHAGANTI, S.; CHILD, F.; COMBALIA, A.; FABRO, S.; FAVA, P.; GRANDI, V.; JONAK, C.; MARTINEZ-ESCALA, E.; KHETERPAL, M.; KIM, E. J.; MCCORMACK, C.; MIYAGAKI, T.; MIYASHIRO, D.; MORRIS, S.; MUNIESA, C.; NIKOLAOU, V.; OGNIBENE, G.; ONIDA, F.; OSELLA-ABATE, S.; PORKERT, S.; POSTIGO-LLORENTE, C.; RAM-WOLFF, C.; RIBERO, S.; ROGERS, K.; SANLORENZO, M.; STRANZENBACH, R.; SPACCARELLI, N.; STEVENS, A.; ZUGNA, D.; ROOK, A. H.; GESKIN, L. J.; WILLEMZE, R.; WHITTAKER, S.; HOPPE, R.; SCARISBRICK, J.; KIM, Y. 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(10):2517-25.

QUAGLINO, P.; PIMPINELLI, N.; BERTI, E.; CALZAVARA-PINTON, P.; ALFONSO LOMBARDO, G.; RUPOLI, S.; ALAIBAC, M.; BOTTONI, U.; CARBONE, A.; FAVA, P.; FIMIANI, M.; MAMUSA, A. M.; TITLI, S.; ZINZANI, P. L.; BERNENGO, M. G.; GRUPPO ITALIANO LINFOMI, C. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer.* 2012;118(23):5830-9.

QUEREUX, G.; BROCARD, A.; SAINT-JEAN, M.; PEUVREL, L.; KNOL, A. C.; ALLIX, R.; KHAMMARI, A.; RENAUT, J. J.; DRENO, B. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):890-7.

RAGHAVAN, S. S.; HONG, E. K.; KIM, Y. H.; KIM, J. Utility of CD30, Ki-67, and p53 in assisting with the diagnosis of mycosis fungoides with large cell transformation. *J Cutan Pathol.* 2019;46(1):33-43.

RAPPAPORT, H.; THOMAS, L. B. Mycosis fungoides: the pathology of extracutaneous involvement. *Cancer.* 1974;34(4):1198-229.

REGGIANI, C.; MASSONE, C.; FINK-PUCHES, R.; COTA, C.; CERRONI, L. Interstitial Mycosis Fungoides: A Clinicopathologic Study of 21 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(10):1360-7.

REICH, A.; HEISIG, M.; PHAN, N. Q.; TANEDA, K.; TAKAMORI, K.; TAKEUCHI, S.; FURUE, M.; BLOME, C.; AUGUSTIN, M.; STÄNDER, S.; SZEPIETOWSKI, J. C. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):497-501.

RIJLAARSDAM, U.; SCHEFFER, E.; MEIJER, C. J.; KRUYSWIJK, M. R.; WILLEMZE, R. Mycosis fungoides-like lesions associated with phenytoin and carbamazepine therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(2 Pt 1):216-20.

RIOU-GOTTA, M. O.; FOURNIER, E.; MERMET, I.; PELLETIER, F.; HUMBERT, P.; DANZON, A.; AUBIN, F. Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(8):1537-44.

RODNEY, I. J.; KINDRED, C.; ANGRA, K.; QUTUB, O. N.; VILLANUEVA, A. R.; HALDER, R. M. Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicohistopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):808-14.

ROTHER, M. J.; BERNSTEIN, M. L.; GRANT-KELS, J. M. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the "red man". *Clin Dermatol*. 2005;23(2):206-17.

ROTONDO, R.; BERTOLOTTI, M.; BARISIONE, G.; ASTIGIANO, S.; MANDRUZZATO, S.; OTTONELLO, L.; DALLEGRI, F.; BRONTE, V.; FERRINI, S.; BARBIERI, O. Exocytosis of azurophil and arginase 1-containing granules by activated polymorphonuclear neutrophils is required to inhibit T lymphocyte proliferation. *J Leukoc Biol*. 2011;89(5):721-7.

RUIZ, R.; MORANTE, Z.; MANTILLA, R.; MAS, L.; CASANOVA, L.; GOMEZ, H. L. Primary cutaneous T-cell lymphoma: experience from the Peruvian National Cancer Institute. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):649-54.

