

**SEGUIMENTO COM DERMATOSCOPIA DIGITAL DE LESÕES
MELANOCÍTICAS EM PACIENTES COM MELANOMA ESTÁGIO
III OU IV SUBMETIDOS À IMUNOTERAPIA COM ANTI-PD-1**

MARIA VIVIANE LÓCIO BISPO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Casagrande Tavoloni Braga

Co-Orientadora: Dra. Tatiana Cristina Moraes Pinto Blumetti

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Bispo, Maria Viviane Lócio .

Seguimento com dermatoscopia digital de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma estágio III ou IV submetidos à imunoterapia com anti-PD-1. / Maria Viviane Lócio Bispo. São Paulo, 2024.

109f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Juliana Casagrande Tavoroni Braga.

1. Imunoterapia, 2. Microscopia Confocal, 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.

Maria Viviane Lócio Bispo

Seguimento com dermatoscopia digital de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma estágio III ou IV submetidos à imunoterapia com anti-PD-1

Aprovado em 09/08/2024

Banca Examinadora

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Casagrande Tavoroni Braga

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Co-Orientadora: Dra. Tatiana Cristina Moraes Pinto Blumetti

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Rodrigo Munhoz

Instituição: Hospital Sírio Libanês

Membro da banca: Dr. João Pedreira Duprat Neto

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. João Paulo da Silveira Nogueira Lima

Instituição: Fundação Antônio Prudente

DEDICATÓRIA

**Aos meus filhos, Stella e Ricardo: minha força e inspiração diárias;
Aos meus pais, Marcelo e Maria de Fátima, pelo incentivo constante aos
estudos.**

“Por vocês e para vocês!!”

AGRADECIMENTOS

À Deus, primeiramente, pela vida e por direcionar os meus caminhos diariamente me permitindo concluir esta importante etapa em minha vida profissional!!!

À Prof. Dra Juliana Casagrande, minha orientadora, pela confiança no meu trabalho, pela paciência, pelos ensinamentos e conselhos. Um exemplo de pessoa e profissional, extremamente ética e competente. A você, minha admiração!

À Dra Tatiana Blumetti, minha co-orientadora, pela dedicação, pelo grande suporte e pela paciência!!

Ao Dr. João Duprat, chefe do nosso departamento, por ter aberto as portas do A.C.Camargo para mim.

A toda a equipe de oncologia cutânea: dermatologistas, cirurgiões oncológicos e plásticos, patologistas, oncologistas clínicos, radioterapeutas - pela amizade, parceria e troca de experiências diárias. Tenho muito orgulho de trabalhar nesta equipe!

Ao Dr. Clóvis, patologista, pela efetiva participação e compromisso na seleção, preparo e análise dos casos.

À Jenifer, secretária, pelo suporte com o armazenamento dos dados.

Ao Vinícius Calsavara, Janaina Germano, Bárbara Beltrame pelo auxílio com as análises estatísticas.

À Suely Francisco, bibliotecária, que me auxiliou com a formatação do texto e de elementos não textuais – revisão das normas e referências bibliográficas.

A todos os professores e alunos da pós-graduação pelo aprendizado e pela parceria. Aos funcionários do A.C.Camargo Cancer Center pelo suporte e colaboração.

Aos meus filhos - Stella e Ricardo – vocês são uma parte de mim e são quem mais me impulsionam a ser uma pessoa e profissional melhor, humana e competente a cada dia. Como aprendo com vocês!!! A vocês, todo o meu amor e minha dedicação!

À minha esposa Marcela, quem me incentivou e acreditou em mim quando eu duvidei de mim mesma. Quem cuidou dos nossos filhos e do nosso lar, possibilitando que eu me dedicasse a este Projeto.

Ao meu cachorro pudim, meu companheiro de todas as horas.

Ao meu pai Marcelo, uma pessoa extremamente humana, um médico excepcional, meu maior exemplo profissional de competência, dedicação e amor ao próximo. À minha mãe, meu grande exemplo de dedicação integral e amor à família! Aos meus pais, por me ensinarem a nunca desistir dos sonhos. A vocês, todo o meu amor e respeito!!

Ao meu irmão, minhas madrinhas e meu padrinho, meus sogros, meus cunhados e concunhadas, meus sobrinhos, tios/ tias, primos, a toda a minha família e aos meus amigos: pelo apoio fisicamente ou à distância.

Às babás Caroline e Alcilene, que me auxiliaram cuidando com carinho dos meus filhos enquanto me dedicava a este Estudo!

RESUMO

Bispo MVL. **Seguimento com dermatoscopia digital de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma estágio III ou IV submetidos à imunoterapia com anti-PD-1.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUÇÃO: Apesar de o melanoma representar apenas 4% das neoplasias malignas de pele no Brasil, ele é um dos tipos mais graves devido ao seu potencial em provocar metástase. A imunoterapia tem demonstrado ser um tratamento sistêmico promissor no melanoma avançado com benefícios na sobrevida, sendo necessário o seguimento regular destes pacientes para o rastreamento de novos melanomas cutâneos. A imunoterapia apresenta grande frequência de toxicidade cutânea e pode agir diretamente nas lesões melanocíticas, o que dificulta a avaliação e seguimento dermatoscópico das mesmas quanto à suspeita de melanoma. O reconhecimento das alterações dermatoscópicas esperadas nas lesões melanocíticas em paciente em imunoterapia é de primordial importância na avaliação do risco de novos melanomas nestes pacientes. Apesar disso, há poucos relatos na literatura sobre os achados esperados nestas lesões. **OBJETIVO PRINCIPAL:** Descrever as alterações clínicas e dermatoscópicas das lesões melanocíticas em pacientes diagnosticados com melanoma avançado tratados com imunoterapia (anti-PD-1), a fim de estabelecer padrões de alteração encontrados nestes pacientes que auxiliem o seu seguimento. **MATERIAL E MÉTODO:** Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo e prospectivo de seguimento com mapeamento corporal e dermatoscopia digital de lesões melanocíticas de pacientes com melanoma avançado em imunoterapia em um centro oncológico de referência, A.C.Camargo Cancer Center. A caracterização da população do estudo proposta foi realizada através da análise descritiva das imagens do banco de dados dos exames de mapeamento corporal, dermatoscopia digital, microscopia confocal e histopatologia. Também foi feita análise estatística comparativa dos resultados da dermatoscopia digital. **RESULTADOS:** Foram incluídos 104 pacientes no estudo. A imunoterapia, anti-PD-1, mostrou-se associada com as seguintes alterações dermatoscópicas: hipopigmentação [OR: 8,371; IC 95% (2,872 a 28,71), $p < 0,001$], hiperpigmentação, [OR: 6.374; IC 95% (1,792 a 30,81), $p: 0,003$], diminuição da lesão [OR:23,64; IC 95% (4,363 a 442,7), $p < 0,001$] e granulosidade [OR: 18,32; IC 95% (4,751

a 122,2), $p < 0,001$]. O surgimento de manchas vitiligoides apresentou associação com hipopigmentação ($p: 0,012$), redução da lesão ($p: 0,001$), desaparecimento da lesão ($p: 0,009$) e granulosidade ($p: 0,01$). A presença de hipopigmentação, granulosidade, rede negativa e/ou estrias brancas brilhantes foram as alterações mais frequentes encontradas nos melanomas diagnosticados durante a imunoterapia (sem testes de associação). **CONCLUSÃO:** A imunoterapia demonstrou ser capaz de provocar alterações dermatoscópicas relacionadas ao processo de involução das lesões melanocíticas (granulosidade, hipopigmentação e diminuição da lesão), não sendo um indicativo de lesão suspeita de malignidade. Torna-se fundamental o conhecimento destas modificações dermatoscópicas com o intuito de reconhecê-las e assim evitar biópsias desnecessárias durante o seguimento digital regular dos pacientes em uso de imunoterapia.

Descritores: Imunoterapia, Dermatoscopia, Microscopia Confocal, Nevos Melanocíticos, Melanoma.

ABSTRACT

Bispo MVL. **[Follow up of melanocytic lesions in patients with stage III or IV melanoma undergoing immunotherapy with anti-Pd-1]**. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUCTION: Although melanoma represents only 4% of malignant skin neoplasms in Brazil, it is one of the most serious type due to its potential to cause metastasis. Immunotherapy has demonstrated to be a promising systemic treatment for advanced melanoma with survival benefits, making it necessary to regularly follow up these patients to screen for new cutaneous melanomas. Immunotherapy presents a high frequency of skin toxicity and can act directly on melanocytic lesions, which makes their dermoscopic evaluation difficult for suspected melanoma. Recognizing the dermoscopic changes expected in melanocytic lesions in a patient undergoing immunotherapy is of primary importance in assessing the risk of new melanomas in these patients. Despite this, there are few reports in the literature about the expected findings in these lesions. **MAIN OBJECTIVE:** To describe the clinical and dermoscopic changes of melanocytic lesions in patients diagnosed with advanced melanoma treated with (anti-PD-1) immunotherapy, in order to establish patterns of changes found in these patients that help with their follow-up. **MATERIAL AND METHOD:** This is an observational, longitudinal, retrospective and prospective follow-up study using body mapping and digital dermoscopy of melanocytic lesions in patients diagnosed with advanced melanoma undergoing immunotherapy at a reference cancer center, A.C.Camargo Cancer Center. The characterization of the proposed study population was carried out through descriptive analysis of images from the database of body mapping exams, digital dermoscopy, confocal microscopy and histopathology. A comparative statistical analysis of the results of digital dermoscopy was also carried out. **RESULTS:** 104 patients were included in the study. Immunotherapy has been shown to be associated with the following dermoscopic changes: hypopigmentation [OR: 6.374; 95% CI (1.792 to 30.81), $p < 0.001$], hiperpigmentation [OR: 6.374; 95% CI (1.792 to 30.81), $p = 0.003$], lesion reduction [OR:23.64; 95% CI (4.363 to 442.7), $p < 0.001$] and granularity [OR: 18.32; 95% CI (4.751 to 122.2), $p < 0.001$]. The appearance of vitiligo spots was associated with hypopigmentation ($p = 0.012$), lesion reduction ($p = 0.001$),

disappearance of the lesion (p: 0.009) and granularity (p: 0.01). The presence of hypopigmentation, granularity, negative network and/or shiny white lines were the most frequent changes found in melanomas diagnosed during immunotherapy (without association tests). **CONCLUSION:** Immunotherapy has been shown to be capable of causing dermoscopic changes related to the involution process of melanocytic lesions (granularity, hypopigmentation and lesion reduction), not indicative of a suspected malignant lesion. It is essential to know these dermoscopic changes in order to recognize them and thus avoid unnecessary biopsies during regular digital follow-up of patients using immunotherapy.

Key Words: Immunotherapy, Dermoscopy, Confocal Microscopy, Melanocytic Nevi, Melanoma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Dermatoscópio DermLite® DL4 (à esquerda) e exemplo de imagem ilustrativa (à direita)	2
Figura 2	Aparelho Medicam® 1.000s full HD da Fotofinder® (à esquerda), bodystudio ATBM® da Fotofinder® (centro) e exemplo de imagem ilustrativa (à direita)	4
Figura 3	Aparelho de microscopia confocal (à esquerda) e exemplo de imagem ilustrativa (à direita)	6
Figura 4	Mecanismo de ação do anti-CTLA-4.....	9
Figura 5	Mecanismo de ação do anti-PD-1 e anti-CTLA-4 contra o melanoma	10
Figura 6	Mecanismo de ação do anti-PD-1	11
Figura 7	Desenho do estudo referente aos pacientes de cada grupo	24-5
Figura 8	Estruturas específicas de melanoma.....	29
Figura 9	Fluxograma da população do estudo	35
Figura 10	Imagens clínicas de surgimento de manchas vitiligoides durante seguimento digital.....	42
Figura 11	Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com hiperpigmentação durante seguimento digital.....	47

Figura 12	Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com hipopigmentação durante seguimento digital.....	48
Figura 13	Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com hipopigmentação associada a involução sem regressão durante seguimento digital.....	49
Figura 14	Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com fenômeno halo durante seguimento digital	50
Figura 15	Imagens clínicas e dermatoscópicas de desaparecimento de lesões melanocíticas durante seguimento digital.....	51
Figura 16	Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas em processo de involução com regressão durante seguimento digital.....	54
Figura 17	Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com hiperpigmentação seguida por granulosidade durante seguimento digital	55
Figura 18	Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com outras estruturas específicas de melanoma durante seguimento digital....	56
Figura 19	Exemplos de casos de lesões melanocíticas com realização do exame de microscopia confocal de reflectância.....	84
Figura 20	Casos clínicos de correlação entre a dermatoscopia e a análise histopatológica de lesão melanocíticas em involução	86
Figura 21	Casos clínicos que caracterizam o infiltrado inflamatório das lesões.....	89
Figura 22	Exemplos de novos melanomas primários: imagem dermatoscópica e exame de microscopia confocal	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais efeitos cutâneos da imunoterapia.....	14
Tabela 2	Classificação dos grupos do estudo, periodicidade e frequência da DD por grupo	23
Tabela 3	Alterações dermatoscópicas avaliadas no estudo	30
Tabela 4	Alterações avaliadas com o exame de microscopia confocal no estudo.....	32
Tabela 5	População incluída no estudo e na análise estatística	34
Tabela 6	Caracterização da população por idade e sexo.....	36
Tabela 7	Caracterização do melanoma (tipo, localização e espessura) e antecedente pessoal de melanoma nos grupos 1,2,3 e tratamento	37
Tabela 8	Estadiamento, acometimento linfonodal e de outros órgãos, perfil mutacional da amostra tumoral nos grupos 1,2,3 e tratamento	39
Tabela 9	Caracterização do tratamento quanto ao medicamento e tipo de tratamento	41
Tabela 10	Progressão de doença, realização de outros tratamentos, óbitos, surgimento de manchas vitiligoides na população tratamento	42
Tabela 11	Caracterização da dermatoscopia digital: quantidade de DDs/paciente, tempo de seguimento digital, periodicidade entre as DDs, número de lesões/ paciente	44
Tabela 12	Frequência de alterações dermatoscópicas por grupo na população	45

Tabela 13	Comparação dos tipos de alterações dermatoscópicas por grupo na população.....	46
Tabela 14	Comparação dos tipos de alterações dermatoscópicas por grupo na população: estruturas específicas de melanoma	53
Tabela 15	Início de aparecimento e duração das alterações dermatoscópicas no grupo tratamento	57
Tabela 16	Comparação entre o medicamento e as alterações dermatoscópicas no grupo tratamento.....	62
Tabela 17	Comparação entre o tipo de tratamento, tipo de melanoma e as alterações dermatoscópicas no grupo tratamento	63
Tabela 18	Comparação entre o surgimento de manchas vitiligoides e as alterações dermatoscópicas no grupo tratamento	65
Tabela 19	Hipopigmentação – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla	67
Tabela 20	Hiperpigmentação – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla	68
Tabela 21	Diminuição da lesão – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla.....	69
Tabela 22	Estruturas sugestivas de regressão: granulosidade – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla	70
Tabela 23	Rede pigmentada atípica – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla.....	71

Tabela 24	Hipopigmentação – comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla.....	73
Tabela 25	Hiperpigmentação – comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla.....	74
Tabela 26	Diminuição da lesão – comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla.....	75
Tabela 27	Estruturas sugestivas de regressão: granulosidade - comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla	76
Tabela 28	Rede pigmentada atípica - comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla.....	77
Tabela 29	Hipopigmentação – comparação entre o nivolumabe versus nivolumabe+ ipilimumabe: análise simples e múltipla.....	78
Tabela 30	Hipopigmentação – comparação entre o nivolumabe versus nivolumabe + ipilimumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla	79
Tabela 31	Hipopigmentação, diminuição da lesão, granulosidade – comparação com a progressão de doença: análise simples e múltipla	81
Tabela 32	Resultados com o exame de microscopia confocal no grupo tratamento	82
Tabela 33	Resultados com o exame de microscopia confocal nos subgrupos.....	83
Tabela 34	Diagnóstico histopatológico.....	85
Tabela 35	Resultado da histopatologia: infiltrado inflamatório.....	88

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APCs	Células Apresentadoras de Antígenos
COVID-19	Coronavírus SARS-CoV-2
CTLA-4	Antígeno (Proteína) 4 Associado ao Linfócito T Citotóxico
DD	Dermatoscopia Digital
DP	Desvio Padrão
EC	Estágio Clínico
EAs	Eventos Adversos
F/P	Frequência/Porcentagem
GLOBOCAN	Observatório de Câncer Global
HEV	Vênula Endotelial Alta
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
iBRAF	Inibidor de BRAF
iMEK	Inibidor de MEK
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IC	Intervalo de Confiança
IMUNO	Imunoterapia
IPI	Ipilimumabe
MC	Mapeamento Corporal
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Maior
MM	Melanoma
MCR	Microscopia Confocal de Reflectância
NA	Não se Aplica
NIVO	Nivolumabe
OR	<i>Odds Ratio</i>
PD-1	Proteína 1 de Morte Celular Programada
PD-L1	Ligante da Proteína 1 de Morte Celular Programada
PEMBRO	Pembrolizumabe

RC	Razão de Chances
SMP	Segundo Melanoma Primário
TAA	Antígeno Associado ao Tumor
TAM	Macrófago/Monócito Associado ao Tumor
TCR	Receptor de Células T
Tregs	Células T Regulatórias

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia e fatores de risco.....	1
1.2	Dermatoscopia, Mapeamento corporal e dermatoscopia digital de lesões melanocíticas	2
1.3	Microscopia confocal de reflectância.....	5
1.4	Melanoma: estadiamento e tratamento.....	6
1.5	Imunoterapia: princípios básicos	7
1.6	Efeitos cutâneos da imunoterapia	12
1.7	Terapia alvo e as lesões melanocíticas.....	14
1.8	Efeitos da imunoterapia nas lesões melanocíticas	16
2	OBJETIVOS	21
2.1	Objetivo Primário	21
2.2	Objetivos Secundários	21
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
3.1	Desenho geral do estudo.....	22
3.2	Seleção da população do estudo	22
3.2.1	Critérios de inclusão	26
3.2.2	Critérios de exclusão	27
3.3	Considerações éticas	27
3.4	Avaliação dermatoscópica	27
3.5	Avaliação com o exame de microscopia confocal de reflectância	30
3.6	Avaliação histopatológica	32
3.7	Metodologia estatística	33
4	RESULTADOS.....	34
4.1	Resultado geral da população estudada	34
4.2	Resultado dermatoscópico	43

4.2.1	Resultado dermatoscópico isolado do grupo tratamento (1, 2 e 3).....	43
4.2.2	Resultado dermatoscópico comparativo entre os grupos 1, 2 e 3	59
4.2.3	Resultado dermatoscópico comparativo do grupo tratamento (1, 2 e 3) com o grupo controle	60
4.2.4	Resultado dermatoscópico comparativo entre os pacientes tratados com o nivolumabe e o pembrolizumabe	61
4.2.5	Resultado dermatoscópico comparativo em relação ao tipo de tratamento.....	63
4.2.6	Resultado dermatoscópico comparativo em relação ao tipo de melanoma	64
4.2.7	Resultado dermatoscópico comparativo em relação ao aparecimento de manchas vitiligoides	64
4.3	Análise de regressão logística.....	66
4.3.1	Modelo de regressão logística simples e múltipla dos tipos de alterações dermatoscópicas entre o grupo tratamento e o controle	66
4.3.2	Modelo de regressão logística simples e múltipla dos tipos de alterações dermatoscópicas entre os pacientes tratados com o nivolumabe e o pembrolizumabe	72
4.3.3	Modelo de regressão logística simples e múltipla dos tipos de alterações dermatoscópicas entre os pacientes tratados com o nivolumabe em monoterapia versus nivolumabe com o ipilimumabe	78
4.3.4	Modelo de regressão logística simples e múltipla dos tipos de alterações dermatoscópicas entre os pacientes tratados com o pembrolizumabe versus o nivolumabe em monoterapia versus o nivolumabe com o ipilimumabe	79
4.3.5	Modelo de regressão logística simples e múltipla dos tipos de alterações dermatoscópicas com a progressão de doença	80
4.4	Resultado com o exame de microscopia confocal no grupo tratamento	82
4.5	Resultado do exame histopatológico.....	85
4.5.1	Caracterização do infiltrado inflamatório e análise estatística comparativa com o diagnóstico.....	87
4.6	Incidência de novos melanomas primários no grupo tratamento	90
4.6.1	Características na dermatoscopia e na microscopia confocal de novos melanomas primários no grupo tratamento.....	90

5	DISCUSSÃO	92
6	CONCLUSÃO.....	100
7	REFERÊNCIAS	102

ANEXO

Anexo 1 Aprovação de conversão de Projeto Departamental para Mestrado no
Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICE

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O melanoma (MM) é o câncer de pele que tem origem nos melanócitos. Apesar de o MM representar apenas 4% das neoplasias malignas de pele no Brasil, ele é um dos tipos mais graves devido ao seu potencial em provocar metástase (Ministério da Saúde 2022). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de casos novos de melanoma estimados para cada ano do triênio de 2023-2025 no Brasil é de 8.980, o que corresponde a um risco de 4,13 por 100 mil habitantes, sendo 4.640 em homens e 4.340 em mulheres (Ministério da Saúde 2023).

Segundo o Observatório de Câncer Global (GLOBOCAN), estima-se que houve 325.000 novos casos de melanoma, sendo 174.000 em homens e 151.000 em mulheres e 57.000 mortes sendo 32.000 em homens e 25.000 em mulheres no mundo em 2020; para 2040, estimativas projetam 510.000 novos casos e 96.000 mortes por MM (Arnold et al. 2022).

O MM é mais frequente no sexo masculino do que no sexo feminino a partir dos 50 anos na maior parte do mundo; em idade inferior a 50 anos, é mais frequente no sexo feminino (Arnold et al. 2022). O risco de desenvolver melanoma aumenta com a idade, com média de idade ao diagnóstico de 57 anos (Raimondi et al. 2020).

Quanto à localização e ao tipo histológico do MM, o melanoma extensivo superficial é mais frequente no tronco no sexo masculino e nos membros inferiores no sexo feminino (Raimondi et al. 2020; Arnold et al. (2022), enquanto que o lentigo maligno melanoma é mais frequente na face e na região cervical (Raimondi et al. 2020). O subtipo mais comum do MM em populações europeias, de pele clara, é o extensivo superficial (Raimondi et al. 2020).

O principal fator de risco ambiental associado ao MM é a exposição à radiação ultravioleta, que pode acontecer de duas formas: intermitente (mais relacionada ao melanoma extensivo superficial) ou crônica (mais relacionado ao lentigo maligno melanoma). Outros fatores fenotípicos associados ao MM são: fototipos baixos (I a III), olhos e cabelos claros, presença de efélides, presença de múltiplos nevos (>100), presença de nevos atípicos (>5) (Raimondi et al. 2020).

O uso de ferramentas diagnósticas complementares a fim de aumentar a acurácia diagnóstica do melanoma e realizar o diagnóstico mais precoce é especialmente útil nos pacientes com fatores de risco para o MM. Além disso, elas também promovem benefício adicional ao evitar a excisão desnecessária de lesões benignas (Thomas e Puig 2017). As principais ferramentas diagnósticas usadas para avaliação de lesões melanocíticas com o objetivo de diagnosticar o melanoma em sua fase inicial são: dermatoscopia, mapeamento corporal (MC) com dermatoscopia digital (DD) e microscopia confocal de reflectância (MCR) (Malveyh e Puig 2002; Di Giacomo et al. 2011; Tromme et al. 2012; Pellacani et al. 2014; Stanganelli et al. 2015; Thomas e Puig 2017; Zhao et al. 2017).

1.2 DERMATOSCOPIA, MAPEAMENTO CORPORAL E DERMATOSCOPIA DIGITAL DE LESÕES MELANOCÍTICAS

A dermatoscopia, também denominada microscopia de superfície ou microscopia de epiluminescência, representa um método diagnóstico não invasivo, que utiliza um aparelho portátil, o dermatoscópio, bastante utilizado na rotina do dermatologista (Malveyh e Puig 2002; Thomas e Puig 2017). O dermatoscópio assemelha-se a uma lupa que apresenta a capacidade de amplificação da imagem em 10 vezes e possui uma luz incidente, que pode ser polarizada ou não (Thomas e Puig 2017) (Figura 1).



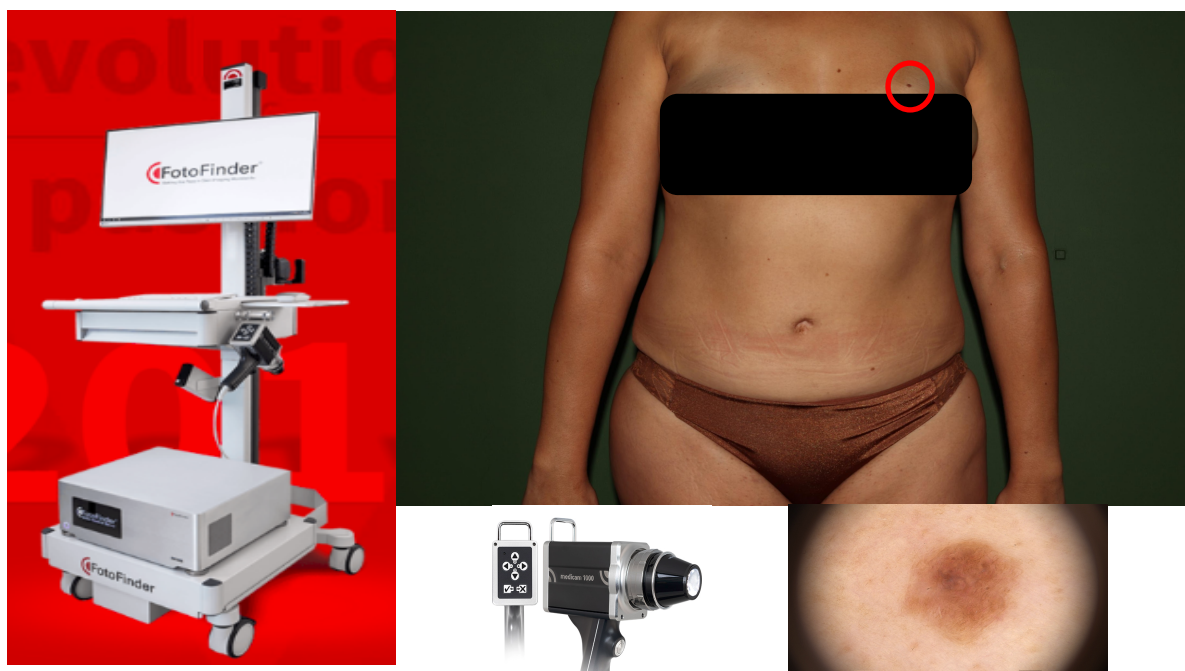
Legenda: À esquerda: aparelho portátil dermatoscópio Dermlite® DL4 essencial no exame dermatológico de rotina das lesões melanocíticas e à direita: exemplo de imagem dermatoscópica com o Dermlite® DL4 de lesão melanocítica em tronco lateral esquerdo de um paciente com amplificação em 10x

Fonte: À esquerda: Bleymed (2024) e à direita: de autoria própria

Figura 1 - Dermatoscópio Dermlite® DL4 (à esquerda) e exemplo de imagem ilustrativa (à direita)

Se for utilizada a luz não polarizada, faz-se necessário um fluido de imersão entre o aparelho e a pele para evitar a reflexão da luz. Quando a luz penetra na pele, ela permite uma melhor visualização das estruturas localizadas abaixo do estrato córneo, principalmente as estruturas pigmentadas (Thomas e Puig 2017). Estudos mostraram que este método apresenta uma maior acurácia para o diagnóstico de MM, quando comparado ao exame clínico dermatológico, a depender também da experiência do dermatologista (Malveyh e Puig 2002; Thomas e Puig 2017).

O mapeamento corporal (MC) associado ao seguimento por DD é um exame indicado para os pacientes de alto risco para o desenvolvimento de MM (Malveyh e Puig 2002; Thomas e Puig 2017). Este exame utiliza um sistema que possui três equipamentos interconectados - um computador, uma câmera digital (para a documentação da pele do corpo do paciente) e uma câmera de alta resolução adaptada a um dermatoscópio (DD) - o que permite a documentação corporal e dermatoscópica das lesões do paciente para seguimento a curto e a longo prazo (Malveyh e Puig 2002) (Figura 2).



