

AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DOS GLÓBULOS PERIFÉRICOS NOS NEVOS MELANOCÍTICOS E NO MELANOMA ATRAVÉS DA DERMATOSCOPIA

ANA FLÁVIA AQUEN DE MORAES

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção
do Título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Casagrande Tavoloni Braga

Co-Orientador: Dra Tatiana Cristina Moraes Pinto Blumetti

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Moraes, Ana Flávia Aquen de.

Avaliação morfológica dos glóbulos periféricos nos nevos melanocíticos e no melanoma através da dermatoscopia. / Ana Flávia Aquen de Moraes. São Paulo, 2024.

46f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Juliana Casagrande Tavoroni Braga.

1. Nevo Melanocítico em Crescimento, 2. Nevo Melanocítico com Glóbulo Periférico, 3. Melanoma

CDU 616

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Ana Flávia Aquen de Moraes

Avaliação morfológica dos glóbulos periféricos nos nevos melanocíticos e no melanoma através da dermatoscopia

Aprovado em 15/04/2024

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Juliana Tavoroni Casagrande Braga

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Co-Orientador: Dra Tatiana Cristina Moraes Pinto Blumetti

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Lilian Kelly Faria Licarião Rocha

Instituição: Hospital São Paulo - USP

Membro da banca: Dr. Mauricio Mendonça do Nascimento

Instituição: Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Membro da banca: Dra Bianca Costa Soares de Sá

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr Jose Cláudio Casali da Rocha

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca (suplente): Ivan Dunshee

Instituição: Fundação Antônio Prudente

SUPORTE `A PESQUISA POR AGÊNCIA DE FOMENTO

Este trabalho recebeu apoio da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), através de auxílio `a Pesquisa, processo número: 2022/12558-5.

DEDICATÓRIA

À Ana Beatriz minha filha que a cada dia me mostra o verdadeiro significado do amor e alegria de viver.

Ao meu marido, Anderson, por todo seu apoio, companheirismo e paciência ao longo desta caminhada.

À minha mãe e meu pai (*in memoriam*), entre tantos ensinamentos vocês se empenharam em serem exemplos sobre a importância do conhecimento e ética, obrigada por sempre estarem ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela dádiva da vida.

À Prof. Dra Juliana Casagrande por me inspirar diariamente, com seu exemplo, a ser uma pessoa ética e competente. Agradeço por tanto aprendizado e confiança no meu trabalho.

À Dra Tatiana Blumetti pelo incentivo durante todo este projeto, orientação, disponibilidade, paciência e pela confiança no meu trabalho.

Ao Dr João Duprat pela oportunidade em fazer parte de sua equipe e confiar no meu trabalho.

Ao A.C.Camargo Cancer Center, por me oferecer o ensino, a pesquisa e assistência aos pacientes dentro do mais alto nível de padrão de qualidade.

Às Dras Ana Carolina, Joyce, Raquel, Fernanda Berti, Bianca, Ivana por se empenharem a me ajudar na coleta dos casos. A toda a equipe do Centro de Referência em Tumores Cutâneos, meus sinceros agradecimentos pela parceria e acolhimento. É uma honra e privilégio trabalhar neste grupo.

Ao Dr Clovis Pinto e toda equipe da Anatomia Patológica, pelo apoio e colaboração na realização deste projeto.

A todos os professores e profissionais da Pós-graduação pela assistência.

Às minhas amadas amigas, Ana Carolina Staniscia, Priscila Costa, Anna Tereza Domingos e Larissa Capitano por sempre estarem ao meu lado e não me deixarem desistir mesmo nos momentos mais difíceis. Vocês fazem parte desta conquista.

Ao Anderson, meu amor, meu companheiro de vida, pela sua disponibilidade, força e apoio diário imprescindíveis para que eu conseguisse. “Esta conquista é nossa.”

À Ana Beatriz, minha filha, você que veio no meio deste projeto e me trouxe mais sabedoria e força para continuar a caminhada. “Te amo”

À minha mãe Rosemary, pela oportunidade da vida, por tantos ensinamentos e, principalmente, pela sua paciência e dedicação comigo. “Te amo”

Ao meu pai, Antonio Fernando (*in memorian*), por sempre me ensinar que com “estudo e honestidade você chegará longe”. Você que incansavelmente durante toda minha trajetória

me incentivou a estudar e realizar uma Pós-graduação, muito obrigada. Sei que de alguma forma você está vendo tudo isso.

Aos meus sogros, Ineida e Sergio, pela disponibilidade frequente em ajudar e apoio.
Aos meus irmãos, familiares e amigos pela compreensão.

Aos pacientes, pela confiança no meu trabalho e interesse no estudo.

A todos que direta ou indiretamente auxiliaram na concretização deste estudo.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por proporcionar o auxílio necessário para realização desta pesquisa.

RESUMO

Moraes AF. **Avaliação morfológica dos glóbulos periféricos nos nevos melanocíticos e no melanoma através da dermatoscopia.** [Tese] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introdução: A morfologia e biologia do nevo melanocítico (NM) com glóbulos periféricos (GP) é descrita como parte do processo natural de evolução do nevo melanocítico sendo caracterizada como fase de crescimento. Por outro lado, os melanomas cutâneos (MC) com glóbulos periféricos ainda permanecem indefinidos. **Objetivos:** avaliar e descrever as características dos melanomas com glóbulos periféricos à dermatoscopia e, com isso, criar um algoritmo de conduta para facilitar o manejo das lesões melanocíticas em crescimento. Como objetivo secundário, foi realizada análise prospectiva de lesões melanocíticas com glóbulos periféricos à dermatoscopia através da utilização do algoritmo proposto previamente buscando comprovar sua aplicabilidade clínica. **Materiais e métodos:** Fase 1, estudo retrospectivo, foram avaliadas lesões melanocíticas com GP de 2006 a 2020. As imagens dermatoscópicas destas lesões foram avaliadas por dermatoscopista experiente, através da análise estatística foi possível desenvolver um algoritmo de conduta. Fase 2, na amostra inicial foram incluídas lesões melanocíticas com GP entre 2020 e 2023. Com esta nova amostra, foi realizada a validação do algoritmo de conduta através da aplicação estatística de um modelo preditivo. Em um segundo momento, 04 observadores avaliaram as imagens dermatoscópicas através do algoritmo proposto sendo possível estimar seu desempenho. **Resultados:** Fase 1, das 401 lesões, 179 foram excisadas sendo 41 melanomas. Os melanomas foram mais comuns quando localizados nos membros inferiores ($p < 0,1$) e se apresentavam com padrão dermatoscópico desorganizado. Enquanto os nevos melanocíticos foram mais comuns no tronco e com padrão organizado. Além disso, a presença de uma das seguintes estruturas: pontos e glóbulos atípicos, estruturas vasculares atípicas ou área de borrão apresentaram associação com melanoma. Fase 2, as 55 lesões coletadas foram excisadas e adicionadas ao banco de dados final ($n = 456$), a partir dos valores preditos deste banco de dados, foi possível estabelecer uma curva ROC cuja área sob a curva foi de 0,834 e acurácia de 71,21%. A análise dermatoscópica de quatro observadores demonstrou área sob a curva ROC de 0,627 a 0,765. **Conclusão:** Lesões melanocíticas com glóbulos periféricos apresentam maior risco para

melanoma quando em indivíduos acima de 30 anos de idade, se localizadas nos membros inferior e com a presença de uma ou mais das seguintes estruturas: pontos e glóbulos atípicos e/ou estruturas vasculares atípicas e/ou área de borrão. Estas características encontradas foram validadas por modelo preditivo demonstrando um bom desempenho através da análise da curva ROC e índice de acurácia dentro do esperado.

Descritores: Nevo Melanocítico em Crescimento, Nevo Melanocítico com Glóbulo Periférico, Glóbulos Periféricos, Nevo Melanocítico, Melanoma, Dermatoscopia.

ABSTRACT

Moraes AF. [Melanoma and melanocytic nevi with peripheral globules: Clinical and dermoscopic features]. [Tese] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Introduction: The morphology and biology of melanocytic nevus (MN) with peripheral globules (PG) is described as part of the natural process of evolution of melanocytic nevus and is characterized as a growth phase. On the other hand, cutaneous melanomas (CM) with peripheral globules remain unclear. **Objectives:** To evaluate and describe in detail the characteristics of melanocytic lesions with peripheral globules at dermoscopy, therefore, create an algorithm of management of growing melanocytic lesions. As a secondary objective, a prospective analysis of melanocytic lesions with peripheral globules was carried out using the previously proposed algorithm, seeking to prove its clinical applicability. **Materials and methods:** Phase 1, retrospective study, melanocytic lesions with PG were evaluated from 2006 to 2020. The dermoscopic images of these lesions were evaluated by an experienced dermatoscopist, through statistical analysis it was possible to develop a management algorithm. Phase 2, melanocytic lesions with peripheral globules were included between 2020 and 2023. In this phase, a predictive model was fitted to the dataset to evaluate the algorithm accuracy and ROC curve. In a second moment, 04 observers evaluated the dermoscopic images using the proposed algorithm, making it possible to estimate its performance. **Results:** Phase 1, of the 401 lesions, 179 were excised, 41 of which were melanomas. Melanomas were more common when located on the lower limbs ($p < 0.1$) and presented a disorganized dermoscopic pattern. While melanocytic nevi were more common on the trunk and with an organized pattern. In addition, the presence of one of the following structures: atypical dots and globules, atypical vessels or blotch was associated with melanoma. Phase 2, the 55 lesions collected were excised and added to the final database ($n = 456$), based on the predicted values from this database, it was possible to establish a ROC curve whose area under the curve was 0.834 and accuracy was 71.21%. Dermoscopic analysis by four observers demonstrated an area under the ROC curve of 0.627 to 0.765. **Conclusion:** Melanocytic lesions with peripheral globules are the greatest risk of melanoma in individuals older than 30 years if located on the lower limbs and if lesions reveal one or more of the following structures:

atypical dots and globules, atypical vessels, or blotch. These characteristics found were validated by a predictive model demonstrating an excellent performance index through ROC curve analysis and an accuracy index within expectations.

Keywords: Growing Melanocytic Nevi; Enlarging Melanocytic Lesion; Melanocytic Nevi with Peripheral Globules; Peripheral Globules; Melanoma; Dermoscopy, Melanocytic Nevi

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Apresentações clínicas do nevo melanocítico adquirido e nevo melanocítico congênito	5
Figura 2	Dinâmica dos nevos melanocíticos com idade	6
Figura 3	Padrões dermatoscópicos das lesões melanocíticas e correlação histológica	7
Figura 4	Glóbulos Periféricos nas lesões melanocíticas.....	8
Figura 5	Dermatoscopia de nevos melanocíticos com glóbulos periféricos	9
Figura 6	Evolução natural dos nevos melanocíticos com glóbulos periféricos através da dermatoscopia	10
Figura 7	A evolução do Nevo Melanocítico e do Melanoma com glóbulos periféricos	11
Figura 8	Padrões dermatoscópicos globais.....	17
Figura 9	Padrão dermatoscópico organizado em comparação ao desorganizado.....	19
Figura 10	Melanoma com glóbulos periféricos: características clínicas e dermatoscópicas.	24
Figura 11	Fluxograma de conduta de uma lesão melanocítica com glóbulos periféricos.....	31
Figura 12	Curva ROC com a sensibilidade e especificidade a partir dos valores preditos para o diagnóstico de Melanoma Cutâneo.....	34

Figura 13 Avaliação das lesões melanocíticas com GP seguindo o algoritmo de conduta realizada por quatro observadores cegos ao diagnóstico, desempenho do algoritmo analisado pela Curva ROC 35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação do fototipo de pele segundo Fitzpatrick*	15
Tabela 2	Classificação da Síndrome dos Nevos Atípicos.	15
Tabela 3	Método Análise de Padrões (MAP)	16
Tabela 4	Características sociodemográficas e clínicas	25
Tabela 5	Características clínicas do Melanoma Cutâneo e Nevo Melanocítico	26
Tabela 6	Características dermatoscópicas do Melanoma Cutâneo e Nevo Melanocítico	27
Tabela 7	Características dermatoscópicas específicas dos Glóbulos Periféricos no Melanoma Cutâneo e Nevo Melanocítico	28
Tabela 8	Descrição das características dermatoscópicas dos Melanomas reavaliados.	29
Tabela 9	Descrição da idade dos participantes nos grupos Melanoma e Nevo Melanocítico	29
Tabela 10	Estimativas dos parâmetros do modelo GEE múltiplo para o desfecho Melanoma Cutâneo	30
Tabela 11	Análise Descritiva por paciente - Coorte Fase 2	32
Tabela 12	Análise descritiva por lesão – Coorte Fase 2	32
Tabela 13	Cálculo de Especificidade e Sensibilidade através da amostra de validação do algoritmo	33

Tabela 14	Descrição dos dados obtidos através da amostra de validação	33
------------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinocelular
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DMC	Dermatoscopia
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
GP	Glóbulos periféricos
JDE	Junção dermoepidérmica
LNP	Luz não polarizada
LP	Luz polarizada
MC	Melanoma Cutâneo
Mis	Melanoma Cutâneo in situ
MCo	Microscopia Confocal
NM	Nevo Melanocítico
NMCG	Nevo Melanocítico Congênito
NMA	Nevo Melanocítico Atípico
NMC	Nevo Melanocítico Composto
NMI	Nevo Melanocítico Intradérmico
NMJ	Nevo Melanocítico Juncional
NC	Nevo em Crescimento
NNE	Número Necessário para Exérese
NS	Nevo de Spitz
PD	Padrão Dermatoscópico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Nevo Melanocítico e Melanoma	1
1.2	Epidemiologia do Melanoma	1
1.3	Etiologia do Melanoma e Nevo Melanocítico	2
1.4	Evolução Natural dos Nevos Melanocíticos	4
1.5	Dermatoscopia.....	6
1.6	A lesão melanocítica com Glóbulos Periféricos.....	8
1.7	Razões do Estudo.....	12
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	Objetivo Primário.....	13
2.3	Objetivo Secundário	13
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3.1	FASE 1, desenvolvimento do algoritmo	14
3.1.1	Critérios de inclusão	14
3.1.2	Critérios de exclusão.....	14
3.1.3	População do estudo	15
3.1.4	Documentação clínica e dermatoscópica	16
3.1.5	Desenho do estudo.....	17
3.1.6	Análise estatística	20
3.2	FASE 2, validação do algoritmo.....	21
3.2.1	Análise estatística	21
3.2.2	Avaliação histopatológica	22
3.2.3	Análise dos observadores	22
4	RESULTADOS	23
4.1	FASE 1 Desenvolvimento do Algoritmo	23
4.2	FASE 2 Validação do Algoritmo.....	31

5	DISCUSSÃO.....	36
6	CONCLUSÕES.....	41
7	REFERÊNCIAS.....	42

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa_Fase 1

Anexo 2 Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa_Fase 2

Anexo 3 Artigo publicado

APÊNDICES

Apêndice 1 Dispensa do Termo de Livre Consentimento Esclarecido_Fase 1

Apêndice 2 Termo de Livre Consentimento Esclarecido_Fase 2

1 INTRODUÇÃO

1.1 NEVO MELANOCÍTICO E MELANOMA

O termo “nevo melanocítico” (NM) compreende um grande grupo de proliferações ou neoplasias melanocíticas benignas que diferem entre si quanto a sua epidemiologia, morfologia, genética e, associação de risco ao melanoma cutâneo (MC). A classificação entre os diferentes subtipos de NM é feita através do aspecto clínico e tamanho do NM além dos seus aspectos histológicos e dermatoscópicos (Menzies et al. 1995). Histologicamente, o NM apresenta ninhos de células melanocíticas na junção dermo-epidérmica (JDE) e/ou derme, o qual é definido como três ou mais células melanocíticas em contato direto entre si na JDE ou derme (Roh et al. 2015).

É descrito que o nevo melanocítico pode ser um marcador de risco e precursor do melanoma cutâneo, dados em literatura demonstram que aproximadamente 30% dos MC se originam a partir de um NM enquanto 70% seriam melanoma “*de novo*” (Pampena et al. 2017; Ribero et al. 2018). Estes dados demonstram a importância do diagnóstico diferencial através da análise clínica e dermatoscópica para o manejo correto da lesão melanocítica e o favorecimento do diagnóstico precoce do melanoma.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DO MELANOMA

O melanoma cutâneo é a neoplasia maligna que se origina dos melanócitos localizados na camada basal da epiderme. O MC é um dos tipos de câncer de pele potencialmente mais graves, sendo descrito como o 19º câncer mais frequente no mundo e responsável por 1 a 4 mortes em 100.000 habitantes (Sacchetto et al. 2018). Sua incidência ao redor do mundo aumenta anualmente, estima-se 2,8-3,1:100.000 habitantes, apesar de não ocorrer variação na mortalidade (Conforti e Zalaudek 2021).

De acordo com o INCA, a estimativa de novos casos no Brasil para o triênio 2023-25 é de 8.890, sendo 4.640 novos casos em homens e 4.340 novos casos em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 4,37 casos novos em 100.000 habitantes para

homens e 3,90 em cada 100.000 habitantes para mulheres. Na região Sul, o MC é mais incidente quando comparado as demais regiões do país, para ambos os sexos. Em 2020, o número de mortes por MC no Brasil foi de 1.923, sendo 1.120 homens e 803 mulheres. Boas práticas para o diagnóstico do MC incluem estratégias para detectar lesões novas e/ou em mudanças e determinar se estes achados devem seguir com melhor investigação e realização de biópsia. As tecnologias de imagem, como a dermatoscopia são atualmente as mais relevantes para identificar e avaliar novas lesões melanocíticas e modificações suspeitas de malignidade do mesmo durante o seguimento clínico principalmente nos pacientes com alto número de NM (Ministério da Saúde 2022).