SANCHES JUNIOR, J. A. Avaliação morfológica e imunofenotípica de linfócitos no sangue periférico de doentes com eritrodermia: pesquisa de perfil indicativo para o diagnóstico de micose fungóide. 2006. 105 Tese (Livre-docência) (Tese de livre-docência). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

SANTAGOSTINO, A.; GARBACCIO, G.; PISTORIO, A.; BOLIS, V.; CAMISASCA, G.; PAGLIARO, P.; GIROTTO, M. An Italian national multicenter study for the definition of reference ranges for normal values of peripheral blood lymphocyte subsets in healthy adults. *Haematologica*. 1999;84(6):499-504.

SANZ-BUENO, J.; LORA, D.; MONSALVEZ, V.; MARONAS-JIMENEZ, L.; POSTIGO, C.; RODRIGUEZ-PERALTO, J. L.; ORTIZ-ROMERO, P. L. The new Cutaneous Lymphoma International Prognostic index (CLIPi) for early mycosis fungoides failed to identify prognostic groups in a cohort of Spanish patients. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):794-6.

SAUSVILLE, E. A.; EDDY, J. L.; MAKUCH, R. W.; FISCHMANN, A. B.; SCHECHTER, G. P.; MATTHEWS, M.; GLATSTEIN, E.; IHDE, D. C.; KAYE, F.; VEACH, S. R.; ET AL. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Definition of three distinctive prognostic groups. *Ann Intern Med*. 1988;109(5):372-82.

SCARISBRICK, J. J. Infections in mycosis fungoides and Sezary syndrome are a frequent cause of morbidity and contribute to mortality. What can be done? *Br J Dermatol*. 2018;179(6):1243-4.

_____. Survival in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: How Can We Predict Outcome? *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):281-3.

SCARISBRICK, J. J.; CHILD, F. J.; EVANS, A. V.; FRASER-ANDREWS, E. A.; SPITTLE, M.; RUSSELL-JONES, R. Secondary malignant neoplasms in 71 patients with Sézary syndrome. *Arch Dermatol.* 1999;135(11):1381-5.

SCARISBRICK, J. J.; HODAK, E.; BAGOT, M.; STRANZENBACH, R.; STADLER, R.; ORTIZ-ROMERO, P. L.; PAPADAVID, E.; EVISON, F.; KNOBLER, R.; QUAGLINO, P.; VERMEER, M. H. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer.* 2018;93:47-56.

SCARISBRICK, J. J.; KIM, Y. H.; WHITTAKER, S. J.; WOOD, G. S.; VERMEER, M. H.; PRINCE, H. M.; QUAGLINO, P. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sezary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1226-36.

SCARISBRICK, J. J.; PRINCE, H. M.; VERMEER, M. H.; QUAGLINO, P.; HORWITZ, S.; PORCU, P.; STADLER, R.; WOOD, G. S.; BEYLOT-BARRY, M.; PHAM-LEDARD, A.; FOSS, F.; GIRARDI, M.; BAGOT, M.; MICHEL, L.; BATTISTELLA, M.; GUITART, J.; KUZEL, T. M.; MARTINEZ-ESCALA, M. E.; ESTRACH, T.; PAPADAVID, E.; ANTONIOU, C.; RIGOPOULOS, D.; NIKOLAOU, V.; SUGAYA, M.; MIYAGAKI, T.; GNIADECKI, R.; SANCHES, J. A.; CURY-MARTINS, J.; MIYASHIRO, D.; SERVITJE, O.; MUNIESA, C.; BERTI, E.; ONIDA, F.; CORTI, L.; HODAK, E.; AMITAY-LAISH, I.; ORTIZ-ROMERO, P. L.; RODRIGUEZ-PERALTO, J. L.; KNOBLER, R.; PORKERT, S.; BAUER, W.; PIMPINELLI, N.; GRANDI, V.; COWAN, R.; ROOK, A.; KIM, E.; PILERI, A.; PATRIZI, A.; PUJOL, R. M.; WONG, H.; TYLER, K.; STRANZENBACH, R.; QUERFELD, C.; FAVA, P.; MAULE, M.; WILLEMZE, R.; EVISON, F.; MORRIS, S.; TWIGGER, R.; TALPUR, R.; KIM, J.; OGNIBENE, G.; LI, S.; TAVALLAEE, M.; HOPPE, R. T.; DUVIC, M.; WHITTAKER, S. J.; KIM, Y. H. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3766-73.