Legenda: Sistema integrado *bodystudio ATBM*® (esquerda e centro inferior) utilizado na realização do exame de: mapeamento corporal - com a câmera Canon® EOS 850D - capaz de fornecer imagens macroscópicas e clínicas e, de dermatoscopia digital das lesões melanocíticas - com o Medicam® 1.000s *full HD* (*centro inferior*) - para obtenção de fotos microscópicas das lesões, com magnificação de 20 a 140 vezes, podendo ser utilizado com contato (luz polarizada ou imersão) ou sem contato. À direita superior, imagem ilustrativa macroscópica de área corpórea de um paciente e à direita inferior, de imagem microscópica (dermatoscópica) de lesão melanocítica em mesma topografia

Fonte: À esquerda e ao centro inferior: Fotofinder® (2024); à direita: acervo do A.C.Camargo Cancer Center

Figura 2 - Aparelho Medicam® 1.000s *full HD* da Fotofinder® (*centro inferior*), *bodystudio ATBM*® da Fotofinder® (à esquerda) e exemplo de imagem ilustrativa (à direita)

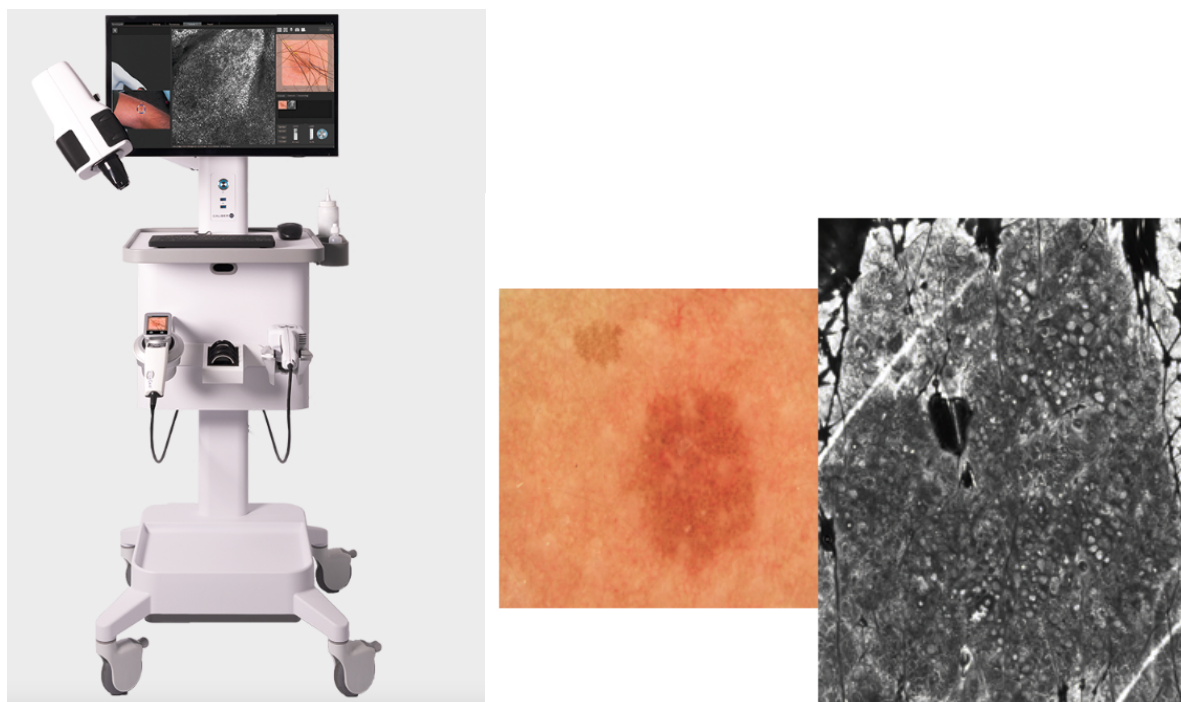
O método consiste de 2 partes: a primeira, o MC, na realização de fotografias digitais do corpo em diferentes posições; a segunda, a DD, na realização de imagens dermatoscópicas digitalizadas de lesões melanocíticas selecionadas pelo dermatologista (Malveyh e Puig 2002). O seguimento consiste no acompanhamento periódico de curto (3 meses) ou longo prazo (6 ou 12 meses) destes pacientes, através da comparação das imagens da DD na busca por alterações sugestivas de MM (Tromme et al. 2012). Estudos mostram que o seguimento por DD leva ao aumento na detecção de melanomas finos e à redução no número de excisões de lesões benignas em comparação com a dermatoscopia (Malveyh e Puig 2002; Tromme et al. 2012).

1.3 MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTÂNCIA

A microscopia confocal de reflectância (MCR) é um método diagnóstico auxiliar não invasivo bastante útil na avaliação de lesões melanocíticas duvidosas detectadas no seguimento de DD. A microscopia confocal utiliza um aparelho comercialmente conhecido como Vivascope®, que contém uma fonte de luz, um laser diodo, de 830 nanômetros que produz imagens microscópicas a nível celular na pele humana (Di Giacomo et al. 2011; Rajadhyaksha et al. 2017).

A MCR consiste em um exame que possibilita gerar imagens in vivo da pele próximas à resolução histopatológica sendo comparada a uma biópsia in vivo, com a diferença que as imagens obtidas pela MCR são em planos paralelos da pele, já a observada na histopatologia em cortes convencionais são em planos perpendiculares ou transversais (Rajadhyaksha et al. 1995; Di Giacomo et al. 2011). O exame de microscopia confocal é capaz de aumentar a sensibilidade, a especificidade e a acurácia no diagnóstico do MM, além de reduzir o número de biópsias desnecessárias (Stanganelli et al. 2015).

O exame inicia-se com a seleção da lesão a ser avaliada, a limpeza da pele na mesma topografia, a aplicação de um óleo na interface entre a pele e o adesivo e a inserção de um adesivo de plástico descartável à lesão dermatológica selecionada. Em seguida, é realizada a captação de uma imagem dermatoscópica através de uma câmera acoplada ao aparelho (*Vivacam*®). Por fim, aplica-se um gel de ultrassom ao plástico e encaixa-se o braço rígido, o *Vivascope*® 1500, ao adesivo, o que permite que o microscópio registre imagens da pele em cortes transversais nas maiores áreas de interesse, formando áreas semelhantes a um mosaico, de até 8 mm² x 8 mm². O exame possui uma limitação na profundidade da pele a ser analisada, limitada a cerca de 200 micrômetros, o que equivale à derme papilar (Di Giacomo et al. 2011; Rajadhyaksha et al. 2017; VIVASCOPE 2024) (Figura 3).



Legenda: À esquerda: Sistema combo que integra o *Vivascope®* 1500, a *Vivacam® Dermoscope®* e o *Vivascope®* 3000 (*handheld*); ao centro: exemplo de imagem realizada com o *Vivacam® Dermoscope®* (dermatoscópica) e à direita: com o aparelho de microscopia confocal *Vivascope®* 1500 de lesão melanocítica benigna.

Fonte: À esquerda: VIVASCOPE (2024) e à direita: acervo do A.C. Camargo Cancer Center

Figura 3 - Aparelho de microscopia confocal (à esquerda) e exemplo de imagem ilustrativa (ao centro e à direita)

Em áreas irregulares ou superfícies estreitas da pele (por exemplo: face, região inguino-crural e interdígitos) o *Vivascope®* 1500 é substituído pelo *Vivascope®* 3000 (*handheld*). Ele é um transdutor flexível capaz de formar imagens sequenciais individuais 500 micrômetros x 500 micrômetros em profundidade desde a camada córnea até a derme papilar (*Z stacks*), mas não é capaz de formar imagens em mosaico (Rajadhyaksha et al. 2017).

1.4 MELANOMA: ESTADIAMENTO E TRATAMENTO

Uma vez diagnosticado o melanoma, seu prognóstico está diretamente relacionado ao estágio da lesão inicial associado ao comprometimento de linfonodos e órgãos à distância, sendo o estágio da doença, portanto, um forte determinante da sobrevida global (SG) (Svedman et al. 2016; Enninga et al. 2017; Gershenwald et al. 2017). Mais da metade dos pacientes é diagnosticado nos estágios iniciais (I e II), o que permite altas taxas de cura com o

tratamento local e taxas de SG em 5 anos iguais ou superiores a 90% (Svedman et al. 2016; Enninga et al. 2017; Gershenwald et al. 2017; Sullivan e Fisher 2020). A cirurgia é o padrão ouro no tratamento do melanoma cutâneo nos estádios iniciais (Enninga et al. 2017).

Porém, cerca de um terço dos pacientes diagnosticados com melanoma encontram-se nos estágios avançados (III e IV), sendo que o estágio III representa a presença de doença linfonodal ou em trânsito (regional) e o IV de metástase à distância (Enninga et al. 2017). Ao contrário do prognóstico do melanoma em estágio inicial, no melanoma avançado, os tratamentos sistêmicos como a quimioterapia e o interferon, resultavam em nenhum ou pequeno ganho de sobrevida respectivamente para este grupo de pacientes (Corrie et al. 2014) e apresentavam taxas de SG em 5 anos variáveis entre 41-71% no estágio III e 9-28% no estágio IV (Svedman et al. 2016).

Contudo, com os avanços da medicina na última década houve mudanças importantes no tratamento desses pacientes (Corrie et al. 2014) com o surgimento de novas classes de medicamentos que vêm sendo cada vez mais utilizadas, demonstrando benefícios na sobrevida: a terapia alvo e a imunoterapia (IMUNO) (Corrie et al. 2014; Luke et al. 2017). Em 2022, foi publicado o *KEYNOTE-716*, um ensaio clínico fase 3, randomizado, controlado e duplo cego que comparou o tratamento adjuvante com imunoterapia, o pembrolizumabe, a cada 3 semanas por 17 ciclos *versus* placebo em pacientes com MM completamente ressecados estágio IIB ou IIC de alto risco. O estudo demonstrou redução significativa no risco de recorrência ou óbito com um perfil de segurança manejável no grupo que utilizou o pembrolizumabe (Luke et al. 2022) – portanto, esta se tornou uma indicação adicional da imunoterapia adjuvante.

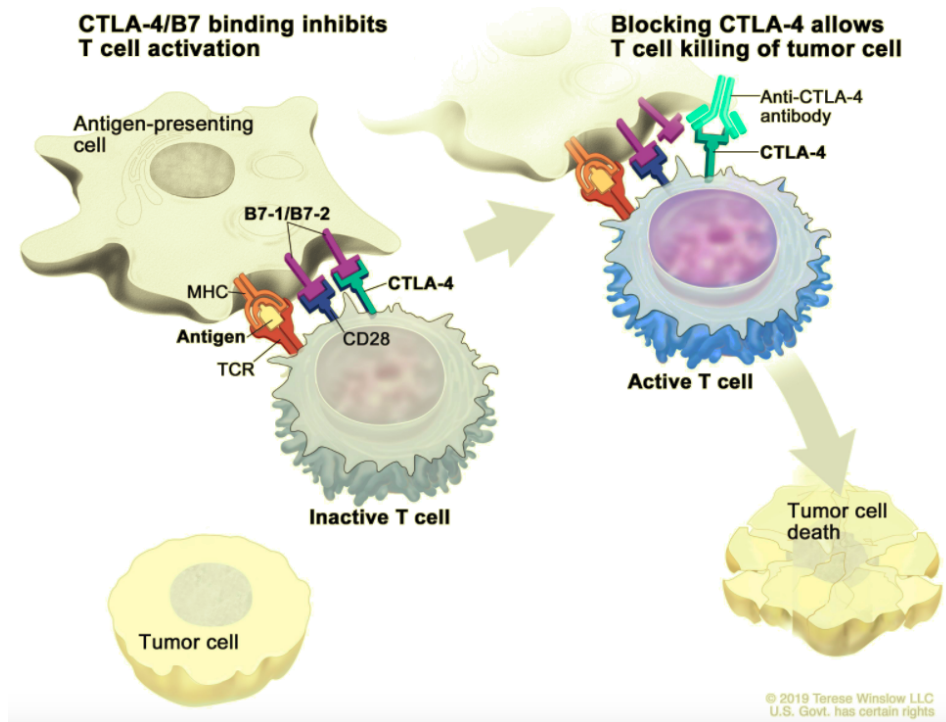
1.5 IMUNOTERAPIA: PRINCÍPIOS BÁSICOS

As células cancerosas têm a capacidade de ativar diferentes vias de controle imunológico responsáveis pela função imunossupressora. Com o escape imunológico, o câncer consegue se desenvolver e progredir. A imunoterapia é composta por anticorpos monoclonais que atuam no bloqueio de mediadores importantes no processo de escape imune mediado pelo tumor, estimulando, assim, um efeito antitumoral. Esta terapêutica representa uma das estratégias mais efetivas no combate ao câncer (Watanabe e Yamaguchi 2023).

Inicialmente, a imunoterapia foi aprovada apenas para o tratamento do melanoma irresssecável em 2014, porém sua indicação foi rapidamente ampliada não apenas para melanomas IIB/IIC de alto risco e avançados, como também para tratamento de diversos tipos de câncer em diferentes órgãos. A imunoterapia tem como alvo moléculas de ponto de controle imunológico, como a proteína 1 de morte celular programada (PD-1), o ligante da proteína 1 de morte celular programada (PD-L1) e o antígeno (proteína) 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) (Watanabe e Yamaguchi 2023). CTLA-4 e PD-1 operam em diferentes estágios no sistema imune em uma ação complementar: CTLA-4 na fase inicial, nos órgãos linfoides, enquanto PD-1 na fase efetora, no tecido periférico (Ribas 2012; Boutros et al. 2016; National Cancer Institute NIH 2024) (Figura 5).

O CTLA-4 é um receptor inibitório expresso na superfície das células T ativadas e T regulatórias (Tregs). Ele se liga a moléculas B7 (CD 80/86) em células apresentadoras de antígenos (APCs) com maior afinidade e impede a ligação de CD 28 ao B7 (que são receptores estimuladores), suprimindo a ativação de células T através da redução da expressão do IL-2 e do receptor de IL-2. Além disso, a expressão do CTLA-4 em Tregs medeia efeitos inibitórios imunológicos (Watanabe e Yamaguchi 2023).

O ipilimumabe (IPI) é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado IgG-1, anticorpo contra o CTLA-4, que bloqueia o CTLA-4, o que impede a ligação do CTLA-4 ao B7 e induz a ligação do CD28 ao B7, reativando as células T e provocando aumento da ativação linfocitária contra o melanoma. O Ipilimumabe também diminui o efeito inibitório imune das Tregs, deste modo reduz o número de Tregs nos tecidos do tumor via citotoxicidade celular dependente de anticorpo (Watanabe e Yamaguchi 2023; Boutros et al. 2016; NIH 2022) (Figuras 4 e 5).



Legenda: À esquerda, ilustra a ligação do CTLA-4 da célula T com a molécula B7 da célula apresentadora de antígeno, gerando inativação da célula T e o escape imune do tumor; à direita, mostra o bloqueio do CTLA-4 pelo anti-CTLA-4, o que permite a ligação da molécula B7 com o CD-28, gerando a consequente ativação da célula T e a morte celular tumoral.

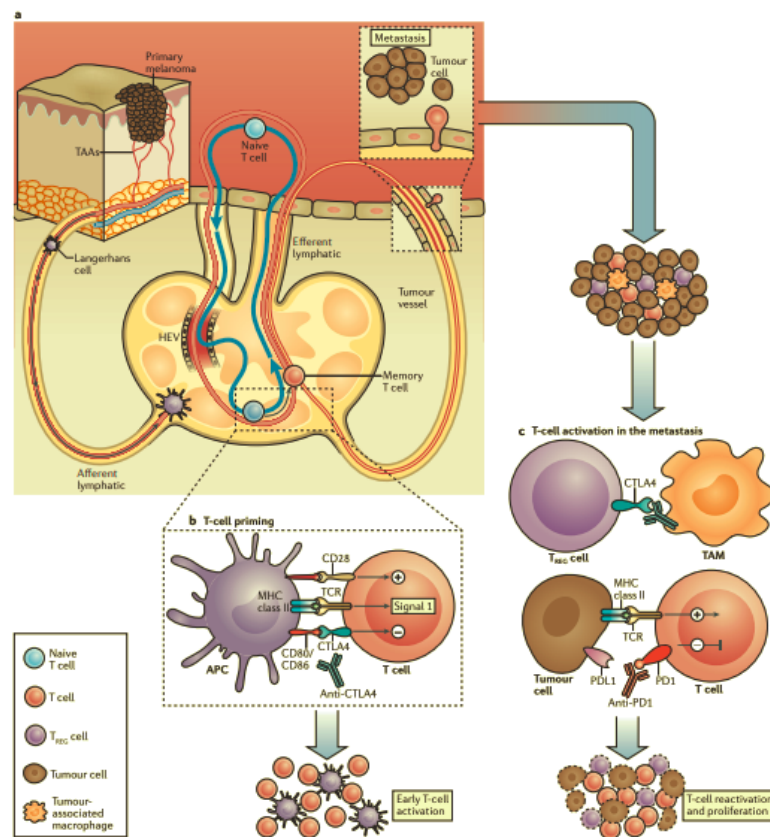
CTLA-4: antígeno (proteína) 4 associado ao linfócito T citotóxico

MHC: complexo de histocompatibilidade maior

TCR: receptor de células T

Fonte: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/ctla-4>

Figura 4 - Mecanismo de ação do anti-CTLA-4.



Legenda: Imagem demonstrando a ação do anti-CTLA-4 e do anti-PD-1 em diferentes momentos (no tecido linfoide e periférico) contra o melanoma primário e a metástase de melanoma.

APC: célula apresentadora de antígeno

CTLA-4: antígeno (proteína) 4 associado ao linfócito T citotóxico

HEV: vênula endotelial alta

MHC: complexo de histocompatibilidade maior

PD-1: proteína 1 de morte celular programada

PD-L1: ligante da proteína 1 de morte celular programada

TAA: antígeno associado ao tumor

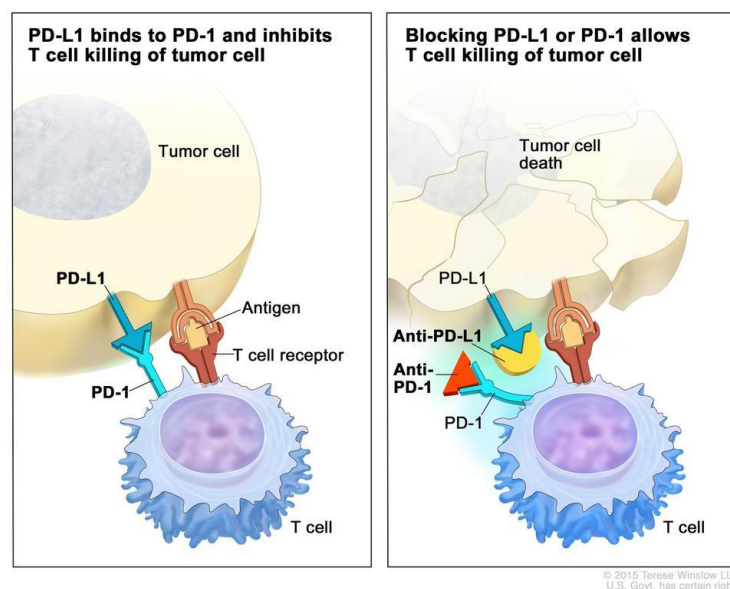
TAM: macrófago/ monócito associado ao tumor

TCR: receptor de células T

Fonte: extraído de Boutros et al. (2016)

Figura 5 - Mecanismo de ação do anti-PD-1 e anti-CTLA-4 contra o melanoma.

A proteína PD-1, situada nos linfócitos T e B, nos monócitos, nas células *natural killers* e dendríticas, interage com PD-L1 e PD-L2, situados nas células apresentadoras de antígeno e nas células tumorais, o que resulta na supressão da ativação das células T (autotolerância da imunidade) e na evasão imune mediada pelo tumor. O nivolumabe (NIVO) e o pembrolizumabe (PEMBRO) representam os anticorpos monoclonais IgG-4, anti-PD-1. O bloqueio do PD-1 aumenta a função efetora das células T, a ativação das células B e das células *natural killers* e inibe a função supressora das Tregs na imunidade antitumoral, o que resulta no aumento da atividade antitumoral (Ribas 2012; Boutros et al. 2016; CANCER.GOV, NIH; Watanabe e Yamaguchi 2023) (Figuras 5 e 6).



Legenda: À esquerda, imagem que mostra a ligação do PD-1 da célula T com o PD-L1 da célula tumoral, o que ocasiona a inativação da célula T e o escape do tumor; à direita; mostra o bloqueio do PD-1 pelo anti-PD-1 e do PD-L1 pelo anti-PD-L1, possibilitando a ativação da célula T e o reconhecimento imune da célula tumoral levando a sua morte.

PD-1: proteína 1 de morte celular programada

PD-L1: ligante da proteína 1 de morte celular programada

Fonte: extraído de <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>

Figura 6 - Mecanismo de ação do anti-PD-1.

Ademais, o PD-L1 e PD-L2 exercem diferentes funções na resposta imune. O estímulo com interferon (IFN)- γ e interleucina (IL)-17 induz a expressão de PD-L1 (imunidade do tipo Th1 e Th17), enquanto o estímulo com IL-4 induz a expressão de PD-L2 (imunidade do tipo Th2) nas células apresentadoras de antígenos. Logo, o bloqueio de PD-1 pode alterar o equilíbrio imunológico em direção a uma resposta Th1/Th17 (Watanabe e Yamaguchi 2023).

A terapêutica com anti-PD-1, adjuvante ou não, em monoterapia ou terapia combinada com anti-CTLA-4, é indicada para os casos de melanoma avançado (Wolchok et al. 2017). O ensaio clínico, Checkmate 067, relatou uma SG em 3 anos superior com a combinação de NIVO + IPI (58%), seguida por apenas NIVO (52%) e apenas IPI (34%) em pacientes com MM avançado (Wolchok et al. 2017). Outro ensaio importante, o Keynote 006, mostrou uma SG em 3 anos maior com o PEMBRO (51%) em comparação ao IPI (41%) em pacientes com MM avançado (Schachter et al. 2017). Atualmente, as evidências demonstram um maior benefício de sobrevida a longo prazo com a combinação de tratamento anti-PD-1 com anti-CTLA-4 seguida por apenas anti-PD-1 para os pacientes com MM avançado (Schachter et al. 2017; Wolchok et al. 2017).

1.6 EFEITOS CUTÂNEOS DA IMUNOTERAPIA

Devido ao mecanismo de ação específico da imunoterapia, ela acarreta diversos eventos adversos (EAs) que estão principalmente relacionados ao sistema imunológico (imunomediados) e a pele é o mais comum e um dos primeiros órgãos afetados (Sibaud 2017; Watanabe e Yamaguchi 2023). O mecanismo fisiopatológico ainda não foi claramente estabelecido. Algumas hipóteses aventadas foram: a ativação de células T contra antígenos comuns nos tecidos normais e nas células tumorais (reação cruzada); aumento da liberação de citocinas inflamatórias e anticorpos associadas a efeitos imunomediados em tecidos/órgãos específicos; associação com variantes específicas de antígeno leucocitário humano (HLA) e EAs imunomediados específicos de órgãos; e aceleração de erupções cutâneas a drogas induzidas por medicamentos concomitantes (Sibaud 2017; Watanabe e Yamaguchi 2023).

Mais de um terço dos pacientes tratados com imunoterapia apresentam algum efeito cutâneo sendo os mais comuns: rash (exantema maculopapular o principal) e prurido (Lacouture et al. 2014; Belum et al. 2016; Hwang e Fernández-Peñas 2018). Há, contudo,

outras reações relatadas na literatura como: lesões vitiligoides, líquen plano, erupção liquenoide, eczema, urticária, dermatite esfoliativa, doença de Grover, prurigo nodular, xerose cutânea, lúpus eritematoso cutâneo, dermatomiosite, hiperidrose, pustulose exantemática generalizada aguda (Hwang e Fernández-Peñas 2018), psoríase (Bonigen et al. 2017), dermatoses neutrofílicas como Síndrome de Sweet e pioderma gangrenoso (Rudolph et al. 2014), sarcoidose (Cotliar et al. 2016). Também são relatadas a presença de erupções bolhosas (dermatite herpetiforme, penfigoide bolhoso, eritema multiforme, Síndrome de Steven Johnson, necrólise epidérmica tóxica) (Lacouture et al. 2014; Hwang e Fernández-Peñas 2018; Watanabe e Yamaguchi 2023) (Tabela 1).

Um quarto dos pacientes tratados com anti-PD-1 tem expectativa de desenvolver vitiligo 10,3 meses após início da imunoterapia (Hwang e Fernández-Peñas 2018). A incidência calculada de vitiligo variou entre 7,5-10,5% e 9-11% para nivolumabe e pembrolizumabe respectivamente (Sibaud 2017). O aparecimento de lesões vitiligoides está associado a uma resposta antitumoral superior em relação a resposta objetiva, sobrevida global e sobrevida livre de doença (Hwang e Fernández-Peñas 2018). Uma metanálise sugeriu que os pacientes com melanoma avançado em imunoterapia com a presença de lesões vitiligoides apresentam um risco 2 vezes menor de progressão de doença e risco 4 vezes menor de óbito em comparação a quem não apresenta vitiligo (Teulings et al 2015).

Em relação ao tempo de aparecimento dos efeitos cutâneos e ao tipo de medicamento utilizado: a monoterapia com anti-CTLA-4 apresenta um risco de toxicidade cutânea 2x maior que com o anti-PD-1 (Curry et al. 2017). Os EAs ocorrem com uma frequência maior, mais grave e mais precoce na terapêutica combinada (anti-PD-1 com o anti-CTLA-4) que com o anti-PD-1 ou anti-CTLA-4 isolado (Sibaud 2017). Quando comparados apenas os medicamentos anti-PD-1, pembrolizumabe e nivolumabe, os EAs mostram-se discretamente superiores com o pembrolizumabe (Belum et al. 2016, Sibaud 2017).

Tabela 1 – Principais efeitos cutâneos da imunoterapia

Rash ou exantema maculopapular	Lesões vitiligoides	Prurido
Xerose cutânea	Lúpus eritematoso sistêmico	Hiperidrose
Dermatomiosite	Psoríase	Prurigo nodular
Eczema	Dermatoses neutrofílicas (Síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso)	Urticária
Erupção liquenoide, líquen plano	Sarcoidose	Dermatite esfoliativa
Erupções bolhosas: dermatite herpetiforme, penfigoide bolhoso, eritema multiforme, Síndrome de Steven Johnson, necrólise epidérmica tóxica	Alopecia	Pustulose exantemática generalizada aguda

1.7 TERAPIA ALVO E LESÕES MELANOCÍTICAS

Há mais estudos analisando possíveis alterações em lesões melanocíticas em pacientes com melanoma avançado tratados com terapia alvo (Chapman et al. 2011; Perier-Muzet et al. 2014; Zimmer et al. 2012; Debarbieux et al. 2013; Onnis et al. 2017; Grigore et al. 2018) do que com imunoterapia. Os trabalhos relatam principalmente sobre as mudanças das lesões melanocíticas durante o seguimento com dermatoscopia digital e o risco de surgimento de um segundo melanoma primário (SMP) (Chapman et al. 2011; Zimmer et al. 2012; Debarbieux et al. 2013; Perier-Muzet et al. 2014; Zhao et al. 2017; Onnis et al. 2017).

Dois estudos descreveram as modificações nas lesões melanocíticas durante o seguimento digital de pacientes tratados com terapia alvo. Perier-Muzet et al. (2014) analisou prospectivamente 2.155 lesões pigmentadas em 42 pacientes tratados com vemurafenibe, inibidor de BRAF (iBRAF) com duração média de 6,7 meses. 56,1% das lesões apresentaram pelo menos uma mudança durante o estudo (a maior parte nos 5 primeiros meses) principalmente no segundo mês, sendo o aumento homogêneo da pigmentação e o aparecimento de novos glóbulos as alterações mais comuns.

Zhao et al. (2017) analisou 150 lesões melanocíticas atípicas em 50 pacientes com MM metastático tratados com imunoterapia e terapia alvo (11 pacientes no grupo iBRAF em monoterapia e 7 pacientes no grupo terapia combinada com iBRAF e inibidor de MEK -iMEK -

trametinibe) com seguimento médio das lesões de 4 e 16 meses respectivamente. Foram observadas importantes modificações na pigmentação das lesões tratadas com terapia alvo em relação ao grupo controle: 46% hipopigmentaram e 37% hiperpigmentaram no grupo iBRAF em monoterapia ($p < 0,001$), enquanto que 86% hipopigmentaram no grupo iBRAF + iMEK ($p < 0,001$).