1.3 ETIOLOGIA DO MELANOMA E NEVO MELANOCÍTICO

O aparecimento do melanoma possui etiologia multifatorial. Os fatores de risco podem ser divididos em ambientais (extrínsecos) e constitucionais (intrínsecos). A interação entre estes fatores está fortemente associada ao desenvolvimento do MC (Conforti e Zalaudek 2021). A idade avançada é também reconhecida como fator de risco para o desenvolvimento do MC (Ribero et al. 2018).

Do ponto de vista genético, o melanoma é um dos tumores com maior carga mutacional em termos de alterações somáticas e, o principal fator causal para estas mutações é a radiação UV (Bastian et al. 2014; Ribero et al. 2016). A intensidade e as consequências da radiação UV recebida pelo indivíduo variam de acordo com o tipo de exposição solar. Melanomas em área de exposição solar intermitente (dorso superior, membros proximais) tendem a aparecer nos indivíduos mais jovens, com alto número de nevos melanocíticos e, estão associados à mutação do gene *BRAF* (principalmente no códon V600) ocasionada pela radiação UV, fato descrito como “*UV signature*”. Enquanto os melanomas em áreas de exposição solar crônica (face, orelhas, pescoço, membros inferiores) tendem a se desenvolver nos indivíduos mais velhos (acima 60 anos), sem relação com alto número de NM e, com achado infrequente de mutações do gene *BRAF* (Bastian et al. 2014).

A classificação do genoma do melanoma feita pelo “The Cancer Genoma Atlas” em 2015, caracterizou o melanoma com 4 subtipos moleculares: *BRAF*-mutado, *RAS*-mutado, *NF1*-mutado e, tipo triplo negativo. Esta classificação corresponde a maioria dos tipos de melanomas “clássicos” (subtipos histológicos extensivo superficial e nodular). Já a

classificação da Organização Mundial da Saúde-OMS em 2018 (Ferrara e Argenziano 2021), identificou 09 vias de sinalização para o melanoma dividindo-os em dois grandes grupos: melanoma em área fotoexposta x melanoma em área sem exposição solar e, dentro destes, 9 subgrupos. No grupo dos melanomas em área fotoexposta, o subgrupo MC em área de exposição solar intermitente foi caracterizado pela alta frequência de mutação em *BRAF* (V600) e subtipo histológico extensivo superficial; o subgrupo MC em área cronicamente exposta foi caracterizado pelo predomínio de mutação nos genes *NF1* e *NRAS* e, menos frequente nos genes *KIT* e *BRAF* (não V600), sendo associado aos subtipos histológicos lentigo maligno e nodular. As demais vias foram utilizadas para descrever o melanoma desmoplásico e outros subtipos não relacionados a área fotoexposta (The Cancer Genome Atlas 2016; Ferrara e Argenziano 2021).

Ainda em relação ao maior risco para o desenvolvimento do MC ao longo da vida, as neoplasias malignas no geral possuem associação de risco com o avanço da idade e o mesmo acontece para o melanoma. Durante o processo de replicação celular os cromossomos são expostos a uma perda de material genético e, para prevenir e corrigir este processo existem os telômeros, estruturas de DNA (corresponde a sequência *TTAGGG*) no terminal do cromossomo que garantem a integridade da replicação celular. Repetidos ciclos de replicação celular levam ao encurtamento do telômero e sinalizam a senescência, resultando em apoptose celular. Este é um mecanismo protetor contra proliferação celular desordenada e possível desenvolvimento de célula tumoral (Ribero et al. 2018). O gene *TERT* é o responsável por codificar um componente de uma subunidade da telomerase a qual é uma DNA polimerase dependente de RNA atuante nos telômeros levando ao seu encurtamento. São descritas mutações no gene *TERT* em 70-80% dos melanomas, considerado um mecanismo secundário de progressão da neoplasia (Shain et al. 2015).

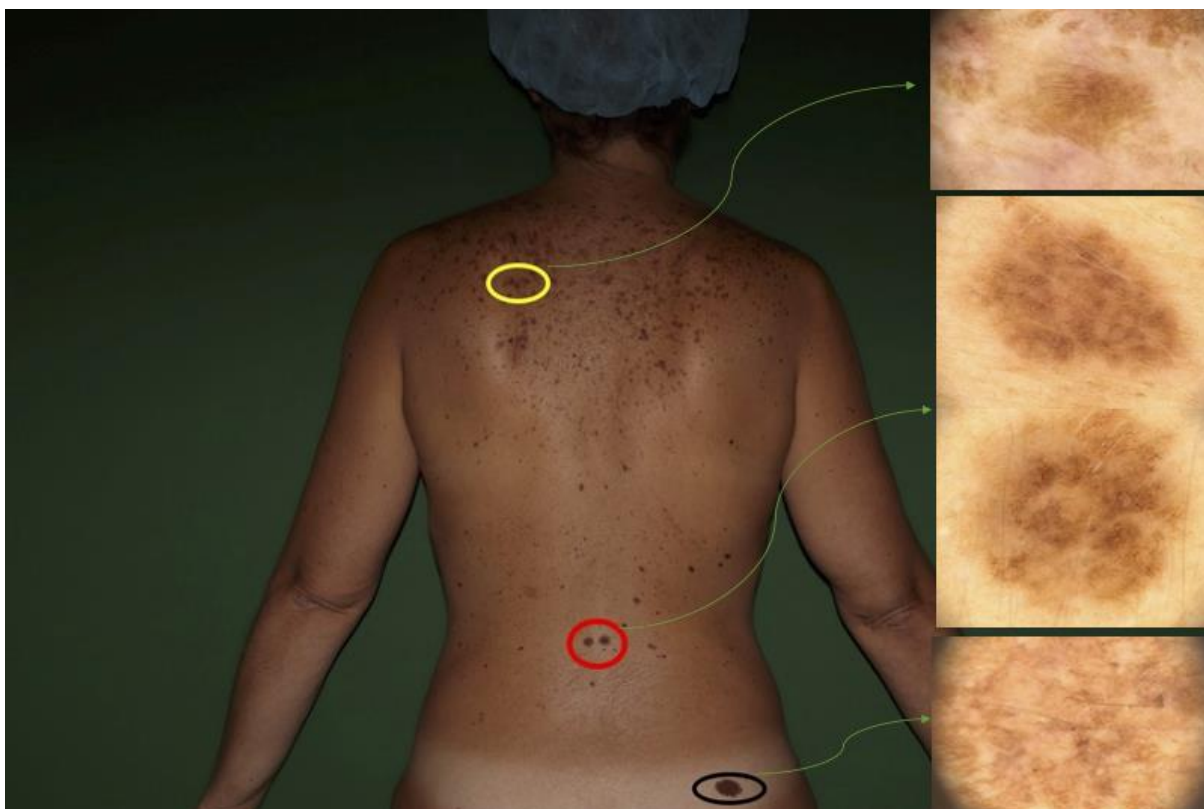
Assim, o melanoma é uma neoplasia maligna com ampla variedade molecular e fenotípica. Os avanços nas pesquisas moleculares deste tumor têm revolucionado o tratamento da doença avançada. Atualmente com painéis genéticos mais amplos que permitem avaliar diferentes mutações capazes de orientar e prever a falha terapêutica. Adicionalmente, a análise molecular pode complementar o diagnóstico anatomopatológico de lesões ambíguas e contribuir para a compreensão de diferenças biológicas evolutivas e clínicas observadas entre os diferentes subtipos de melanoma.

Por outro lado, a etiologia molecular dos nevos melanocíticos vem sendo menos estudada que a do melanoma. Entretanto, é descrito que o nevo melanocítico adquirido possui mutação no gene BRAF, alteração predominantemente associada ao MC. O desenvolvimento do NM também possui um comportamento biológico multifatorial e heterogêneo com as sequencias moleculares começando a serem desvendadas. BRAF é uma quinase ativada pela família RAS de proteínas. Uma vez ativada, aciona a via de sinalização MAPK que leva à progressão do ciclo celular, regulação positiva da transcrição e diferenciação. NRAS é uma das três principais isoformas da família RAS de proteínas que também estão envolvidas no crescimento celular, diferenciação e sobrevivência. Mutações no gene BRAF no seu códon V600E são frequentemente relatadas em melanomas e nevos melanocíticos sugerindo que a ativação mutacional dos outros genes RAS e RAF nas vias MERK e ERK é um passo crítico para o desenvolvimento destes tumores melanocíticos (Roh et al. 2015).

1.4 EVOLUÇÃO NATURAL DOS NEVOS MELANOCÍTICOS

Os nevos melanocíticos congênitos são aqueles presentes desde o nascimento ou logo após ainda nos dois primeiros anos de vida e, na maioria das vezes, acontecem por mutações genéticas somáticas de forma esporádica, porém diferentes estudos descrevem a presença de mutações em BRAF e NRAS em diferentes proporções com principal associação ao tamanho do nevo melanocítico congênito. (Figura 1) Lesões menores apresentam maior índice de mutação em BRAF e menor em NRAS enquanto lesões maiores (médio a gigantes) apresentam o oposto (Grichnik 2008; Roh et al. 2015; Rogers et al. 2016).

Os nevos melanocíticos adquiridos são aqueles com aparecimento tardio após o segundo ano de vida e durante toda a vida. (Figura 1) É interessante pensar que os nevos melanocíticos carregam os mesmos fatores de risco para o melanoma do indivíduo como: tipo de pele, exposição solar e carga genética. Assim, do ponto de vista genético muitos nevos melanocíticos adquiridos vêm sendo analisados e apresentam mutações em BRAF em cerca de 78%, enquanto a mutação em NRAS está presente em cerca de 6%. A presença da mutação de BRAF é associada a exposição solar precoce, intermitente e crônica. (Grichnik 2008; Roh et al. 2015; Rogers et al. 2016).



Legenda: Imagem clínica de paciente do sexo feminino, 44 anos, melanoses solares (círculo amarelo); nevos melanocíticos adquiridos (círculo vermelho); nevo melanocítico congênito médio (círculo preto) com as respectivas imagens à dermatoscopia.

Fonte: Acervo institucional do ambulatório de dermatoscopia digital_Centro de Referência em Tumores Cutâneos

Figura 1 - Apresentações clínicas do nevo melanocítico adquirido e nevo melanocítico congênito

Ao longo dos anos, perfis genéticos únicos foram identificados em diferentes categorias de NM; outros continuam a ter características clínicas, dermatoscópicas, histopatológicas e genéticas sobrepostas. A compreensão das influências genéticas e ambientais que promovem o desenvolvimento ou progressão destas neoplasias benignas tem o potencial de influenciar a sua classificação, elucidando a sua natureza biológica e relações com o melanoma. Ao integrar todos os dados existentes, poderá ser possível o desenvolvimento de uma nova classificação com implicações prognósticas e terapêuticas mais precisas (Rogers et al. 2016).

Assim, podemos considerar que os NM apresentam o processo de nevogênese de forma dinâmica com constante aparecimento e desaparecimento. É descrito que o número de nevos melanocíticos tende a reduzir com a idade (Figura 2). Este é um importante marcador fenotípico da evolução natural do nevo e parece ser geneticamente pré-determinado (Zalaudek et al. 2007; Ribero et al. 2018).



Legenda: Os nevos melanocíticos tendem a aumentar em número entre 2ª e 4ª década de vida com posterior redução.

Fonte: Acervo institucional do ambulatório de dermatoscopia digital_Centro de Referência em Tumores Cutâneos

Figura 2 - Dinâmica dos nevos melanocíticos com idade.

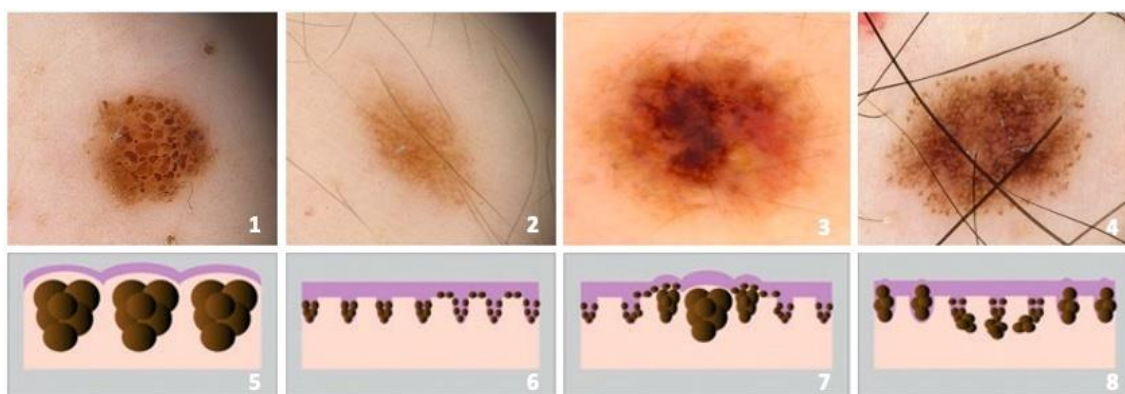
Até o momento estudos observacionais envolvendo a dermatoscopia elucidaram mudanças morfológicas na evolução do NM descrevendo padrões dermatoscópicos (PD) dos NM nos indivíduos em diferentes idades, fototipos, de acordo com localização anatômica e documentaram a involução do NM com a idade (Pellacani et al. 2009; Zalaudek et al. 2009a).

1.5 DERMATOSCOPIA

Através da dermatoscopia, método de imagem em dermatologia, não invasivo, que nas últimas décadas melhorou a acurácia do diagnóstico de câncer de pele como o melanoma em relação ao exame clínico ao olho nu em até 15.6x. Este método envolve a utilização de um aparelho manual ou digital (quando associado a um sistema de imagem eletrônico) ambos funcionam através do uso de lente de amplificação em 10-20x com luz polarizada e não polarizada associado ao contato com a pele o que permite a translucência do extrato córneo da epiderme permitindo a visualização de estruturas profundas ao nível da junção dermoepidermica e derme superficial, invisíveis ao olho nu (Vestegaard et al. 2008; Tan et al. 2019).

Nos últimos anos, a dermatoscopia revelou uma nova dimensão de estruturas, cores e características das lesões melanocíticas correlacionando à histologia. Com a dermatoscopia foi possível reconhecer quatro principais padrões dermatoscópicos dos nevos melanocíticos e identificar sua correlação histológica. São eles: padrão globular que apresenta ninhos de melanócitos e células névicas variáveis ao longo da derme papilar; padrão reticular que apresenta ninhos de melanócitos e células névicas regulares ao longo da junção dermoepidérmica nas papilas dérmica e aumento de melanócitos na camada basal; padrão

reticulo-homogêneo ou misto que apresenta ninhos de melanócitos e células névicas na papila dérmica no centro da lesão e na periferia ninhos nas papilas dérmicas e aumento de melanócitos na camada basal; padrão reticulo-globular ninhos de melanócitos e células névicas ao longo da junção dermoepidérmica no centro da lesão e ninhos de melanócitos nas papilas dérmicas e juncionais na periferia da lesão (Figura 3) (Zalaudek et al. 2011a; Rogers et al. 2016).

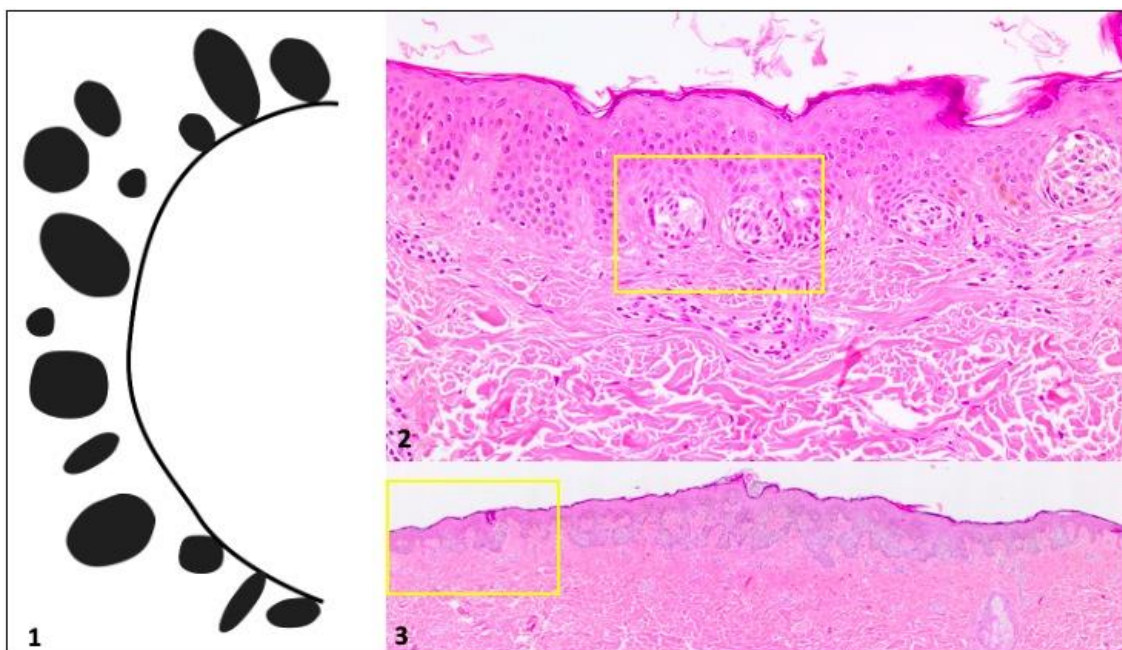


Legenda: 1 a 4 imagens dermatoscópicas dos padrões: Globular, Reticular, Misto ou Reticulo-homogeneo, Reticulo-Globular. 5 a 8 desenhos esquemáticos da histologia. 5: Ninhos de melanócitos densos dérmicos. 6: Ninhos de melanocitos regulares ao longo da junção dermoepidermica e aumento de melanócitos na camada basal. 7: No centro, ninhos de melanócitos densos na derme e na periferia ao longo da junção dermoepidermica com aumento de melanócitos na camada basal. 8: No centro, ninhos de melanócitos nas papilas dérmicas e ao longo da junção dermoepidermica na periferia.