SCARISBRICK, J. J.; QUAGLINO, P.; PRINCE, H. M.; KIM, Y. H.; WILLEMZE, R.; INVESTIGATORS, P. Ethnicity in mycosis fungoides: white patients present at an older age and with more advanced disease. *Br J Dermatol.* 2019.

SCARISBRICK, J. J.; QUAGLINO, P.; PRINCE, H. M.; PAPADAVID, E.; HODAK, E.; BAGOT, M.; SERVITJE, O.; BERTI, E.; ORTIZ-ROMERO, P.; STADLER, R.; PATSATSI, A.; KNOBLER, R.; GUENOVA, E.; CHILD, F.; WHITTAKER, S.; NIKOLAOU, V.; TOMASINI, C.; AMITAY, I.; PRAG NAVEH, H.; RAM-WOLFF, C.; BATTISTELLA, M.; ALBERTI-VIOLETTI, S.; STRANZENBACH, R.; GARGALLO, V.; MUNIESA, C.; KOLETSKA, T.; JONAK, C.; PORKERT, S.; MITTELDORF, C.; ESTRACH, T.; COMBALIA, A.; MARSCHALKO, M.; CSOMOR, J.; SZEPESE, A.; COZZIO, A.; DUMMER, R.; PIMPINELLI, N.; GRANDI, V.; BEYLOT-BARRY, M.; PHAM-LEDARD, A.; WOBSE, M.; GEISSINGER, E.; WEHKAMP, U.; WEICHENTHAL, M.; COWAN, R.; PARRY, E.; HARRIS, J.; WACHSMUTH, R.; TURNER, D.; BATES, A.; HEALY, E.; TRAUTINGER, F.; LATZKA, J.;

YOO, J.; VYDIANATH, B.; AMEL-KASHIPAZ, R.; MARINOS, L.; OIKONOMIDI, A.; STRATIGOS, A.; VIGNON-PENNAMEN, M. D.; BATTISTELLA, M.; CLIMENT, F.; GONZALEZ-BARCA, E.; GEORGIU, E.; SENETTA, R.; ZINZANI, P.; VAKEVA, L.; RANKI, A.; BUSSCHOTS, A. M.; HAUBEN, E.; BERVOETS, A.; WOEL, A. J. F.; MATIN, R.; COLLINS, G.; WEATHERHEAD, S.; FREW, J.; BAYNE, M.; DUNNILL, G.; MCKAY, P.; ARUMAINATHAN, A.; AZURDIA, R.; BENSTEAD, K.; TWIGGER, R.; RIEGER, K.; BROWN, R.; SANCHES, J. A.; MIYASHIRO, D.; AKILOV, O.; MCCANN, S.; SAHI, H.; DAMASCO, F. M.; QUERFELD, C.; FOLKES, A.; BUR, C.; KLEMKE, C. D.; ENZ, P.; PUJOL, R.; QUINT, K.; GESKIN, L.; HONG, E.; EVISON, F.; VERMEER, M.; CERRONI, L.; KEMPF, W.; KIM, Y.; WILLEMZE, R. The PROCLIPi international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):350-7.

SCHAFERNAK, K. T.; VARIAKOJIS, D.; GOOLSBY, C. L.; TUCKER, R. M.; MARTINEZ-ESCALA, M. E.; SMITH, F. A.; DITTMAN, D.; CHENN, A.; GUITART, J. Clonality assessment of cutaneous B-cell lymphoid proliferations: a comparison of flow cytometry immunophenotyping, molecular studies, and immunohistochemistry/in situ hybridization and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(10):781-95.

SEHGAL, V. N.; SRIVASTAVA, G.; SARDANA, K. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *Int J Dermatol.* 2004;43(1):39-47.

SÉZARY, A.; BOUVRAIN, Y. Érythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. . *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie, Paris.* 1938;45:254-60.

SHADRACH, B.; WARSHAWSKY, I. A comparison of multiplex and monoplex T-cell receptor gamma PCR. *Diagn Mol Pathol.* 2004;13(3):127-34.

SHAMIM, H.; JOHNSON, E. F.; GIBSON, L. E.; COMFERE, N. Mycosis fungoides with spongiosis: A potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol.* 2019;46(9):645-52.

SHAPIRO, P. E.; PINTO, F. J. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(7):645-67.

SIBBALD, C.; POPE, E. Systematic review of cases of cutaneous T-cell lymphoma transformation in pityriasis lichenoides and small plaque parapsoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):807-9.

SLATER, D. N. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol.* 2005;153(5):874-80.