Uma publicação sugere a utilidade da MCR como ferramenta na detecção de SMP no seguimento das lesões melanocíticas em pacientes com MM avançado tratados com terapia alvo, vemurafenibe. Este estudo prospectivo foi dividido em duas partes: a primeira, avaliou a utilidade da MCR em lesões melanocíticas com alterações suspeitas na dermatoscopia digital; a segunda, a utilidade da MCR em detectar alterações durante o tratamento com iBRAF em lesões melanocíticas sem alterações prévias na DD (realizados 2 exames em cada lesão, um antes de iniciar o tratamento e outro após 3 meses). As lesões consideradas suspeitas foram encaminhadas para análise histopatológica. A primeira etapa permitiu destacar um padrão incomum com áreas de intensa atipia em lesões diagnosticadas como não displásicas; a segunda, identificou áreas focais com intensa atipia, que surgiram durante o tratamento, em lesões - sem alteração dermatoscópica prévia - diagnosticadas como melanoma (Debarbieux et al. 2013).

Na terapia alvo, sabe-se que a terapêutica com o iBRAF isolado aumenta o risco de surgimento de SMP pela ativação da via paradoxal de MAPK. Por isso, Onnis et al. (2017) ratifica a importância dos pacientes submetidos a tal tratamento serem monitorados de forma mais rigorosa através de seguimento dermatoscópico mais curto a fim de identificar lesões malignas precoces.

Uma coorte encontrou um risco de 21% de aparecimento de SMP e o tempo médio entre o início da terapia alvo e o diagnóstico de um SMP de 4,1 meses. Perier-Muzet et al. (2014) recomendou considerar excisão cirúrgica na presença de: mudança localizada na pigmentação, aparecimento de áreas sem estrutura e alterações no diâmetro ou rede durante os 3 primeiros meses. Tal estudo sugeriu um seguimento digital mensal nos três primeiros meses e após, trimestral.

1.8 EFEITOS DA IMUNOTERAPIA NAS LESÕES MELANOCÍTICAS

A disponibilidade, nos últimos anos, de terapêuticas sistêmicas promissoras, especialmente a imunoterapia e a terapia alvo, contra o melanoma avançado torna necessária a avaliação dermatológica regular desses pacientes. O seguimento das lesões melanocíticas em tais pacientes deve ser ainda mais cauteloso, considerando que eles apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de um SMP independente do tratamento vigente (Lallas et al. 2020; Pastor-Tomás et al. 2020).

A maior parte dos estudos publicados mostrou um risco aumentado para desenvolvimento de um SMP variando entre 2 e 20% em pacientes diagnosticados com melanoma previamente (Lallas et al. 2020; Pastor-Tomás et al. 2020). Um desses estudos, prospectivo, apresentou um risco cumulativo em 5 anos de um SMP de 8% (Lallas et al. 2020). No que se refere aos pacientes com melanoma metastático/avançado submetidos à imunoterapia, foi encontrado apenas um estudo observacional que avaliou a incidência de um novo melanoma cutâneo primário. Ele encontrou a proporção de incidência de novo melanoma cutâneo em 1,9% e um risco cumulativo em 5 anos de 4,9% (Nanda et al. 2021).

Em relação às alterações melanocíticas provocadas pela imunoterapia, há poucas publicações até o momento. A fisiopatogenia da atuação da imunoterapia nos nevos melanocíticos não está bem esclarecida porém se acredita que ela ocorra por reação imunológica cruzada a antígenos compartilhados (MART-1, gp100 e tirosinase) presentes nos melanócitos benignos e também nos melanomas. Isto explica porque apenas pacientes com melanoma submetidos a tratamento com anti-PD-1 apresentam maiores taxas de vitiligo comparativamente a outros tipos de câncer (Schwager et al. 2018; Wolner et al. 2018).

Além disso, a expressão de PD-L1 não parece se limitar a tumores malignos. Dois estudos identificaram a expressão de PD-L1 maior que 5% em outras células: em 7% (1/14) dos melanócitos (Rodić et al. 2015) e em 35% (14/40) dos nevos melanocíticos benignos (Taube et al. 2012). Logo, por reação cruzada, é possível que o uso de anti-PD-1, desencadeie alterações nos nevos melanocíticos (Wolner et al. 2018).

Uma coorte com 82 pacientes com MM metastático tratados com anti-PD-1 (pembrolizumabe ou nivolumabe) identificou EAs cutâneos em 49% dos pacientes (Hwang et al. 2016). Um paciente apresentou hipopigmentação de nevo, cinco pacientes tiveram surgimento de novos nevos, um paciente foi diagnosticado com SMP e três pacientes

desenvolveram metástases cutâneas de melanoma (Hwang et al. 2016). Não foi relatado se o único melanoma primário surgiu de um nevo preexistente ou de novo, nem foi indagada uma provável explicação para o surgimento de um SMP após imunoterapia.

Um estudo observacional relatou alterações na pigmentação de lesões melanocíticas atípicas em pacientes com MM metastático tratados com imunoterapia (pembrolizumabe ou nivolumabe em monoterapia ou terapia combinada com o ipilimumabe) e terapia alvo com seguimento médio das lesões de 8 meses (Zhao et al. 2017). Ele mostrou que houve hipopigmentação em 59% das lesões no grupo tratado com anti-PD-1+ IPI (n:41) ($p < 0,001$) e em 49% no grupo tratado apenas com anti-PD-1 (n:45) ($p = 0,013$) em comparação a 19% no grupo controle (n:42). Também houve hiperpigmentação em 12% das lesões no grupo tratado com anti-PD-1+ IPI e em 9% no grupo tratado apenas com anti-PD-1. Duas lesões foram excisadas no grupo anti-PD-1+ IPI e três no grupo anti-PD-1 devido a alterações significativas ocorridas durante o tratamento, sendo que apenas uma biópsia veio como lentigo maligno no primeiro grupo (Zhao et al. 2017).

Dois relatos de caso de pacientes com melanoma metastático submetidos à imunoterapia descreveram despigmentação/desaparecimento de nevos melanocíticos (Schwager et al. 2018; Wolner et al. 2018). Wolner et al. (2018) relataram que o processo de despigmentação, que evoluiu para o desaparecimento de algumas lesões melanocíticas em um paciente com melanoma metastático tratado com pembrolizumabe, foi acompanhado de regressão, com a presença de granulosidade sem o fenômeno halo ou a despigmentação cicatricial. Eles também observaram aparecimento de poliose, vitiligo, desaparecimento de lentigos solares e regressão de ceratoses seborreicas. Neste estudo, as alterações nas lesões melanocíticas e pigmentadas foram documentadas com intervalo de 13 meses após início da imunoterapia (Wolner et al. 2018).

O estudo de Schwager et al. (2018) descreveu o desaparecimento de nevos melanocíticos em um paciente com MM metastático após 10 meses de início da imunoterapia (nivolumabe e ipilimumabe). Este paciente, diferentemente do estudo prévio citado, já havia realizado outros tratamentos sistêmicos, como terapia alvo e pembrolizumabe em monoterapia (Schwager et al. 2018). Outra publicação relatou a regressão de nevos melanocíticos em dois pacientes com MM metastático tratados com pembrolizumabe (Mauzo et al. 2019).

No primeiro paciente, a regressão, representada na DD pela granulosidade, apareceu cerca de 4 meses após início do anti-PD-1 em um paciente com MM metastático com sítio primário desconhecido. Outras lesões melanocíticas ao longo do tempo também apresentaram sinais de regressão com granulosidade e hipopigmentação perilesional (Mauzo et al. 2019).

No segundo caso, o paciente, que tinha antecedente de múltiplos melanomas primários, foi diagnosticado com metástase linfonodal, iniciou o pembrolizumabe (após outras terapias sistêmicas) e, 2 meses após, associou a terapia alvo (dabrafenibe). Um ano após início do PEMBRO, ele apresentou máculas pigmentadas com alteração na cor, sendo que uma delas foi excisada. Na histopatologia, havia fibrose dérmica e melanófagos na derme e o diagnóstico mais provável foi de um nevo melanocítico completamente regredido, não podendo excluir um melanoma prévio. O estudo atribuiu a alteração ao pembrolizumabe (Mauzo et al. 2019).

Neste mesmo estudo, houve descrição, no primeiro caso, do infiltrado inflamatório de uma das lesões melanocíticas excisadas. A histopatologia e a imunohistoquímica de um destes nevos mostrou uma fibrose na derme papilar associada a um infiltrado inflamatório dérmico rico em linfócitos T CD3+ e CD8+ e histiócitos CD163+, CD11c+ e CD4+. As células do nevo dérmico mostraram marcação na membrana de PD-L1(clone 22C3) e PD-1 foi positivo em uma parte dos linfócitos reativos (Mauzo et al. 2019). Até o presente momento, este foi o único estudo que descreveu o infiltrado inflamatório de uma lesão melanocítica excisada em um paciente com melanoma avançado tratado com anti-PD-1.

A área de regressão engloba duas estruturas na dermatoscopia: despigmentação cicatricial e granulosidade. A despigmentação é caracterizada por uma área branca mais clara que a pele ao redor da lesão e a granulosidade por pontos e grânulos azul acinzentados. Na presença de regressão, deve-se aventar a suspeita de melanoma, contudo, a regressão também pode estar presente em outros tipos de lesões benignas, melanocíticas e não melanocíticas (principalmente em pacientes com pele com fotodano crônico). A diferenciação pela dermatoscopia é, muitas vezes, desafiadora e a microscopia confocal pode ser útil como método auxiliar diagnóstico (Ribero et al. 2016).

Nos nevos, geralmente, a regressão apresenta, na dermatoscopia, uma coloração azulada distribuída simetricamente e principalmente na porção central, na ausência da cor branca. O nevo halo e o nevo recorrente são exemplos de nevos com regressão. Já no

melanoma, a distribuição das estruturas de regressão (com a presença da cor branca e azul) costuma acontecer irregularmente e de maneira disseminada, recobrindo mais de 50% da lesão (Ribero et al. 2016).

Nos melanomas de crescimento lento, a regressão pode aparecer com padrão reticular com rede azul acinzentada espessa e buracos que representam a regressão de coloração rósea (Ribero et al. 2016). Ademais, Ribero et al. (2016) recomenda que as lesões melanocíticas com regressão sejam avaliadas no contexto de outros nevos do paciente, pois um paciente com múltiplos nevos pode, por exemplo, apresentar o fenômeno de involução (com coloração azulada) em alguns nevos, enquanto que uma lesão única azulada em outro paciente deve aventar a suspeita de um melanoma.

Na histopatologia, a granulosidade (área azulada) corresponde aos melanófagos ou melanina livre na derme papilar e a despigmentação cicatricial (área branca), à fibrose dérmica (Marghoob et al. 2019). Conquanto não exista um consenso, a regressão pode ser dividida em 3 fases na histologia: fase inicial/inflamatória – área tumoral presente com infiltrado linfocítico denso com ninhos de melanócitos; fase intermediária – redução ou desaparecimento do tumor na papila dérmica e, às vezes, na epiderme com presença de linfócitos, fibrose, vasos ectasiados e melanófagos; fase final - denso tecido fibrótico com vasos, melanófagos e epiderme fina (Ribero et al. 2016).

Muitas vezes, o diagnóstico histopatológico definido é de uma lesão completamente regredida (fase final) porém há dúvida quanto à natureza melanocítica ou não, benigna ou maligna. Nestes casos, é necessária a utilização de alguns recursos, como a imunohistoquímica, para elucidação e ainda assim, em alguns casos, não é possível esclarecer totalmente o questionamento (Ribero et al. 2016). Apesar de a regressão em uma lesão melanocítica ser considerada uma das estruturas específicas de melanoma (OR 2-18,3 para melanoma) (Marghoob et al. 2019), a presença dela em um melanoma é considerada um fator prognóstico positivo (Ribero et al. 2016).

Vários estudos discutem sobre a presença do infiltrado linfocitário tumoral em melanomas primários como fator prognóstico independente e ainda não há um consenso na literatura. A presença do infiltrado linfocitário tumoral em melanomas primários foi associado a menor risco de morte independente do estadiamento do tumor (Thomas et al. 2013). Os linfócitos infiltrantes do tumor foram classificados como: ausente (ausente ou não infiltram o tumor), presente não *brisk* (infiltram focalmente a base do componente invasivo do tumor) e

presente *brisk* (infiltram toda a base do componente invasivo do tumor). Uma metanálise e uma coorte concluíram que pacientes com melanoma primário com infiltrado linfocitário tumoral *brisk* apresentam melhor prognóstico (Sun et al. 2020; Jie Yang et al. 2021).

Em relação ao uso da microscopia confocal de reflectância (MCR), não há até o momento, estudo de uso da MCR no seguimento de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma avançado tratados com imunoterapia.

Com o uso cada vez mais frequente da imunoterapia para o tratamento do melanoma avançado na atualidade, dermatoscopistas e confocalistas têm encontrado alterações nos nevos destes pacientes. Na prática médica, constata-se que o número de eventos adversos nos pacientes submetidos á imunoterapia tem aumentado, Resultados com o exame da microscopia confoca os cutâneos e, dentre eles, referente às lesões melanocíticas. O real mecanismo de ação sobre o melanócito não é bem reconhecido, havendo poucos estudos sobre este assunto. Até o momento, poucos estudos descrevem a evolução das lesões melanocíticas e somente uma publicação relata o risco de transformação maligna de tais lesões em pacientes com melanoma avançado apenas em uso de imunoterapia. O melhor conhecimento das alterações dos melanócitos e das lesões melanocíticas desencadeadas pelos inibidores de PD-1 e sua evolução tem potencial de proporcionar o manejo mais adequado e precoce desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever as alterações clínicas e dermatoscópicas das lesões melanocíticas em pacientes diagnosticados com melanoma estágio III ou IV tratados com imunoterapia com anti-PD-1, a fim de estabelecer padrões de alteração encontrados nestes pacientes que auxiliem em seu seguimento e diferenciação entre nevos e melanoma.

2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever as possíveis alterações com o exame da microscopia confocal de algumas lesões melanocíticas durante o tratamento com anti-PD-1 em pacientes diagnosticados com melanoma estágio III ou IV, que permitam a melhor interpretação das alterações observadas à dermatoscopia, e compará-las à histopatologia;
- Comparar as mudanças clínicas e dermatoscópicas das lesões melanocíticas entre os pacientes tratados com nivolumabe e com pembrolizumabe;
- Definir características na dermatoscopia e na microscopia confocal para o diagnóstico de um novo melanoma primário com o uso de anti-PD-1;
- Estimar a incidência de um novo melanoma primário com o uso de anti-PD-1;
- Descrever o infiltrado inflamatório das lesões melanocíticas benignas ou malignas excisadas durante o tratamento com anti-PD-1.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO GERAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo e prospectivo de seguimento de lesões melanocíticas de pacientes pertencentes ao Núcleo de Oncologia Cutânea do A.C.Camargo Cancer Center que foram diagnosticados com melanoma avançado e iniciaram a imunoterapia no período de 2018 a 2021. A caracterização da amostra do estudo proposta foi realizada através da análise descritiva das imagens obtidas no banco de dados com os exames de mapeamento corporal e dermatoscopia digital de lesões melanocíticas, de microscopia confocal e de histopatologia. Também foi realizada a análise estatística comparativa dos resultados da dermatoscopia digital.

3.2 SELEÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Inicialmente, os pacientes atendidos no Núcleo de Oncologia Clínica do A.C.Camargo Cancer Center diagnosticados com melanoma estágio III ou IV com proposta terapêutica de imunoterapia com anti-PD-1 no período de 2018 a 2021, que não foram submetidos previamente a tratamento com terapia alvo, foram recrutados para o estudo. A população do estudo foi dividida em quatro grupos: os grupos 1, 2 e 3 são referentes ao grupo tratamento e o grupo 4 referente ao grupo controle (Tabela 2) (Figura 7).

Tabela 2- Classificação dos grupos do estudo, periodicidade e frequência da DD por grupo

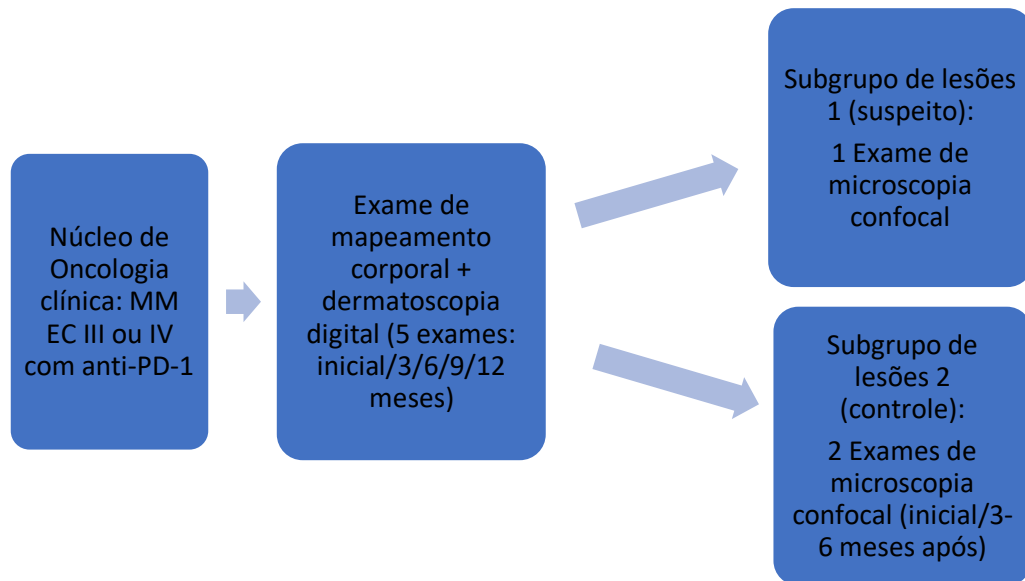
GRUPOS	EM IMUNOTERAPIA	EXAME PRÉVIO DE DERMATOSCOPIA DIGITAL	PERIODICIDADE E FREQUÊNCIA DA DERMATOSCOPIA DIGITAL
GRUPO 1	NÃO*	SIM/NÃO	1ª DD: ANTES DE INICIAR A IMUNOTERAPIA OU ATÉ O PRIMEIRO MÊS DO INÍCIO; 2ª DD: 3 MESES APÓS 1ª DD; 3ª DD: 6 MESES APÓS 1ª DD; 4ª DD: 9 MESES APÓS 1ª DD; 5ª DD: 12 MESES APÓS 1ª DD;
GRUPO 2	SIM	SIM	1ª DD: ANTES DE INICIAR A IMUNOTERAPIA; 2ª DD: DURANTE A IMUNOTERAPIA (ATÉ 12 MESES APÓS INÍCIO DA IMUNOTERAPIA)
GRUPO 3	SIM	NÃO	1ª DD: DURANTE A IMUNOTERAPIA (ATÉ 12 MESES APÓS INÍCIO DA IMUNOTERAPIA) 2ª DD: VARIÁVEL
GRUPO 4	NÃO	NA	2 EXAMES DE DD COM SEGUIMENTO DE 6 MESES A 18 MESES

* não iniciou a imunoterapia ou iniciou há menos de 1 mês

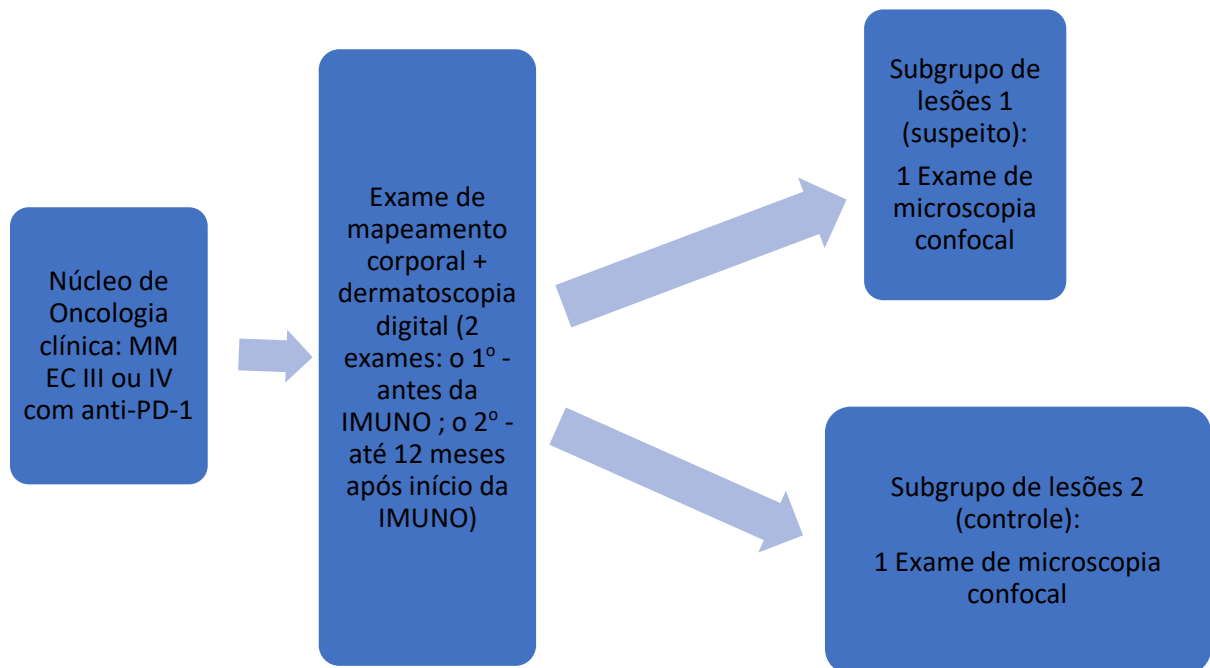
NA: não se aplica

DD dermatoscopia digital

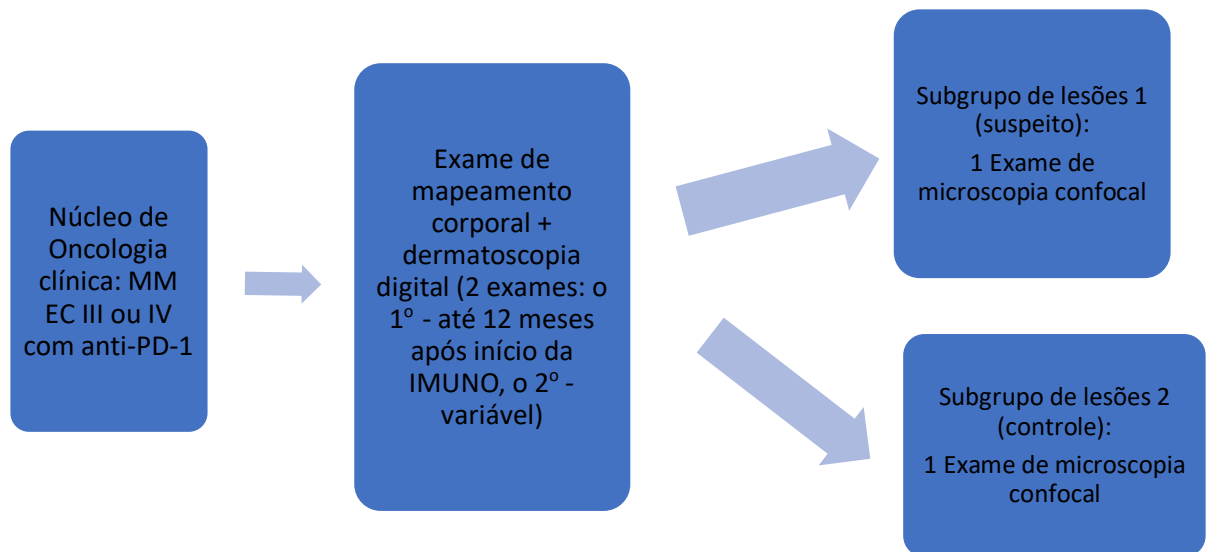
Grupo 1: Exame inicial de dermatoscopia digital (não iniciou/ iniciou a IMUNO há menos de 1 mês) (análise prospectiva)



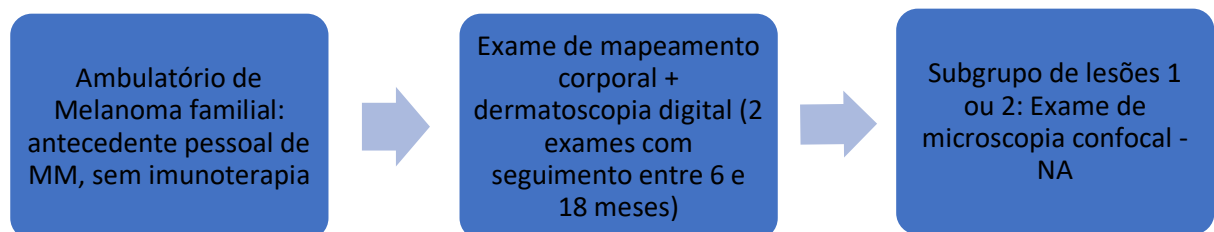
Grupo 2: Exame durante a imunoterapia com exame prévio de dermatoscopia digital (análise retrospectiva e prospectiva)



Grupo 3: Iniciou a imunoterapia e sem exame prévio de dermatoscopia digital (análise prospectiva)



Grupo 4 (controle): Antecedente pessoal de melanoma, sem imunoterapia (análise retrospectiva)



Legenda: Referente à captação dos pacientes de cada grupo, ao seguimento das lesões melanocíticas com o exame de dermatoscopia digital e com o exame de microscopia confocal

EC: Estágio clínico; IMUNO: imunoterapia; MM: Melanoma; NA: Não se aplica

Fonte: De autoria própria

Figura 7 - Desenho do estudo referente aos pacientes de cada grupo (Grupos 1 ao 4)

O primeiro grupo incluiu os pacientes que não iniciaram ou iniciaram imunoterapia há no máximo um mês; o segundo grupo, os pacientes que iniciaram imunoterapia há mais de um mês e possuíam no mínimo um exame prévio de dermatoscopia digital de lesões melanocíticas; o terceiro grupo, os pacientes que iniciaram imunoterapia há mais de 1 mês e não possuíam exame prévio de DD (Tabela 2).

Em relação à idade do grupo tratamento (grupos 1, 2 e 3), ela foi calculada a partir da diferença entre a data de início da imunoterapia e a data de nascimento.

O grupo controle incluiu pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo, acompanhados no ambulatório de Melanoma familiar do A.C.Camargo Cancer Center, portanto pacientes de alto risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo, que não foram submetidos a tratamento sistêmico com imunoterapia previamente. Foi realizada, então, a seleção dos pacientes do grupo controle para o estudo que ocorreu através da técnica de pareamento, *propensity score* (Austin 2011).

A análise de pareamento (*propensity score*) foi utilizada para controlar o efeito de possíveis fatores de confusão decorrentes do estudo observacional. O modelo de regressão logística foi ajustado considerando a variável de grupo (caso versus controle) como desfecho e sexo e idade como variáveis de pareamento. Com base nas pontuações de *propensity score*, os pacientes do grupo controle foram pareados com os pacientes do grupo casos utilizando a pontuação mais próxima na razão de 1 caso para 1 controle sem reposição.

A idade do grupo controle foi calculada a partir da diferença de data em relação à data de 01/01/2018 e a data de nascimento. 01/01/2018 foi a data escolhida pois grande parte dos pacientes acompanhados neste ambulatório já diagnosticados com melanoma, realizaram exames de seguimento digital entre os anos de 2017 e 2019, sendo considerada uma estimativa da mediana do período.

Uma vez selecionada a amostra do grupo controle, foram escolhidos dois exames de dermatoscopia digital realizados no A.C.Camargo Cancer Center no período de 2017 a 2022 com intervalo de 6 meses a 18 meses e selecionadas em média 30 lesões por paciente seguindo modelo de estratificação (dividindo o número total de lesões do paciente por 30 e realizando a seleção das lesões a cada valor encontrado dessa divisão) (Tabela 2).

3.2.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para o estudo foram os pacientes diagnosticados com melanoma estágios III ou IV, que tinham proposta terapêutica de imunoterapia com anti-PD-1 – Nivolumabe (em monoterapia ou terapia combinada com anti-CTLA-4, Ipilimumabe) ou Pembrolizumabe.

3.2.2 Critérios de Exclusão

O critério de exclusão do estudo foi tratamento prévio com terapia alvo.

3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi inicialmente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o número CEP 2873/20, sendo gerado o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CCAEE) 30999720.5.0000.5432 (Anexo 1).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi fornecido aos pacientes que aceitaram participar do estudo de maneira prospectiva, devendo assiná-lo após esclarecimento de suas dúvidas (Apêndice 1).

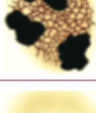
Os dados do estudo foram mantidos em sigilo e manipulados apenas pelos responsáveis pela coleta dos dados e registros dos mesmos. Não houve custos ou reembolsos previstos para os indivíduos participantes deste estudo.