Fonte: Acervo institucional do ambulatório de dermatoscopia digital_Centro de Referência em Tumores Cutâneos e Zalaudek et al. (2011a)

Figura 3 - Padrões dermatoscópicos das lesões melanocíticas e correlação histológica

Além dos padrões dermatoscópicos globais, a dermatoscopia permitiu a identificação de diferentes estruturas com significados específicos. Durante o processo de evolução do nevo, com a dermatoscopia é possível reconhecer aqueles em crescimento. Nevos em crescimento são descritos como aqueles que se apresentam com glóbulos dispostos na periferia. Os glóbulos são estruturas de pigmentação homogênea, maiores de 0.1mm, com formato redondo ou oval podendo estar encostado na lesão, porém sem a presença de uma conexão. Na histologia, os glóbulos correspondem a ninhos de melanócitos na periferia da lesão que serão progressivamente englobados à lesão melanocítica promovendo o crescimento radial da mesma (Figura 4) (Menzies et al. 1995; Marghoob et al. 2019).



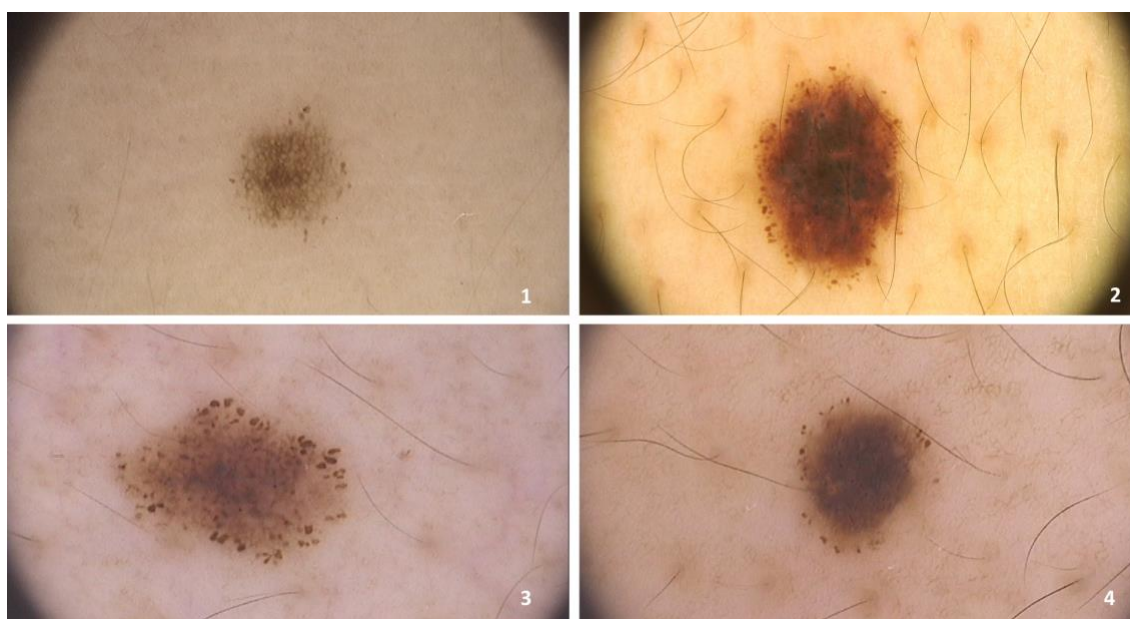
Legenda: 1. Desenho esquemático representando as diferentes apresentações dermatoscópicas do glóbulo periférico (redondo, oval, adjacente a lesão ou distante da mesma). 2. Imagem histológica em destaque de ninhos de melanócitos na periferia de uma lesão melanocítica que corresponde ao glóbulo periférico visto através da dermatoscopia. 3. Imagem histológica em corte transversal demonstrando a extensão de uma lesão melanocítica. Em destaque, ninhos na periferia que correspondem a glóbulos periféricos vistos através da dermatoscopia.

Fonte: Acervo institucional do Centro de Referência de Anatomia Patológica

Figura 4 - Glóbulos Periféricos nas lesões melanocíticas

1.6 A LESÃO COM GLÓBULOS PERIFÉRICOS

É descrito que 49% destes NM em crescimento se apresentam com múltiplos glóbulos distribuídos ao longo da periferia em lesões melanocíticas (Figura 5). Lesões melanocíticas que se apresentam com glóbulos na periferia possuem risco relativo de crescimento até 28x maior em relação àquelas sem GP. Correspondem a um subgrupo específico de NM os quais se apresentam com glóbulos castanho claro a escuros distribuídos na periferia da lesão (Bajaj et al. 2015). A distribuição destes glóbulos pode se apresentar em uma ou mais camadas, dispersos, centralmente ou simetricamente na periferia do nevo melanocítico. Durante o seguimento, 96% destas lesões evoluem com redução destes glóbulos periféricos e transformação para rede pigmentar (Tan et al. 2019; Pampín-Franco et al. 2021).

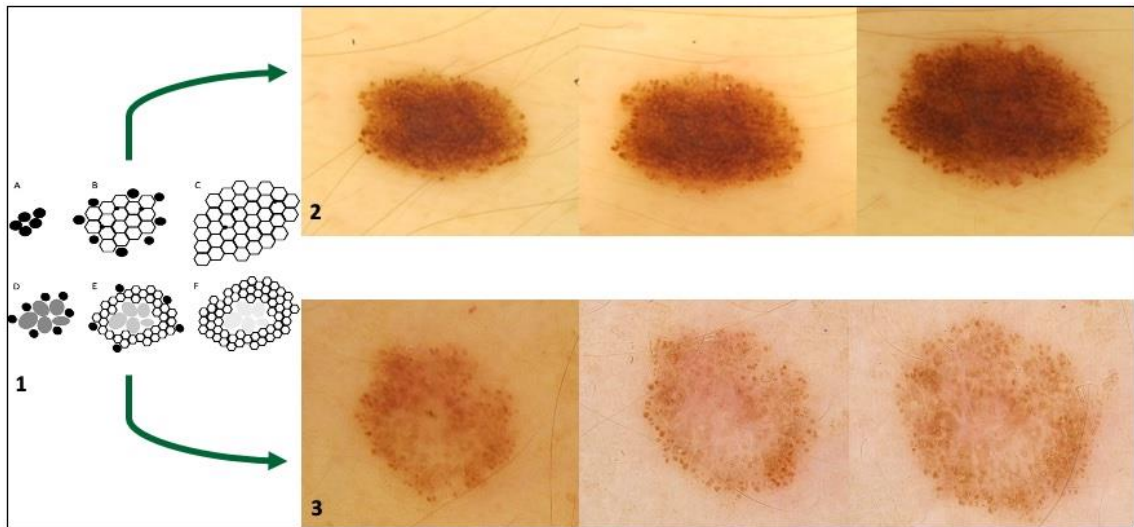


Legenda: 1: Glóbulos redondos, simétricos e irregularmente distribuídos. 2: Glóbulos redondos e ovais, assimétricos, irregulares. 3: Glóbulos redondos e ovais, assimétricos, regulares. 4: Glóbulos redondos, simétricos, irregulares.

Fonte: Acervo institucional do ambulatório de dermatoscopia digital_Centro de Referência em Tumores Cutâneos

Figura 5 - Dermatoscopia de nevos melanocíticos com glóbulos periféricos.

Durante a dinâmica evolução do NM é esperado que seu surgimento aconteça na infância, principalmente entre 10-20 anos de idade e a partir de influência pessoal (fatores constitucionais), hormonal e ambiental (exposição UV) apareçam novas lesões melanocíticas ao longo da vida. As lesões melanocíticas com glóbulos na periferia são mais frequentemente encontradas no tronco de crianças e jovens, apresentam crescimento progressivo, simétrico, com redução gradual dos glóbulos na periferia e manutenção de seu padrão dermatoscópico global (Figura 6) (Zalaudek et al. 2009a e 2011a; Benati et al. 2015; Scope et al. 2014 e 2016). Sabe-se que a frequência destes nevos em crescimento é inversamente proporcional a idade do indivíduo sendo mais frequente em menores de 20 anos e pouco frequente em idosos (Kittler et al. 2000; Zalaudek et al. 2011b; Scope et al. 2016).

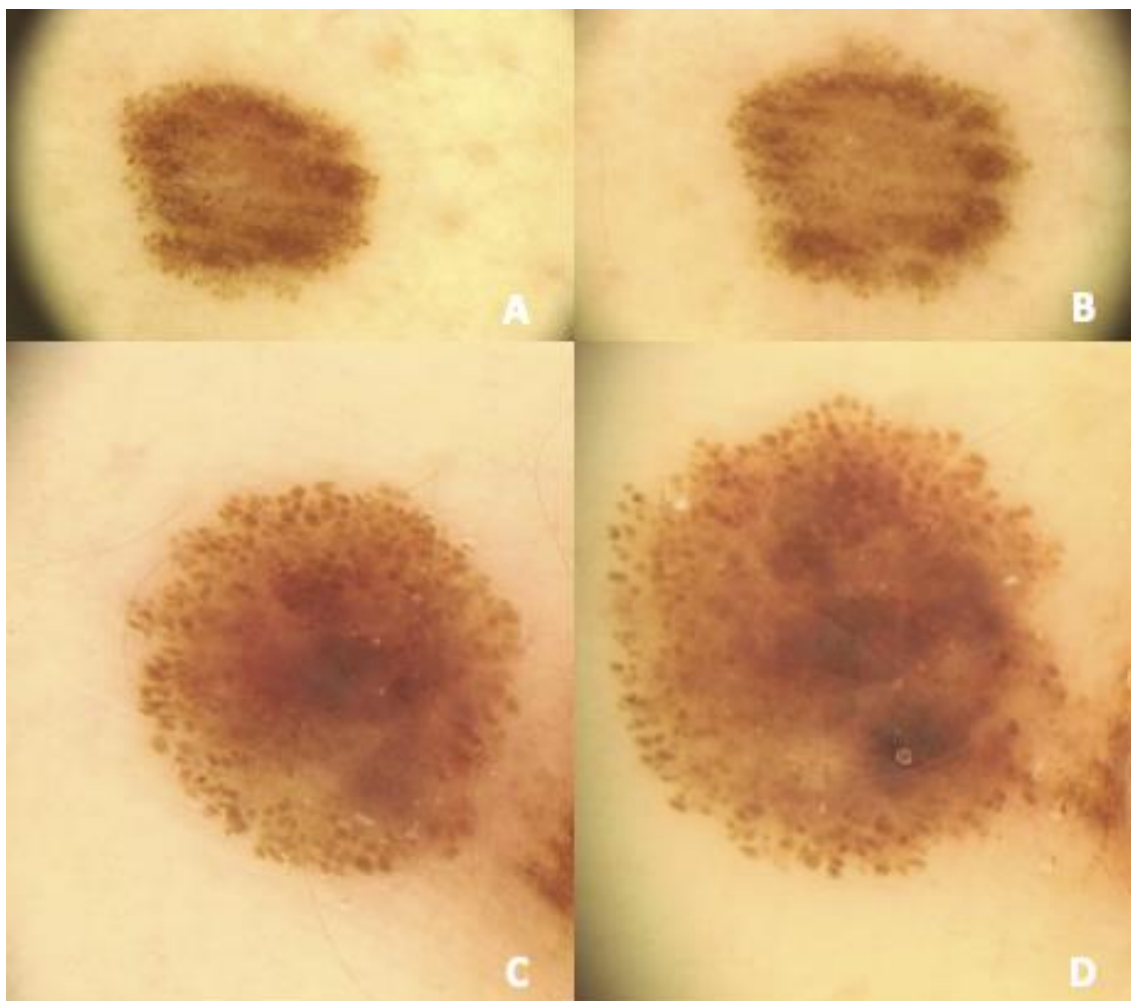


Legenda: 1: Desenho esquemático por Scope et al. (2014) demonstrando a evolução natural do nevo com GP com padrão reticular e padrão globular. 2: Dermatoscopia de nevo melanocítico com padrão reticular e glóbulos na periferia em crescimento radial. 3: Dermatoscopia de nevo melanocítico com padrão globular e glóbulos na periferia em crescimento radial.

Fonte: Acervo institucional do ambulatório de dermatoscopia digital_Centro de Referência em Tumores Cutâneos e Scope et al. (2014).

Figura 6 - Evolução natural dos nevos melanocíticos com glóbulos periféricos através da dermatoscopia.

A preocupação em relação ao nevo em crescimento ocorre devido a possibilidade e semelhança ao melanoma. O melanoma pode se apresentar com glóbulos na periferia devido ao seu comportamento proliferativo e, apresentar taxa de velocidade de crescimento (em média $0,25\text{mm}^2/\text{mês}$) igual da lesão melanocítica benigna (Bajaj et al. 2015; Scope et al. 2016) (Figura 7).



Legenda: A/B: Lesões melanocíticas com glóbulos periféricos que apresentou crescimento simétrico, mantendo os GP e seu padrão dermatoscópico organizado, sem ganho de estrutura suspeita para Melanoma. C/D: Melanoma Cutâneo com glóbulos periféricos reavaliado em intervalo de curto prazo (03 meses) que apresentou ganho de estrutura (área de borrão) e crescimento simétrico.

Fonte: Acervo institucional do ambulatório de dermatoscopia digital_Centro de Referência em Tumores Cutâneos

Figura 7 – A evolução do nevo melanocítico e do melanoma com glóbulos periféricos

Entretanto, ao contrário do melanoma, NM com glóbulos periféricos tipicamente crescem de forma simétrica, não apresentam novas estruturas ou cores à medida que crescem e carecem de estruturas específicas de melanoma à dermatoscopia.

A idade avançada está associada a maior risco para o MC e menor frequência de surgimento de lesões melanocíticas benignas. É esperado neste grupo de pacientes a senescência e involução no NM adquirido com clareamento progressivo e até remissão. Assim, muitos estudos associam diretamente a presença dos GP com risco para MC em indivíduos acima de 50 anos e, neste contexto, recomendam a realização de exérese de todas as lesões com GP nesta faixa etária (Scope et al. 2014, 2016; Zalaudek et al. 2020; Ribero et al. 2020;

Pampín-Franco et al. 2021). Por outro lado, estudos recentes demonstram a presença de melanomas com glóbulos periféricos mais frequente nos indivíduos mais jovens (entre 30-50 anos). Portanto, recomenda-se uma análise criteriosa das estruturas dermatoscópicas das lesões melanocíticas com GP nesta faixa etária (Carbone et al. 2021; Reiter et al. 2021; Williams et al. 2021).

1.7 RAZÕES DO ESTUDO

A literatura envolvendo as lesões melanocíticas com glóbulos periféricos ainda é limitada. Até o momento, a presença do glóbulo periférico é considerada critério indicativo de exérese por sua associação ao diagnóstico de melanoma em paciente com idade mais avançada (acima 50 anos). Por outro lado, estudos recentes demonstram a presença de melanomas com glóbulos periféricos mais frequente nos indivíduos mais jovens entre 30-50 anos.

Nossa intenção com este estudo foi investigar o comportamento dos nevos melanocíticos com glóbulos periféricos na vida adulta e caracterizar os glóbulos periféricos e o padrão global da lesão melanocítica analisada diferenciando-os do melanoma através da dermatoscopia. Deste modo, reconhecer precocemente a lesão maligna e evitar a exérese de lesões benignas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- ✓ O objetivo primário deste estudo foi avaliar e descrever detalhadamente as características dos glóbulos periféricos nas lesões melanocíticas à dermatoscopia. Determinar critérios morfológicos à dermatoscopia que apresentem alta acurácia na distinção entre nevos melanocíticos e melanoma com glóbulos periféricos permitindo uma conduta clínica ou cirúrgica. Com isso, criar um algoritmo de conduta para facilitar o manejo das lesões melanocíticas em crescimento.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- ✓ Realizar nova análise de lesões melanocíticas com glóbulos periféricos à dermatoscopia e determinar sua conduta através da utilização do algoritmo proposto previamente buscando comprovar sua aplicabilidade clínica.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Este estudo foi composto por duas fases de pesquisa.

3.1 FASE 1 = DESENVOLVIMENTO DO ALGORITMO

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal com coleta de dados de forma retrospectiva a partir de estudo previamente realizado no Departamento de Tumores Cutâneos do A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil. Inicialmente, a análise retrospectiva, foi realizada durante o período de janeiro de 2006 até agosto de 2020 após aprovação do Conselho de Ética, no projeto intitulado “Avaliação morfológica dos glóbulos periféricos nos nevos melanocíticos e no melanoma através da dermatoscopia”, número 2746/19.

As lesões melanocíticas do estudo FASE 1 foram selecionadas através da procura em prontuário médico e laudos de dermatoscopia digital pelas seguintes descrições: “nevo em crescimento”, “nevo com glóbulos periféricos” e “melanoma com glóbulos periféricos”.

3.1.1 Critérios de Inclusão

- 1 Homens e mulheres nas diferentes faixas etárias incluindo crianças até idosos que apresentavam lesões melanocíticas com glóbulos periféricos à dermatoscopia.
- 2 Lesões melanocíticas com glóbulos periféricos que foram submetidas à exérese no período avaliado e/ou se mantiveram em acompanhamento com dermatoscopia por no mínimo 24 meses.