SMITH, A.; CROUCH, S.; LAX, S.; LI, J.; PAINTER, D.; HOWELL, D.; PATMORE, R.; JACK, A.; ROMAN, E. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1575-84.

SMITH, B. D.; SMITH, G. L.; COOPER, D. L.; WILSON, L. D. The cutaneous B-cell lymphoma prognostic index: a novel prognostic index derived from a population-based registry. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3390-5.

SMOLLER, B. R.; SANTUCCI, M.; WOOD, G. S.; WHITTAKER, S. J. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17(6):1277-311.

STEFFEN, C. The man behind the eponym dermatology in historical perspective: Albert Sézary and the Sézary syndrome. *Am J Dermatopathol.* 2006;28(4):357-67.

SUFFICOOL, K. E.; LOCKWOOD, C. M.; ABEL, H. J.; HAGEMANN, I. S.; SCHUMACHER, J. A.; KELLEY, T. W.; DUNCAVAGE, E. J. T-cell clonality assessment by next-generation sequencing improves detection sensitivity in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):228-36 e2.

SUZUKI, S. Y.; ITO, K.; ITO, M.; KAWAI, K. Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Dermatol Sci.* 2010;57(1):37-43.

SWERDLOW, S.; CAMPO, E.; HARRIS, N.; JAFFE, E.; PILERI, S.; STEIN, H.; THIELE, J.; VARDIMAN, J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; PILERI, S. A.; HARRIS, N. L.; STEIN, H.; SIEBERT, R.; ADVANI, R.; GHIELMINI, M.; SALLES, G. A.; ZELENETZ, A. D.; JAFFE, E. S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.

TALPUR, R.; COX, K. M.; HU, M.; GEDDES, E. R.; PARKER, M. K.; YANG, B. Y.; ARMSTRONG, P. A.; LIU, P.; DUVIC, M. Vitamin D deficiency in mycosis fungoides and Sezary syndrome patients is similar to other cancer patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(6):518-24.

TALPUR, R.; SINGH, L.; DAULAT, S.; LIU, P.; SEYFER, S.; TRYNOSKY, T.; WEI, W.; DUVIC, M. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):5051-60.

TARABADKAR, E. S.; SHINOHARA, M. M. Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2019;9:260.

THOMPSON, K. G.; KIM, N. Distinguishing Myth from Fact: Photocarcinogenesis and Phototherapy. *Dermatol Clin.* 2020;38(1):25-35.

TORREALBA, M. P.; MANFRERE, K. C.; MIYASHIRO, D. R.; LIMA, J. F.; DE M OLIVEIRA, L.; PEREIRA, N. Z.; CURY-MARTINS, J.; PEREIRA, J.; DUARTE, A. J. S.; SATO, M. N.; SANCHES, J. A. Chronic activation profile of circulating CD8+ T cells in Sézary syndrome. *Oncotarget.* 2017;9(3):3497-506.