3.4 AVALIAÇÃO DERMATOSCÓPICA

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos ao exame dermatológico de todas as lesões melanocíticas com o dermatoscópio portátil, o DermLite® DL4. Em seguida, foram submetidos à realização do exame de mapeamento corporal e dermatoscopia digital das lesões melanocíticas com o sistema *bodystudio ATBM®* da Fotofinder® (*Fotofinder Systems GmbH*). A avaliação do exame de dermatoscopia digital foi realizada por um dermatologista com experiência no diagnóstico de lesões melanocíticas.

O seguimento ocorreu de modo diferente a depender do grupo. No primeiro grupo, o primeiro exame de MC+ DD das lesões melanocíticas foi realizado antes de iniciar a imunoterapia ou até o primeiro mês do início do tratamento, com intervalos subsequentes de 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses após início da imunoterapia. No segundo grupo: no mínimo, 1 exame prévio ao tratamento e 1 durante a imunoterapia (até 12 meses após início da imunoterapia). No terceiro grupo: no mínimo, 2 exames, o primeiro durante a imunoterapia (até 12 meses após início da imunoterapia). Por fim, um quarto grupo (o grupo controle) com, no mínimo, 2 exames de MC + DD com intervalo entre 6 meses e 18 meses (Tabela 2) (Figura 7).

As mudanças dermatoscópicas consideradas foram: hipopigmentação ou hiperpigmentação global ou focal; aumento ou diminuição da lesão; desaparecimento da lesão; surgimento de fenômeno halo; aparecimento ou desaparecimento de pontos ou glóbulos; surgimento de hiperkeratose; surgimento de estruturas específicas de melanoma. Foram consideradas estruturas específicas de MM: rede pigmentada atípica, rede negativa, linhas anguladas, estrias radiais - incluindo os pseudópodes - (de distribuição focal e irregular na periferia da lesão), pontos/glóbulos atípicos, véu azul esbranquiçado, borrão (área hiperpigmentada sem estrutura, > 10% da lesão), estruturas sugestivas de regressão (presença de granulosidade e despigmentação cicatricial- área branca “tipo porcelana” sem estrutura), estruturas vasculares atípicas (vasos em vírgula, em ponto, em saca rolha, serpiginoso, áreas vermelho leitosas), estrias brancas brilhantes/ linhas brancas perpendiculares (crisálidas), área amorfa marrom excêntrica(> 10% da lesão) (45) (Figura 8) (Tabela 3).

Melanoma-Specific Structures	Schematic	OR for Melanoma	Diagnostic Value
Atypical pigment network		1.8-9.0 ¹⁸⁻²¹	Sensitivity: 21.0%-100.0% ²²⁻²⁷ Specificity: 46.0%-88.5% ²²⁻²⁸
Angulated lines		2.0-9.0 ^{21-23,29,30}	Sensitivity: 16.7% ²⁹ Specificity: 91.7% ²⁹
Negative network		1.4-1.8 ^{30,31}	Sensitivity: 22.0%-34.6% ^{27,31} Specificity: 77.2%-95.0% ^{27,31}
Atypical streaks		1.5-5.8 ^{21-24,30}	Sensitivity: 4.8%-23.0% ²²⁻²⁷ Specificity: 32%-58% ²³⁻²⁸
Atypical dots/globules		1.7-4.8 ^{21,22,24}	Sensitivity: 13.0%-39.6% ²²⁻²⁵ Specificity: 74.3%-92.0% ²²⁻²⁵
Blue-white veil		1.74-13.0 ^{21,23,30}	Sensitivity: 11.4%-92.0% ^{22,23,25-27} Specificity: 74%-99% ^{22,23,25-28}
Atypical blotch		1.88-4.1 ^{21-23,30}	Sensitivity: 18.0%-71.3% ²²⁻²⁵ Specificity: 30.5-92.6% ²²⁻²⁵
Regression structures		2.0-18.3 ^{21,23,24,30}	Sensitivity: 11.4%-79.0% ^{22,23,24-27} Specificity: 63%-99% ^{22,23,24-27}
Peripheral tan structureless area		2.9-27.9 ^{22,25}	Sensitivity: 19.0%-62.5% ^{22,25} Specificity: 92.6%-96.1% ^{22,25}
Shiny white structures		2.5-9.7 ^{19,32}	Sensitivity: 70% ³² Specificity: 80.6% ³²
Atypical vascular structures		2.0-3.04 ^{22,23,30}	Sensitivity: 9.4%-62.9% ^{22,23,25} Specificity: 53.8%-96.1% ^{22,23,25}

Legenda: Estruturas específicas de melanoma: *OR*, sensibilidade e especificidade associadas, *OR*: *Odds ratio*

Fonte: Extraído de Marghoob et al. (2019)

Figura 8 - Estruturas específicas de melanoma

Tabela 3 – Alterações dermatoscópicas avaliadas no estudo

Alterações dermatoscópicas globais ou focais:	Surgimento de estruturas específicas de melanoma:
Hipopigmentação global ou focal	Rede pigmentada atípica
Hiperpigmentação global ou focal	Rede negativa
Aumento da lesão	Linhas anguladas
Diminuição da lesão	Estrias radiais - incluindo os pseudópodes - (de distribuição focal e irregular na periferia da lesão)
Desaparecimento da lesão	Pontos/glóbulos atípicos
Surgimento de fenômeno halo	Véu azul esbranquiçado
Aparecimento de glóbulos	Borrão (área hiperpigmentada sem estrutura > 10% da lesão)
Desaparecimento de glóbulos	Estruturas sugestivas de regressão (presença de granulosidade)
Surgimento de hiperkeratose	Estruturas sugestivas de regressão (presença de despigmentação cicatricial - área branca “tipo porcelana” sem estrutura)
	Estruturas vasculares atípicas (vasos em vírgula, em ponto, em saca rolha, serpiginoso, áreas vermelho leitosas)
	Estrias brancas brilhantes/ Linhas brancas perpendiculares (crisálidas)
	Área amorfa marrom excêntrica (> 10% da lesão)

3.5 AVALIAÇÃO COM O EXAME DE MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTÂNCIA

Para a avaliação das lesões melanocíticas com o exame de microscopia confocal foi utilizado o *Vivascope*® 1500 e a *Vivacam*® *Dermoscope*® (*Caliber ID*). Nas lesões localizadas em sítios especiais, em que não foi possível acoplar o *Vivascope*® 1500, foi utilizado o *Vivascope*® 3000 (*handheld*) (*Caliber ID*). A avaliação do exame de microscopia confocal foi realizada por um dermatologista com experiência no diagnóstico de lesões melanocíticas.

A análise foi realizada através de 2 subgrupos de lesões: o subgrupo 1 (suspeito), que apresentou modificação dermatoscópica relevante durante o seguimento e o subgrupo 2 (controle), em que houve seleção de lesões sem alteração dermatoscópica relevante. No primeiro subgrupo (suspeito), foi realizado um exame de microscopia confocal por lesão e,

nos casos em que houve a presença de alterações suspeitas de malignidade, a lesão foi encaminhada para exérese e submetida à análise histopatológica.

No segundo subgrupo de lesões (controle), foram selecionadas de 1 a 4 lesões melanocíticas por paciente para realização de 1 a 2 exames de microscopia confocal de reflectância por lesão a depender do grupo do estudo. Nem todos os pacientes dos grupos 1 ao 3 (grupo tratamento) realizaram o exame de MCR. Os pacientes do grupo 4 (controle) não foram submetidos ao exame de MCR.

Em relação ao segundo subgrupo de lesões (controle): nas lesões selecionadas dos pacientes do grupo 1, foi planejada a realização de 2 exames de MCR por lesão, sendo o primeiro exame realizado até 6 meses do início da imunoterapia, preferencialmente antes de iniciar o tratamento com a imunoterapia; e o segundo, com intervalo de 3 a 6 meses em relação ao primeiro exame de MCR. Nas lesões selecionadas dos pacientes dos grupos 2 e 3, foi programada apenas a realização de 1 exame de MCR. As lesões do subgrupo 2 (controle) que apresentaram alterações suspeitas de malignidade na microscopia confocal foram encaminhadas para exérese e avaliação histopatológica.

Em relação às alterações suspeitas de malignidade no exame de MCR, foram avaliadas as seguintes alterações na lesão, a depender da camada analisada:

- Epiderme: presença de padrão favo de mel ou pedra de calçamento atípico, presença de células atípicas;
- Junção dermoepidérmica: presença de desordem arquitetural no padrão anelado, em malha ou em ninhos, presença de papilas não demarcadas, presença de células atípicas;
- Derme: presença de células atípicas, células inflamatórias, colágeno aumentado e melanófagos (Tabela 4).

Tabela 4 – Alterações avaliadas com o exame de microscopia confocal durante o estudo

Epiderme	Junção dermoepidérmica	Derme
Presença de padrão favo de mel ou pedra de calçamento atípico	Presença de desordem arquitetural no padrão anelado, em malha ou em ninhos	Presença de células atípicas
Presença de células atípicas	Presença de papilas não demarcadas	Presença de células inflamatórias
	Presença de células atípicas	Presença de colágeno aumentado
		Presença de melanófagos

3.6 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

As lesões melanocíticas com alterações suspeitas para malignidade detectadas na dermatoscopia digital e/ou na microscopia confocal de reflectância foram submetidas à biópsia excisional e análise da histopatologia. A avaliação histopatológica foi realizada por um patologista com experiência no diagnóstico de lesões melanocíticas. Tanto as lesões benignas quanto as malignas foram avaliadas quanto à caracterização do infiltrado inflamatório da lesão, considerando os seguintes critérios:

- a presença e a quantificação de linfócitos na derme;
- a presença de linfócitos intersticiais;
- a presença e a quantificação de melanófagos na derme;
- a presença de regressão.

O infiltrado inflamatório foi, portanto, categorizado da seguinte forma:

A. Categorias da quantidade de linfócitos na derme:

- 1- Escassa (linfócitos isolados perivascular);
- 2- Pouca (pequenos agregados de linfócitos sem preencher o espaço perivascular);
- 3- Moderada (agregados de linfócitos que preenchem o espaço perivascular);
- 4- Acentuada (agregados de linfócitos que preenchem e expandem o espaço perivascular);

B. Linfócitos intersticiais: linfócitos no estroma dérmico além do espaço perivascular;

C. Categorias da quantidade de melanófagos na derme:

- 1- Escassa (melanóforos isolados);
 - 2- Pouca (melanóforos esparsos ao longo da derme papilar);
 - 3- Moderada (melanóforos que se agrupam mas não são confluentes);
 - 4- Acentuada (melanóforos agrupados e confluentes);
- D. **Regressão:** área com ausência de células melanocíticas e com a presença de todos os seguintes critérios: infiltrado linfocitário, melanóforos, neoangiogênese e fibroplasia.

3.7 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis de interesse, em que a distribuição de frequência absoluta e relativa foi reportada para as variáveis qualitativas, e as medidas de tendência central e dispersão, dadas pela média, mediana, amplitude e desvio padrão foram fornecidas para as variáveis quantitativas.

O teste exato de Fisher ou *qui* quadrado foi aplicado para avaliar a associação entre grupo e variáveis qualitativas, enquanto o teste t de Student para amostras independentes foi usado para comparar a idade média entre grupo tratamento e grupo controle. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para avaliar a normalidade dos dados nos dois grupos e o teste de Levene para avaliar se a variância entre os grupos são iguais.

Posteriormente, a fim de avaliar como os fatores independentes foram associados à ocorrência das alterações da lesão, um modelo de regressão logística foi ajustado aos dados para cada desfecho de interesse. A medida de associação dada pela razão de chances (RC) (ou *Odds Ratio -OR*) com intervalo de confiança (IC) de 95% foi calculada. As seguintes variáveis independentes foram consideradas nas análises: sexo, idade, grupo de tratamento e manchas vitiligoides.

Além disso, a razão de chances associada com a variável grupo de tratamento (imunoterapia versus controle) foi ajustada por sexo e idade por meio do modelo de regressão logística múltiplo. As mesmas análises também foram realizadas apenas no subgrupo que recebeu a imunoterapia. Para o desfecho de progressão, sexo, idade, hipopigmentação, diminuição da lesão e granulosidade foram considerados como covariáveis. Foi utilizado o software R, versão 4.3 (R Core Team 2020) e software SPSS, versão 29. Todos os testes de hipóteses foram bilaterais, considerando o nível de significância de 0,05.

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADO GERAL DA POPULAÇÃO ESTUDADA

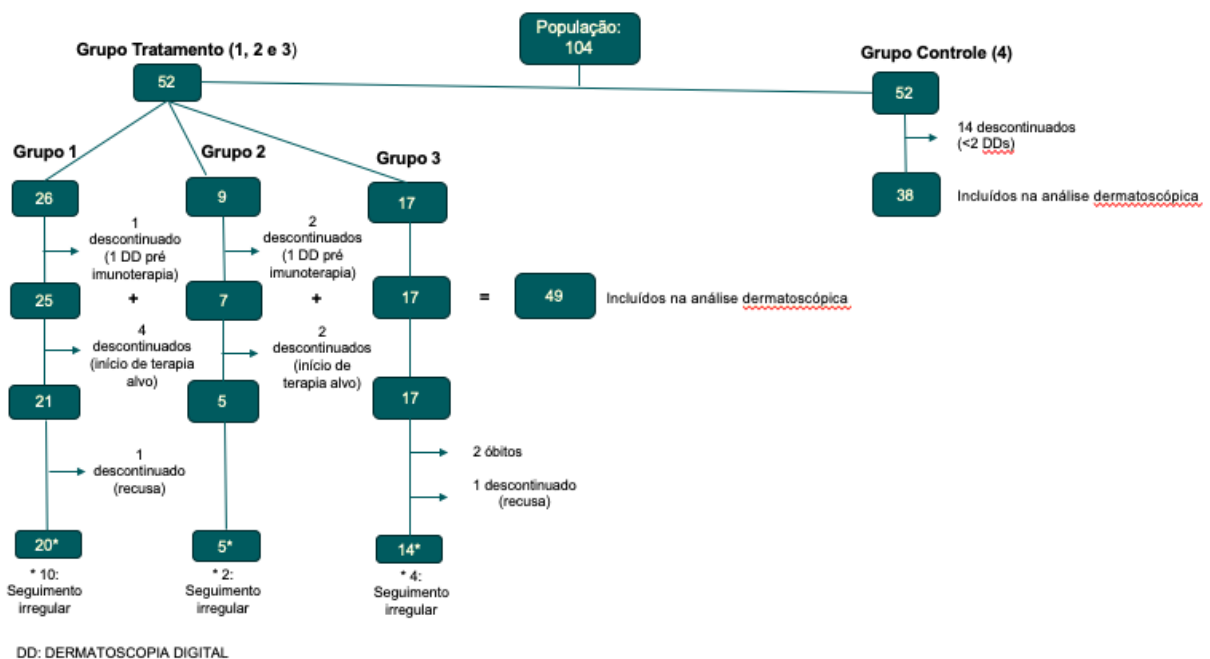
Foram incluídos 104 pacientes, sendo 52 pacientes (50%) referentes aos 3 primeiros grupos (26 pacientes no grupo 1, 09 no grupo 2 e 17 no grupo 3) e 52 pacientes (50%), ao quarto grupo (grupo controle). Dos 104 pacientes incluídos no estudo, 87 (83,65%) entraram na análise estatística referente às alterações nos métodos de imagem: sendo 25 do grupo 1, 7 do grupo 2, 17 do grupo 3 e 38 do grupo controle (Tabela 5) (Figura 9).

Tabela 5 - População incluída no estudo e na análise estatística

Grupos de tratamento	Incluídos no estudo (n: 104)	Incluídos na análise estatística (alterações nos métodos de imagem) (n: 87)
Grupo 1: antes da imunoterapia, n (%)	26 (25%)	25 (28,7%)
Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia, n (%)	9 (8,7%)	7 (8%)
Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia, n (%)	17 (16,4%)	17 (19,5%)
Grupo tratamento: 1, 2 e 3, n (%)	52 (50%)	49 (56,3%)
Grupo 4: controle, n (%)	52 (50%)	38 (43,7%)

DD: dermatoscopia digital

n (%): frequência em número absoluto (porcentagem)



Legenda: Fluxograma referente à amostra populacional do estudo e ao seguimento dos pacientes

Fonte: De autoria própria

Figura 9 - Fluxograma da população do estudo

1 paciente do grupo 1 e 2 pacientes do grupo 2 possuíam apenas 1 exame de dermatoscopia digital pré imunoterapia, por isso, apesar de incluídos na amostra inicial do estudo, não tiveram seus dados analisados referentes aos resultados nos exames de dermatoscopia digital, microscopia confocal e análise histopatológica. Da mesma forma, 14 pacientes do grupo controle não foram analisados em relação aos métodos de imagem pois não possuíam ou possuíam apenas 1 exame de dermatoscopia digital realizado no A.C.Camargo Cancer Center (Tabela 5) (Figura 9).

Quanto ao sexo, houve predominância do sexo masculino na população estudada, tanto analisando os 3 grupos juntos (grupo tratamento: 1 ao 3) quanto os grupos individualmente, incluindo o grupo controle: 31 pacientes (59,6%) do grupo tratamento e 30 (57,7%) do grupo controle. A idade dos pacientes variou de 32 a 80 anos, com média de 56,5 anos (DP: 12,6) na amostra do grupo tratamento (n:52) e valores próximos analisando cada um dos 4 grupos separadamente: média de 57,1 anos (DP 12,3) - grupo 1 (n: 26), 59,2 (DP 11,8) - grupo 2 (n: 9), 54,3 anos (DP 13,8) - grupo 3 (n: 17) e 54,6 anos (DP 14,6) - grupo 4, controle (n: 52), variando de 22 a 86 anos no último grupo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo tratamento (Tabela 6).

Tabela 6 - Caracterização da população por idade e sexo

Variável	Categoria	Grupos de tratamento					Valor p
		Grupo 1: antes da imunoterapia (n: 26)	Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia (n: 9)	Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia (n: 17)	Grupo tratamento: 1, 2 e 3 (n: 52)	Grupo 4: controle (n: 52)	
Sexo	Masculino, n (%)	16 (61,5%)	5 (55,6%)	10 (58,8%)	31 (59,6%)	30 (57,7%)	NR
	Feminino, n (%)	10 (38,5%)	4 (44,4%)	7 (41,2%)	21 (40,4%)	22 (42,3%)	
Idade	Média (Mínimo-Máximo)	57,08 (32-80)	59,22 (45-80)	54,35 (35-75)	56,56 (32-80)	54,56 (22-86)	0,457
	Mediana (Desvio padrão)	56,5 (12,30)	56 (11,79)	52 (13,79)	56 (12,6)	56 (14,61)	

n (%): frequência em número absoluto (porcentagem)

DD: dermatoscopia digital

NR: não realizado

Em relação às características referentes ao melanoma e ao tratamento sistêmico, a amostra avaliada incluiu apenas os grupos 1, 2 e 3 (n:52). O tipo de melanoma mais frequente nesta amostra foi o melanoma extensivo superficial (32,7%). Considerando cada grupo individualmente: no grupo 1 (n: 26) foi o melanoma extensivo superficial (34,6%), seguido do nodular (19,2%); no grupo 2 (n: 9), foi o extensivo superficial (33,3%) e a metástase de melanoma (33,3%); e no grupo 3 (n: 17), o nodular (41,2%) seguido do extensivo superficial (29,4%) (Tabela 7).

Tabela 7 - Caracterização do melanoma (tipo, localização e espessura) e antecedente pessoal de melanoma nos grupos 1,2, 3 e tratamento

Variável	Categoria	Grupos de tratamento			
		Grupo 1: antes da imunoterapia (n:26)	Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia (n: 9)	Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia (n: 17)	Grupo tratamento: 1, 2 e 3 (n:52)
Tipos de melanoma, n (%)	Extensivo superficial	9 (34,6%)	3 (33,3%)	5 (29,4%)	17 (32,7%)
	Nodular	5 (19,2%)	2 (22,2%)	7 (41,2%)	14 (26,9%)
	Lentiginoso acral	2 (7,7%)	0 (0%)	2 (11,8%)	4 (7,7%)
	Lentigo maligno	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	1 (1,9%)
	Desmoplásico	2 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)
	Spitzoide	2 (7,7%)	0 (0%)	1 (5,9%)	3 (5,8%)
	Metástase de melanoma	2 (7,7%)	3 (33,3%)	0 (0%)	5 (9,6%)
	Melanoma de mucosa	2 (7,7%)	0 (0%)	1 (5,9%)	3 (5,8%)
	Não classificável	2 (7,7%)	0 (0%)	1 (5,9%)	3 (5,8%)
Localização do tumor, n (%)	Face e pescoço	2 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)
	Tronco	8 (30,8%)	3 (33,3%)	7 (41,2%)	18 (34,6%)
	Membros superiores	3 (11,5%)	2 (22,2%)	1 (5,9%)	6 (11,5%)
	Membros inferiores	5 (19,2%)	0 (0%)	3 (17,6%)	8 (15,4%)
	Extracutâneo	0 (0%)	2 (22,2%)	0 (0%)	2 (3,8%)
	Mucosa	2 (7,7%)	0 (0%)	1 (5,9%)	3 (5,8%)
	Couro cabeludo	3 (11,5%)	1 (11,1%)	2 (11,8%)	6 (11,5%)
	Extremidade inferior ¹	3 (11,5%)	0 (0%)	3 (17,6%)	6 (11,5%)
	Tronco+ extracutâneo ²	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	1 (1,9%)
Espessura do tumor (Breslow), n (%)	<i>in situ</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	1 (1,9%)
	<= 1 mm	1 (3,8%)	1 (11,1%)	0 (0%)	2 (3,8%)
	>1-2 mm	7 (26,9%)	0 (0%)	4 (23,5%)	11 (21,1%)
	>2-4 mm	8 (30,8%)	4 (44,4%)	5 (29,4%)	17 (32,7%)
	> 4 mm	5 (19,2%)	1 (11,1%)	5 (29,4%)	11 (21,1%)
	não se aplica	2 (7,7%)	3 (33,3%)	1 (5,9%)	6 (11,5%)
	desconhecido	3 (11,5%)	0 (0%)	1 (5,9%)	4 (7,7%)
Antecedente pessoal de outros melanomas, n (%)	Presente	4 (15,4%)	3 (33,3%)	0 (0%)	7 (13,5%)
	Ausente	22 (84,6%)	6 (66,7%)	17 (100%)	45 (86,5%)
Quantidade de melanomas prévios, n (%)	1	2 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)
	2 a 4	2 (7,7%)	1 (11,1%)	0 (0%)	3 (5,8%)
	5 ou mais	0 (0%)	2 (22,2%)	0 (0%)	2 (3,8%)

DD: dermatoscopia digital

n (%): frequência em número absoluto (porcentagem)

¹Extremidade inferior = área dos pés

²Metástase de melanoma cutânea em tronco e sítio extracutâneo

Quanto à localização do tumor, o local mais frequente nesta amostra (grupo tratamento: 1, 2 e 3) (n:52) foi o tronco (34,6%). Considerando os grupos individualmente: tronco (30,8%) seguido do membro inferior (19,2%) no grupo 1 (n: 26); tronco (33,3%) no grupo 2 (n: 9); tronco (41,2%) no grupo 3 (n: 17). Em relação à espessura do tumor, o índice de Breslow mais frequente tanto no grupo tratamento quanto nos grupos individuais variou entre >2-4 mm: grupo tratamento (32,7%), grupo 1 (30,8%), grupo 2 (44,4%) e grupo 3 (29,4%) (Tabela 7).

Apenas 7 pacientes (13,5%) do grupo tratamento relataram antecedente pessoal de outros melanomas, sendo 4 no grupo 1 e 3 no grupo 2. Destes 7 pacientes: 2, tiveram 1 melanoma prévio; 3, entre 2 e 4 melanomas prévios; 2, 5 ou mais melanomas prévios (Tabela 7).

Quanto ao estadiamento (n: 52), 1 paciente (3,85%) foi estágio II, 29 pacientes (55,8%) foram estágio III e 22 pacientes (42,3%), estágio IV. Analisando os grupos de 1 a 3 individualmente, os grupos 1 (n: 26) e 3 (n: 17) também apresentaram uma frequência maior de pacientes no estágio III (53,85% e 64,7% respectivamente) e apenas o grupo 2 (n: 9) teve uma frequência maior no estágio IV (55,6%) (Tabela 8).

Tabela 8 - Estadiamento, acometimento linfonodal e de outros órgãos,

Variável		Categoria	Grupos de tratamento			
			Grupo 1: antes da imunoterapia (n:26)	Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia (n:9)	Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia (n:17)	Grupo tratamento: 1, 2 e 3 (n:52)
Estadiamento, n (%)		II*	1 (3,85%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)
		III	14 (53,85%)	4 (44,4%)	11 (64,7%)	29 (55,8%)
		IV	11 (42,3%)	5 (55,6%)	6 (35,3%)	22 (42,3%)
Acometimento linfonodal, n (%)		Presente	22 (84,6%)	6 (66,7%)	12 (70,6%)	40 (76,9%)
		Ausente	4 (15,4%)	3 (33,3%)	5 (29,4%)	12 (23,1%)
Acometimento de outros órgãos, n (%)		Presente	14 (53,8%)	7 (77,8%)	9 (52,9%)	30 (57,7%)
		Ausente	12 (46,2%)	2 (22,2%)	8 (47,1%)	22 (42,3%)
Para quais órgãos/ sistemas, n (%)	SNC	Presente	3 (11,5%)	3 (33,3%)	0 (0%)	6 (11,5%)
		Ausente	23 (88,5%)	6 (66,7%)	17 (100%)	46 (88,5%)
	Pulmão	Presente	4 (15,4%)	4 (44,4%)	3 (17,6%)	11 (21,2%)
		Ausente	22 (84,6%)	5 (55,6%)	14 (82,4%)	41 (78,8%)
	Ossos	Presente	3 (11,5%)	3 (33,3%)	1 (5,9%)	7 (13,5%)
		Ausente	23 (88,5%)	6 (66,7%)	16 (94,1%)	45 (86,5%)
	Fígado	Presente	2 (7,7%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)	4 (7,7%)
		Ausente	24 (92,3%)	8 (88,9%)	16 (94,1%)	48 (92,3%)
	Pele ¹	Presente	7 (26,9 %)	5 (55,6%)	5 (29,4%)	17 (32,7%)
		Ausente	19 (73,1 %)	4 (44,4%)	12 (70,6%)	35 (67,3%)
	Outros	Presente	3 (11,5%)	2 (22,2%)	1 (5,9%)	6 (11,5%)
		Ausente	23 (88,5%)	7 (77,8%)	16 (94,1%)	46 (88,5%)
Perfil mutacional da amostra tumoral, n(%)		BRAF V600 E	8 (30,8%)	3 (33,3%)	5 (29,4%)	16 (30,8%)
		BRAF - OUTROS	3 (11,5%)	1 (11,1%)	2 (11,8%)	6 (11,5%)
		RAS	6 (23,1%)	3 (33,3%)	5 (29,4%)	14 (26,9%)
		Nenhum	6 (23,1%)	1 (11,1%)	4 (23,5%)	11 (21,2%)
		Inconclusivo	1 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)
		Não realizou	2 (7,7%)	1 (11,1%)	1 (5,9%)	4 (7,7%)

n (%): frequência em número absoluto (porcentagem)

DD: dermatoscopia digital

SNC: sistema nervoso central

II*: II b ou IIc- alto risco

Pele¹: inclui satelitose, doença em trânsito ou metástase

Quando o presente estudo foi elaborado, a indicação para tratamento sistêmico com imunoterapia era apenas para pacientes com MM EC III e IV, por isso este foi o critério de inclusão utilizado. Em 2022, foi publicado (quando o presente estudo já estava em andamento) o *KEYNOTE-716* que recomendou o tratamento adjuvante com imunoterapia (PEMBRO) também para pacientes com MM EC IIB e IIC de alto risco – com benefícios em sobrevida livre de recorrência. Como o objetivo principal deste trabalho foi avaliar as alterações dermatoscópicas nas lesões melanocíticas decorrentes da imunoterapia, este paciente foi incluído durante o estudo, pois interpretamos que não haveria algum tipo de interferência no objetivo ou no resultado final (Luke et al. 2022).

O acometimento linfonodal esteve presente em mais de 75% da amostra mensurada (n: 52), sendo superior a 50% também considerando cada grupo isoladamente. Houve acometimento secundário extralinfonodal em mais da metade dos pacientes tanto na análise da amostra do grupo tratamento (n: 52) (57,7%) como no grupo 2 (n: 9) (77,8%). Dentre os locais de acometimento extralinfonodal, a pele (foram incluídos satelitose, metástase em trânsito ou à distância) foi o órgão mais frequente seguido do pulmão tanto no grupo tratamento, quanto nos grupos 1, 2 e 3 (Tabela 8).