3.1.2 Critérios de Exclusão

- 1 Gestantes; lactantes; pacientes em tratamento com imunoterapia e/ou quimioterapia e/ou radioterapia.
- 2 Lesões localizadas na superfície palmo-plantar, face, couro cabeludo e ungueais.
- 3 Lesões melanocíticas com imagem com qualidade inadequada para avaliação.

3.1.3 População do Estudo

Os participantes de interesse foram selecionados a partir do banco de dados de consulta médica e o exame de Mapeamento Corporal e Dermatoscopia Digital realizados no Departamento de Oncologia Cutânea do A.C.Camargo Cancer Center.

Dos participantes selecionados foram avaliadas as seguintes características demográficas: idade, fototipo de pele segundo classificação de Fitzpatrick (Tabela 1), ser portador da Síndrome dos Nevos Atípicos (Tabela 2), antecedente pessoal de MC e antecedente familiar de MC (1º de parentesco). Esses dados foram coletados dos registros dos prontuários bem como as informações de conduta e acompanhamento registradas até junho de 2020.

Tabela 1 - Classificação do fototipo de pele segundo Fitzpatrick*

FOTOTIPO	BRONZEAMENTO	SENSIBILIDADE AO SOL	QUEIMADURA SOLAR
I	Não bronzeia	Muito sensível ao sol	Queima facilmente
II	Bronzeia muito pouco	Muito sensível ao sol	Queima facilmente
III	Bronzeia	Sensível ao sol	Queima com frequência
IV	Bronzeia facilmente	Sensível ao sol	Queima pouco
V	Bronzeia sempre	Pouco Sensível	Queima pouco
VI	Bronzeada	Insensível ao sol	Não queima

Legenda: *Fitzpatrick foi um médico norte-americano que em 1975 criou esta classificação da pele em 06 diferentes fototipos de acordo com a capacidade do indivíduo em se bronzear e sua sensibilidade ao sol.

Fonte: Fitzpatrick (1975), citado por Fitzpatrick (1988).

Tabela 2 - Classificação da Síndrome dos Nevos Atípicos segundo Newton et al.

Característica	Score*
2 ou + nevos melanocíticos atípicos clinicamente	1
+100 nevos melanocíticos em paciente entre 20-50 anos de idade	1
+50 nevos melanocíticos em paciente <20anos ou >50anos de idade	1
+1 nevo melanocítico no glúteo ou região plantar	1
+1 nevo melanocítico na região anterior do couro cabeludo	1
1 ou + lesão pigmentada na íris	1
TOTAL:	

Legenda: *Cada característica equivale a 1 ponto. A presença de 3 ou + pontos qualifica a síndrome.

Fonte: Newton et al. (1993); Silva et al. (2011)

Os dados foram compilados em planilha do software Microsoft Excel® para Mac 2020, versão 16.43 e no software EDC RedCap®, 2021, versão 9.5.12 para posterior análise estatística.

3.1.4 Documentação clínica e dermatoscópica

A documentação clínica e dermatoscópica foi realizada nas através do aparelho dermatoscópico, Fotofinder Dermoscope^R, (Fotofinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Alemanha). O método diagnóstico utilizado na dermatoscopia foi o de análise de padrões preenchido de acordo com os dados dermatoscópicos da lesão (Tabela 3).

Tabela 3 - Método Análise de Padrões (MAP).

Critério dermatoscópico	Definição	Significado diagnóstico
1.Características globais:		
Padrão Reticular	Rede pigmentar regular	Nevo melanocítico
Padrão Globular	Múltiplos glóbulos confluentes	Nevo melanocítico
Padrão em “Cobblestone” (pedras em calçamento)	Agregados de glóbulos	Nevo melanocítico
Padrão homogêneo	Pigmentação homogênea e difusa	Nevo melanocítico – Nevo Azul
Padrão “Starburst” (explosão de estrelas)	Presença de estrias radiais e regulares na periferia	Nevo Spitz ou Reed
Padrão linhas paralelas	Pigmentação em palmoplantar	Nevo melanocítico ou Melanoma
Padrão multicomponente.	Combinação de 3 ou + dos padrões listados	Nevo melanocítico ou Melanoma
Padrão inespecífico	Ausência de padrão	Melanoma
2.Características locais		
Rede pigmentar	Típica / Atípica	Nevo melanocítico / Melanoma
Pontos/glóbulos	Regulares / Irregulares	Nevo melanocítico / Melanoma
Estrias	Regulares / Irregulares	Nevo Spitz/Reed / Melanoma
Véu azul esbranquiçado	Pigmentação azulada em parte da lesão	Melanoma
Granulosidade	Pontos acinzentados	Melanoma
Crisálidas	Linhas brancas e brilhantes	Melanoma
Borrão	Pigmentação em área focal, excêntrica	Melanoma
Estruturas vasculares	Vasos em ponto, lineares irregulares, polimórficos	Melanoma

Legenda: Após o reconhecimento de uma lesão como melanocítica através da dermatoscopia é necessário a caracterização da mesma em benigna ou suspeita para Melanoma, para isso foi utilizado o MAP. A presença de 01 ou mais estruturas suspeitas de Melanoma indica a realização de biópsia para melhor elucidação diagnóstica.

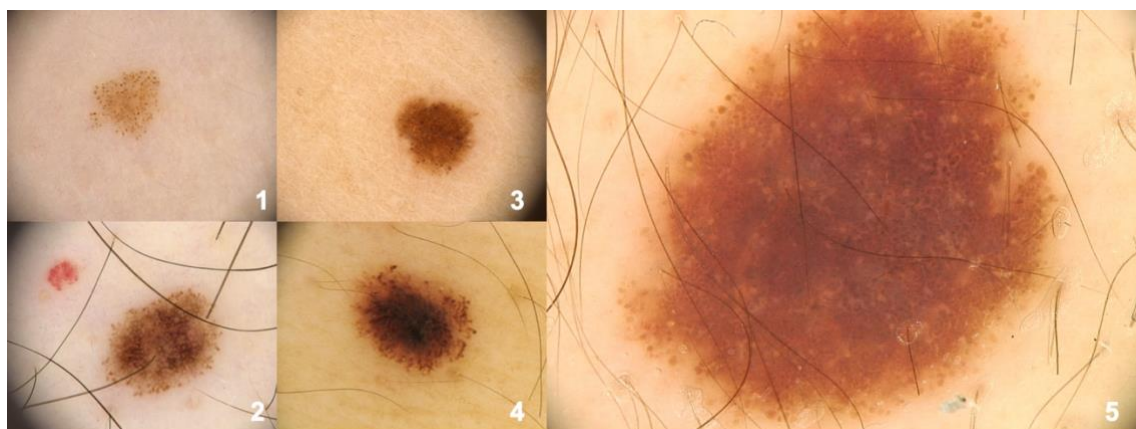
Fonte: Argenziano et al. (2003)

3.1.5 Desenho do estudo

As lesões foram selecionadas a partir de dados coletados do prontuário médico com descrição de “nevo melanocítico com glóbulo periférico”, “nevo em crescimento”, “nevo com glóbulos” ou “melanoma com glóbulos”. As lesões melanocíticas consideradas para o estudo apresentavam glóbulos periféricos em pelo menos 30% da circunferência e bem definidos à dermatoscopia.

Neste período retrospectivo foram incluídas lesões melanocíticas com glóbulos periféricos de participantes nas diferentes faixas etárias. Dos participantes envolvidos, foi realizada análise descritiva através das suas características clínicas e demográficas. Das lesões melanocíticas, o padrão e estruturas dermatoscópicas foram avaliados por três dermatoscopistas experientes, cegos ao diagnóstico, com o objetivo de diferenciar o nevo melanocítico do melanoma cutâneo utilizando o método de Análise de Padrões (Tabela 3).

Quanto a análise dermatoscópica das lesões, consideramos os seguintes padrões dermatoscópicos: globular (presença de glóbulos em toda a lesão); reticular (presença de rede pigmentar em toda a lesão melanocítica); reticulo-globular (presença de rede pigmentar associada a presença de glóbulos no centro ou no terço distal); homogêneo (presença de pigmentação homogênea no centro da lesão em mais de 70%, sendo incluído neste padrão lesões com pequena proporção de rede pigmentar ou glóbulos associados); multicomponente (presença de 3 ou mais estruturas melanocíticas como rede pigmentar, glóbulos, pigmentação homogênea, pontos, estrias ou pseudópodes). (Figura 8)



Legenda: 1-Globular, 2-Reticular, 3-Reticulo-globular; 4-Homogêneo; 5-Multicomponente

Fonte: Acervo institucional do ambulatório de dermatoscopia digital_Centro de Referência em Tumores Cutâneos

Figura 8 - Padrões dermatoscópicos globular.

A análise dermatoscópica foi realizada por dermatologista experiente em dermatoscopia e na presença de dúvida reavaliada chegando em um consenso com mais duas dermatologistas experientes (JCTB e TCBMP), cegas ao diagnóstico.

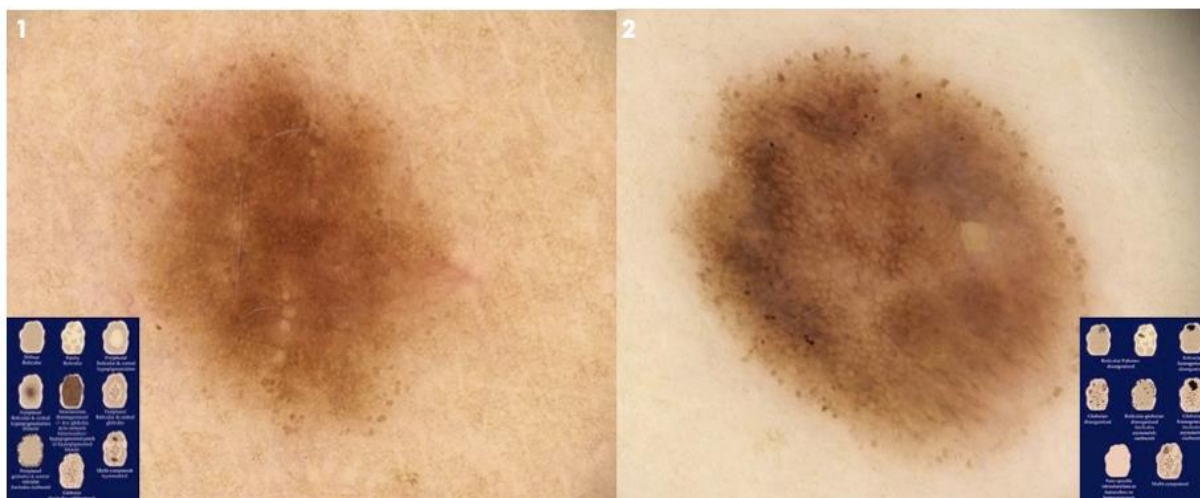
De acordo com os critérios clínicos e recomendação atual na literatura, os intervalos de avaliação e a indicação de exérese ocorreram da seguinte maneira:

- Visita única, DU, com avaliação clínica e dermatoscópica com subsequente exérese da lesão, quando indicada.
- Duas visitas: D0 – avaliação clínica e dermatoscópica e D1, reavaliação após 03 meses.
- Três visitas: D0 – avaliação inicial clínica e dermatoscópica; D1 reavaliação após 03 meses e D2, reavaliação após 6 meses.
- Quatro visitas: D0 – avaliação inicial clínica e dermatoscópica; D1 reavaliação após 03 meses, D2, reavaliação após 06 meses e D3, reavaliação após 12 meses.
- Cinco visitas: D0 – avaliação inicial clínica e dermatoscópica; D1 reavaliação após 03 meses, D2, reavaliação após 06 meses, D3, reavaliação após 12 meses e D4, reavaliação após 24 meses.

Características dermatoscópicas que foram avaliadas nos nevos em crescimento:

- Morfologia dos glóbulos periféricos:
 - Simétricos ou assimétricos entre si;
 - Formato redondo, oval ou ambos;
 - Variabilidade de cor entre si.
- Presença de 01, 02 ou mais fileiras de GP ao redor da lesão.
- Distribuição dos GP ao redor da lesão: regular ou irregular.
- Distanciamento do GP em relação à lesão: adjacente (GP próximo ou ao lado do centro da lesão melanocítica) ou distante.
- Padrão dermatoscópico do centro da lesão: globular / reticular / reticulo-globular / homogêneo, multicomponente.
- Padrão dermatoscópico global da lesão: organizado (padrão dermatoscópico simétrico, típico e bem definido) ou desorganizado (padrão dermatoscópico com presença de estruturas assimetricamente distribuídas entre si; presença de estruturas atípicas; mal definido). (Figura 9)
- Variabilidade de cor da lesão melanocítica.

- Presença de estrutura característica de Melanoma Cutâneo (Tabela 3).



Legenda: 1- Imagem dermatoscópica de padrão organizado, à esquerda, desenho esquemático ilustrativo. 2- Imagem dermatoscópica de padrão desorganizado, à direita, desenho esquemático ilustrativo.

Fonte: Acervo institucional do ambulatório de dermatoscopia digital_Centro de Referência em Tumores Cutâneos e Marghoob et al 2007.

Figura 9 – Padrão dermatoscópico organizado em comparação ao desorganizado.

Características dermatoscópicas que foram avaliadas no seguimento clínico nas reavaliações de 3, 6, 12m:

- Crescimento simétrico ou assimétrico.
- Evolução com estabilização do crescimento.
- Redução ou aumento do número de GP.
- Manutenção da morfologia dos GP.
- Modificação do PD do centro da lesão.
- Presença (ganho) de estrutura característica de melanoma.

Se nas reavaliações dermatoscópicas, durante o seguimento clínico em 3, 6 ou 12 meses houver qualquer uma das alterações a seguir, foi indicado exérese:

- Crescimento assimétrico da lesão melanocítica.
- Aumento do número de GP.
- Alteração da simetria e/ou da regularidade dos GP.
- Alteração do PD do centro da lesão melanocítica.
- Presença (ganho) de estrutura característica de Melanoma.

Foram considerados como fatores de risco para o Melanoma os seguintes dados:

- Idade >40 anos.

- Antecedente pessoal e/ou familiar de Melanoma.
- A presença de estrutura dermatoscópica característica de Melanoma.

3.1.6 Análise Estatística

Toda a análise estatística foi realizada através do software IBM SPSS versão 23.0 e software gratuito R versão 3.5.0. Inicialmente, foi apresentada uma análise descritiva dos dados considerando o paciente e a lesão como unidades amostrais. Para as variáveis qualitativas, foram fornecidas a distribuição de frequências absoluta (n) e relativa (%), e para as variáveis quantitativas, foram apresentadas as principais medidas resumo, como média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão. Para identificar os fatores que levariam a caracterização do MC foi utilizado um modelo binominal ajustado ao banco de dados denominado estimação de equação generalizada (*“Generalized Estimating Equation”, GEE*) com matriz de correlação intra-indivíduo permutável. Esse modelo estatístico permite levar em conta a correlação das lesões de um mesmo paciente na modelagem uma vez que vários pacientes da amostra se apresentam com duas ou mais lesões melanocíticas com GP simultaneamente. Inicialmente os dados obtidos foram avaliados por regressão logística simples univariável GEE considerando as variáveis independentes. Todas as variáveis com valor de $p < 0.1$ na análise univariável GEE foram inseridos na análise multivariável GEE. O modelo final foi obtido por um método de análise de regressão multivariada usando a probabilidade de teste de proporção.

Os grupos foram comparados usando o *odds ratio* como estimativa pontual e seus respectivos ICs de 95% obtidos pelo modelo ajustado, levando em conta a dependência das lesões. Finalmente, as probabilidades previstas para melanoma cutâneo com seus respectivos ICs de 95% foram estimadas a partir do resultado final pelo modelo múltiplo. Em todo teste de hipótese, o nível de significância estatística foi fixado em 5%; resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Após a seleção e análise das lesões melanocíticas de interesse de acordo com os critérios descritos, realizamos a sua caracterização clínica e dermatoscópica demonstrando as diferenças entre lesões melanocíticas benignas e melanoma cutâneo com GP. Assim como, foram detalhados os motivos pela decisão de realizar exérese ou não possibilitando a formação de um fluxograma de conduta. Para indicação de exérese consideramos as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa na análise GEE multivariável com

associação de risco para melanoma cutâneo, conforme descrito no artigo já publicado (Anexo 3).

3.2 FASE 2_VALIDAÇÃO DO ALGORITMO

Para esta fase, objetivo secundário deste estudo, a intenção foi realizar a comprovação do algoritmo de conduta através da análise de predição estatística descritiva para a população do estudo. Para isso, foi realizada nova coleta de lesões melanocíticas para a aplicação e validação do algoritmo de conduta proposto inicialmente. As lesões melanocíticas foram selecionadas no período de janeiro de 2020 a julho de 2023 utilizando os mesmos critérios descritos para “Fase 1” sendo incluídas apenas lesões submetidas à exérese que contenham resultado anatomopatológico.

3.2.1 Análise Estatística

Com o objetivo de avaliar a performance do algoritmo desenvolvido e, verificar o seu desempenho realizamos a análise estatística através do desenvolvimento de um modelo preditivo de melanoma. Este modelo preditivo, foi desenvolvido utilizando uma divisão de 70/30 do conjunto de dados, no qual o modelo foi treinado em 70% da amostra (obtida aleatoriamente), e o restante (30% da amostra) foi utilizado como amostra de validação. O modelo preditivo foi desenvolvido por meio da estimação de equações generalizadas e, sendo aplicado na amostra de treinamento considerando as seguintes variáveis independentes: idade do paciente, lesão organizada, área corpórea, área de borrão, pontos e glóbulos atípicos e estruturas vasculares atípicas. Essas variáveis foram selecionadas na Fase 1 deste estudo, que buscou avaliar fatores independentes para a ocorrência de melanoma. As mesmas variáveis foram consideradas para o modelo preditivo. Medidas de calibração e discriminação foram calculadas para avaliar a performance preditiva do modelo no conjunto de dados de validação. Para quantificar quão boa é a predição em termos de erro de predição, o escore de *Brier* foi aplicado, e gráficos de calibração com intervalo de confiança de 95% foram reportados. Além disso, calculamos a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) com base nas probabilidades preditas, e a área sob a curva ROC foi calculada para medir a capacidade preditiva do modelo em discriminar pacientes com alto e baixo risco de melanoma. Posteriormente, a performance do modelo preditivo foi também avaliada considerando

quatro avaliadores independentes, sendo dois com experiência intermediária e dois especialistas. As características das lesões (preditores) foram avaliadas por cada um, e as medidas de calibração e discriminação foram calculadas.