- TRAUTINGER, F.; EDER, J.; ASSAF, C.; BAGOT, M.; COZZIO, A.; DUMMER, R.; GNIADECKI, R.; KLEMKE, C. D.; ORTIZ-ROMERO, P. L.; PAPADAVID, E.; PIMPINELLI, N.; QUAGLINO, P.; RANKI, A.; SCARISBRICK, J.; STADLER, R.; VAKEVA, L.; VERMEER, M. H.; WHITTAKER, S.; WILLEMZE, R.; KNOBLER, R. 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.
- TSAI, E. Y.; TAUR, A.; ESPINOSA, L.; QUON, A.; JOHNSON, D.; DICK, S.; CHOW, S.; ADVANI, R.; WARNKE, R.; KOHLER, S.; HOPPE, R. T.; KIM, Y. H. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. *Arch Dermatol*. 2006;142(5):577-84.
- VAKEVA, L.; LIPANEN, T.; SINTONEN, H.; RANKI, A. Morbidity and Causes of Death in Patients with Cutaneous T-cell Lymphoma in Finland. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(6):735-8.
- VAKEVA, L.; PUKKALA, E.; RANKI, A. Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2000;115(1):62-5.
- VALENCIA OCAMPO, O. J.; JULIO, L.; ZAPATA, V.; CORREA, L. A.; VASCO, C.; CORREA, S.; VELÁSQUEZ-LOPERA, M. M. Mycosis Fungoides in Children and Adolescents: A Series of 23 Cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2020.
- VAN DOORN, R.; SCHEFFER, E.; WILLEMZE, R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138(2):191-8.
- VASCONCELOS BERG, R.; VALENTE, N. Y. S.; FANELLI, C.; WU, I.; PEREIRA, J.; ZATZ, R.; SANCHES, J. A. Poikilodermatous Mycosis Fungoides: Comparative Study of Clinical, Histopathological and Immunohistochemical Features. *Dermatology*. 2020;236(2):117-22.
- VEGA, F.; LUTHRA, R.; MEDEIROS, L. J.; DUNMIRE, V.; LEE, S. J.; DUVIC, M.; JONES, D. Clonal heterogeneity in mycosis fungoides and its relationship to clinical course. *Blood*. 2002;100(9):3369-73.
- VONDERHEID, E. On the diagnosis of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2006;33(Suppl. 1):27-42.
- VONDERHEID, E. C.; BERNENGO, M. G. The Sezary syndrome: hematologic criteria. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(6):1367-89, viii.
- VONDERHEID, E. C.; BERNENGO, M. G.; BURG, G.; DUVIC, M.; HEALD, P.; LAROCHE, L.; OLSEN, E.; PITTELKOW, M.; RUSSELL-JONES, R.; TAKIGAWA, M.; WILLEMZE, R. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the international society for cutaneous lymphomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(1):95-106.
- VONDERHEID, E. C.; BERNENGO, M. G.; BURG, G.; DUVIC, M.; HEALD, P.; LAROCHE, L.; OLSEN, E.; PITTELKOW, M.; RUSSELL-JONES, R.; TAKIGAWA, M.; WILLEMZE, R.; ISCL. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(1):95-106.

VONDERHEID, E. C.; DIAMOND, L. W.; LAI, S. M.; AU, F.; DELLAVECCHIA, M. A. Lymph node histopathologic findings in cutaneous T-cell lymphoma. A prognostic classification system based on morphologic assessment. *Am J Clin Pathol.* 1992;97(1):121-9.

VONDERHEID, E. C.; KANTOR, G. R.; TELANG, G. H.; BUJANOUSKAS, P.; KADIN, M. E. A histo-immunopathologic and prognostic study of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2019;46(12):913-24.

WANG, J.; LIANG, R.; HAO, C.; LIU, X.; ZHANG, N.; DUAN, X.; DONG, H.; DONG, B.; GU, H.; GAO, G.; ZHANG, T.; BAI, Q.; CHEN, X. Survival outcomes of primary cutaneous T-cell lymphoma in HIV-infected patients: a national population-based study. *J Investig Med.* 2018;66(4):762-7.

WILLEMZE, R.; BELJAARDS, R. C.; MEIJER, C. J.; RIJLAARSDAM, J. R. Classification of primary cutaneous lymphomas. Historical overview and perspectives. *Dermatology.* 1994;189 Suppl 2:8-15.

WILLEMZE, R.; CERRONI, L.; KEMPF, W.; BERTI, E.; FACCHETTI, F.; SWERDLOW, S. H.; JAFFE, E. S. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019;133(16):1703-14.

WILLEMZE, R.; JAFFE, E. S.; BURG, G.; CERRONI, L.; BERTI, E.; SWERDLOW, S. H.; RALFKIAER, E.; CHIMENTI, S.; DIAZ-PEREZ, J. L.; DUNCAN, L. M.; GRANGE, F.; HARRIS, N. L.; KEMPF, W.; KERL, H.; KURRER, M.; KNOBLER, R.; PIMPINELLI, N.; SANDER, C.; SANTUCCI, M.; STERRY, W.; VERMEER, M. H.; WECHSLER, J.; WHITTAKER, S.; MEIJER, C. J. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105(10):3768-85.

YOO, C.; YOON, D. H.; SUH, C. Serum beta-2 microglobulin in malignant lymphomas: an old but powerful prognostic factor. *Blood Res.* 2014;49(3):148-53.

ZACKHEIM, H. S. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):283-7.

ZACKHEIM, H. S.; AMIN, S.; KASHANI-SABET, M.; MCMILLAN, A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(3):418-25.

ZHANG, C.; CHAIRATCHANEEBOON, M.; HAUN, P.; LANDSBURG, D.; KIM, E. J. Treatment of CD30-Negative Refractory Mycosis Fungoides With Brentuximab Vedotin. *JAMA Dermatol.* 2018;154(1):109-10.