Em relação ao perfil mutacional das 48 amostras tumorais biopsiadas e analisadas na amostra populacional (n: 52): 22 (42,3%) apresentaram mutação em BRAF sendo 16 (30,8%) no códon V600E, 14 (26,9%) apresentaram mutação em RAS, 11 (21,2%) não tiveram mutação e 1 (1,9%) foi inconclusiva. 4 pacientes (7,7%) não realizaram a pesquisa mutacional (Tabela 8).

Quanto à escolha da imunoterapia, 48,1% dos pacientes (n: 52) usaram a combinação nivolumabe + ipilimumabe, 32,7% apenas nivolumabe e 19,2% apenas pembrolizumabe. Também houve superioridade do uso do nivolumabe em monoterapia ou combinado em relação ao pembrolizumabe nos grupos 1 e 2. Dos 52 pacientes incluídos (grupos 1 ao 3), 88,5% realizaram o tratamento adjuvante e apenas 11,5% o neoadjuvante. Avaliando os grupos 1, 2 e 3 isoladamente, o tratamento adjuvante foi utilizado em mais de 70% dos casos em todos os grupos (Tabela 9).

Tabela 9 - Caracterização do tratamento quanto ao medicamento e tipo de tratamento

Variável	Categoria	Grupos de tratamento			
		Grupo 1: antes da imunoterapia (n: 26)	Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia (n: 9)	Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia (n: 17)	Grupo tratamento: 1, 2 e 3 (n: 52)
Medicamento, n (%)	Nivolumabe	12 (46,2%)	2 (22,2%)	3 (17,6%)	17 (32,7%)
	Nivolumabe+ ipilimumabe	12 (46,2%)	6 (66,7%)	7 (41,2%)	25 (48,1%)
	Pembrolizumabe	2 (7,7%)	1 (11,1%)	7 (41,2%)	10 (19,2%)
Tipo de tratamento, n (%)	adjuvante	23 (88,5%)	7 (77,8%)	16 (94,1%)	46 (88,5%)
	neoadjuvante	3 (11,5%)	2 (22,2%)	1 (5,9%)	6 (11,5%)

DD: dermatoscopia digital

n (%): frequência em número absoluto (porcentagem)

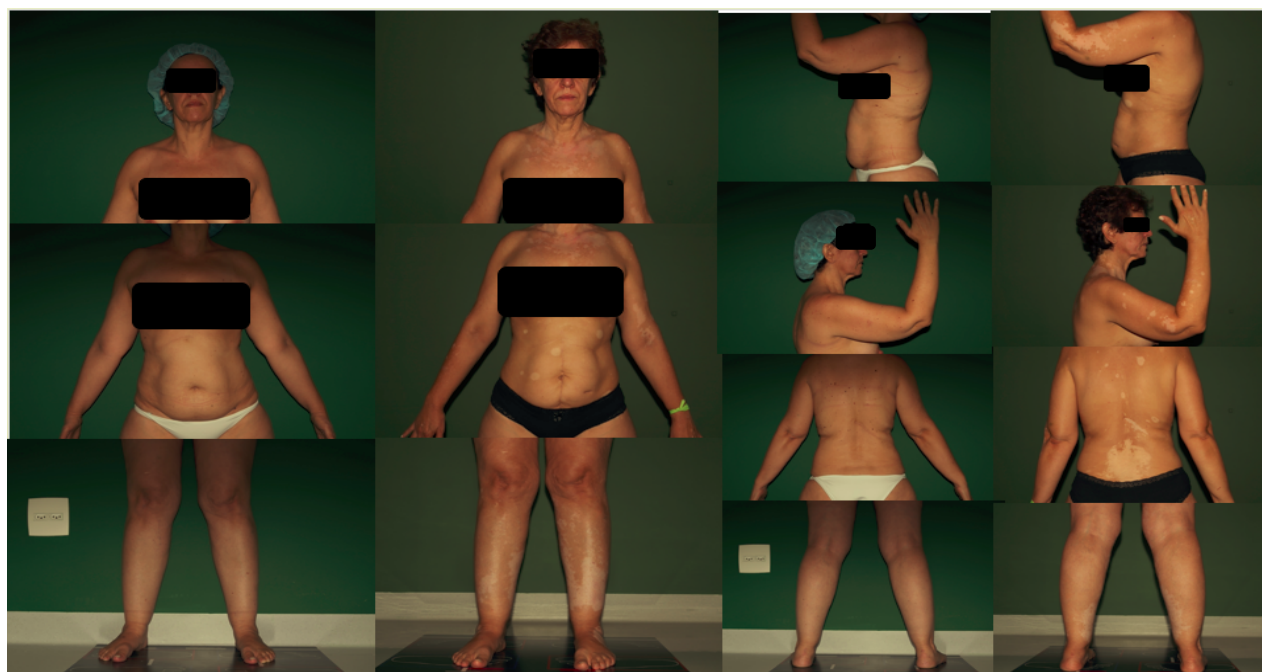
Em relação a eventos adversos cutâneos observados durante o seguimento digital (n: 49), 7 pacientes (14,3%) apresentaram surgimento de manchas vitiligoides, sendo 2 no grupo 1, 2 no grupo 2 e 3 no grupo 3. Todos os pacientes que apresentaram as manchas vitiligoides tiveram hipopigmentação em pelo menos uma lesão durante o seguimento digital (Tabela 10) (Figura 10).

Tabela 10 - Progressão de doença, realização de outros tratamentos, óbitos, surgimento de manchas vitiligoides na população tratamento

Variável	Categoria	Grupos de tratamento			
		Grupo 1: antes da imunoterapia (n: 25)	Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia (n: 7)	Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia (n: 17)	Grupo tratamento: 1, 2 e 3 (n: 49)
Progressão de doença durante a imunoterapia, n (%)	Sim	11 (44%)	3 (42,9%)	5 (29,4%)	19 (38,8%)
	Não	14 (56%)	4 (57,1%)	12 (70,6%)	30 (61,2%)
Realização de outros tratamentos após início da imunoterapia	Sim	13 (52%)	3 (42,9%)	6 (35,3%)	22 (44,9%)
	Não	12 (48%)	4 (57,1%)	11 (64,7%)	27 (55,1%)
Óbitos	Sim	4 (16%)	2 (28,6%)	2 (11,8%)	8 (16,33%)
	Não	20 (80%)	5 (71,4%)	15 (88,2%)	40 (81,63%)
	Omisso	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,04%)
Surgimento de manchas vitiligoides	Sim	2 (8%)	2 (28,6%)	3 (17,6%)	7 (14,3%)
	Não	23 (92%)	5 (71,4%)	14 (82,4%)	42 (85,7%)

DD: dermatoscopia digital

n (%): frequência em número absoluto (porcentagem)



Legenda: Imagens clínicas realizadas durante exame de mapeamento corporal em uma paciente antes de iniciar a IMUNO e 18 meses após início da IMUNO - NIVO e IPI adjuvantes – ainda em vigência do tratamento sistêmico. Houve surgimento de manchas vitiligoides disseminadas e desaparecimento da maior parte das lesões melanocíticas da paciente.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

Figura 10 – Imagens clínicas de surgimento de manchas vitiligoides durante seguimento digital

Houve progressão de doença durante a imunoterapia em 38,8% dos pacientes do grupo tratamento (n: 49). 44,9% dos pacientes da mesma amostra observada realizou outros tratamentos após o início da imunoterapia seja como terapêutica complementar ou como substituição devido à progressão de doença (Tabela 10).

Durante o seguimento digital do grupo tratamento (n: 49), 6 pacientes (4 do grupo 1 e 2 do grupo 2) foram descontinuados do estudo pois iniciaram terapia alvo devido à progressão de doença, porém seus dados coletados - previamente ao início da terapia alvo - foram incluídos e analisados. 2 pacientes sendo 1 do grupo 1 e 1 do grupo 3 recusaram continuar como participantes do projeto, no entanto eles também tiveram seus dados coletados até tal momento incluídos e analisados no estudo (Tabela 10) (Figura 9).

16 pacientes (10 no grupo 1, 2 no grupo 2 e 4 no grupo 3) da amostra submetida a tratamento (n: 49) apresentaram seguimento digital irregular tanto na periodicidade programada entre os exames quanto na quantidade total de exames de DD programados por paciente conforme o grupo. Em relação aos óbitos, houve 8 óbitos ao longo do estudo, sendo 2 no grupo 3 durante o seguimento digital e 6 (4 no grupo 1 e 2 no grupo 2) após o seguimento digital programado em cada grupo descrito na metodologia (Tabela 10) (Figura 9).

4.2 RESULTADO DERMATOSCÓPICO

4.2.1 Resultado dermatoscópico isolado do grupo tratamento (1, 2 e 3)

Foram selecionados entre 1 e 7 exames de dermatoscopia digital por paciente, com média de 3,7 exames/ paciente (DP: 1,49), entre os anos de 2012 e 2023, mais da metade entre 2019 e 2022. O número total de lesões analisadas no grupo único (grupos 1, 2 e 3) (n: 49) foi de 2.848, variando entre 4 e 192 por paciente, com média de 58,1 por paciente (DP: 45,3). O tempo de seguimento foi calculado pela diferença entre o primeiro e o último exame de dermatoscopia digital realizado. Ele variou entre 0 meses e 116 meses por paciente, com média de 14,8 meses (DP:18,01) (Tabela 11).

Tabela 11 - Caracterização da dermatoscopia digital: quantidade de DDs/paciente, tempo de seguimento digital, periodicidade entre as DDs, quantidade de lesões/ paciente

Grupos de tratamento	Quantidade de DDs/ paciente		Tempo de seguimento digital (meses)		Periodicidade entre as DDs (meses)			Quantidade de lesões/ paciente	
	Média (mín/máx)	Mediana (desvio padrão)	Média (mín/máx)	Mediana (desvio padrão)	Intervalo entre DDs	Média (mín/máx)	Mediana (desvio padrão)	Média (mín/máx)	Mediana (desvio padrão)
Grupo 1: antes da imunoterapia (n: 25)	4,44 (2-7)	4 (1,19)	15,24 (3-116)	11 (21,49)	entre 1ª e 2ª	6,96 (0-113)	2 (22,20)	47,8 (13-163)	38 (38,2)
					entre 2ª e 3ª	2,35 (1-4)	2 (0,77)		
					entre 3ª e 4ª	3,67 (1-12)	3 (2,90)		
					entre 4ª e 5ª	2,75 (2-3)	3 (0,45)		
					entre 5ª e 6ª	4,5 (2-10)	3 (3,70)		
Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia (n: 7)	3,71 (2-6)	3 (1,38)	22 (5-35)	29 (11,55)	entre 6ª e 7ª	12 (12-12)	12 (0)	58,86 (37-89)	57 (19,66)
					entre 1ª e 2ª	11,28 (5-26)	9 (6,90)		
					entre 2ª e 3ª	4,83 (3-7)	5 (1,60)		
					entre 3ª e 4ª	6,33 (2-12)	5 (5,13)		
					entre 4ª e 5ª	4,5 (3-6)	4,5 (2,12)		
Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia (n: 17)	2,53 (1-5)	2 (1,23)	11,23 (0-55)	7 (14,03)	entre 5ª e 6ª	13 (13-13)	13 (0)	73 (4-192)	49 (58,58)
					entre 1ª e 2ª	5,38 (1-14)	3 (4,05)		
					entre 2ª e 3ª	9,62 (2-43)	5,5 (13,65)		
					entre 3ª e 4ª	9 (6-12)	9 (2,94)		
Grupo tratamento: 1, 2 e 3 (n: 49)	3,67 (1-7)	4 (1,49)	14,82 (0-116)	11 (18,01)	entre 4ª e 5ª	3 (3-3)	3 (0)	58,12 (4-192)	45 (45,34)
					entre 1ª e 2ª	7,18 (0-113)	3 (16,83)		
					entre 2ª e 3ª	4,32 (1-43)	3 (6,76)		
					entre 3ª e 4ª	4,71 (1-12)	3 (3,61)		
					entre 4ª e 5ª	3 (2-6)	3 (0,92)		
Grupo 4: controle (n: 38)	2 (2-2)	2 (0)	11,26 (5-24)	11 (3,70)	entre 5ª e 6ª	6,2 (2-13)	3 (4,97)	27,7 (7-34)	30 (5,12)
					entre 6ª e 7ª	12 (12-12)	12 (0)		
					entre 1ª e 2ª	11,26 (5-24)	11 (3,70)		

DD(s): dermatoscopia(s) digital(is)

A periodicidade entre os exames de dermatoscopia digital por paciente foi variada, porém semelhante entre a segunda e quinta DDs. Entre a primeira e a segunda, média de 7,18 meses (DP: 16,83); entre a segunda e a terceira DD, média de 4,3 meses (DP: 6,76); entre a terceira e a quarta DD, média de 4,7 meses (DP: 3,61); entre a quarta e a quinta DD, média de 3 meses (DP: 0,92); entre a quinta e a sexta DD, média de 6,2 meses (DP: 4,97); entre a sexta e sétima DD média de 12 meses (DP:0) (Tabela 11).

69,4% dos pacientes do grupo tratamento (n: 49) apresentaram alterações dermatoscópicas, variando entre 1 e 162 lesões por paciente com alterações, com média de 22 lesões/ paciente (DP: 31,59) (Tabela 12). As alterações mais frequentes por ordem decrescente foram: hipopigmentação (55,1%), diminuição da lesão (38,8%), hiperpigmentação (34,7%), aumento da lesão (26,5%), desaparecimento da lesão (16,3%), hiperqueratose (8,2%), fenômeno halo (4,1%), aparecimento de pontos/ glóbulos (2%). Não foi identificado em nenhum paciente o desaparecimento de pontos/ glóbulos (Tabela 13) (Figuras 11 a 15).

Tabela 12 – Alterações dermatoscópicas por grupo na população

Grupos de tratamento	Alteração dermatoscópica		Quantidade de lesões por paciente com alteração dermatoscópica	
	Categoria	n (%)	Média (mín-max)	Mediana (desvio padrão)
Grupo 1: antes da imunoterapia (n:25)	presente	16 (64%)	15,69 (2-60)	10 (17,35)
	ausente	9 (36%)		
Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia (n:07)	presente	6 (85,7%)	26,33 (2-79)	14,5 (28,1)
	ausente	1 (14,3%)		
Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia (n:17)	presente	12 (70,6%)	28,25 (1-162)	9,5 (45,97)
	ausente	5 (29,4%)		
Valor p		p: 0,517		
Grupo tratamento: 1, 2 e 3 (n:49)	presente	34 (69,4%)	22 (1-162)	11,5 (31,59)
	ausente	15 (30,6%)		
Grupo 4: controle (n: 38)	presente	21 (55,3%)	2,95 (1-11)	2 (2,63)
	ausente	17 (44,7%)		
Valor p		p: 0,248		

DD: dermatoscopia digital

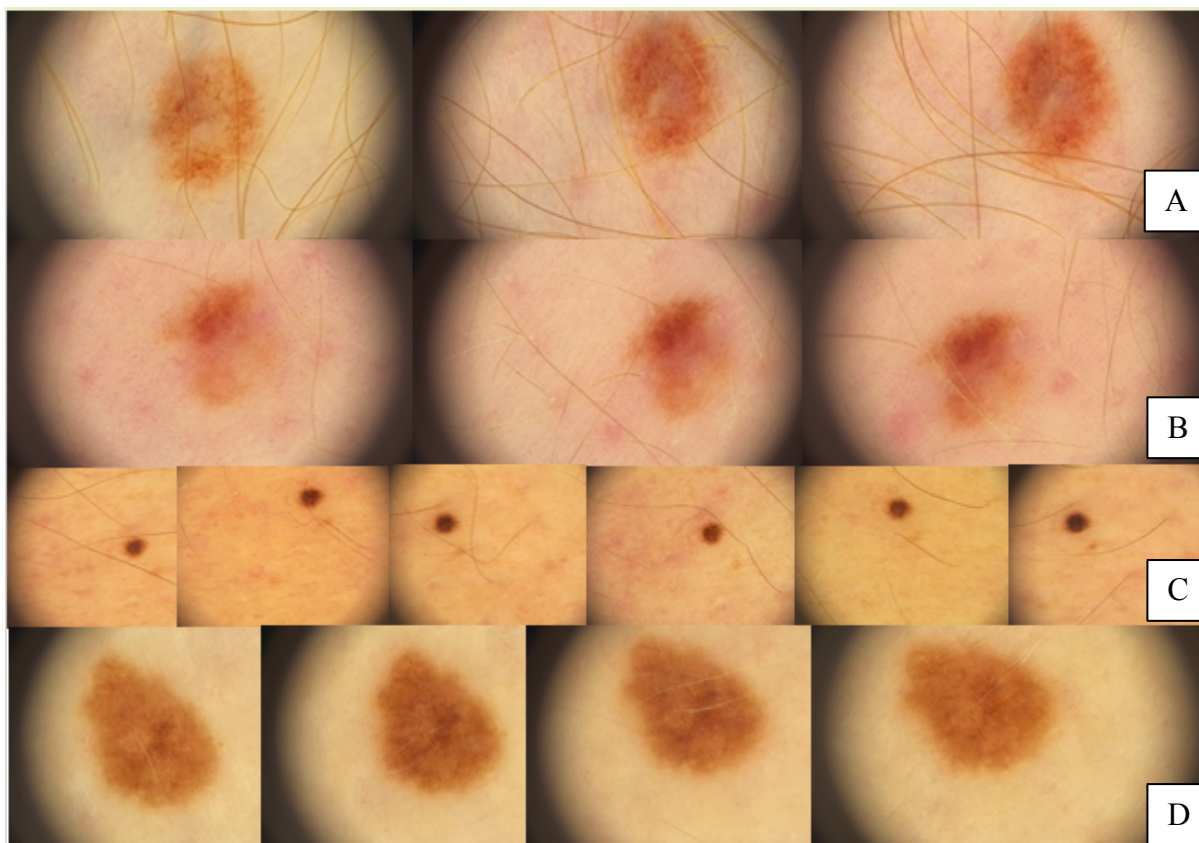
n (%): frequência em número absoluto (porcentagem)

Tabela 13 – Comparação dos tipos de alterações dermatoscópicas por grupo na população

Tipos de alterações dermatoscópicas: Variável	Categoria	Grupos de tratamento			Valor p	Grupos de tratamento		Valor p
		Grupo 1: antes da imunoterapia (n: 25)	Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia (n: 7)	Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia (n: 17)		Grupo tratamento: 1, 2 e 3 (n: 49)	Grupo 4: controle (n: 38)	
Hipopigmentação, n (%)	Presente	14 (56%)	5 (71,4%)	8 (47,1%)	0,626	27 (55,1%)	6 (15,8%)	<0,001
	Ausente	11 (44%)	2 (28,6%)	9 (52,9%)		22 (44,9%)	32 (84,2%)	
Hiperpigmentação, n (%)	Presente	9 (36%)	4 (57,1%)	4 (23,5%)	0,268	17 (34,7%)	3 (7,9%)	0,007
	Ausente	16 (64%)	3 (42,9%)	13 (76,5%)		32 (65,3%)	35 (92,1%)	
Aumento da lesão, n (%)	Presente	5 (20%)	4 (57,1%)	4 (23,5%)	0,146	13 (26,5%)	12 (31,6%)	0,782
	Ausente	20 (80%)	3 (42,9%)	13 (76,5%)		36 (73,5%)	26 (68,4%)	
Diminuição da lesão, n (%)	Presente	7 (28%)	5 (71,4%)	7 (41,2%)	0,13	19 (38,8%)	1 (2,6%)	<0,001
	Ausente	18 (72%)	2 (28,6%)	10 (58,8%)		30 (61,2%)	37(97,4%)	
Desaparecimento da lesão, n (%)	Presente	2 (8%)	3 (42,9%)	3 (17,6%)	0,075	8 (16,3%)	0 (0%)	0,009
	Ausente	23 (92%)	4 (57,1%)	14 (82,4%)		41 (83,7%)	38 (100%)	
Fenômeno halo, n (%)	Presente	0 (0%)	2 (28,6%)	0 (0%)	0,018	2 (4,1%)	0 (0%)	0,502
	Ausente	25 (100%)	5 (71,4%)	17 (100%)		47 (95,9%)	38 (100%)	
Aparecimento de pontos/glóbulos, n (%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	0,49	1 (2%)	2 (5,3%)	0,578
	Ausente	25 (100%)	7 (100%)	16 (94,1%)		48 (98%)	36 (94,7%)	
Desaparecimento de pontos/glóbulos, n (%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA	0 (0%)	1 (2,6%)	0,437
	Ausente	25 (100%)	7 (100%)	17 (100%)		49 (100%)	37(97,4%)	
Hiperkeratose, n (%)	Presente	2 (8%)	2 (28,6%)	0 (0%)	0,084	4 (8,2%)	0 (0%)	0,128
	Ausente	23 (92%)	5 (71,4%)	17 (100%)		45 (91,8%)	38 (100%)	

DD: dermatoscopia digital

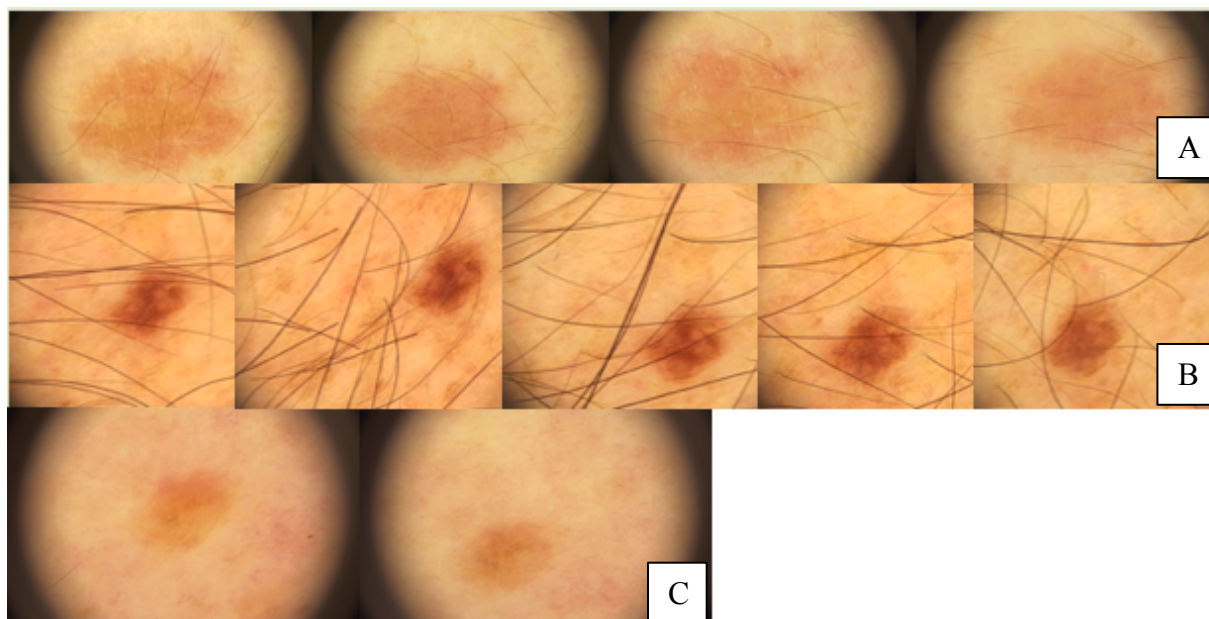
NA: não aplicável



Legenda: Seguimento digital de 4 lesões melanocíticas que hiperpigmentaram em 3 diferentes pacientes (as lesões A e B pertencem a um mesmo paciente). Nesses casos, a hiperpigmentação comportou-se como uma alteração persistente nos 2 primeiros pacientes e temporária na terceira paciente. O primeiro paciente fez uso de PEMBRO adjuvante – as lesões A e B apresentam a evolução em 3 diferentes momentos: 6, 11 (hiperpigmentou) e 13 meses após início da IMUNO. O segundo paciente fez uso de NIVO adjuvante - a lesão C está representada por 6 imagens capturadas quando iniciou a IMUNO, 1, 3, 6, 9 e 13 meses após início da IMUNO. A terceira paciente fez uso de NIVO e IPI neoadjuvantes - a lesão D mostra a evolução em 4 momentos diferentes: antes de iniciar a IMUNO, 6, 12 e 24 meses após início da IMUNO. No último caso, a hiperpigmentação ocorreu 6 e 12 meses após início da IMUNO.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

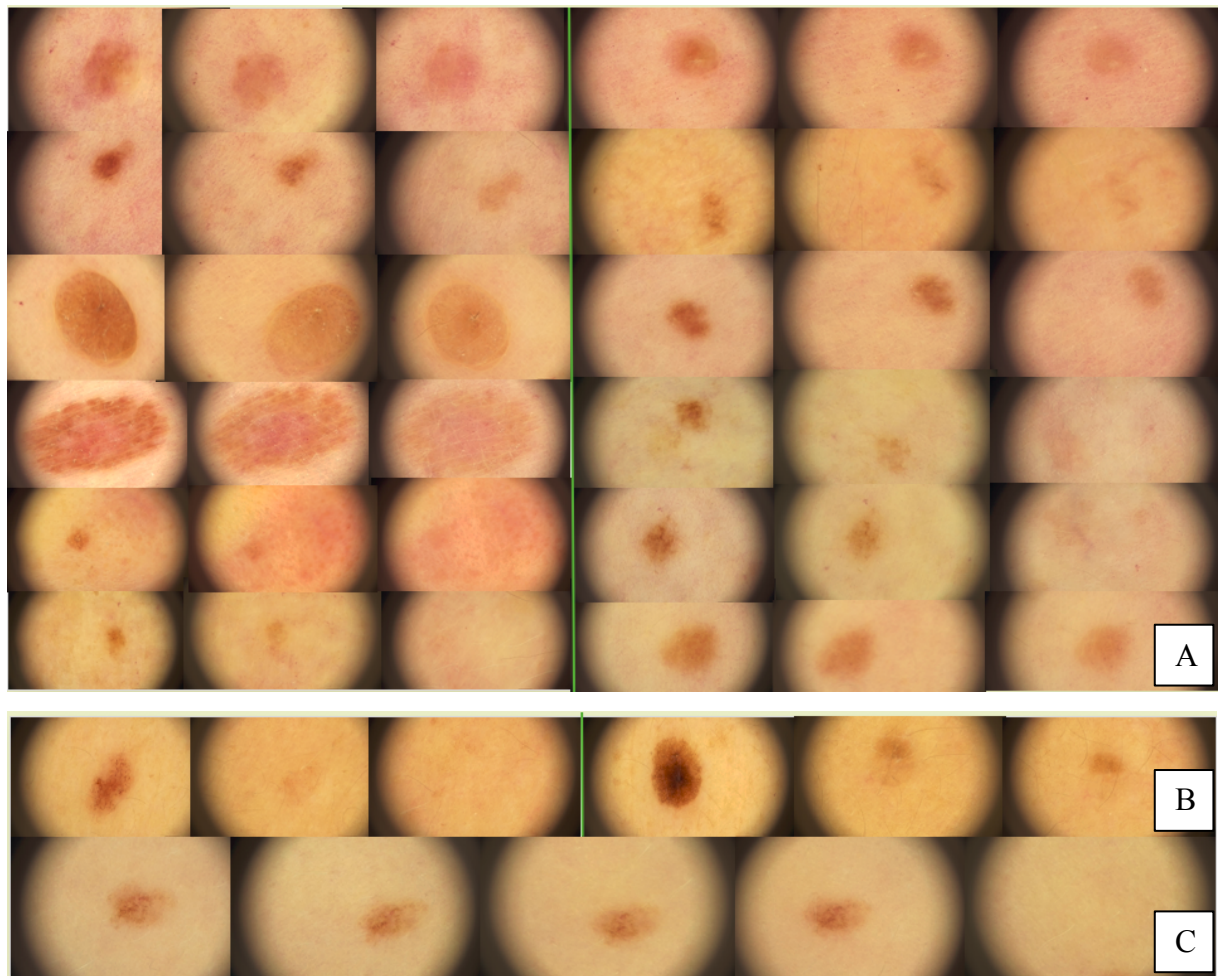
Figura 11 – Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com hiperpigmentação durante seguimento digital



Legenda: Seguimento digital de 3 lesões melanocíticas que hipopigmentaram em 3 diferentes pacientes (alteração persistente). Primeiro paciente (lesão A) fez uso de NIVO adjuvante – imagens capturadas antes de iniciar a IMUNO, 2 (hipopigmentou), 6 e 10 meses após início da IMUNO. Segundo paciente (lesão B), uso de NIVO adjuvante – imagens realizadas quando iniciou a IMUNO, 3, 6, 9 (hipopigmentou) e 12 meses após início da IMUNO. Terceira paciente (lesão C), utilizou NIVO e IPI neoadjuvantes – imagens efetuadas 1 e 3 (hipopigmentou) meses após início da IMUNO.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