3.2.2 Avaliação Histopatológica

Após o exame clínico e dermatoscópico, lesões melanocíticas com glóbulos periféricos consideradas suspeitas foram encaminhadas para biópsia excisional e avaliação anatomopatológica. As peças cirúrgicas obtidas foram fixadas em formol tamponado à 10%, por mais de 24 horas. O material foi processado e analisado por médico patologista experiente como padronizado pelo Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Câncer Center, São Paulo. A avaliação histopatológica foi considerada padrão-ouro para o diagnóstico.

3.2.3 Análise dos Observadores

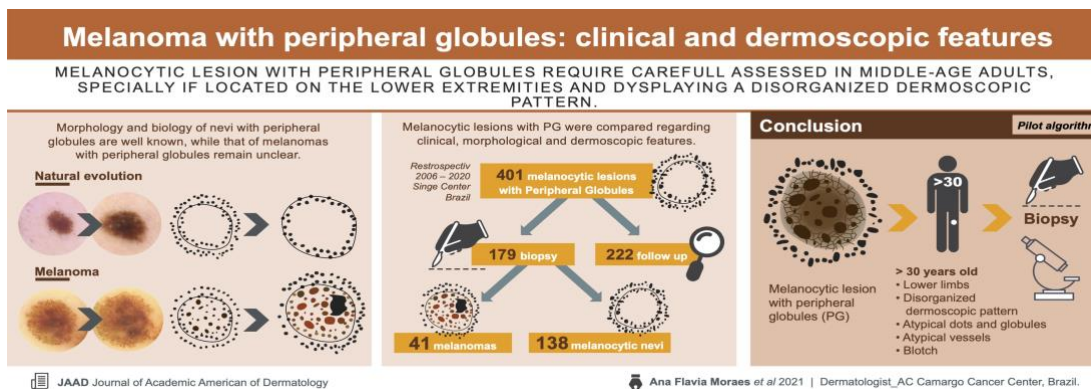
Para verificar a reprodução do algoritmo convidamos quatro dermatoscopistas, sendo dois iniciantes com 03 e 06 anos de prática clínica com dermatoscopia e, dois experientes com 08 e 09 anos. Estes dermatoscopistas participaram como observadores cegos ao diagnóstico com a função de classificar as características dermatoscópicas das lesões melanocíticas da amostra teste (132 casos) de acordo com o algoritmo de conduta proposto. A análise de cada observador foi submetida ao modelo preditivo com cálculo de curva ROC.

4 RESULTADOS

4.1 FASE 1_DESENVOLVIMENTO DO ALGORITMO

A FASE 1 do estudo, retrospectivo, foi realizada para investigar o comportamento dos nevos melanocíticos com GP na vida adulta e, caracterizar os glóbulos periféricos e o centro da lesão melanocítica diferenciando-os do melanoma através da dermatoscopia, com a finalidade de reconhecer precocemente a lesão maligna e evitar a exérese desnecessária de lesões benignas.

Este estudo foi publicado em 2022 em revista internacional de alto impacto na Dermatologia (FI 11,57), “JAAD – Journal of American Academy of Dermatology” (doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.031; Anexo 3). Foram avaliadas 401 lesões melanocíticas com glóbulos periféricos de 186 pacientes, sendo 41 melanomas. Com este estudo foi possível concluir que as lesões com glóbulos periféricos (GP) devem ser cuidadosamente avaliadas nos indivíduos acima dos 30 anos de idade, especialmente quando localizada nos membros inferiores e associada à presença de uma ou mais das seguintes estruturas: borrão e/ou pontos e glóbulos atípicos e/ou vasos atípicos sendo, nestas condições, indicado a realização de biópsia excisional. Através desta análise foi proposto um algoritmo de conduta piloto para o manejo destas lesões a fim de reduzir o número de procedimentos desnecessários e identificar a neoplasia precocemente (Figura 10).



Legenda: Ilustração do algoritmo de conduta para lesões melanocíticas com glóbulos periféricos realizado no estudo, Fase 1. Tradução:

Lesões melanocíticas com glóbulos periféricos necessitam ser cuidadosamente avaliadas em adultos de meia idade, principalmente quando localizada nos membros inferiores e apresentarem padrão desorganizado. Quadro 1: Evolução natural do NM e do Melanoma. A morfologia e biologia do nevo melanocítico com GP são bem conhecidas, enquanto do melanoma permanece duvidosa. Quadro 2: As lesões melanocíticas com GP foram avaliadas quanto às suas características clínicas, morfológicas e dermatoscópicas. Quadro 3: Conclusão do algoritmo piloto. Lesões melanocíticas com GP em indivíduos >30 anos de idade, localizadas nos membros inferiores, com padrão desorganizado, com uma ou mais das seguintes características: pontos e glóbulos atípicos, estruturas vasculares atípicas ou área de borrão, devem ser encaminhadas para biópsia.

Fonte: Moraes et al. (2022)

Figura 10 - Melanoma com glóbulos periféricos: características clínicas e dermatoscópicas.

Quanto às características demográficas dos pacientes analisados, observamos uma média de idade de 40 anos, com predomínio entre a faixa etária de 30 e 40 anos (39,8%); sendo 52,2% do sexo feminino, 47,3% com o fototipo III de pele segundo a classificação de Fitzpatrick; 76,3% portadores da síndrome dos nevos atípicos, 38,7% com história prévia de melanoma cutâneo e 30,1% com história familiar (1º grau de parentesco) de melanoma cutâneo (Tabela 4).

Dos 186 participantes, 40 deles foram diagnosticados com Melanoma Cutâneo sendo que um deles se apresentava com dois melanomas com GP. Entre os pacientes com MC observamos uma média de idade de 44,56 anos, com predomínio na faixa etária de 30 a 40 anos (36,6%), sendo 51,22% do sexo feminino; 53,66% com o fototipo III de pele segundo a classificação de Fitzpatrick; 85,54% portadores da SNA; 51,22% com história prévia de MC e 29,27% com história familiar de MC (Tabela 4).

É importante ressaltar que dos 186 participantes, 109 deles (58,6%) se apresentaram com mais de uma (01) lesão melanocítica com glóbulos periféricos, totalizando 410 lesões melanocíticas, das quais 9 lesões não foram incluídas devido a má qualidade da imagem dermatoscópica, restando 401 lesões elegíveis e incluídas no estudo (Tabela 4).

Tabela 4 - Características sociodemográficas e clínicas.

Variável	Categoria	Melanomas (n=41)	Geral (n=186)
Sexo	F	21(51,22%)	97 (52,2%)
	M	20(48,78%)	89 (47,8%)
Idade	Média (DP)	44,56 (11,83)	40,11 (11,58)
	Mediana (Min-Max)	43 (21-69)	38,5 (11-69)
Faixa etária	≤30 anos	2 (4,9%)	30 (16,1%)
	(30-40]	15 (36,6%)	74 (39,8%)
	(40-50]	11 (26,8%)	46 (24,7%)
	(50-60]	9 (22%)	25 (13,4%)
	>60 anos	4 (9,8%)	11 (5,9%)
	I	0	2 (1,1%)
Fototipo	II	18(43,39%)	88 (47,3%)
	III	22(53,66%)	87 (46,8%)
	IV	1(2,44%)	9 (4,8%)
Sd Nevos Atípicos	Sim	35(85,54%)	142 (76,3%)
	Não	6(14,63%)	44 (23,7%)
AP de Melanoma	Sim	21(51,22%)	72 (38,7%)
	Não	20(48,78%)	114 (61,3%)
AF de Melanoma	Sim	12(29,27%)	56 (30,1%)
	Não	29(70,73%)	130 (69,9%)
Lesão única	Sim	21(51,21%)	77 (41,4%)
	Não	20(48,78%)	109 (58,6%)

Dados são expressos em números absolutos e frequência ou Média e Desvio padrão (DP). Sd: síndrome; AP: antecedente pessoal; AF: antecedente familiar.

A primeira etapa do estudo consiste na avaliação das características clínicas e dermatoscópicas das 401 lesões melanocíticas, diferenciando entre aquelas que receberam o diagnóstico de Melanoma Cutâneo (41 lesões) e Nevo Melanocítico (360 lesões).

Na análise isolada das características clínicas das lesões, observamos diferença significativa ($P < 0,05$) entre os dois grupos para aquelas lesões localizadas nos membros inferiores e na presença de variabilidade de cor, como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Características clínicas do Melanoma Cutâneo e Nevo Melanocítico

	Categoria	Melanoma		OR	IC (95%)		Valor P
		Sim (n=41)	Não (n=360)		Inferior	Superior	
Área corpórea	Tronco	25 (61%)	296 (82,2%)	Ref			
	Membro inferior	11 (26,8%)	19 (5,3%)	6,709	2,88	15,626	<0,0001
	Membro superior	5 (12,2%)	45 (12,5%)	1,291	0,499	3,344	0,599
Tamanho da lesão	>5 mm	11 (26,8%)	87 (24,2%)	1,185	0,581	2,417	0,640
Assimetria da lesão	Sim	15 (36,6%)	108 (30%)	1,313	0,677	2,55	0,420
Variabilidade de cor da lesão	Sim	13 (31,7%)	47 (13,1%)	3,046	1,455	6,369	0,003

Dados são expressos em números absolutos e frequência. Ref: Categoria de referência; NA: Não é possível estimar a OR devido ao número pequeno de casos.

No que diz respeito às características dermatoscópicas das lesões, através da análise univariada, na comparação entre os dois grupos, notamos uma diferença estatisticamente significativa para aquelas lesões com padrão multicomponente, com presença de estrias e/ou pseudópodes; área de borrão; rede pigmentar atípica; pontos atípicos e de estruturas vasculares atípicas, conforme observado na Tabela 6.

Tabela 6 - Características dermatoscópicas do Melanoma Cutâneo e Nevo Melanocítico.

	Categoria	Melanoma		OR	IC (95%)		Valor P
		Sim (n=41)	Não (n=360)		Inferior	Superior	
Padrão dermatoscópico da lesão	Globular	1 (2,4%)	41 (11,4%)	Ref			
	Reticular	3 (7,3%)	64 (17,8%)	1,908	0,204	17,881	0,571
	Reticulo-globular	2 (4,9%)	29 (8,1%)	2,87	0,26	31,706	0,390
	Homogêneo	28 (68,3%)	211 (58,6%)	5,398	0,728	39,998	0,099
	Multicomponente	7 (17,1%)	15 (4,2%)	18,498	2,189	156,297	0,007
Estrias ou pseudópodes	Sim	16 (39%)	51 (14,2%)	3,816	1,862	7,812	<0,0001
Granulosidade	Sim	0 (0%)	7 (1,9%)	NA			
	Não	41 (100%)	353 (98,1%)				
Crisalida	Sim	0 (0%)	0 (0%)	NA			
	Não	41 (100%)	360 (100%)				
Borrão	Sim	5 (12,2%)	8 (2,2%)	6,024	2,032	17,857	0,001
Véu cinza esbranquiçado	Sim	1 (2,4%)	0 (0%)	NA			
	Não	40 (97,6%)	360 (100%)				
Rede pigmentar atípica	Sim	23 (56,1%)	57 (15,8%)	6,622	3,496	12,500	<0,0001
Pontos e glóbulos atípicos	Sim	22 (53,7%)	41 (11,4%)	8,849	4,366	18,181	<0,0001
Estruturas vasculares atípicas	Sim	12 (29,3%)	6 (1,7%)	23,809	8,849	66,666	<0,0001
Rede pigmentar invertida	Sim	1 (2,4%)	8 (2,2%)	1,061	0,133	8,264	0,962

Dados são expressos em números absolutos e frequência. Ref: Categoria de referência; NA: Não é possível estimar a OR devido ao número pequeno de casos.

Quanto à análise das características dermatoscópicas específicas dos glóbulos periféricos, através da análise univariada, observamos diferença significativa entre os dois grupos, para as lesões que se apresentavam com GP assimétricos, irregulares, em ambos os formatos (redondo e oval) e com variabilidade de cor, conforme demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Características dermatoscópicas específicas dos Glóbulos Periféricos no Melanoma Cutâneo e Nevo Melanocítico.

	Categoria	Melanoma		OR	IC (95%)		Valor P
		Sim (n=41)	Não (n=360)		Inferior	Superior	
GP assimétricos	Sim	30 (73,2%)	195 (54,2%)	2,311	1,167	4,576	0,016
GP irregulares	Sim	30 (73,2%)	193 (53,6%)	2,329	1,136	4,774	0,021
GP distantes	Sim, GP estão distantes	8 (19,5%)	84 (23,3%)	Ref			
	Não, GP não estão distantes	21 (51,2%)	184 (51,1%)	1,201	0,556	2,594	0,642
	Ambos	12 (29,3%)	92 (25,6%)	1,365	0,556	3,35	0,497
Formato do GP	Redondo	15 (36,6%)	225 (62,5%)	Ref			
	Oval	1 (2,4%)	26 (7,2%)	0,636	0,105	3,851	0,622
	Ambos	25 (61%)	109 (30,3%)	3,386	1,75	6,55	<0,0001
Número de Fileiras de GP	1	29 (70,7%)	308 (85,6%)	NA			
	2	9 (22%)	52 (14,4%)				
	>2	3 (7,3%)	0 (0%)				
Variabilidade de cor do GP	Sim	4 (9,8%)	9 (2,5%)	4,098	1,207	13,898	0,024

Dados são expressos em números absolutos e frequência. Ref: Categoria de referência; NA: Não é possível estimar a OR devido ao número pequeno de casos. GP: Glóbulo Periférico.

Em relação ao seguimento das lesões, das 179 lesões encaminhadas para seguimento, encontramos 04 melanomas após reavaliação a curto prazo (03 e 06 meses). Destes melanomas, todos eram melanoma in situ do subtipo histológico extensivo superficial, pertenciam à indivíduos entre 30-50 anos de idade, portadores de síndrome dos nevos atípicos e, três aconteceram no tronco enquanto um nos membros inferiores. As características dermatoscópicas avaliadas no seguimento estão listadas na Tabela 8. Devido ao pequeno número encontrado não foi possível estimar OR.

Tabela 8 - Descrição das características dermatoscópicas dos Melanomas reavaliados.

Variável	Categoria	Melanomas reavaliados (n= 04 lesões)
Área corpórea	Tronco	03 (75%)
	MMII	01 (25%)
	MMSS	0
Lesão em modificação	Sim	04 (100%)
Crescimento assimétrico	Sim	03 (75%)
Mudança no padrão dermatoscópico	Sim	03 (75%)
Ganho de estrutura característica de melanoma	Sim	01 (25%)
Aumento de glóbulos periféricos	Sim	03 (75%)

Dados são expressos em números absolutos e frequência.

Quanto à idade dos participantes observamos diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, na análise contínua; na análise por faixa etária entre 40 e 50 anos, entre 50 e 60 anos assim como para maiores de 60 anos e, também na análise com ponto de referência aos 50 anos sendo significativa para maiores de 50 anos, conforme demonstrado na Tabela 9. Com a análise contínua da idade, OR 1,062; há um aumento do risco para a lesão ser um MC em 6,2% a cada ano de vida.

Tabela 9 - Descrição da idade dos participantes nos grupos Melanoma e Nevo Melanocítico.

	Categoria	Melanoma		OR	IC(95%)		valor p
		Sim (n=41)	Não (n=360)		Inferior	Superior	
Idade	Média (DP)	44,56 (11,83)	37,28 (10,39)	1,062	1,028	1,096	<0,0001
	Mediana (Min-Max)	43 (21-69)	37 (11-68)				
Idade	≤30 anos	2 (4,9%)	73 (20,3%)	Ref			
	(30-40]	15 (36,6%)	162 (45%)	3,433	0,806	14,615	0,095
	(40-50]	11 (26,8%)	85 (23,6%)	4,82	1,078	21,555	0,040
	(50-60]	9 (22%)	30 (8,3%)	11,194	2,268	55,241	0,003
	>60 anos	4 (9,8%)	10 (2,8%)	14,581	2,076	102,399	0,007
Idade	(30-50]	26 (63,4%)	247 (68,6%)	3,924	0,955	16,126	0,058
	>50 anos	13 (31,7%)	40 (11,1%)	12,090	2,591	56,417	0,002
Idade	≤50 anos	28 (68,3%)	320 (88,9%)	Ref			
	>50 anos	13 (31,7%)	40 (11,1%)	3,707	1,622	8,474	0,002

Dados são expressos em números absolutos e frequência. Ref: Categoria de referência.

As características das lesões nos grupos melanoma e nevos melanocíticos estatisticamente significativas na regressão logística simples foram avaliadas através de regressão logística multivariada mista, modelo GEE múltiplo (Tabela 10). Na comparação entre o grupo melanoma e o grupo nevo melanocítico, observamos diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) para as lesões nos pacientes com idade entre 30-50 anos assim como nos pacientes com idade maior de 50 anos; localizadas nos membros inferiores; com presença de área de borrão e/ou pontos e glóbulos atípicos e/ou estruturas vasculares atípicas.

Tabela 10 - Estimativas dos parâmetros do modelo GEE múltiplo para o desfecho melanoma.