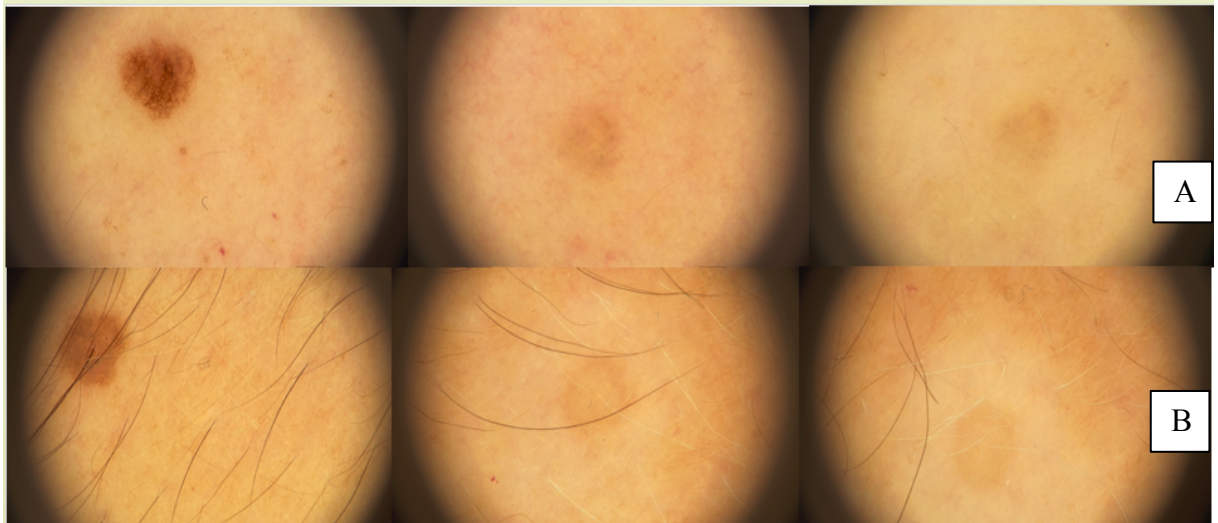
Figura 12 – Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com hipopigmentação durante seguimento digital



Legenda: Seguimento digital de lesões melanocíticas que apresentaram involução (hipopigmentação com ou sem diminuição no tamanho), com ou sem desaparecimento, sem regressão em 3 pacientes que realizaram NIVO e IPI adjuvantes. A primeira paciente (figura A) apresentou involução de inúmeros nevus- imagens capturadas quando iniciou a IMUNO, 12 e 35 meses após início da IMUNO. A segunda paciente (figura B) tem exemplificado acima 2 lesões que sofreram processo de involução com desaparecimento (à esquerda) e sem desaparecimento da lesão (à direita) – imagens realizadas antes de iniciar a IMUNO, 18 e 21 meses após início do tratamento. A terceira paciente (lesão C) demonstra 1 lesão quando iniciou a IMUNO, 3, 6 (início da involução), 9 e 12 meses após início da IMUNO.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

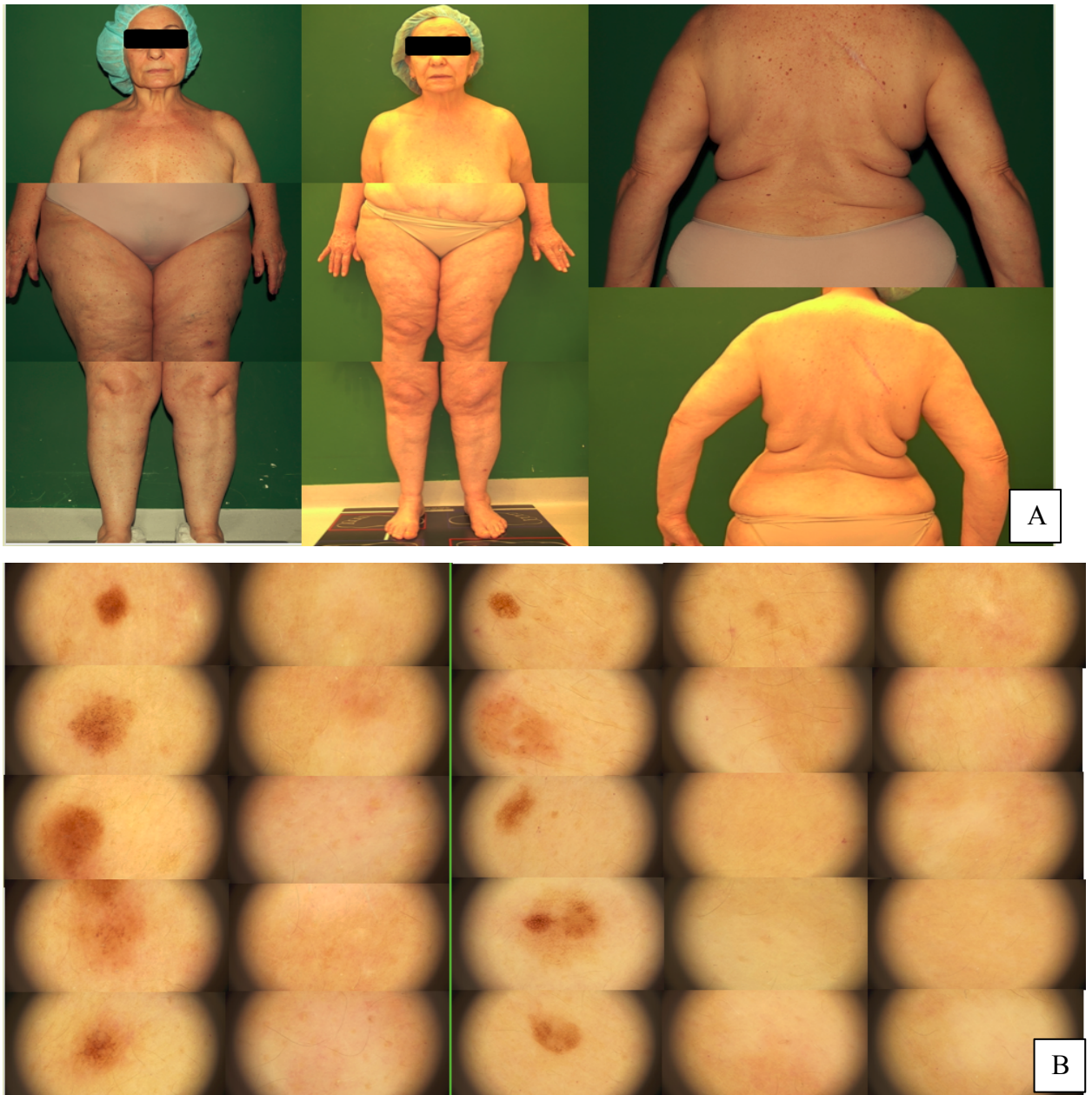
Figura 13 – Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com involução sem regressão durante seguimento digital



Legenda: Presença de fenômeno halo em 2 lesões (A e B) durante seguimento digital de 1 paciente. 3 imagens mostrando a evolução de 2 nevos: antes de iniciar a IMUNO, 18 (processo de involução com fenômeno halo associado) e 21 meses após início de NIVO e IPI adjuvantes.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

Figura 14 – Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com fenômeno halo durante seguimento digital



Legenda: A figura A representa imagens clínicas realizadas durante exame de mapeamento corporal em uma paciente quando iniciou a IMUNO e 12 meses após início da IMUNO - NIVO e IPI adjuvantes – demonstrando a despigmentação e o desaparecimento de vários nevos e lentigos solares, além do clareamento global da pele da paciente. A figura B mostra o desaparecimento de 10 nevos em outra paciente com presença de manchas vitiligoides adjacentes. À esquerda, 5 lesões em 2 diferentes momentos: antes de iniciar a IMUNO e 21 meses após início de imunoterapia combinada; à direita, 5 lesões em 3 diferentes momentos: antes de iniciar a IMUNO, 18 e 21 meses após início de NIVO e IPI.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

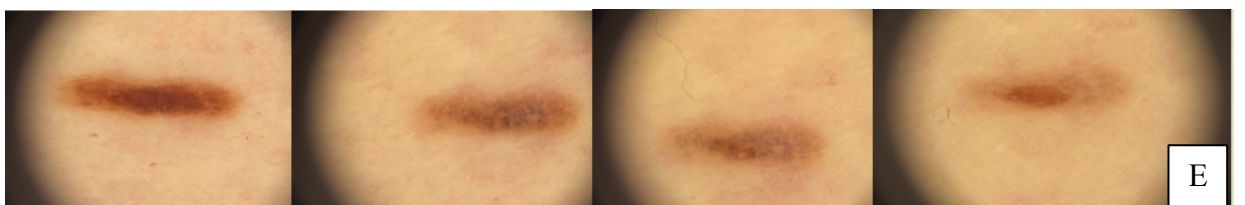
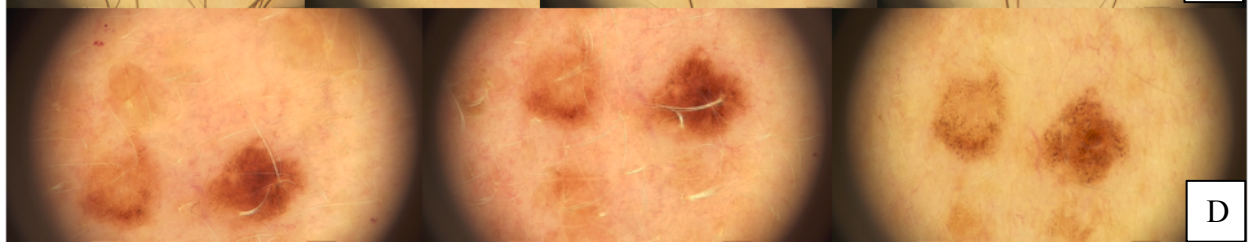
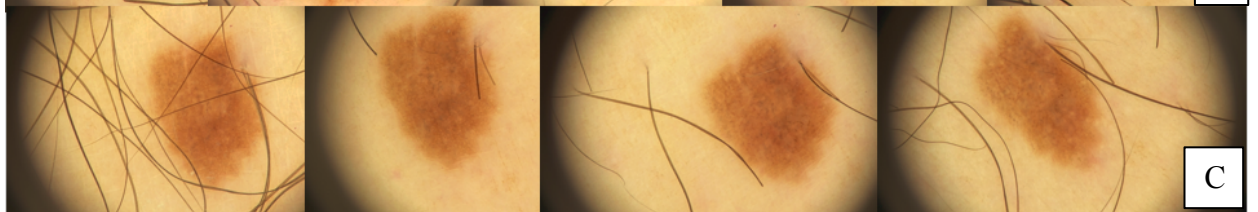
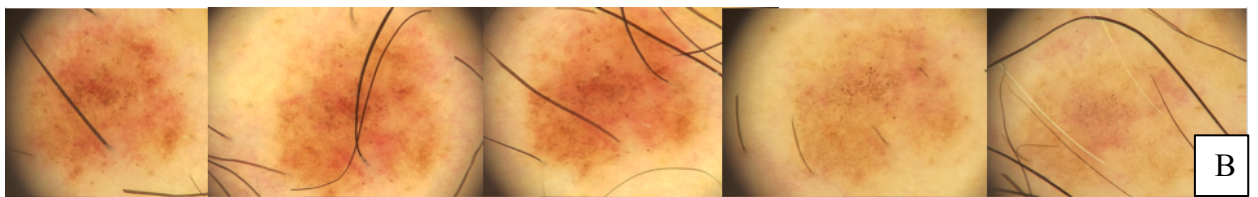
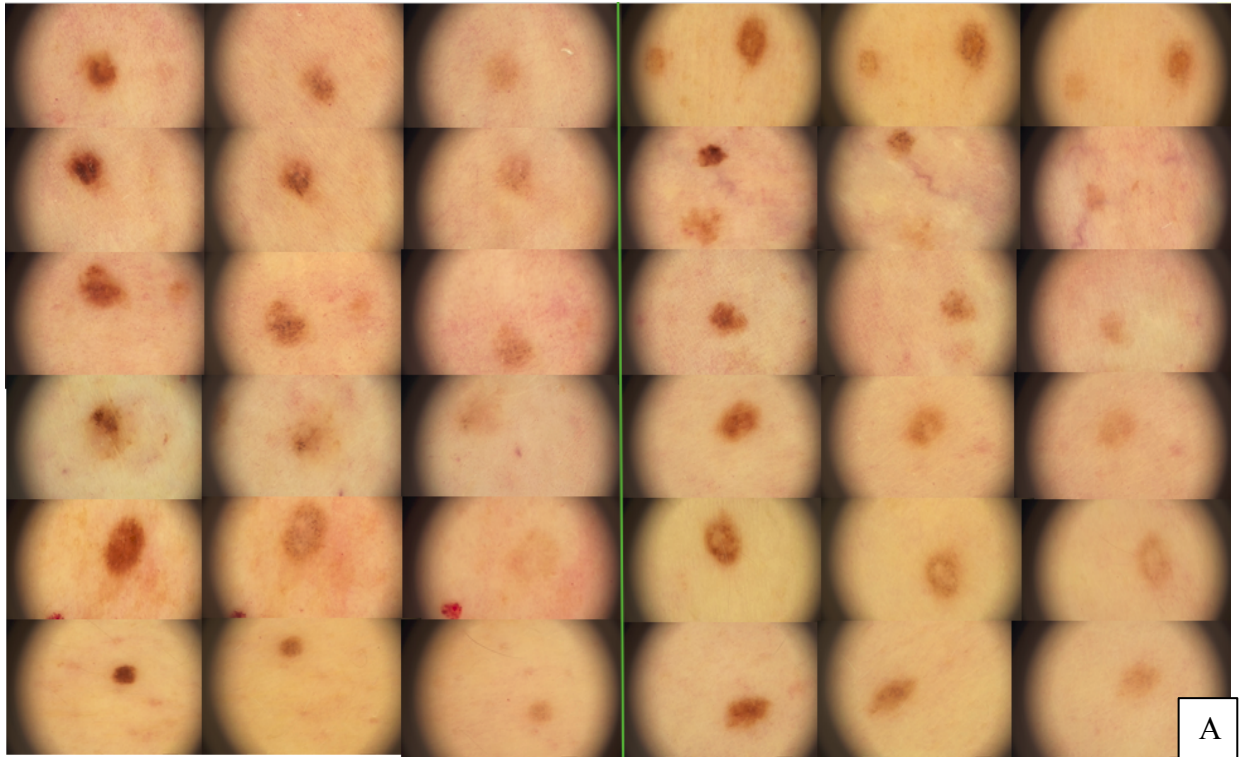
Figura 15 – Imagens clínicas e dermatoscópicas de desaparecimento de lesões melanocíticas durante seguimento digital

Dentre as estruturas específicas de melanoma, a granulosidade (51%) foi a alteração mais frequente seguida pela rede pigmentada atípica (22,4%), as estruturas vasculares atípicas (16,3%), os pontos/glóbulos atípicos (8,2%), o borrão (8,2%), as estrias brancas brilhantes/ linhas brancas perpendiculares (8,2%), a rede negativa (4,1%), a despigmentação cicatricial (4,1%) e o véu azul esbranquiçado (2,1%). Não se observou surgimento de linhas anguladas, estrias radiais (incluindo pseudópodes) e área amorfa marrom excêntrica. Em relação às estruturas vasculares atípicas: foram identificados vasos serpiginosos em 4 pacientes, em vírgula em 1 paciente e outros tipos de vasos em 6 pacientes. Não foram visualizados vasos em ponto, em saca rolha ou área vermelho leitosa (Tabela 14) (Figuras 16 a 18).

Tabela 14 – Comparação dos tipos de alterações dermatoscópicas por grupo na população: estruturas específicas de melanoma

Tipos de alterações dermatoscópicas: Estruturas específicas de melanoma	Categoria	Grupos de tratamento			Valor p	Grupos de tratamento		Valor p
		Grupo 1: antes da imunoterapia (n: 25)	Grupo 2: em imunoterapia e com DD prévia (n: 7)	Grupo 3: em imunoterapia e sem DD prévia (n: 17)		Grupo tratamento: 1, 2 e 3 (n: 49)	Grupo 4: controle (n: 38)	
Rede pigmentada atípica, n (%)	Presente	5 (20%)	1 (14,3%)	5 (29,4%)	0,721	11 (22,4%)	6 (15,8%)	0,614
	Ausente	20 (80%)	6 (85,7%)	12 (70,6%)		38 (77,6%)	32 (84,2%)	
Rede negativa, n (%)	Presente	0(0)	1 (14,3%)	1 (5,9%)	0,119	2 (4,1%)	2 (5,3%)	1
	Ausente	25 (100%)	6 (85,7%)	16 (94,1%)		47 (95,9%)	36 (94,7%)	
Linhas anguladas, n (%)	Presente	0(0)	0(0)	0(0)	NA	0(0)	0(0)	NA
	Ausente	25 (100%)	7 (100%)	17 (100%)		49 (100%)	38 (100%)	
Estrias radiais, incluindo pseudópodes, n (%)	Presente	0(0)	0(0)	0(0)	NA	0(0)	3 (7,9%)	0,08
	Ausente	25 (100%)	7 (100%)	17 (100%)		49 (100%)	35 (92,1%)	
pontos/ glóbulos atípicos, n (%)	Presente	1 (4%)	1 (14,3%)	2 (11,8%)	0,454	4 (8,2%)	1 (2,6%)	0,381
	Ausente	24 (96%)	6 (85,7%)	15 (88,2%)		45 (91,8%)	37 (97,4%)	
Véu azul esbranquiçado, n(%)	Presente	1 (4%)	0(0)	0(0)	1	1 (2,1%)	0(0)	1
	Ausente	24 (96%)	7 (100%)	17 (100%)		48 (97,9%)	38 (100%)	
Borrão, n (%)	Presente	1 (4%)	1 (14,3%)	2 (11,8%)	0,454	4 (8,2%)	0(0)	0,128
	Ausente	24 (96%)	6 (85,7%)	15 (88,2%)		45 (91,8%)	38 (100%)	
Estruturas sugestivas de regressão: granulosidade, n (%)	Presente	9 (36%)	5 (71,4%)	11 (64,7%)	0,101	25 (51%)	2 (5,3%)	<0,001
	Ausente	16 (64%)	2 (28,6%)	6 (35,3%)		24 (49%)	36 (94,7%)	
Estruturas sugestivas de regressão: despigmentação cicatricial, n (%)	Presente	1 (4%)	1 (14,3%)	0(0)	0,383	2 (4,1%)	0(0)	0,502
	Ausente	24 (96%)	6 (85,7%)	17 (100%)		47 (95,9%)	38 (100%)	
Estrias brancas brilhantes/ linhas brancas perpendiculares, n (%)	Presente	2 (8%)	1 (14,3%)	1 (5,9%)	0,623	4 (8,2%)	0(0)	0,128
	Ausente	23 (92%)	6 (85,7%)	16 (94,1%)		45 (91,8%)	38 (100%)	
Área amorfa marrom excêntrica, n (%)	Presente	0(0)	0(0)	0(0)	NA	0(0)	0(0)	NA
	Ausente	25 (100%)	7 (100%)	17 (100%)		49 (100%)	38 (100%)	
Estruturas vasculares atípicas: total, n (%)	Presente	2 (8%)	2 (28,6%)	4 (23,5%)	0,227	8 (16,3%)	0(0)	0,009
	Ausente	23 (92%)	5 (71,4%)	13 (76,5%)		41 (83,7%)	38 (100%)	
Estruturas vasculares atípicas: em vírgula, n (%)	Presente	0(0)	1 (14,3%)	0(0)	0,143	1 (2,1%)	0(0)	1
	Ausente	25 (100%)	6 (85,7%)	17 (100%)		48 (97,9%)	38 (100%)	
Estruturas vasculares atípicas: serpiginoso, n (%)	Presente	1 (4%)	1 (14,3%)	2 (11,8%)	0,454	4 (8,2%)	0(0)	0,128
	Ausente	24 (96%)	6 (85,7%)	15 (88,2%)		45 (91,8%)	38 (100%)	
Estruturas vasculares atípicas: outros, n (%)	Presente	2 (8%)	2 (28,6%)	2 (11,8%)	0,334	6 (12,2%)	0(0)	0,033
	Ausente	23 (92%)	5 (71,4%)	15 (88,2%)		43 (87,8%)	38 (100%)	

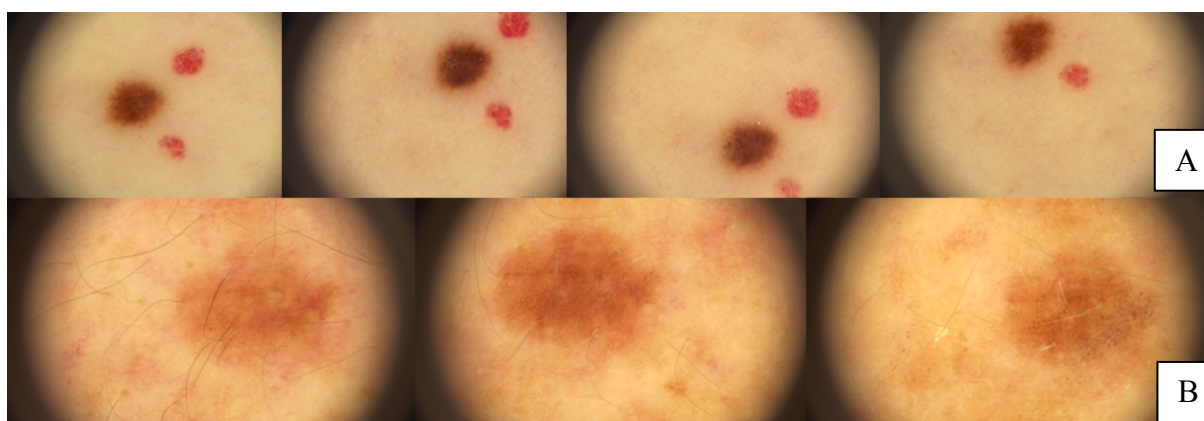
DD: dermatoscopia digital - NA: não aplicável



Legenda: As figuras A, B, C, D e E representam nevos que sofreram involução composta por granulosidade associada à hipopigmentação, alguns com redução no tamanho da lesão e progressão para o desaparecimento, na ausência de despigmentação cicatricial, em pacientes tratados com imunoterapia. A figura A mostra 12 nevos em uma mesma paciente, que realizou NIVO e IPI adjuvantes, em 3 momentos: quando iniciou a IMUNO, 12 e 35 meses após início da IMUNO. A figura B, outro paciente, que fez NIVO e IPI neoadjuvantes, de 1 lesão em 5 avaliações distintas: antes de iniciar, no mês em que iniciou a IMUNO, 3, 6 e 9 meses após início da IMUNO. A figura C ilustra a evolução em um terceiro paciente, submetido a NIVO e IPI adjuvante, de 1 nevo em 4 tempos diferentes: quando iniciou a IMUNO, 4, 8 e 9 meses após início da IMUNO. A quarta paciente – realizou NIVO adjuvante - apresenta a evolução de 2 nevos (figura D) em 3 momentos: 2, 4 e 12 meses após início da IMUNO. A lesão E (4 imagens: antes da IMUNO, 6, 12 e 24 meses após início da IMUNO) representa um nevo de uma quarta paciente que apresentou involução temporária composta por hipopigmentação, granulosidade, desaparecimento da rede e, excepcionalmente, reaparecimento parcial da rede após 12 meses do início de NIVO e IPI neoadjuvantes.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

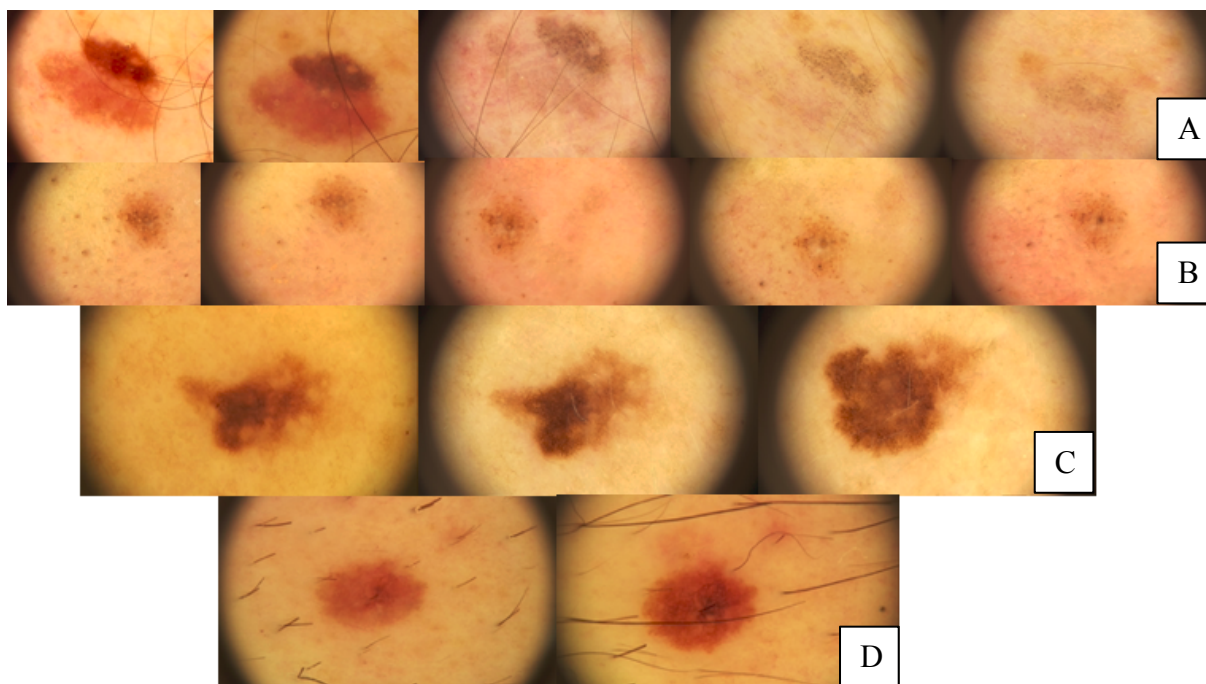
Figura 16 – Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas em processo de involução com regressão durante seguimento digital



Legenda: As lesões A e B representam nevos que apresentaram ao longo do seguimento digital hiperpigmentação temporária seguida pelo surgimento de granulosidade e discreta hipopigmentação. A lesão A é ilustrada antes do início de NIVO e IPI neoadjuvantes, 6, 12 e 24 meses após início da IMUNO. A lesão B é ilustrada antes do início de PEMBRO, 9 e 16 meses após início da IMUNO.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

Figura 17 – Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com hiperpigmentação seguida por granulosidade durante seguimento digital



Legenda: As figuras A e B representam 2 lesões que apresentaram despigmentação cicatricial acompanhadas por granulosidade (sinais de regressão), porém não foram excisadas pois foram interpretadas como lesões em involução decorrentes da imunoterapia, sem outros achados suspeitos de melanoma. O paciente da lesão A apresentava diversas lesões melanocíticas em involução, por isso, optou-se pelo seguimento desta lesão e pela excisão e análise histopatológica das lesões com outras estruturas específicas de MM. Lesão A mostra evolução antes do início de NIVO e IPI adjuvantes, 4, 10, 16 e 23 meses após início da IMUNO. Lesão B representa lesão em uma segunda paciente com discreto sinais de regressão central (granulosidade e despigmentação) – 5 imagens em tempos distintos: no mesmo mês em que iniciou NIVO e IPI adjuvantes, 3, 6, 10 e 13 meses após início da IMUNO. As figuras C e D ilustram 2 lesões em diferentes pacientes que apresentaram ganho de estruturas suspeitas de MM no seguimento digital: crescimento importante, hiperpigmentação e rede atípica e por isso, foram excisadas e analisadas pela histopatologia com diagnóstico de nevos atípicos. Lesão C: 5, 16 e 60 meses após início de NIVO adjuvante; lesão D: antes de iniciar o NIVO adjuvante e 1 mês após o início.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

Figura 18 – Imagens dermatoscópicas de surgimento de lesões melanocíticas com outras estruturas específicas de melanoma durante seguimento digital

Foi avaliado o tempo de início de aparecimento de cada alteração dermatoscópica em meses que foi calculado pela diferença entre a data de maior frequência de surgimento de determinada alteração em cada paciente e a data de início da imunoterapia no mesmo paciente. A média, em meses, de início de surgimento das alterações por ordem de aparecimento foi de: 8,5 meses (DP: 5,3) para hiperpigmentação, 9 meses (DP: 12,73) para

fenômeno halo, 9 meses (DP: 6,06) para hiperkeratose, 9,1 meses (DP: 6,42) para aumento da lesão, 10 meses (DP: 10,83) para hipopigmentação, 12 meses (DP: 0) para aparecimento de glóbulos (apenas 1 paciente), 13, 7 meses (DP: 13,49) para diminuição da lesão e 16,1 meses (DP: 9,55) para desaparecimento da lesão (Tabela 15).

Tabela 15 – Início de aparecimento e duração das alterações dermatoscópicas no grupo tratamento

Tipos de alterações dermatoscópicas	Início de aparecimento das alterações dermatoscópicas (meses)		Duração das alterações dermatoscópicas (meses)	
	Média (mínimo-máximo)	Mediana (desvio padrão)	Média (mínimo-máximo)	Mediana (desvio padrão)
Hipopigmentação (n: 27)	10,04 (2-59)	8 (10,83)	5,14 (0-22)	3 (6,72)
Hiperpigmentação (n: 17)	8,53 (1-18)	9 (5,3)	1,65 (0-7)	0 (2,26)
Aumento da lesão (n: 13)	9,08 (0-18)	9,0 (6,42)	5,21 (0-44)	0 (12,21)
Diminuição da lesão (n: 19)	13,74 (2-59)	10 (13,49)	3,58 (0-19)	0 (6,01)
Desaparecimento da lesão (n: 8)	16,12 (3-34)	14,5 (9,55)	1,12 (0-6)	0 (2,23)
Fenômeno halo (n: 2)	9,0 (0-18)	9,0 (12,73)	10 (3-17)	10 (9,90)
Aparecimento de glóbulos (n: 1)	12,0 (12-12)	12 (0)	0 (0)	0 (0)
Desaparecimento de glóbulos (n: 0)	NA	NA	NA	NA
Hiperkeratose (n: 4)	9,0 (3-17)	8 (6,06)	0 (0)	0 (0%)
Rede pigmentada atípica (n: 11)	9,64 (-1-59)	3 (17,09)	2,82 (0-14)	0 (5,19)
Linhas anguladas (n: 0)	NA	NA	NA	NA
Rede negativa (n: 2)	5,5 (1-10)	5,5 (6,36)	0 (0)	0 (0)
Pontos/ glóbulos atípicos (n: 4)	0,5 (-3-4)	0,5 (3,11)	3 (0-12)	0 (6,00)
Véu azul esbranquiçado (n: 1)	12 (12-12)	12 (0)	0 (0)	0 (0)

Cont/Tabela 15

Tipos de alterações dermatoscópicas	Início de aparecimento das alterações dermatoscópicas (meses)		Duração das alterações dermatoscópicas (meses)	
	Média (mínimo-máximo)	Mediana (desvio padrão)	Média (mínimo-máximo)	Mediana (desvio padrão)
Borrão (n: 4)	33 (-3-124)	5,5 (60,81)	0 (0)	0 (0)
Estruturas sugestivas de regressão: granulosidade (n: 25)	6,52 (-1-18)	5,0 (5,94)	4,64 (0-24)	0 (6,78)
Estruturas sugestivas de regressão: despigmentação cicatricial (n: 2)	8,67 (6,45-10,9)	8,67 (3,14)		
Estrias brancas brilhantes/ linhas brancas perpendiculares (n: 4)	5,75 (0-12)	5,5 (6,13)	1,0 (0-4)	0 (2,00)
Área amorfa marrom excêntrica (n:0)	NA	NA	NA	NA
Estruturas vasculares atípicas (n: 8)	5,12 (0-12)	4,5 (4,15)	0 (0)	0 (0)
Estrias radiais, incluindo pseudópodes, (n:0)	NA	NA	NA	NA

NA: não aplicável

Em relação às estruturas específicas de melanoma, a média do início de aparecimento das alterações por ordem crescente foi de: 0,5 meses (DP: 3,11) - pontos/glóbulos atípicos; 9,6 meses (DP: 17,09) – rede atípica; 5,1 meses (DP: 4,15) – estruturas vasculares atípicas; 5,5 meses (DP: 6,36) – rede negativa; 5,7 meses (DP: 6,13) – estrias brancas brilhantes; 6,5 meses (DP: 5,94) – granulosidade; 8,67 meses (DP: 3,14) – despigmentação cicatricial; 12 meses (DP: 0) - véu azul esbranquiçado (apenas 1 paciente) e 33 meses (DP:60,81) – borrão (Tabela 15). Os valores negativos na amplitude mínima do início de aparecimento das alterações dermatoscópicas significam que determinada alteração surgiu antes do início da imunoterapia.

Também foi avaliada a duração de cada alteração dermatoscópica em meses. Ela foi calculada pela diferença entre a data do último exame de DD em que foi observada determinada alteração e a data do primeiro exame de DD em que apareceu determinada alteração, considerando a maior frequência em cada paciente (Tabela 15).

A média de duração de cada alteração foi de: 10 meses (DP: 9,9) (fenômeno halo), 7,86 meses (DP: 5,95) (despigmentação cicatricial), 5,2 meses (DP: 12,21) (aumento da lesão), 5,1 meses (DP: 6,72) (hipopigmentação), , 4,6 meses (DP:6,78) (granulosidade), 3,6 meses (DP: 6,01) (diminuição da lesão), 3 meses (DP: 6,0) (pontos/ glóbulos atípicos), 2,8 meses (DP:5,19)

(rede atípica), 1,6 meses (DP: 2,26) (hiperpigmentação), 1,1 meses (DP:2,23) (desaparecimento da lesão) e 1 mês (DP: 2,0) (estrias brancas brilhantes). O valor nulo ou zero para a média de duração de algumas alterações tem diferentes significados a depender da modificação (Tabela 15).

Por exemplo, em aparecimento de glóbulos houve o valor zero porque a modificação em um único paciente surgiu no último exame de DD de seguimento; já em hiperkeratose, porque se mostrou uma alteração temporária que esteve presente em apenas um exame de DD, podendo ser ou não o último do seguimento. Enquanto que nas estruturas específicas de melanoma: em rede negativa, véu azul esbranquiçado, borrão e estruturas vasculares atípicas houve média de duração de zero meses, pois uma vez identificada determinada modificação, a lesão era encaminhada para excisão e exame anatomopatológico (Tabela 15).

Ao longo da análise das alterações dermatoscópicas das lesões melanocíticas no seguimento digital dos pacientes do estudo, observou-se que a maior parte dessas modificações apresentou-se persistente, ou seja, a partir do momento em que surgiu foi observada até a última DD de seguimento. As lesões que desapareceram, por exemplo, não voltaram a aparecer. Excepcionalmente, 1 lesão sofreu importante hipopigmentação e granulosidade com perda transitória do padrão reticular, que reapareceu parcialmente após 6 meses. Em contrapartida, a hiperpigmentação e a hiperkeratose apresentaram-se, em algumas lesões, como alterações temporárias.

4.2.2 Resultado dermatoscópico comparativo entre os grupos 1, 2 e 3

No grupo 1, foram selecionados entre 2 e 7 exames de dermatoscopia digital por paciente, com média de 4,4 (DP: 1,19); no grupo 2, entre 2 e 6 exames, com média de 3,7 (DP: 1,38); no grupo 3, entre 1 e 5 exames, com média de 2,5 (DP: 1,23). A média do tempo de seguimento digital por paciente foi de 15,2 meses (DP: 21,49) no grupo 1, 22 meses (DP: 11,55) no grupo 2 e 11,2 meses (DP: 14,03) no grupo 3. No grupo 1, o número de lesões variou entre 13 e 163, com média de 47,8 por paciente (DP: 38,2); no grupo 2, variou entre 37 e 89, com média de 58,8 por paciente (DP: 19,66) e no grupo 3 variou entre 4 e 192 por paciente, com média de 73 (DP: 58,58) (Tabela 11).

A periodicidade entre os exames variou a depender do grupo. O intervalo entre o primeiro e o segundo exame foi de 7 meses (DP: 22,2) no primeiro grupo, 11,3 meses (DP: 6,9) no segundo grupo e 5,4 meses (DP: 4,05) no terceiro grupo. Do segundo ao quinto exame, a

média do intervalo entre cada exame variou de 2,3 a 3,7 meses no primeiro grupo; 4,5 a 6,3 no segundo grupo e 3 a 9,6 no terceiro grupo (Tabela 11).

A maior frequência percentual de alterações dermatoscópicas foi encontrada nos pacientes do grupo 2 (n: 7) (85,7%), seguido pelo grupo 3 (n: 17) (70,6%) e grupo 1 (n: 25) (64%), sem associação estatisticamente significativa (p: 0,517). Em relação à quantidade de lesões alteradas por paciente: variou entre 2 e 60 no grupo 1, com média de 15,7 (DP: 17,35); entre 2 e 79 lesões no grupo 2, com média de 26,3 (DP: 28,1); entre 1 e 162 lesões no grupo 3, com média de 28,25 (DP: 45,97) (Tabela 12).

No grupo 1 (n: 25), as alterações observadas foram: hipopigmentação (56%), hiperpigmentação (36%), diminuição no tamanho da lesão (28%), aumento no tamanho da lesão (20%), desaparecimento da lesão (8%) e hiperkeratose (8%). No grupo 2 (n: 7), as alterações identificadas foram: hipopigmentação (71,4%), diminuição no tamanho da lesão (71,4%), hiperpigmentação (57,1%), aumento da lesão (57,1%), fenômeno halo (28,6%) e hiperkeratose (28,6%). Por fim, no grupo 3 (n: 17), as alterações visualizadas foram: hipopigmentação (47,1%), diminuição da lesão (41,2%), hiperpigmentação (23,5%), aumento da lesão (23,5%), desaparecimento da lesão (17,6%), aparecimento de glóbulos (5,9%). Houve associação estatisticamente significativa apenas com o fenômeno halo (p: 0,018) – presente no grupo 2 (n: 7) (28,6%) (Tabela 13).

Em relação ao surgimento de estruturas específicas de melanoma, a alteração mais frequente em cada um dos grupos foi a granulosidade: 36% (grupo 1 - n: 25), 71,4% (grupo 2 - n: 7), 64,7% (grupo 3 - n: 17). Nos grupos 1 e 3, a rede pigmentada atípica foi a segunda alteração mais encontrada (20% e 29,4% respectivamente). Não houve associação estatisticamente significativa com nenhuma das estruturas específicas de melanoma entre os 3 grupos (1, 2 e 3) (Tabela 14).

4.2.3 Resultado dermatoscópico comparativo entre o grupo tratamento (1,2 e 3) e o grupo controle

No grupo controle, foram selecionados 2 exames de dermatoscopia digital por paciente realizados entre os anos de 2017 e 2022, a maior parte entre 2019 e 2021. O intervalo entre os exames variou entre 5 e 24 meses, com média de 11,3 meses (DP: 3,7). O número de lesões avaliadas variou entre 07 e 34, com média de 27,7 por paciente (DP: 5,12) (Tabela 12).

55,3% dos pacientes do grupo controle (n: 38) apresentaram alterações dermatoscópicas, variando entre 1 e 11 lesões com alteração por paciente, uma média de 2,9 lesões/paciente (DP: 2,63) (Tabela 13). A alteração mais frequente encontrada neste grupo foi o aumento da lesão (31,6%). A hipopigmentação esteve presente em apenas 15,8% dos pacientes e a hiperpigmentação em apenas 7,9% (Tabela 14). Dentre as estruturas específicas de melanoma, foram identificadas as seguintes alterações no grupo controle: rede pigmentada atípica (15,8%), estrias radiais, incluindo pseudópodes (7,9%), estruturas sugestivas de regressão-granulosidade (5,3%), rede negativa (5,3%) e pontos/glóbulos atípicos (2,6%) (Tabela 15).

Houve associação estatisticamente significativa nas seguintes mudanças: a hipopigmentação ($p < 0,001$) presente em 55,1% dos pacientes do grupo tratamento (n: 49) versus 15,8% do grupo controle (n: 38); a hiperpigmentação ($p: 0,007$) presente em 34,7% dos pacientes do grupo tratamento e em 7,9% do grupo controle; a diminuição da lesão ($p < 0,001$), presente em 38,8% dos pacientes do grupo tratamento e em apenas 2,6% dos pacientes do grupo controle; o desaparecimento da lesão ($p: 0,009$), presente apenas no grupo tratamento (n: 49) (16,3%) (Tabela 14).

Houve também associação estatisticamente significativa com a granulosidade ($p < 0,001$), presente em 51% dos pacientes do grupo tratamento e 5,3% do grupo controle (n: 38); as estruturas vasculares atípicas ($p: 0,009$) foram encontradas apenas no grupo tratamento em 16,3% dos pacientes (Tabelas 15).

4.2.4 Resultado dermatoscópico comparativo entre os pacientes tratados com o nivolumabe e o pembrolizumabe

Foi avaliado se existe associação entre o tipo de imunoterapia (pembrolizumabe versus nivolumabe em monoterapia ou terapia combinada com ipilimumabe) e cada alteração dermatoscópica, sendo identificada associação estatisticamente significativa ($p: 0,029$) apenas entre a hipopigmentação e o tipo de imunoterapia: presente em 64,1% dos pacientes do grupo nivolumabe (n: 39) e em apenas 20% dos pacientes do grupo pembrolizumabe (n: 10) (Tabela 16).

Tabela 16 - Comparação entre o medicamento e as alterações dermatoscópicas no grupo tratamento

Tipos de alterações dermatoscópicas: Variável	Categoria	Medicamento		Valor p
		NIVOLUMABE +/- IPILIMUMABE (n: 39)	PEMBROLIZUMABE (n:10)	
Hipopigmentação, n(%)	Presente	25 (64,1%)	2 (20%)	0,029
	Ausente	14 (35,9%)	8 (80%)	
Hiperpigmentação, n(%)	Presente	15 (38,5%)	2 (20%)	0,459
	Ausente	24 (61,5%)	8 (80%)	
Aumento da lesão, n(%)	Presente	11 (28,2%)	2 (20%)	0,709
	Ausente	28 (71,8%)	8 (80%)	
Diminuição da lesão, n(%)	Presente	17 (43,6%)	2 (20%)	0,278
	Ausente	22 (56,4%)	8 (80%)	
Desaparecimento da lesão, n(%)	Presente	8 (20,5%)	0 (0%)	0,18
	Ausente	31 (79,5%)	10 (100%)	
Fenômeno halo, n(%)	Presente	1 (2,6%)	1 (10%)	0,37
	Ausente	38 (97,4%)	9 (90%)	
Aparecimento de glóbulos, n(%)	Presente	1 (2,6%)	0 (0%)	1
	Ausente	38 (97,4%)	10 (100%)	
Desaparecimento de glóbulos, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	39 (100%)	10 (100%)	
Hiperkeratose, n(%)	Presente	4 (10,3%)	0 (0%)	0,569
	Ausente	35 (89,7%)	10 (100%)	
Rede pigmentada atípica, n(%)	Presente	10 (25,6%)	1 (10%)	0,419
	Ausente	29 (74,4%)	9 (90%)	
Rede negativa, n(%)	Presente	2 (5,1%)	0 (0%)	1
	Ausente	37 (94,9%)	10 (100%)	
Linhas anguladas, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	39 (100%)	10 (100%)	
Estrias radiais, incluindo pseudópodes, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	39 (100%)	10 (100%)	
pontos/ glóbulos atípicos, n(%)	Presente	2 (5,1%)	2 (20%)	0,18
	Ausente	37 (94,9%)	8 (80%)	
Véu azul esbranquiçado, n(%)	Presente	1 (2,6%)	0 (0%)	1
	Ausente	38 (97,4%)	10 (100%)	
Borrão, n(%)	Presente	3 (7,7%)	1 (10%)	1
	Ausente	36 (92,3%)	9 (90%)	
Estruturas sugestivas de regressão: granulosidade, n(%)	Presente	20 (51,3%)	5 (50%)	1
	Ausente	19 (48,7%)	5 (50%)	
Estruturas sugestivas de regressão: despigmentação cicatricial, n(%)	Presente	2 (5,1%)	0 (0%)	0,999
	Ausente	37 (94,9%)	10 (100%)	
Estrias brancas brilhantes, n(%)	Presente	4 (10,3%)	0 (0%)	0,569
	Ausente	35 (89,7%)	10 (100%)	
Área acastanhada homogênea periférica sem estrutura, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	39 (100%)	10 (100%)	
Estruturas vasculares atípicas: total, n(%)	Presente	6 (15,4%)	2 (20%)	0,659
	Ausente	33 (84,6%)	8 (80%)	

DD: dermatoscopia digital

NA: não aplicável

4.2.5 Resultado dermatoscópico comparativo em relação ao tipo de tratamento

Foi avaliado se o tratamento adjuvante ou neoadjuvante influenciou no tipo de alteração dermatoscópica, porém não houve significância estatística ($p > 0,05$) (Tabela 17).

Tabela 17 - Comparação entre o tipo de tratamento, o tipo de melanoma e as alterações dermatoscópicas no grupo tratamento

Tipos de alterações dermatoscópicas:		Tipo de tratamento			Tipo de melanoma			
Variável	Categoria	Adjuvante n: 44	Neoadjuvante (n:5)	Valor p	Extensivo superficial (n: 15)	Nodular (n: 14)	Outros (n: 20)	Valor p
Hipopigmentação, n(%)	Presente	23 (52,3%)	4 (80%)	0,36	10 (66,7%)	8 (57,1%)	9 (45%)	0,436
	Ausente	21 (47,7%)	1 (20%)		5 (33,3%)	6 (42,9%)	11 (55%)	
Hiperpigmentação, n(%)	Presente	15 (34,1%)	2 (40%)	1	6 (40%)	5 (35,7%)	6 (30%)	0,824
	Ausente	29 (65,9%)	3 (60%)		9 (60%)	9 (64,3%)	14 (70%)	
Aumento da lesão, n(%)	Presente	12 (27,3%)	1 (20%)	1	6 (40%)	4 (28,6%)	3 (15%)	0,255
	Ausente	32 (72,7%)	4 (80%)		9 (60%)	10 (71,4%)	17 (85%)	
Diminuição da lesão, n(%)	Presente	15 (34,1%)	4 (80%)	0,07	8 (53,3%)	5 (35,7%)	6 (30%)	0,36
	Ausente	29 (65,9%)	1 (20%)		7 (46,7%)	9 (64,3%)	14 (70%)	
Desaparecimento da lesão, n(%)	Presente	6 (13,6%)	2 (40%)	0,18	4 (26,7%)	2 (14,3%)	2 (10%)	0,499
	Ausente	38 (86,4%)	3 (60%)		11 (73,3%)	12 (85,7%)	18 (90%)	
Fenômeno halo, n(%)	Presente	2 (4,5%)	0 (0%)	1	1 (6,7%)	1 (7,1%)	0 (0%)	0,507
	Ausente	42 (95,5%)	5 (100%)		14 (93,3%)	13 (92,9%)	20 (100%)	
Aparecimento de glóbulos, n(%)	Presente	1 (2,3%)	0 (0%)	1	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,592
	Ausente	43 (97,7%)	5 (100%)		14 (93,3%)	14 (100%)	20 (100%)	
Desaparecimento de glóbulos, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	44 (100%)	5 (100%)		15 (100%)	14 (100%)	20 (100%)	
Hiperkeratose, n(%)	Presente	3 (6,8%)	1 (20%)	0,36	0 (0%)	0 (0%)	4 (20%)	0,034
	Ausente	41 (93,2%)	4 (80%)		15 (100%)	14 (100%)	16 (80%)	
Rede pigmentada atípica, n(%)	Presente	10 (22,7%)	1 (20%)	1	8 (53,3%)	1 (7,1%)	2 (10%)	0,004
	Ausente	34 (77,2%)	4 (80%)		7 (46,7%)	13 (92,9%)	18 (90%)	
Rede negativa, n(%)	Presente	2 (4,5%)	0 (0%)	1	0 (0%)	1 (7,1%)	1 (5%)	0,745
	Ausente	42 (95,5%)	5 (100%)		15 (100%)	13 (92,9%)	19 (95%)	
Linhas anguladas, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	44 (100%)	5 (100%)		15 (100%)	14 (100%)	20 (100%)	
Estrias radiais, incluindo pseudópodes, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	44 (100%)	5 (100%)		15 (100%)	14 (100%)	20 (100%)	
pontos/ glóbulos atípicos, n(%)	Presente	4 (9,1%)	0 (0%)	1	2 (13,3%)	1 (7,1%)	1 (5%)	0,812
	Ausente	40 (90,9%)	5 (100%)		13 (86,7%)	13 (92,9%)	19 (95%)	
Véu azul esbranquiçado, n(%)	Presente	1 (2,3%)	0 (0%)	1	0 (0%)	1 (7,1%)	0 (0%)	0,286
	Ausente	43 (97,7%)	5 (100%)		15 (100%)	13 (92,9%)	20 (100%)	
Borrão, n(%)	Presente	4 (9,1%)	0 (0%)	1	2 (13,3%)	0 (0%)	2 (10%)	0,544

Cont/Tabela 17

Tipos de alterações dermatoscópicas:		Tipo de tratamento			Tipo de melanoma			
Variável	Categoria	Adjuvante n: 44)	Neoadjuvante (n:5)	Valor p	Extensivo superficial (n: 15)	Nodular (n: 14)	Outros (n: 20)	Valor p
	Ausente	40 (90,9%)	5 (100%)		13 (86,7%)	14 (100%)	18 (90%)	
Estruturas sugestivas de regressão: granulosidade, n(%)	Presente	21 (47,7%)	4 (80%)	0,35	8 (53,3%)	8 (57,1%)	9 (45%)	0,766
	Ausente	23 (52,3%)	1 (20%)		7 (46,7%)	6 (42,9%)	11 (55%)	
Estruturas sugestivas de regressão: despigmentação cicatricial, n(%)	Presente	1 (2,3%)	1 (20%)	0,196	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	0,328
	Ausente	43 (97,7%)	4 (80%)		15 (100%)	14 (100%)	18 (90%)	
Estrias brancas brilhantes, n(%)	Presente	4 (9,1%)	0 (0%)	1	0 (0%)	3 (21,4%)	1 (5%)	0,124
	Ausente	40 (90,9%)	5 (100%)		15 (100%)	11 (78,6%)	19 (95%)	
Área amorfa marrom excêntrica, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	44 (100%)	5 (100%)		15 (100%)	14 (100%)	20 (100%)	
Estruturas vasculares atípicas: total, n(%)	Presente	7 (15,9%)	1 (20%)	1	1 (6,7%)	2 (14,3%)	5 (25%)	0,348
	Ausente	37 (84,1%)	4 (80%)		14 (93,3%)	12 (85,7%)	15 (75%)	

DD: dermatoscopia digital

NA: não aplicável

4.2.6 Resultado dermatoscópico comparativo em relação ao tipo de melanoma

Também foi analisado se há uma possível associação entre o tipo de melanoma e cada alteração dermatoscópica. Para esta análise, os tipos de melanoma foram divididos em 3 grupos: o extensivo superficial (n: 15), o nodular (n: 14) e outros tipos (n: 20). Houve evidência de associação com a hiperkeratose (p: 0,034), encontrada em 20% no grupo outros tipos e, com a rede pigmentada atípica (p: 0,004), encontrada em 53,3% dos pacientes do grupo extensivo superficial, 7,1% dos pacientes do grupo nodular e 10% dos pacientes do grupo outros tipos (Tabela 17).

4.2.7 Resultado dermatoscópico comparativo em relação ao aparecimento de manchas vitiligoides

Também foi avaliada se há uma possível associação entre o surgimento de manchas vitiligoides (n: 49) e cada alteração dermatoscópica. Houve associação estatisticamente significativa em relação ao surgimento de hipopigmentação (p: 0,012) e diminuição da lesão (p: 0,001) – ambos presentes em 100% dos pacientes com manchas vitiligoides (n:7) e em

47,6% e 28,6% dos pacientes sem manchas (n: 42) respectivamente; desaparecimento da lesão (p: 0,009), presente em 57,2% dos pacientes com manchas vitiligoides versus 9,5% dos pacientes sem manchas; presença de granulosidade (p: 0,01), presente em 100% dos pacientes com manchas e em 42,9% dos pacientes sem manchas (Tabela 18).

Tabela 18 – Comparação entre o surgimento de manchas vitiligoides e as alterações dermatoscópicas no grupo tratamento

Tipos de alterações dermatoscópicas: Variável	Categoria	Surgimento de manchas vitiligoides		Valor p
		Presente (n: 7)	Ausente (n: 42)	
Hipopigmentação, n(%)	Presente	7 (100%)	20 (47,6%)	0,012
	Ausente	0 (0%)	22 (52,4%)	
Hiperpigmentação, n(%)	Presente	3 (42,8%)	14 (33,3%)	0,681
	Ausente	4 (57,2%)	28 (66,7%)	
Aumento da lesão, n(%)	Presente	1 (14,3%)	12 (28,6%)	0,658
	Ausente	6 (85,7%)	30 (71,4%)	
Diminuição da lesão, n(%)	Presente	7 (100%)	12 (28,6%)	0,001
	Ausente	0 (0%)	30 (71,4%)	
Desaparecimento da lesão, n(%)	Presente	4 (57,2%)	4 (9,5%)	0,009
	Ausente	3 (42,8%)	38 (90,5%)	
Fenômeno halo, n(%)	Presente	1 (14,3%)	1 (2,4%)	0,268
	Ausente	6 (85,7%)	41 (97,6%)	
Aparecimento de glóbulos, n(%)	Presente	0 (0%)	1 (2,4%)	1
	Ausente	7 (100%)	41 (97,6%)	
Desaparecimento de glóbulos, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	7 (100%)	42 (100%)	
Hiperkeratose, n(%)	Presente	1 (14,3%)	3 (7,1%)	0,472
	Ausente	6 (85,7%)	39 (92,9%)	
Rede pigmentada atípica, n(%)	Presente	1 (14,3%)	10 (23,8%)	1
	Ausente	6 (85,7%)	32 (76,2%)	
Rede negativa, n(%)	Presente	0 (0%)	2 (4,8%)	1
	Ausente	7 (100%)	40 (95,2%)	
Linhas anguladas, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	7 (100%)	42 (100%)	
Estrias radiais, incluindo pseudópodes, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	7 (100%)	42 (100%)	
Pontos/ glóbulos atípicos, n(%)	Presente	0 (0%)	4 (9,5%)	1
	Ausente	7 (100%)	38 (90,5%)	
Véu azul esbranquiçado, n(%)	Presente	0 (0%)	1 (2,4%)	1

Cont/Tabela 18

Tipos de alterações dermatoscópicas: Variável	Categoria	Surgimento de manchas vitiligoides		Valor p
		Presente (n: 7)	Ausente (n: 42)	
	Ausente	7 (100%)	41 (97,6%)	
Borrão, n(%)	Presente	0 (0%)	4 (9,5%)	1
	Ausente	7 (100%)	38 (90,5%)	
Estruturas sugestivas de regressão: granulosidade, n(%)	Presente	7 (100%)	18 (42,9%)	0,01
	Ausente	0 (0%)	24 (57,1%)	
Estruturas sugestivas de regressão: despigmentação cicatricial, n(%)	Presente	1 (14,3%)	1 (2,4%)	0,268
	Ausente	6 (85,7%)	41 (97,6%)	
Estrias brancas brilhantes, n(%)	Presente	0 (0%)	4 (9,5%)	1
	Ausente	7 (100%)	38 (90,5%)	
Área amorfa marrom excêntrica, n(%)	Presente	0 (0%)	0 (0%)	NA
	Ausente	7 (100%)	42 (100%)	
Estruturas vasculares atípicas: total, n(%)	Presente	1 (14,3%)	7 (16,7%)	1
	Ausente	6 (85,7%)	35 (83,3%)	

DD: dermatoscopia digital

NA: não aplicável

4.3 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

4.3.1 Modelo de regressão logística simples e múltipla dos tipos de alterações dermatoscópicas entre o grupo tratamento e o controle

A fim de avaliar o efeito do tratamento (imunoterapia) na ocorrência das possíveis alterações dermatoscópicas foi ajustado um modelo de regressão logística simples e múltipla para cada desfecho. Foram selecionadas as alterações dermatoscópicas que apresentaram associação estatisticamente significativa (hipopigmentação, hiperpigmentação, diminuição da lesão, granulosidade). Também foi incluída a rede pigmentada atípica, apesar de não ter demonstrado relevância estatística, dada a sua importância clínica e frequência importante neste estudo.

A idade, o sexo e as manchas vitiligoides também foram variáveis independentes incluídas no modelo de regressão. Algumas alterações (desaparecimento da lesão, despigmentação cicatricial e estruturas vasculares atípicas) não puderam ser ajustadas ao modelo pois continham um número insuficiente de casos na amostra. A idade e o sexo não foram fatores independentes associados com nenhuma das alterações dermatoscópicas avaliadas (Tabelas 20 a 24).