Variável	Categoria	OR	IC (95%)		valor p
			Inferior	Superior	
Lesão organizada	Sim	Ref			
	Não	5,938	1,610	21,896	0,007
Idade	≤30 anos	Ref			
	(30-50]	4,098	1,169	14,371	0,028
	>50 anos	7,711	1,981	30,019	0,003
Área corpórea	Tronco	Ref			
	Membro superior	0,895	0,259	3,097	0,861
	Membro inferior	8,161	2,563	25,980	<0,0001
Área de borrão	Sim	Ref			
	Não	0,193	0,069	0,537	0,002
Pontos atípicos	Sim	Ref			
	Não	0,157	0,059	0,416	<0,0001
Estruturas vasculares atípicas	Sim	Ref			
	Não	0,084	0,023	0,304	<0,0001

Todas as variáveis com valor $p < 0,1$ no modelo GEE simples foram consideradas inicialmente no modelo GEE múltiplo. O modelo final foi obtido considerando a técnica de seleção de variáveis *Stepwise (backward)*. A correlação estimada entre as lesões foi de -0,023. GP: Glóbulos Periféricos.

A partir da análise das lesões melanocíticas e sua caracterização entre lesões melanocíticas benignas e melanoma cutâneo foi possível a formação de um algoritmo de conduta. Para isso, utilizamos os resultados encontrados na Tabela 9. Para indicação de exérese consideramos as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa com associação a maior probabilidade de melanoma cutâneo. Assim, a presença de lesão melanocítica com GP em indivíduo maior de 30 anos, se localizada nos MMII, com padrão dermatoscópico desorganizado e associado com uma ou mais das seguintes estruturas

características de melanoma: pontos e glóbulos atípicos e/ou estruturas vasculares atípicas e/ou áreas de borrão; deve ser encaminhada para exérese. (Figura 11)



Legenda: Ilustração do algoritmo de conduta para lesões melanocíticas com glóbulos periféricos realizado no estudo, Fase 1.

Fonte: Moraes et al. (2021)

Figura 11 - Fluxograma de conduta de uma lesão melanocítica com glóbulos periféricos.

4.2 FASE 2_VALIDAÇÃO DO ALGORITMO

Para esta fase, objetivo secundário deste estudo, realizamos o desenvolvimento de um modelo preditivo para a aplicação do algoritmo de conduta. Foram selecionadas 55 lesões melanocíticas com GP a partir de 44 indivíduos. Estas 55 novas lesões selecionadas foram reunidas às 401 lesões da Fase 1, totalizando 456 casos para validação do algoritmo.

Em relação a análise descritiva dos 44 participantes, 10 (dez) deles foram diagnosticados com melanoma cutâneo e, 07 (sete) se apresentaram com duas ou mais lesões melanocíticas com glóbulos periféricos simultâneas. Observamos predomínio entre a faixa etária de 30-50 anos (24 participantes, 54,55%), sendo 54,55% (24 participantes) do sexo feminino com predomínio (31 participantes, 56,6%) do fototipo II de pele segundo a classificação de Fitzpatrick; 72,73% (40 participantes) portadores de síndrome dos nevos atípicos; 30,9% com história prévia de melanoma cutâneo e 23,63% com história familiar prévia de melanoma cutâneo (Tabelas 11 e 12).

Tabela 11 - Análise Descritiva por paciente - coorte fase 2

Variável	Coorte atual, N = 44	Melanoma (10)
Faixa etária		
<=30	6 (13.64%)	2 (20.00%)
(30 a 50]	24 (54.55%)	5 (50.00%)
>50	14 (31.82%)	3 (30.00%)
SEXO		
Feminino	24 (54.55%)	6 (60.00%)
Masculino	20 (45.45%)	4 (40.00%)

Dados são expressos em números absolutos e frequência.

Tabela 12 - Análise descritiva por lesão – coorte fase 2

Variável	Coorte atual, n= 55	Nevo Melanocítico, n= 45	Melanoma, N = 10
FOTOTIPO			
1	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
2	31 (56.36%)	24 (53.33%)	7 (70.00%)
3	24 (43.64%)	21 (46.67%)	3 (30.00%)
4	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Sd Nevos Atípicos			
NÃO	15 (27.27%)	12 (26.67%)	3 (30.00%)
SIM	40 (72.73%)	33 (73.33%)	7 (70.00%)
AP: MELANOMA			
NÃO	38 (69,09%)	28 (62.22%)	10 (100.00%)
SIM	17 (30,91%)	17 (37.78%)	0 (0.00%)
A.F. MELANOMA			
NÃO	42 (76.36%)	33 (73.33%)	9 (90.00%)
SIM	13 (23.64%)	12 (26.67%)	1 (10.00%)

Dados são expressos em números absolutos e frequência.

SD Nevos Atípicos: síndrome dos nevos atípicos; AP: Antecedente Pessoal; AF: Antecedente Familiar

Entre os pacientes com MC observamos predomínio na faixa etária de 30 a 50 anos (50%), sendo 60% do sexo feminino; 70% com o fototipo II de pele segundo a classificação de Fitzpatrick; 70% portadores da SNA; somente um (01) com história familiar de MC e nenhum participante com história pessoal prévia de MC (Tabelas 11 e 12)

Dos 10 melanomas encontrados, todos apresentaram o subtipo histológico extensivo superficial, somente dois eram invasivos com índice de Breslow variando de 0,35-0,65mm. O subtipo histológico do nevo melanocítico mais frequente foi nevo melanocítico composto atípico (23 casos, 41,81%), seguido pelo nevo melanocítico composto comum com 23,63%, nevo melanocítico juncional comum com 10,90% e nevo melanocítico juncional displásico com

5,45%; não identificamos lesões com histologia compatível com padrão intradérmico ou congênito e devido ao período de realização deste estudo o grau de displasia não foi avaliado.

Com o objetivo de avaliar a performance do algoritmo desenvolvido realizamos a criação de um modelo preditivo utilizando 70% da amostra (324 casos) para treino e 30% para validação (132 casos). Dos casos da amostra de validação, 88 foram classificados como benigno, porém 04 casos foram falso negativos resultando em 84 casos verdadeiros negativos com 71,19% de especificidade. Em relação a sensibilidade, 44 casos foram classificados como maligno, entretanto apenas 10 eram verdadeiros positivos resultando em 71,43% de sensibilidade. Tabela 13

Tabela 13 - Cálculo de Especificidade e Sensibilidade através da amostra de validação do algoritmo

Variável	Geral, N = 132	Melanoma (padrão ouro)	
		Não, N = 118	Sim, N = 14
Classificação de melanoma obtido do modelo preditivo			
Não	88 (66.67%)	84 (71.19%)	4 (28.57%)
Sim	44 (33.33%)	34 (28.81%)	10 (71.43%)

Dados são expressos em números absolutos e frequência.

Através dos resultados obtidos com a amostra de validação encontramos acurácia de 71,21%. Tabela 14.

Tabela 14 - Descrição dos dados obtidos através da amostra de validação (teste).

Ponto de corte	Medida	Estatística	IC(95%)	
			Inferior	Superior
0,05235	Sensibilidade	71,43%	45,35%	88,28%
	Especificidade	71,19%	62,45%	78,59%
	Valor preditivo positivo	22,73%	12,84%	36,99%
	Valor preditivo negativo	95,45%	88,89%	98,22%
	Acurácia	71,21%	62,97%	78,25%

*Ponto de corte: Representa o valor de corte obtido a partir da curva ROC (metodo de Younden), que se baseia nas probabilidades preditas do modelo. IC: Intervalo de Confiança.

Para análise da performance do algoritmo realizamos o cálculo da curva ROC. Para isto, foram utilizadas as variáveis estatisticamente significativas no modelo GEE múltiplo da Fase 1 (faixa etária maior de 30 anos; localização nos membros inferiores; lesão desorganizada; presença de área de borrão e/ou pontos e glóbulos atípicos e/ou estruturas vasculares atípicas) e, para cada lesão no banco de dados foi obtido uma probabilidade de melanoma. A partir dos valores preditos aplicados com este modelo, foi possível estabelecer uma curva ROC (Figura 12) cuja área sob a curva é de 83,4%; o que é considerado um bom resultado.

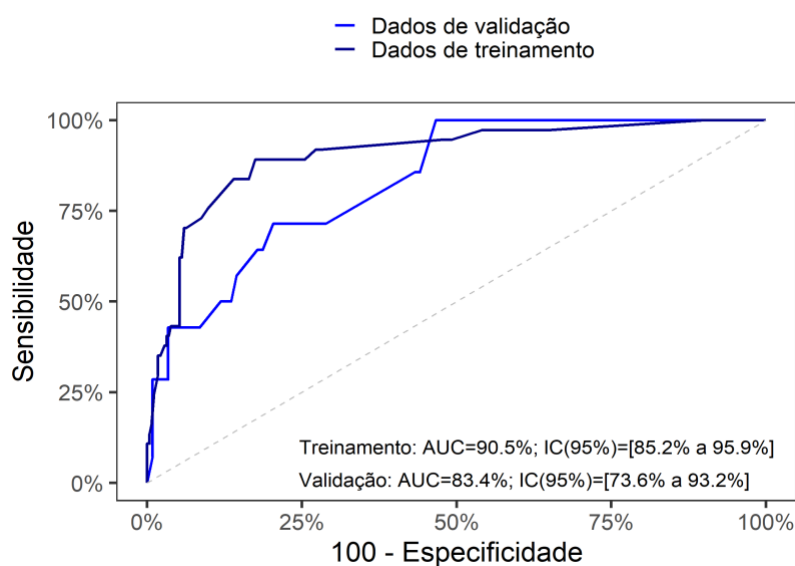


Figura 12 - Curva ROC com a sensibilidade e especificidade a partir dos valores preditos para o diagnóstico de Melanoma Cutâneo.

As 132 lesões utilizadas para a amostra de validação foram analisadas por quatro dermatoscopistas sendo dois experientes e dois iniciantes. A partir da classificação de cada lesão pelo dermatoscopista quanto ao desfecho melanoma x não melanoma foram obtidos os valores preditos deste modelo, sendo possível estabelecer uma curva ROC para cada observador. O observador 4 (mais experiente) apresentou AUC 76,5% já o segundo observador mais experiente (observador 1) apresentou AUC 69,2% enquanto os observadores menos experientes 2 e 3 apresentaram AUC de 63,6% e 62,7% respectivamente. Figura 13.

Com os dados obtidos a partir da análise dos observadores, encontramos o número necessário de exérese (NNE) para o diagnóstico de melanoma, com valores de 4.6 e 5.2 para os dermatoscopistas experientes enquanto para os iniciantes 6,11 e 7,33.

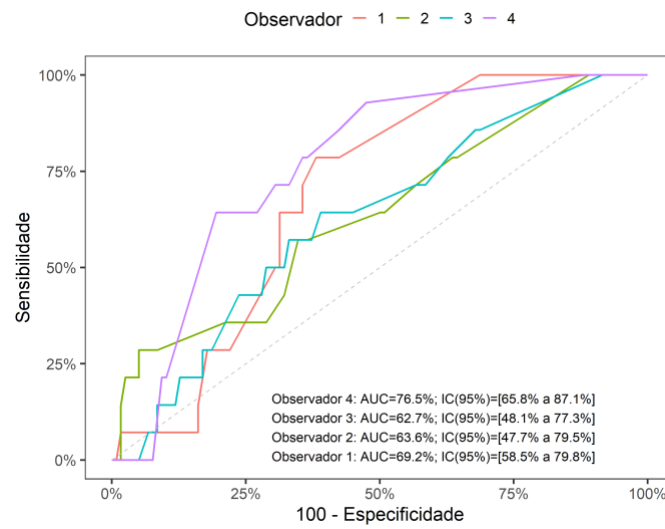


Figura 13 – Avaliação das lesões melanocíticas com GP seguindo o algoritmo de conduta, realizada por quatro observadores cegos ao diagnóstico, desempenho do algoritmo analisado pela Curva ROC.

5 DISCUSSÃO

Os nevos melanocíticos são neoplasias benignas com um ciclo dinâmico de vida que inclui aparecimento, crescimento, estabilização e involução. O crescimento é considerado um processo natural das lesões melanocíticas benignas nos indivíduos jovens, entretanto é também uma característica de risco para MC quando associado a outros fatores (Bajaj et al. 2015). Se considerarmos apenas a presença dos glóbulos periféricos e o crescimento de uma lesão melanocítica como critérios isolados para suspeita de MC, poderíamos levar a um aumento desnecessário de exérese de lesões benignas. Isso foi demonstrado em um estudo conduzido nos EUA entre 2009 e 2013 no qual para encontrar um melanoma foram excisados 1035 nevos melanocíticos benignos em jovens com 19 anos de idade ou menos (Oliveria et al. 2013).

Até o momento, a maioria dos estudos internacionais descrevem que é comum a presença de lesões melanocíticas com GP nos indivíduos jovens (principalmente 10-30 anos) e, tal característica está associada ao crescimento radial esperado para evolução natural do NM. Entretanto, os mesmos estudos, recomendam considerar exérese em todas as lesões melanocíticas com GP nos indivíduos acima de 50 anos (Zalaudek et al. 2011b; Piliouras et al. 2011; Scope et al. 2016; Ribero et al. 2020; Carbone et al. 2021). Ao longo dos anos, observamos durante a prática clínica no A.C.Camargo Cancer Center que o critério idade induzia o dermatoscopista à indicação frequente de biópsias em lesões melanocíticas com GP nos indivíduos acima de 50 anos, resultado dos estudos que indicavam alto risco de malignidade destas lesões neste grupo etário. Porém, em nossa prática clínica, observamos uma alta frequência de lesões benignas excisadas, principalmente quando a presença de GP era considerada como fator isolado para indicação de exérese. Esta discordância entre dados da literatura e cotidiano nos motivaram à realização deste estudo, visto que se o nevo melanocítico possui um ciclo de vida dinâmico, existe a possibilidade de encontrarmos GP nas diferentes faixas etárias. A realização de um procedimento cirúrgico mesmo quando considerado de pequeno porte e de baixa morbidade acarretar prejuízos à saúde pública e privada, como aumento de custos com materiais e funcionários, entre outros. Os prejuízos para o paciente variam desde emocionais (pela possibilidade de diagnóstico oncológico), financeiro por pausas no trabalho ou custos com o procedimento até orgânicos como infecção

local, formação de hematoma, risco de resultados inestéticos, entre outros. Com isso, reduzir o número de cirurgias desnecessárias é muito importante para a prática clínica.

Na primeira fase do nosso estudo, através da análise de 401 lesões melanocíticas com GP foi possível caracterizar os GP, diferenciando os NM do MC. Esta análise permitiu elaborar um algoritmo de conduta piloto conforme descrito no artigo publicado, *“Melanoma with peripheral globules: clinical and dermoscopic features”*. (Anexo 3)

Das 401 lesões melanocíticas com GP, identificamos 41(10,22%) melanomas. Este dado não foi diferente dos resultados apresentados em estudos recentes (Ribero et al. 2020; Reiter et al. 2021; Carbone et al. 2021). Dos 41 melanomas, 26(63,4% $p=0,05$) pertenciam a faixa etária de 30-50 anos de idade. Recentemente, Reiter et al. (2021) descreveram uma média de idade de 50 anos para pacientes com melanoma com glóbulos periféricos variando entre 20 e 85 anos ($p<0,01$). Esta média de idade foi maior do que para pacientes com nevos melanocíticos (34 anos, variando 2-79 anos). Entretanto, este mesmo estudo mostrou que, apesar da média de incidência de melanoma ser 50 anos, estes foram mais frequentes nos indivíduos menores de 60 anos de idade (78,68%). Esta prevalência de MC em indivíduos não necessariamente acima dos 50 anos foi demonstrada também por Williams et al. (2021).

Entre os melanomas, encontramos 26 (63,4%) em indivíduos entre 30-50 anos de idade e 13(31,75%) melanomas naqueles com mais de 50 anos de idade, evidenciando que as lesões com GP devem ser criteriosamente avaliadas nas diferentes faixas etárias. Nesta faixa etária (30-50 anos), quatro dos 26 melanomas (9,75%) não foram excisados na primeira avaliação pois não apresentavam estruturas específicas de MC. Estas lesões foram reavaliadas em curto prazo e, ao apresentarem alterações na mudança do padrão dermatoscópico, principalmente crescimento e aumento de GP, foram encaminhados para exérese. Assim, nós notamos maior dificuldade de manejo nos indivíduos entre 30-50 anos de idade provavelmente devido a interpretação da evolução natural dos nevos, não considerando essas lesões como suspeitas na primeira avaliação mesmo com a presença dos GP. Neste contexto, é importante considerar que estudos recentes indicaram que mesmo em pacientes de alto risco, menos de 3% de lesões melanocíticas com GP foram melanomas (Bajaj et al. 2015; Reiter et al. 2021).

Em relação à área anatômica, estudos anteriores descreveram maior prevalência de MC e NM com GP no tronco (Piliouras et al. 2011; Zalaudek et al. 2011b; Ribero et al. 2020; Carbone et al. 2021). Carbone et al. (2021) relatou que entre 135 lesões melanocíticas com GP, a principal localização foi o tronco com 86,2%, porém sem significância estatística entre

MC e NM. Em nosso estudo, nós identificamos que a maioria das lesões com GP também estavam localizadas no tronco (321; 80,04%), sendo a maioria delas nevos melanocíticos. Entretanto, somente as lesões melanocíticas com GP localizadas nos membros inferiores apresentaram maior associação de risco com melanoma (26,8%; OR 8,16; 95% IC 2,56-25,98; $p<0,01$).

Interessante notar que realizamos a análise detalhada do GP considerando variabilidade de cor, formato, tamanho, simetria, regularidade, equidistância, número de fileiras de GP ao redor da lesão melanocítica, entretanto, tais estruturas não apresentaram significância estatística. Com isso, poderíamos avaliar que a presença do GP está associada a um momento de crescimento radial da lesão melanocítica sendo ela benigna ou não, sem estar diretamente associado a um comportamento maligno. Diferentemente, Reiter et al. 2021; demonstrou que a presença de GP assimétricos e irregularmente distribuídos ao redor da lesão possuem maior associação de risco para MC.

Em busca de outras características que levassem a indicação da biópsia além da presença dos GP, nós realizamos análise criteriosa do padrão dermatoscópico global da lesão. Encontramos que o padrão dermatoscópico desorganizado possui 5.93 vezes mais chances de risco para ser melanoma (37; 90,24%; 95% CI 1,61-21,89; $p<0,1$) fato também observado por Reiter et al. (2021). Em relação às características específicas do MC com GP que possibilitassem diferenciá-lo do NM, identificamos que a presença de uma ou mais das seguintes estruturas: área de borrão e/ou pontos e glóbulos e/ou estruturas vasculares atípicas estão associadas com maior probabilidade de melanoma ($p<0,01$), assim, lesões com uma dessas estruturas deveriam ser encaminhadas para a biópsia. Williams et al. (2021), também identificou a presença de área de borrão e áreas periféricas sem estrutura com maior frequência nos melanomas.

Nesta primeira fase do estudo, nossos resultados demonstraram que foi possível diferenciar o melanoma do nevo melanocítico com GP. Concluímos que lesões com GP tem maior probabilidade de ser melanoma quando em indivíduos acima de 30 anos, se estiverem localizadas nos membros inferiores, apresentarem padrão dermatoscópico desorganizado e tiverem a presença de uma ou mais das seguintes estruturas: área de borrão e/ou pontos e glóbulos atípicos e/ou estruturas vasculares atípicas. Enquanto os nevos melanocíticos com GP, foram encontrados nos indivíduos abaixo de 30 anos, usualmente estão localizados no tronco e, não apresentam estruturas características de melanoma. Com estas características

encontradas, desenvolvemos o algoritmo de conduta para auxiliar o manejo das lesões com GP.

Na segunda fase do nosso estudo, nossa intenção foi avaliar a performance do algoritmo de conduta realizado anteriormente (FASE 1) e, verificar seu desempenho através da análise por dermatoscopistas cegos ao diagnóstico.

Para avaliar o desempenho de um teste ou exame diagnóstico ou quantificar o quanto este teste é exato, um dos métodos utilizados na estatística é a realização de um modelo preditivo com análise da Curva ROC. A área da curva ROC permite avaliar o quanto um teste é exato sendo essa exatidão proporcional à área abaixo da curva. Em nosso estudo, encontramos uma área abaixo da curva ROC de 83,4% sugerindo que o modelo predito aplicado é eficiente para diferenciar melanoma de nevo melanocítico.

Até o momento não existe na literatura dados como este que avaliem lesões melanocíticas com GP e seu diagnóstico. Para exemplificar, os modelos preditivos são frequentemente utilizados para avaliar a eficácia de testes terapêuticos ou uso de inteligência artificial em saúde. Assim, Haenssle et al. em 2018, realizaram análise comparativa entre grupo de dermatologistas experientes e iniciantes (58) versus inteligência artificial na avaliação de lesões melanocíticas malignas versus benignas demonstrando que a área da curva ROC foi maior para inteligência artificial (86% x 82%).

Em relação à performance do algoritmo, verificamos entre os resultados quatro casos de falso negativos. Destes, três se apresentaram em pacientes entre 32 e 36 anos de idade, enquanto um em paciente com 43 anos de idade. Os três casos entre 32-36 anos, não apresentaram estruturas dermatoscópicas específicas para melanoma o que levou a uma conduta mais conservadora como a reavaliação a curto prazo (03 meses). Assim, esses três casos foram diagnosticados como melanoma após evoluírem com modificações estruturais como a presença de crescimento, alteração do padrão dermatoscópico e aumento dos GP. O caso do paciente de 43 anos, também classificado como falso negativo na amostra de validação, foi encaminhado para exérese pelo dermatologista principal porém esta lesão também não apresentava estruturas características de melanoma fato que pode ter levado ao resultado falso negativo na análise preditiva.

Quanto à análise dos observadores, a classificação dermatoscópica de uma lesão melanocítica é dependente da experiência de seu examinador, assim, é esperado uma redução da área da curva ROC em uma primeira análise por examinador não experiente no

assunto. Desta forma, optamos por utilizar quatro observadores pareados para uma melhor interpretação dos resultados. Entre os observadores iniciantes encontramos valores da área da curva ROC de 62,7% e 63,6%, enquanto entre os observadores experientes 69,2% e 76,5% com destaque ao observador 4 que obteve um grau satisfatório. O observador 4 foi o que possui mais anos (nove) de experiência em dermatoscopia específica para Melanoma Cutâneo. Estes valores demonstram que o algoritmo possui um desempenho adequado entre diferentes níveis de dermatoscopistas sendo mais confiável de acordo com a experiência do examinador.

Em síntese, as lesões melanocíticas com GP são desafiadoras para o dermatoscopista, ao longo do desenvolvimento deste estudo verificamos que nossos questionamentos são os mesmos de outros pesquisadores visto o elevado número de novos estudos sobre o tema a partir de 2020. Com o algoritmo desenvolvido, buscamos acrescentar uma ferramenta que facilite a prática clínica. Para demonstrar sua reprodutibilidade convidamos observadores com diferentes níveis de experiência e obtivemos resultados satisfatórios. É importante destacar que incluímos pacientes de alto risco de um único centro de referência em oncologia cutânea, utilizamos imagens retrospectivas e não utilizamos o método diagnóstico de imagem, microscopia confocal, o qual poderia trazer mais informações e benefícios para conduta. O próximo passo para continuarmos esta pesquisa com benefícios à prática clínica seria a validação deste algoritmo de conduta em diferentes centros de tratamento nacionais e internacionais com maior número de lesões avaliadas.

6 CONCLUSÕES

Com este estudo concluímos que é possível diferenciar a lesão melanocítica com GP benigna da maligna e, desenvolver um algoritmo de conduta para o melhor manejo destas lesões. Com isso, lesões melanocíticas com GP em indivíduos maiores de 30 anos devem ser avaliadas com cautela e, se localizada nos MMII, se apresentar padrão desorganizado e uma ou mais das seguintes características: área de borrão e/ou pontos e glóbulos atípicos e/ou estruturas vasculares atípicas; deverá ser encaminhada para biópsia.

Verificamos a performance deste algoritmo através da aplicação do modelo preditivo encontrando área da curva ROC 83,4% (0,834) demonstrando ser um modelo eficaz para prever melanoma a partir do algoritmo criado. Com a análise por outros dermatoscopistas, fica claro a dependência de experiência do profissional para o melhor desempenho do modelo.

7 REFERÊNCIAS

Argenziano G, Soyer P, Chimenti S, Talamini S, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003 May;48(5):679-93.

Bajaj S, Dusza SW, Marchetti MA, Wu X, Fonseca M, Kose K, et al. Growth-Curve Modeling of nevi with a peripheral globular pattern. *JAMA Dermatol*. 2015 Dec 1;151(12):1338-45.

Bastian B.C. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239-71.

Benati E, Argenziano G, Kyrgidis A, Moscarella E, Ciardo S, Bassoli S, et al. Melanoma and naevi with a globular pattern: confocal microscopy as an aid for diagnostic differentiation. *Br J Dermatol*. 2015 Nov;173(5):1232-8.

Carbone A, Persechino F, Paolino G, Cota C, Piemonte P, Franceschini C, et al. Enlarging melanocytic lesions with peripheral globular pattern: a dermoscopy and confocal microscopy study. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021 Aug;156(4):467-472.

Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and risk factors of melanoma: a review. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Jul 1;11(Suppl 1):e2021161S.

Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 classification of cutaneous melanocytic neoplasms: suggestions from routine practice. *Front Oncol*. 2021 Jul 2;11:675296.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988 Jun;124(6):869-71.

Grichnik J. Melanoma, nevogenesis, and stem cell biology. *J Invest Dermatol*. 2008 Oct;128(10):2365-80.

Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolution neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1836-42.

Kittler H, Setenheimer M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol*. 2000 Mar;136(3):316-20.

Marghoob AA, Korzenko AJ, Changchien L, Scope A, Braun RP, Rabinovitz H. The beauty and the beast sign in dermoscopy. *Dermatol Surg*. 2007 Nov; 33(11):1388-91.

Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: a review of the structures that facilitate melanoma detection. *J Am Osteopath Assoc*. 2019 Jun 1;119(6):380-90.

Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol*. 1995 Apr;131(4):436-40.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

Moraes AFA, Blumetti TCMP, Pinto C, Bertolli E, Rezze G, Marghoob AA, et al. Melanoma with peripheral globules: clinical and dermoscopic features. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Sep;87(3):567-572.

Newton JA, Bataille V, Griffiths K, Squire JM, Sasiene P, Cuzick J, et al. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 1993 Jun; 29:989-96.

Oliveria SA, Yagerman SE, Jaimes N, Goodwin AI, Dusza SW, Halpern AC, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of new naevi in adults: results from a cohort study. *Br J Dermatol*. 2013 Oct;169(4):848-53.

Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):938-45.e4.

Pampín-Franco A, Gamo-Villegas R, Floristán-Muruzábal U, Pinedo-Moraleda FJ, Pérez-Fernández E, López-Estebanz JL. Melanocytic lesions with peripheral globules: results of an observational prospective study in 154 high risk melanoma patients under digital dermoscopy follow-up evaluated with reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):1133-42.

Pellacani G, Scope A, Ferrari B, Pupelli G, Bassoli S, Longo C, et al. New insights into nevogenesis: in vivo characterization and follow-up of melanocytic nevi by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Dec;61(6):1001-13.

Piliouras P, Gilmore S, Wurm EM, Soyer HP, Zalaudek I. New insights in naevogenesis: number, distribution and dermoscopic patterns of naevi in the elderly. *Australas J Dermatol*. 2011 Nov;52(4):254-8.

Reiter O, Chousakos E, Kurtansky N, Nanda JK, Dusza SW, Marchetti MA, et al. Association between morphology of peripheral globules and melanocytic lesion diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Apr;35(4):892-9.

Ribero S, Glass D, Bataille V. Genetic epidemiology of melanoma. *Eur J Dermatol*. 2016 Aug 1;26(4):335-9.

Ribero S, Stucci LS, Marra E, Marconcini R, Spagnolo F, Orgiano L, et al. Effect of age on melanoma risk, prognosis and treatment response. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jul 11;98(7):624-9.

Ribero S, Argenziano G, Di Stefani A, Guidante M, Moscarella E, Peris K, et al. Likelihood of finding melanoma when removing a melanocytic lesion with peripheral clods. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):e812-e814.

Rogers T, Marino ML, Raciti P, Jain M, Busam KJ, Marchetti MA, et al. Biologically distinct subsets of nevi. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016 Aug;151(4):365-84.

Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015 Nov;28(6):661-72.

Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2018 Mar;92:108-18.

Scope A, Marghoob AA, Dusza SW, Oliveira A, Halpern AC. Change in dermoscopic pattern of naevi in children: a commentary. *Acta Derm Venereol*. 2014 Jan;94(1):120-2.

Scope A, Marchetti MA, Marghoob AA, Dusza SW, Geller AC, Satagopan JM, et al. The study of nevi in children: principles learned and implications for melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Oct;75(4):813-823.

Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med*. 2015 Nov 12;373(20):1926-36.

Silva JH, Sá BC, Avila AL, Landman G, Duprat Neto JP. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma – review article. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):493-9.

Tan JM, Tom LN, Soyer HP, Stark MS. Defining the molecular genetics of dermoscopic naevus patterns. *Dermatology*. 2019;235(1):19-34.

The Cancer Genome Atlas. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell*. 2015 Jun 18;161(7):1681-96.

Vestegaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermocopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):669-76.

Williams NM, Navarrete-Dechent C, Marchetti MA, De Bedout V, Jaimes N. Diagnostic utility of circumferential peripheral globules under dermoscopy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Nov;85(5):1300-2.

Zalaudek I, Wellenhof RH, Kittler H, Argenziano G, Ferrara G, Petrillo L, et al. A dual concept of nevo genesis: theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007 Nov;5(11):985-92.

Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Arch Dermatol*. 2009a Jul;145(7):816-26.

Zalaudek I, Manzo M, Savarese I, Docimo G, Ferrara G, Argenziano G. The morphologic universe of melanocytic nevi. *Semin Cutan Med Surg*. 2009b Sep;28(3):149-56.

Zalaudek I, Catricala C, Moscarella E, Argenziano G. What dermoscopy tells us about nevogenesis. *J Dermatol*. 2011a Jan;38(1):16-24.

Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, et al. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site. *Arch Dermatol*. 2011b Jun;147(6):663-70.

Zalaudek I, Conforti C, Guarneri F, Vezzoni R, Deinlein T, Hofmann_Wellenhof R, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of congenital and non-congenital nevus associated melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct;83(4):1080-7.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa_Fase 1



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 06/08/2019, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 16/07/2019, aprovaram a realização do projeto nº 2746/19 intitulado: "Avaliação morfológica dos glóbulos periféricos nos nevos melanocíticos e no melanoma através da dermatoscopia."

Pesquisador Responsável: Juliana Casagrande Taveloni Braga
Aluno: Ana Flávia Aqueen de Moraes (Mestrado)

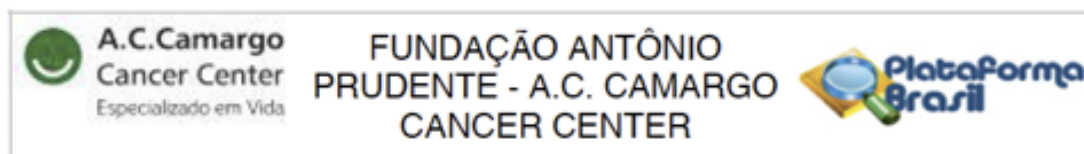
Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 06 de agosto de 2019.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Calres Serrano
1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa _ Fase 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA, DERMATOSCÓPICA E MOLECULAR DOS NEVOS MELANOCÍTICOS E DO MELANOMA COM GLÓBULOS PERIFÉRICOS.

Pesquisador: Juliana Casagrande Tavoloni Braga

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 66897223.0.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.139.412

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 23 de Junho de 2023

Assinado por:

MAURO DANIEL SPINA DONADIO
(Coordenador(a))

Anexo 3 – Artigo publicado.

Moraes AFA, Blumetti TCMP, Pinto C, Bertolli E, Rezze G, Marghoob AA, Braga JCT. Melanoma with peripheral globules: Clinical and dermatoscopic features. J Am Acad Dermatol. 2022 Sep;87(3):567-572. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.031. PMID: 35487331.



Advanced

Save

Email

> J Am Acad Dermatol. 2022 Sep;87(3):567-572. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.031.

Epub 2022 Apr 26.

Melanoma with peripheral globules: Clinical and dermatoscopic features

Ana F A Moraes ¹, Tatiana C M P Blumetti ², Clovis Pinto ³, Eduardo Bertolli ², Gisele Rezze ⁴, Ashfaq A Marghoob ⁵, Juliana C T Braga ⁶

Affiliations + expand

PMID: 35487331 DOI: [10.1016/j.jaad.2022.04.031](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.04.031)

Apêndice 1 - Dispensa do Termo de Livre Consentimento Esclarecido_Fase 1



TERMO DE DISPENSA DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Referente à análise do projeto de pesquisa intitulado: Avaliação morfológica dos glóbulos periféricos nos nevos melanocíticos e no melanoma através da dermatoscopia.

Eu, Juliana Casagrande Tavoroni Braga, CRM 108983, Pesquisador Responsável pelo presente Projeto de Pesquisa a ser conduzido na Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center localizado Rua Professor Antonio Prudente, 211 – Departamento de Oncologia Cutânea – São Paulo – SP, 01509-900, por este termo, solicito ao Comitê de Ética desta instituição a **dispensa** do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em razão desta pesquisa apresentar caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento de dados junto à prontuários e acervo da anatomia patológica, utilizando-se lâminas e/ou blocos de parafina e, acervo do exame de imagem de Dermatoscopia Digital.

Comprometo-me:

- a preservar a privacidade dos participantes de pesquisa cujos dados serão coletados;
- que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
- que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o participante da pesquisa.

Esperando ter atendido satisfatoriamente às exigências desse Comitê, aguardamos retorno.

Atenciosamente,


Dra. Juliana Casagrande Tavoroni Braga,
CRM 108983
Pesquisador Responsável pelo Projeto
Data: ____/____/____

Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido_Fase 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (presencial)



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO 466/12 CNS/MS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME _____ DO _____ PARTICIPANTE: _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **AValiação MORFOLÓGICA, DERMATOSCÓPICA E MOLECULAR DE NEVOS MELANOCÍTICOS E DO MELANOMA COM GLÓBULOS PERIFÉRICOS.**

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Juliana Casagrande Tavoroni Braga (*Dermatologia do ACCCC*)

3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS:

- ✓ Ana Flávia Aguiar de Moraes (*Dermatologia do ACCCC*)
- ✓ Tatiana Cristina Moraes Pinto Blumetti (*Dermatologia do ACCCC*)
- ✓ Clovis Antonio Lopes Pinto (*Anatomia Patológica ACCCC*)
- ✓ Giovana Tardin Tórezan (*Biologia Molecular ACCCC*)
- ✓ Dirce Maria Carraro (*Biologia Molecular ACCCC*)

III - INFORMAÇÕES A(O) PARTICIPANTE DE PESQUISA

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **AValiação MORFOLÓGICA, DERMATOSCÓPICA E MOLECULAR DE NEVOS MELANOCÍTICOS E DO MELANOMA COM GLÓBULOS PERIFÉRICOS**, que será realizada no Centro de Referência de Tumores Cutâneos do A.C. Camargo Cancer Center. Este estudo será conduzido através de pesquisa de prontuário e recrutamento de participantes de pesquisa durante sua agenda de visitas à instituição.

IV – OBJETIVOS DA PESQUISA: Caracterizar o perfil de mutações nos genes BRAF, NRAS, KIT e TERT em lesões melanocíticas com glóbulos periféricos (nevus melanocíticos e melanomas cutâneos) e associar com as características dermatoscópicas e anatomopatológica das mesmas nas diferentes faixas etárias. Os nevus são pequenas lesões cutâneas, geralmente escuras, que se desenvolvem a partir das células produtoras de pigmento da pele (melanócitos). Glóbulos: ninhos de melanócitos de dimensões variadas. O melanoma ocorre quando as células produtoras dos pigmentos que dão cor à pele tornam-se cancerígenas.

Rubrica do participante de pesquisa

Rubrica do pesquisador

BRAF é um gene humano que produz uma proteína chamada B-Raf. Participa de vias de sinalização reguladoras de importantes funções, como o crescimento e morte celular. Mutações no gene BRAF são características de diferentes tipos de câncer, como melanoma, câncer de tireoide e câncer colorretal.

NRAS é uma enzima que em humanos é codificada pelo gene NRAS, envolvido na regulação da divisão celular. Mutações neste gene pode impactar em resposta a certos quimioterápicos.

Alguns melanomas têm alterações no gene C-KIT, que os ajuda a crescer. Essas alterações genéticas são mais comuns em melanomas que começam em determinadas partes do corpo: nas palmas das mãos, plantas dos pés ou sob as unhas; dentro da boca ou de outras áreas de mucosas; áreas que recebem radiação solar crônica.

O gene TERT codifica uma em componente importante na regulação do potencial ilimitado de multiplicação visto nas células neoplásicas.

A dermatoscopia “é um método diagnóstico não invasivo que auxilia na avaliação das lesões pigmentadas da pele por meio do dermatoscópio, instrumento que permite uma visualização precisa de eventuais lesões cutâneas. Adotada rotineiramente por todos os dermatologistas da Instituição, a dermatoscopia garante um aumento de precisão no diagnóstico de lesões suspeitas de câncer de pele, tanto melanomas quanto carcinomas, ainda em fases extremamente precoces” (texto extraído do website <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/medicina-diagnostica/dermatoscopia>).

V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA: Descrever os achados morfológicos (Relativo à morfologia, ao estudo da forma ou da aparência externa da matéria), dermatoscópicos e o perfil de mutações de lesões melanocíticas com glóbulos periféricos procurando diferenciar as lesões melanocíticas benignas do melanoma cutâneo.

A finalidade deste projeto é reconhecer fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma cutâneo, auxiliar no seu diagnóstico precoce e acurado através da descrição do padrão dermatoscópico e melhor compreensão da tumorigênese (processo de formação de tumores) dessa neoplasia, com a descrição do perfil de mutações somáticas.

Mutação Somática: acontece nas células dos tecidos e dos órgãos. Em geral, são mutações que não são transmitidas aos seus descendentes.

Além desta análise dos achados morfológicos, dermatoscópicos e do perfil de mutações de lesões melanocíticas com glóbulos periféricos procurando diferenciar as lesões melanocíticas benignas do melanoma cutâneo de casos já diagnosticados e tratados na instituição, temos como objetivo secundário realizar análise de novos casos através da dermatoscopia de lesões melanocíticas com glóbulos periféricos determinando sua conduta através da utilização do algoritmo proposto no estudo inicial.

Um algoritmo nada mais é que uma sequência de instruções ou comandos realizados de forma sistemática com a finalidade de resolver um problema ou executar uma determinada tarefa.

VI – DESENHO DA PESQUISA: Este estudo será composto por duas fases de pesquisa.

Fase I: estudo observacional, com coleta de dados de forma retrospectiva (casos já diagnosticados e tratados na instituição) a partir de estudo previamente realizado no Departamento de Tumores Cutâneos do A.C. Camargo Câncer Center, São Paulo, Brasil. As lesões melanocíticas serão selecionadas através da procura em prontuário médico e laudos de dermatoscopia digital. Das lesões melanocíticas encaminhadas para biópsia será realizado análise molecular. Serão recrutados participantes de pesquisa já atendidos/tratados na instituição.

Rubrica do participante de pesquisa

Rubrica do pesquisador

Fase 2: realizaremos coleta de novos casos/novas lesões melanocíticas com análise prospectiva para aplicação do algoritmo de conduta proposto inicialmente. A captação dos participantes de pesquisa será realizada de acordo com a visita habitual dos mesmos à instituição.

VII – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS: Após o preenchimento do consentimento presente, serão pesquisados dados através de registros no seu prontuário eletrônico; estes serão armazenados e tabulados de forma anônima em banco de dados institucional. Serão coletados dados demográficos, informações clínicas e anatopatológicas, histórico de tratamento oncológico, resposta ao tratamento e estado atual da doença. Se o/a senhor/a tenha sido convidado/a para participar da fase de análise de casos já diagnosticados/tratados, utilizaremos as informações coletadas de seu prontuário, bem como materiais armazenados na instituição; se o convite foi para a fase prospectiva, os procedimentos serão os mesmos de sua rotina: A captação dos participantes de pesquisa será realizada de acordo com a visita habitual dos mesmos à instituição, não haverá convocação extra. O participante de pesquisa será atendido na sua rotina, após realização das imagens e realização de biópsia conforme sua necessidade.

VIII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO: Toda pesquisa envolve algum risco, mesmo que seja um risco mínimo de perda de confidencialidade. Os pesquisadores comprometem-se a minimizar ao máximo este possível risco adotando todas as medidas de segurança não identificação do participante da pesquisa, não utilização de qualquer tipo de informação que possa identificá-lo e uso do sistema REDCap, que controla o acesso aos dados, prevê guarda segura e permite a anonimização de dados.

Toda pesquisa envolve algum risco, mesmo que seja um risco mínimo de perda de confidencialidade. Os pesquisadores comprometem-se a minimizar ao máximo este possível risco adotando todas as medidas de segurança necessárias, como a de-identificação do participante da pesquisa, anonimização dos dados e não utilização de qualquer tipo de informação que possa identificá-lo.

IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS: Conhecer as características clínicas e patológicas dos tumores estudados no grupo tratado nesta instituição, a fim de auxiliar na estratégia terapêutica desde a decisão da realização da biópsia excisional de uma lesão melanocítica suspeita até a necessidade de terapia adjuvante (se diagnóstico de melanoma) assim como na confirmação do diagnóstico e determinantes durante a evolução da doença.

X - CONFIDENCIALIDADE: Os dados dos participantes de pesquisa serão anonimizados e apenas disponíveis aos pesquisadores do estudo e do Comitê de Ética em Pesquisa, responsáveis pela manutenção do sigilo dos dados. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

XI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA: Qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais, incluindo o direito à indenização em caso de danos decorrentes da sua participação nesse estudo.

Você tem assegurado o direito de receber assistência integral e imediata, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes de sua participação nesta pesquisa. Embora não estejam previstas visitas na instituição para fins de pesquisa, caso isso ocorra, o pesquisador se compromete a fornecer ressarcimento de todos os gastos (por exemplo, alimentação e transporte) para você e seu acompanhante, quando aplicável.

Rubrica do participante de pesquisa

Rubrica do pesquisador

XII - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS: O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. **TELEFONES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO:** (011) 2189-5000 – ramal: 4521, entrar em contato com Enfermeira de Pesquisa Fernanda Araujo Pintor (fernanda.pintor@accamargo.org.br):

Pesquisador Responsável: Juliana Casagrande Tavoroni Braga
Centro de Referência Tumores Cutâneos do A.C.Camargo Cancer Center - São Paulo.
Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramais 4597 / 4575
A/C Dra Ana Flávia Aqueen de Moraes ana.moraes@accamargo.org.br
Endereço: Rua Pires da Mota, 1167 11º andar - São Paulo/SP

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center pelo e-mail cep_accamargo@accamargo.org.br de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

Este documento é elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa. Ambas deverão ser rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, após o seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela pessoa por ele delegada.

Eu, _____
declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e **concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima relacionados.

Assinatura do participante de pesquisa

Assinatura do responsável pela aplicação do termo

Data: ____ / ____ / ____

Data: ____ / ____ / ____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (online)



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) ONLINE

RESOLUÇÃO 466/12 CNS/MS

Carta Circular nº1/2021 - CONEP/SECNS/MS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME _____ DO _____ PARTICIPANTE: _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **AValiação MORFOLÓGICA, DERMATOSCÓPICA E MOLECULAR DE NEVOS MELANOCÍTICOS E DO MELANOMA COM GLÓBULOS PERIFÉRICOS.**

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: *Juliana Casagrande Tavoroni Braga (Dermatologia do ACCCC)*

3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS:

- ✓ *Ana Flávia Aquino de Moraes (Dermatologia do ACCCC)*
- ✓ *Tatiana Cristina Moraes Pinto Blumetti (Dermatologia do ACCCC)*
- ✓ *Clovis Antonio Lopes Pinto (Anatomia Patológica ACCCC)*
- ✓ *Giovana Tardin Toresan (Biologia Molecular ACCCC)*
- ✓ *Dirce Maria Carraro (Biologia Molecular ACCCC)*

III - INFORMAÇÕES A(O) PARTICIPANTE DE PESQUISA

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **AValiação MORFOLÓGICA, DERMATOSCÓPICA E MOLECULAR DE NEVOS MELANOCÍTICOS E DO MELANOMA COM GLÓBULOS PERIFÉRICOS**, que será realizada no Centro de Referência de Tumores Cutâneos do A.C. Camargo Cancer Center. Este estudo será conduzido através de pesquisa de prontuário e recrutamento de participantes de pesquisa durante sua agenda de visitas à instituição.

IV – OBJETIVOS DA PESQUISA: Caracterizar o perfil de mutações nos genes BRAF, NRAS, KIT e TERT em lesões melanocíticas com glóbulos periféricos (nevos melanocíticos e melanomas cutâneos) e associar com as características dermatoscópicas e anatomopatológica das mesmas nas diferentes faixas etárias.

Os nevus são pequenas lesões cutâneas, geralmente escuras, que se desenvolvem a partir das células produtoras de pigmento da pele (melanócitos). Glóbulos: ninhos de melanócitos de dimensões variadas. O melanoma ocorre quando as células produtoras dos pigmentos que dão cor à pele tornam-se cancerígenas.

BRAF é um gene humano que produz uma proteína chamada B-Raf. Participa de vias de sinalização reguladoras de importantes funções, como o crescimento e morte celular.

Mutações no gene BRAF são características de diferentes tipos de câncer, como melanoma, câncer de tireoide e câncer colorretal.

NRAS é uma enzima que em humanos é codificada pelo gene NRAS, envolvido na regulação da divisão celular. Mutações neste gene pode impactar em resposta a certos quimioterápicos.

Alguns melanomas têm alterações no gene C-KIT, que os ajuda a crescer. Essas alterações genéticas são mais comuns em melanomas que começam em determinadas partes do corpo: nas palmas das mãos, plantas dos pés ou sob as unhas; dentro da boca ou de outras áreas de mucosas; áreas que recebem radiação solar crônica.

O gene TERT codifica uma em componente importante na regulação do potencial ilimitado de multiplicação visto nas células neoplásicas.

A dermatoscopia “é um método diagnóstico não invasivo que auxilia na avaliação das lesões pigmentadas da pele por meio do dermatoscópio, instrumento que permite uma visualização precisa de eventuais lesões cutâneas. Adotada rotineiramente por todos os dermatologistas da Instituição, a dermatoscopia garante um aumento de precisão no diagnóstico de lesões suspeitas de câncer de pele, tanto melanomas quanto carcinomas, ainda em fases extremamente precoces” (texto extraído do website <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/medicina-diagnostica/dermatoscopia>).

V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA: Descrever os achados morfológicos (Relativo à morfologia, ao estudo da forma ou da aparência externa da matéria), dermatoscópicos e o perfil de mutações de lesões melanocíticas com glóbulos periféricos procurando diferenciar as lesões melanocíticas benignas do melanoma cutâneo.

A finalidade deste projeto é reconhecer fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma cutâneo, auxiliar no seu diagnóstico precoce e acurado através da descrição do padrão dermatoscópico e melhor compreensão da tumorigênese (processo de formação de tumores) dessa neoplasia, com a descrição do perfil de mutações somáticas.

Mutação Somática: acontece nas células dos tecidos e dos órgãos. Em geral, são mutações que não são transmitidas aos seus descendentes.

Além desta análise dos achados morfológicos, dermatoscópicos e do perfil ~~mutacional~~ de mutações de lesões melanocíticas com glóbulos periféricos procurando diferenciar as lesões melanocíticas benignas do melanoma cutâneo de casos já diagnosticados e tratados na instituição, temos como objetivo secundário realizar análise ~~prospectiva~~ de novos casos através da dermatoscopia de lesões melanocíticas com glóbulos periféricos determinando sua conduta através da utilização do algoritmo proposto no estudo inicial.

Um algoritmo nada mais é que uma sequência de instruções ou comandos realizados de forma sistemática com a finalidade de resolver um problema ou executar uma determinada tarefa.

VI – DESENHO DA PESQUISA: Este estudo será composto por duas fases de pesquisa.

Fase 1: estudo observacional, com coleta de dados de forma retrospectiva (casos já diagnosticados e tratados na instituição) a partir de estudo previamente realizado no Departamento de Tumores Cutâneos do A.C. Camargo Câncer Center, São Paulo, Brasil. As lesões melanocíticas serão selecionadas através da procura em prontuário médico e laudos de dermatoscopia digital. Das lesões melanocíticas encaminhadas para biópsia será realizado análise molecular. Serão recrutados participantes de pesquisa já atendidos/tratados na instituição.

Fase 2: realizaremos coleta de novos casos/novas lesões melanocíticas com análise prospectiva para aplicação do algoritmo de conduta proposto inicialmente. A captação dos participantes de pesquisa será realizada de acordo com a visita habitual dos mesmos à instituição.

VII – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS: Após o preenchimento do consentimento presente, serão pesquisados dados através de registros no seu prontuário eletrônico; estes serão armazenados e tabulados de forma anônima em banco de dados institucional. Serão coletados dados demográficos, informações clínicas e anatopatológicas, histórico de tratamento oncológico, resposta ao tratamento e estado atual da doença. Se o/a senhor/a tenha sido convidado/a para participar da fase de análise de casos já diagnosticados/tratados, utilizaremos as informações coletadas de seu prontuário, bem como materiais armazenados na instituição; se o convite foi para a fase prospectiva, os procedimentos serão os mesmos de sua rotina: A captação dos participantes de pesquisa será realizada de acordo com a visita habitual dos mesmos à instituição, não haverá convocação extra. O participante de pesquisa será atendido na sua rotina, após realização das imagens e realização de biópsia conforme sua necessidade.

VIII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO: Toda pesquisa envolve algum risco, mesmo que seja um risco mínimo de perda de confidencialidade. Os pesquisadores comprometem-se a minimizar ao máximo este possível risco adotando todas as medidas de segurança não identificação do participante da pesquisa, não utilização de qualquer tipo de informação que possa identificá-lo e uso do sistema REDCap, que controla o acesso aos dados, prevê guarda segura e permite a anonimização de dados.

IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS: Conhecer as características clínicas e patológicas dos tumores estudados no grupo tratado nesta instituição, a fim de auxiliar na estratégia terapêutica desde a decisão da realização da biópsia excisional de uma lesão melanocítica suspeita até a necessidade de terapia adjuvante (se diagnóstico de melanoma) assim como na confirmação do diagnóstico e determinantes durante a evolução da doença.

X - CONFIDENCIALIDADE: Os dados dos participantes de pesquisa serão anonimizados e apenas disponíveis aos pesquisadores do estudo e do Comitê de Ética em Pesquisa, responsáveis pela manutenção do sigilo dos dados. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

XI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA: Qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais, incluindo o direito à indenização em caso de danos decorrentes da sua participação nesse estudo. Você tem assegurado o direito de receber assistência integral e imediata, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes de sua participação nesta pesquisa. Embora não estejam previstas visitas na instituição para fins de pesquisa, caso isso ocorra, o pesquisador se compromete a fornecer ressarcimento de todos os gastos (por exemplo, alimentação e transporte) para você e seu acompanhante, quando aplicável.

XII - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS: O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. **TELEFONES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO:** (011) 2189-5000 – ramal: 4521, entrar em contato com Enfermeira de Pesquisa Fernanda Araujo Pintor (fernanda.pintor@accamargo.org.br):

Pesquisador Responsável: Juliana Casagrande Tavoroni Braga
Centro de Referência Tumores Cutâneos do A.C.Camargo Cancer Center - São Paulo.
Telefones para contato: (11) 2189-5000 ramais 4597 / 4575
A/C Dra Ana Flávia Aquen de Moraes ana.moraes@accamargo.org.br
Endereço: Rua Pires da Mota, 1167 11º andar - São Paulo/SP

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center pelo e-mail cep_accamargo@accamargo.org.br de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

Este documento é elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais por e-mail e a outra segue arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa. Ambas deverão ser rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, após o seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela pessoa por ele delegada.

Eu, _____
declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e **concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima relacionados.

Assinatura do responsável pela aplicação do termo

Data: ____ / ____ / ____

São Paulo, Data: ____ / ____ / ____ (data por extenso).

(nome do participante de pesquisa completo e sem abreviaturas).