Houve efeito significativo do tratamento (imunoterapia) com a ocorrência de hipopigmentação [RC= 6,545; IC 95% (2,441 - 19,97)] - modelo simples e [RC= 8,371; IC 95% (2,872 - 28,71)] - múltiplo, ou seja quem utilizou a imunoterapia aumentou em 8,37 vezes a chance de apresentar hipopigmentação (modelo múltiplo). A presença de manchas vitiligoides esteve associada com a ocorrência de hipopigmentação ($p < 0,001$), porém não foi possível ajustar ao modelo de regressão, pois a amostra foi insuficiente (Tabela 19).

Tabela 19 - Hipopigmentação – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla

Variável	Hipopigmentação			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 87)	Não (n: 54)	Sim (n: 33)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,093	87				
Feminino	35 (40,23)	18 (33,33)	17 (51,52)			—			—
Masculino	52 (59,77)	36 (66,67)	16 (48,48)			0,471 (0,191 a 1,137)	0,096	0,373 (0,128 a 1,016)	0,059
Idade (imuno)				0,568	86	0,990 (0,958 a 1,023)	0,562	0,969 (0,930 a 1,008)	0,125
Média (desvio padrão)	54,72 (13,34)	55,38 (13,33)	53,67 (13,50)						
Mediana (mínimo-máximo)	55,50 (22-86)	55,00 (22-86)	56,00 (32-80)						
Omisso	1	1	0						
Grupo de tratamento, n (%)				<0,001	87				
Controle	38 (43,68)	32 (59,26)	6 (18,18)			—		—	
Imunoterapia	49 (56,32)	22 (40,74)	27 (81,82)			6,545 (2,441 a 19,97)	< 0,001	8,371 (2,872 a 28,71)	< 0,001
Manchas vitiligoides, n (%)				<0,001					
Não	80 (91,95)	54 (100,00)	26 (78,79)						
Sim	7 (8,05)	0 (0,00)	7 (21,21)						

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Houve efeito significativo do tratamento (imunoterapia) com a ocorrência de hiperpigmentação [RC= 6,198; IC 95% (1,867 - 28,34)] - modelo simples e [RC= 6,374; IC 95% (1,792 - 30,81)] - múltiplo, ou seja quem utilizou a imunoterapia aumentou em 6,37 vezes a chance de apresentar hiperpigmentação (modelo múltiplo). Não houve associação estatisticamente significativa entre manchas vitiligoides e hiperpigmentação nos testes de associação (p: 0,344), nem nos modelos de regressão (Tabela 20).

Tabela 20 – Hiperpigmentação – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla

Variável	Hiperpigmentação			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 87)	Não (n: 67)	Sim (n: 20)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,587	87				
Feminino	35 (40,23)	28 (41,79)	7 (35,00)			—		—	
Masculino	52 (59,77)	39 (58,21)	13 (65,00)			1,333 (0,481 a 3,945)	0,59	1,502 (0,488 a 5,009)	0,488
Idade (imuno)				0,603	86	0,990 (0,953 a 1,028)	0,6	0,977 (0,935 a 1,018)	0,27
Média (desvio padrão)	54,72 (13,34)	55,14 (13,43)	53,35 (13,29)						
Mediana (mínimo-máximo)	55,50 (22-86)	56,00 (22-86)	51,50 (32-80)						
Omisso	1	1	0						
Grupo de tratamento, n (%)				0,003	87				
Controle	38 (43,68)	35 (52,24)	3 (15,00)			—		—	
Imunoterapia	49 (56,32)	32 (47,76)	17 (85,00)			6,198 (1,867 a 28,34)	0,01	6,374 (1,792 a 30,81)	0,009
Manchas vitiligoides, n (%)				0,344	87				
Não	80 (91,95)	63 (94,03)	17 (85,00)			—		—	
Sim	7 (8,05)	4 (5,97)	3 (15,00)			2,779 (0,508 a 13,81)	0,21	1,938 (0,321 a 11,28)	0,451

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

A imunoterapia mostrou associação estatisticamente significativa com a diminuição da lesão [RC= 23,43; IC 95% (4,46 - 433,1)] - modelo simples e [RC= 23,64; IC 95% (4,363 - 442,7)]- múltiplo, ou seja quem utilizou a imunoterapia aumentou em 23,6 vezes a chance de apresentar diminuição da lesão (modelo múltiplo). A presença de manchas vitiligoides demonstrou estar associada com a diminuição da lesão ($p < 0,001$), porém não foi possível incluí-la como covariável no modelo de regressão, pois a amostra foi insuficiente (Tabela 21).

Tabela 21 – Diminuição da lesão – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla

Variável	Diminuição da lesão			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 87)	Não (n: 67)	Sim (n: 20)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,125	87				
Feminino	35 (40,23)	24 (35,82)	11 (55,00)			—		—	
Masculino	52 (59,77)	43 (64,18)	9 (45,00)			0,457 (0,162 a 1,253)	0,129	0,401 (0,124 a 1,242)	0,12
Idade (imuno)				0,219	86	1,025 (0,986 a 1,067)	0,225	1,012 (0,968 a 1,059)	0,59
Média (desvio padrão)	54,72 (13,34)	53,76 (13,45)	57,90 (12,79)						
Mediana (mínimo-máximo)	55,50 (22-86)	53,00 (22-86)	56,50 (35-80)						
Omisso	1	1	0						
Grupo de tratamento, n (%)				<0,001	87				
Controle	38 (43,68)	37 (55,22)	1 (5,00)			—		—	
Imunoterapia	49 (56,32)	30 (44,78)	19 (95,00)			23,43 (4,460 a 433,1)	0,003	23,64 (4,363 a 442,7)	0,003
Manchas vitiligoides, n (%)				<0,001					
Não	80 (91,95)	67 (100,00)	13 (65,00)						
Sim	7 (8,05)	0 (0,00)	7 (35,00)						

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Houve efeito significativo da imunoterapia com a ocorrência de granulosidade [RC= 18,75; IC 95% (4,962 - 123,4)] - modelo simples e [RC= 18,32; IC 95% (4,751 – 122,2)] - múltiplo, ou seja quem utiliza a imunoterapia aumenta em 18,3 vezes a chance de apresentar granulosidade (modelo múltiplo). A presença de manchas vitiligoides demonstrou estar associada em relação à granulosidade ($p < 0,001$), porém não foi possível ajustar ao modelo de regressão, pois a amostra foi insuficiente (Tabela 22).

Tabela 22 – Estruturas sugestivas de regressão: granulosidade – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla

Variável	Granulosidade			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 87)	Não (n: 60)	Sim (n: 27)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,312	87				
Feminino	35 (40,23)	22 (36,67)	13 (48,15)			—		—	
Masculino	52 (59,77)	38 (63,33)	14 (51,85)			0,623 (0,247 a 1,570)	0,314	0,567 (0,189 a 1,649)	0,3
Idade (imuno)				0,226	86	1,021 (0,987 a 1,060)	0,24	1,009 (0,968 a 1,053)	0,669
Média (desvio padrão)	54,72 (13,34)	53,58 (13,70)	57,22 (12,41)						
Mediana (mínimo-máximo)	55,50 (22-86)	53,00 (22-86)	57,00 (35-80)						
Omisso	1	1	0						
Grupo de tratamento, n (%)				<0,001	87				
Controle	38 (43,68)	36 (60,00)	2 (7,41)			—		—	
Imunoterapia	49 (56,32)	24 (40,00)	25 (92,59)			18,75 (4,962 a 123,4)	<0,001	18,32 (4,751 a 122,2)	<0,001
Manchas vitiligoides, n (%)				<0,001					
Não	80 (91,95)	60 (100,00)	20 (74,07)						
Sim	7 (8,05)	0 (0,00)	7 (25,93)						

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

A imunoterapia não mostrou associação estatisticamente significativa com a rede pigmentada atípica [RC= 1,544; IC 95% (0,526 – 4,913)] - modelo simples e [RC= 1,897; IC 95% (0,605 – 6,468)] - múltiplo. A presença de manchas vitiligoides também não demonstrou estar associada com a rede pigmentada atípica nos testes de associação ($p>0,999$), nem nos modelos de regressão (Tabela 23).

Tabela 23 – Rede pigmentada atípica – comparação entre o grupo tratamento versus controle: análise simples e múltipla

Variável	Rede pigmentada atípica			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 87)	Não (n: 70)	Sim (n: 17)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,233	87				
Feminino	35 (40,23)	26 (37,14)	9 (52,94)			—		—	
Masculino	52 (59,77)	44 (62,86)	8 (47,06)			0,525 (0,176 a 1,535)	0,24	0,461 (0,147 a 1,398)	0,172
Idade (imuno)				0,305	86	0,977 (0,937 a 1,017)	0,26	0,972 (0,930 a 1,014)	0,191
Média (desvio padrão)	54,72 (13,34)	55,52 (13,01)	51,47 (14,55)						
Mediana (mínimo-máximo)	55,50 (22-86)	55,00 (22-86)	56,00 (22-73)						
Omisso	1	1	0						
Grupo de tratamento, n (%)				0,437	87				
Controle	38 (43,68)	32 (45,71)	6 (35,29)			—		—	
Imunoterapia	49 (56,32)	38 (54,29)	11 (64,71)			1,544 (0,526 a 4,913)	0,44	1,897 (0,605 a 6,468)	0,283
Manchas vitiligoides, n (%)				>0,999	87				
Não	80 (91,95)	64 (91,43)	16 (94,12)			—		—	
Sim	7 (8,05)	6 (8,57)	1 (5,88)			0,667 (0,034 a 4,298)	0,72	0,475 (0,023 a 3,490)	0,524

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

4.3.2 Modelo de regressão logística simples e múltipla dos tipos de alterações dermatoscópicas entre os pacientes tratados com o nivolumabe e o pembrolizumabe

Com o objetivo de verificar o efeito do medicamento (pembrolizumabe versus nivolumabe em monoterapia ou terapia combinada com o ipilimumabe) na ocorrência das possíveis alterações dermatoscópicas, foi ajustado um modelo de regressão logística simples e múltipla. Foi selecionada a única alteração dermatoscópica com associação estatisticamente significativa ($p: 0,029$), a hipopigmentação (Tabela 24). Também foram incluídas as outras alterações avaliadas no modelo descrito no item 4.3.1: a hiperpigmentação ($p: 0,459$), a diminuição da lesão ($p: 0,278$), a granulosidade ($p > 0,999$) e a rede pigmentada atípica ($p: 0,419$), pois, apesar de não terem demonstrado associação estatisticamente significativa, tiveram frequência relevante neste estudo (Tabelas 24 a 28).

A idade, o sexo e as manchas vitiligoides também foram variáveis incluídas no modelo. Algumas alterações não puderam ser ajustadas ao modelo pois continham um número insuficiente de casos na amostra. A idade e o sexo não demonstraram associação com nenhuma das alterações dermatoscópicas avaliadas (testes de associação), nem nos modelos de regressão simples e múltiplo (Tabelas 24 a 28).

O medicamento [pembrolizumabe versus nivolumabe (+/- ipilimumabe)] influenciou na ocorrência da hipopigmentação [$RC= 0,140$; IC 95% ($0,019 - 0,651$)]-modelo simples e [$RC= 0,087$; IC 95% ($0,010 - 0,477$)]- modelo múltiplo, ou seja quem usou pembrolizumabe reduziu em 91,3% a chance de apresentar hipopigmentação (modelo múltiplo). A presença de manchas vitiligoides mostrou estar associada com a hipopigmentação ($p: 0,012$), porém não foi possível ajustar ao modelo de regressão, pois a amostra foi insuficiente (Tabela 24).

Tabela 24 – Hipopigmentação – comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla

Variável	Hipopigmentação			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 49)	Não (n: 22)	Sim (n: 27)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,082	49				
Feminino	20 (40,82)	6 (27,27)	14 (51,85)			—		—	
Masculino	29 (59,18)	16 (72,73)	13 (48,15)			0,348 (0,099 a 1,126)	0,086	0,260 (0,057 a 0,979)	0,058
Idade (imuno)				0,648	49	0,990 (0,945 a 1,035)	0,642	0,963 (0,906 a 1,016)	0,189
Média (desvio padrão)	56,65 (12,87)	57,59 (12,65)	55,89 (13,23)						
Mediana (mínimo-máximo)	56,00 (32-80)	54,50 (39-80)	56,00 (32-80)						
Medicamento, n (%)				0,029	49				
Nivolumabe +/- ipilimumabe	39 (79,59)	14 (63,64)	25 (92,59)			—		—	
Pembrolizumabe	10 (20,41)	8 (36,36)	2 (7,41)			0,140 (0,019 a 0,651)	0,022	0,087 (0,010 a 0,477)	0,011
Manchas vitiligoides, n (%)				0,012					
Não	42 (85,71)	22 (100,00)	20 (74,07)						
Sim	7 (14,29)	0 (0,00)	7 (25,93)						

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

O medicamento [pembrolizumabe versus nivolumabe (+/- ipilimumabe)] não apresentou associação estatisticamente significativa com a ocorrência das seguintes alterações: a hiperpigmentação [RC= 0,400; IC 95% (0,055 – 1,866)]- análise simples e [RC= 0,310; IC 95% (0,039 – 1,605)] - múltipla; a diminuição no tamanho da lesão [RC= 0,324; IC 95% (0,045 – 1,499)]- análise simples e [RC= 0,327; IC 95% (0,042 – 1,698)] - múltipla; a granulosidade [RC= 0,950; IC 95% (0,230 – 3,925)]- análise simples e [RC= 1,108; IC 95% (0,256 – 4,905)]- múltipla; a rede pigmentada atípica [RC= 0,322; IC 95% (0,016 – 2,052)]- análise simples e [RC= 0,225; IC 95% (0,011 – 1,548)]- múltipla. A presença de manchas vitiligoides demonstrou associação estatisticamente significativa apenas em relação à diminuição da

lesão ($p < 0,001$) e à granulose (p: 0,01) nos testes de associação, mas não foi possível ajustar ao modelo de regressão, pois a amostra foi insuficiente (Tabelas 25 a 28).

Tabela 25 – Hiperpigmentação – comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla

Variável	Hiperpigmentação			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 49)	Não (n: 32)	Sim (n: 17)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,97	49				
Feminino	20 (40,82)	13 (40,63)	7 (41,18)			—		—	
Masculino	29 (59,18)	19 (59,38)	10 (58,82)			0,977 (0,296 a 3,317)	0,97	1,016 (0,279 a 3,854)	0,981
Idade (imuno)				0,278	49	0,972 (0,925 a 1,019)	0,252	0,962 (0,911 a 1,011)	0,142
Média (desvio padrão)	56,65 (12,87)	58,19 (12,23)	53,76 (13,90)						
Mediana (mínimo-máximo)	56,00 (32-80)	56,50 (38-80)	52,00 (32-80)						
Medicamento, n (%)				0,459	49				
Nivolumabe +/- ipilimumabe	39 (79,59)	24 (75,00)	15 (88,24)			—		—	
Pembrolizumabe	10 (20,41)	8 (25,00)	2 (11,76)			0,400 (0,055 a 1,866)	0,285	0,310 (0,039 a 1,605)	0,198
Manchas vitiligoides, n (%)				0,681	49				
Não	42 (85,71)	28 (87,50)	14 (82,35)			—		—	
Sim	7 (14,29)	4 (12,50)	3 (17,65)			1,500 (0,265 a 7,739)	0,626	1,405 (0,224 a 8,515)	0,705

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Tabela 26 - Diminuição da lesão – comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla

Variável	Diminuição da lesão			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 49)	Não (n: 30)	Sim (n: 19)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,053	49				
Feminino	20 (40,82)	9 (30,00)	11 (57,89)			—		—	
Masculino	29 (59,18)	21 (70,00)	8 (42,11)			0,312 (0,090 a 1,014)	0,06	0,301 (0,083 a 1,013)	0,057
Idade (imuno)				0,305	49	1,024 (0,979 a 1,075)	0,31	1,016 (0,968 a 1,068)	0,514
Média (desvio padrão)	56,65 (12,87)	55,17 (13,30)	59,00 (12,13)						
Mediana (mínimo-máximo)	56,00 (32-80)	54,50 (32-80)	57,00 (35-80)						
Medicamento, n (%)				0,278	49				
Nivolumabe +/- ipilimumabe	39 (79,59)	22 (73,33)	17 (89,47)			—		—	
Pembrolizumabe	10 (20,41)	8 (26,67)	2 (10,53)			0,324 (0,045 a 1,499)	0,19	0,327 (0,042 a 1,698)	0,216
Manchas vitiligoides, n (%)				<0,001					
Não	42 (85,71)	30 (100,00)	12 (63,16)						
Sim	7 (14,29)	0 (0,00)	7 (36,84)						

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC = Razão de chances, IC= Intervalo de confiança

Tabela 27 - Estruturas sugestivas de regressão: granulidade - comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla

Variável	Granulidade			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 49)	Não (n: 24)	Sim (n: 25)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,644	49				
Feminino	20 (40,82)	9 (37,50)	11 (44,00)			—		—	
Masculino	29 (59,18)	15 (62,50)	14 (56,00)			0,764 (0,239 a 2,394)	0,644	0,789 (0,245 a 2,510)	0,69
Idade (imuno)				0,397	49	1,020 (0,976 a 1,068)	0,388	1,020 (0,974 a 1,070)	0,4
Média (desvio padrão)	56,65 (12,87)	55,04 (13,45)	58,20 (12,35)						
Mediana (mínimo-máximo)	56,00 (32-80)	54,50 (32-80)	58,00 (35-80)						
Medicamento, n (%)				>0,999	49				
Nivolumabe +/- ipilimumabe	39 (79,59)	19 (79,17)	20 (80,00)			—		—	
Pembrolizumabe	10 (20,41)	5 (20,83)	5 (20,00)			0,950 (0,230 a 3,925)	0,942	1,108 (0,256 a 4,905)	0,89
Manchas vitiligoides, n (%)				0,01					
Não	42 (85,71)	24 (100,00)	18 (72,00)						
Sim	7 (14,29)	0 (0,00)	7 (28,00)						

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC = Razão de chances, IC= Intervalo de confiança

Tabela 28 – Rede pigmentada atípica - comparação entre o nivolumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla

Variável	Rede pigmentada atípica			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 49)	Não (n: 38)	Sim (n: 11)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,74	49				
Feminino	20 (40,82)	15 (39,47)	5 (45,45)			—		—	
Masculino	29 (59,18)	23 (60,53)	6 (54,55)			0,783 (0,200 a 3,151)	0,723	0,679 (0,158 a 2,971)	0,6
Idade (imuno)				0,383	49	0,976 (0,922 a 1,029)	0,376	0,970 (0,913 a 1,024)	0,28
Média (desvio padrão)	56,65 (12,87)	57,53 (12,98)	53,64 (12,60)						
Mediana (mínimo-máximo)	56,00 (32-38)	56,00 (32-38)	56,00 (35-73)						
Medicamento, n (%)				0,419	49				
Nivolumabe +/- ipilimumabe	39 (79,59)	29 (76,32)	10 (90,91)			—		—	
Pembrolizumabe	10 (20,41)	9 (23,68)	1 (9,09)			0,322 (0,016 a 2,052)	0,31	0,225 (0,011 a 1,548)	0,19
Manchas vitiligoides, n (%)				>0,999	49				
Não	42 (85,71)	32 (84,21)	10 (90,91)			—		—	
Sim	7 (14,29)	6 (15,79)	1 (9,09)			0,533 (0,027 a 3,669)	0,581	0,408 (0,019 a 3,162)	0,45

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC= Razão de chances, IC= Intervalo de confiança

4.3.3 Modelo de regressão logística simples e múltipla da hipopigmentação entre os pacientes tratados com o nivolumabe em monoterapia versus nivolumabe com o ipilimumabe

Com o intuito de verificar uma possível associação apenas do grupo nivolumabe, nivolumabe+ ipilimumabe versus nivolumabe em monoterapia, com a hipopigmentação, foi ajustado um novo modelo de regressão, que, no entanto, não demonstrou relevância estatística [RC= 1,500; IC 95% (0,399 – 5,733)]-modelo simples e [RC= 1,713; IC 95% (0,411 – 7,575)]- modelo múltiplo (Tabela 29).

Tabela 29 – Hipopigmentação – comparação entre o nivolumabe versus nivolumabe+ ipilimumabe: análise simples e múltipla

Variável	Hipopigmentação			p valor ¹	n	Modelo simples		Modelo múltiplo	
	Total (n: 39)	Não (n: 14)	Sim (n: 25)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,063	39				
Feminino	16 (41,03)	3 (21,43)	13 (52,00)			Ref		—	
Masculino	23 (58,97)	11 (78,57)	12 (48,00)			0,252 (0,048 a 1,037)	0,071	0,226 (0,040 a 0,971)	0,06
Idade (imuno)				0,409	39	0,977 (0,924 a 1,030)	0,401	0,977 (0,916 a 1,035)	0,44
Média (desvio padrão)	58,21 (12,83)	60,50 (12,65)	56,92 (13,01)						
Mediana (mínimo-máximo)	57,00 (32-80)	61,00 (43-80)	57,00 (32-80)						
Medicamento, n (%)				0,546	39				
Nivolumabe	17 (43,59)	7 (50,00)	10 (40,00)			Ref		Ref	
Nivolumabe + ipilimumabe	22 (56,41)	7 (50,00)	15 (60,00)			1,500 (0,399 a 5,733)	0,547	1,713 (0,411 a 7,575)	0,462
Manchas vitiligoides, n (%)				0,036					
Não	32 (82,05)	14 (100,00)	18 (72,00)						
Sim	7 (17,95)	0 (0,00)	7 (28,00)						

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC= Razão de chances, IC= Intervalo de confiança

Ref = Referência

4.3.4 Modelo de regressão logística simples e múltipla da hipopigmentação entre os pacientes tratados com o pembrolizumabe versus o nivolumabe em monoterapia versus o nivolumabe com o ipilimumabe

Por fim, foi avaliado também o efeito dos 3 grupos de medicamento (pembrolizumabe, nivolumabe e nivolumabe+ ipilimumabe) com a ocorrência de hipopigmentação, sendo o nivolumabe em monoterapia a referência. Não houve diferença significativa entre as categorias nivolumabe com o ipilimumabe na ocorrência do desfecho. No entanto, houve diferença significativa entre o PEMBRO e o NIVO [RC= 0,175; IC 95% (0,022 – 0,957)]-modelo simples, e [RC= 0,115; IC 95% (0,012 – 0,754)] – modelo múltiplo, ou seja, quem utilizou o PEMBRO reduziu em 88,5% a chance de apresentar hipopigmentação em relação ao grupo de pacientes que tomou o NIVO (Tabela 30).

Tabela 30 – Hipopigmentação – comparação entre o nivolumabe versus nivolumabe + ipilimumabe versus pembrolizumabe: análise simples e múltipla

Variável	Hipopigmentação			p valor ¹	n	RC (IC 95%) ²		Modelo múltiplo	
	Total (n: 49)	Não (n: 22)	Sim (n: 27)			RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,082	49				
Feminino	20 (40,82)	6 (27,27)	14 (51,85)			Ref		Ref	
Masculino	29 (59,18)	16 (72,73)	13 (48,15)			0,348 (0,099 a 1,126)	0,086	0,260 (0,057 a 0,979)	0,058
Idade (imuno)				0,648	49	0,990 (0,945 a 1,035)	0,642	0,963 (0,906 a 1,016)	0,189
Média (desvio padrão)	56,65 (12,87)	57,59 (12,65)	55,89 (13,23)						
Mediana (mínimo-máximo)	56,00 (32-80)	54,50 (39-80)	56,00 (32-80)						
Medicamento, n (%)				0,041	49				
Nivolumabe	17 (34,69)	7 (31,82)	10 (37,04)			Ref		Ref	
Nivolumabe +ipilimumabe	22 (44,90)	7 (31,82)	15 (55,56)			1,500 (0,399 to 5,733)	0,547	1,632 (0,391 to 7,076)	0,501
Pembrolizumabe	10 (20,41)	8 (36,36)	2 (7,41)			0,175 (0,022 to 0,957)	0,061	0,115 (0,012 to 0,754)	0,037
Manchas vitiligoides, n (%)				0,012					
Não	42 (85,71)	22 (100,00)	20 (74,07)						
Sim	7 (14,29)	0 (0,00)	7 (25,93)						

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC= Razão de chances, IC= Intervalo de confiança

Ref = Referência

4.3.5 Modelo de regressão logística simples e múltipla dos tipos de alterações dermatoscópicas com a progressão de doença

Com o intuito de avaliar o efeito das covariáveis (hipopigmentação, diminuição da lesão e granulosidade) na ocorrência da progressão de doença, foi ajustado um modelo de regressão logística simples e múltipla. Nesta análise foram considerados apenas os pacientes que receberam a imunoterapia. Foram selecionadas as alterações hipopigmentação, diminuição da lesão e granulosidade, que tiveram relevância estatística nos testes e modelos realizados. A idade e o sexo também foram variáveis incluídas neste modelo. Entre as variáveis consideradas, nenhuma delas se mostrou associada com a ocorrência de progressão de doença, nem nos modelos de associação, nem nos modelos de regressão simples e múltipla: hipopigmentação [RC= 0,851; IC 95% (0,091 - 6,697)], diminuição da lesão [RC= 3,953; IC 95% (0,535 - 46,03)] e granulosidade [RC= 0,255; IC 95% (0,031 - 1,375)] (Tabela 31).

Tabela 31 - Hipopigmentação, diminuição da lesão, granulosidade – comparação com a progressão de doença: análise simples e múltipla

Variável	Houve progressão de doença durante a imunoterapia				Modelo simples			Modelo múltiplo	
	Total (n: 49)	Não (n: 30)	Sim (n: 19)	p valor ¹	n	RC (IC 95%) ²	p valor	RC (IC 95%) ²	p valor
Sexo, n (%)				0,652	49				
Feminino	20 (40,82)	13 (43,33)	7 (36,84)			—		—	
Masculino	29 (59,18)	17 (56,67)	12 (63,16)			1,311 (0,407 a 4,400)	0,653	1,668 (0,463 a 6,481)	0,442
Idade (imuno)				0,722	49	1,008 (0,964 a 1,056)	0,72	1,010 (0,960 a 1,064)	0,705
Média (desvio padrão)	56,65 (12,87)	56,13 (13,32)	57,47 (12,42)						
Mediana (mínimo-máximo)	56,00 (32-80)	56,50 (32-80)	56,00 (33-80)						
Hipopigmentação, n (%)				0,782	49	0,850 (0,265 a 2,721)	0,782	0,851 (0,091 a 6,697)	0,878
Não	22 (44,90)	13 (43,33)	9 (47,37)						
Sim	27 (55,10)	17 (56,67)	10 (52,63)						
Diminuição da lesão, n (%)				0,703	49				
Não	30 (61,22)	19 (63,33)	11 (57,89)			—		—	
Sim	19 (38,78)	11 (36,67)	8 (42,11)			1,256 (0,382 a 4,096)	0,704	3,953 (0,535 a 46,03)	0,21
Granulosidade, n (%)				0,32	49				
Não	24 (48,98)	13 (43,33)	11 (57,89)			—		—	
Sim	25 (51,02)	17 (56,67)	8 (42,11)			0,556 (0,169 a 1,763)	0,322	0,255 (0,031 a 1,375)	0,143

1 Teste Qui quadrado Pearson; teste T de Welch; Teste exato de Fisher

2 RC= Razão de chances, IC= Intervalo de confiança

4.4 RESULTADOS DA MICROSCOPIA CONFOCAL NO GRUPO TRATAMENTO

77,6% dos pacientes (n: 49) foram submetidos ao exame de microscopia confocal e destes, 26,3% apresentaram alterações suspeitas de melanoma no exame de microscopia confocal. No total, das 89 lesões melanocíticas avaliadas, 17 apresentaram alguma alteração suspeita na microscopia confocal e 18 lesões foram encaminhadas para realização de biópsia e anatomopatológico. 1 lesão, inicialmente considerada sem alteração dermatoscópica relevante, também foi encaminhada para exérese, pela interpretação posterior do achado dermatoscópico - presença de rede atípica, sendo enquadrada como suspeita, apesar de confocal sem alterações (Tabela 32).

Tabela 32 - Resultados da microscopia confocal no grupo tratamento

Variável	Categoria	Grupo tratamento
Microscopia confocal, n (%) (n: 49)	Sim	38 (77,6%)
	Não	11 (22,4%)
Alteração suspeita na microscopia confocal, n (%) (n: 38)	Sim	10 (26,3%)
	Não	28 (73,7%)
Quantidade de lesões avaliadas	NA	89
Quantidade de lesões com alterações suspeitas na microscopia confocal	NA	17
Quantidade de lesões biopsiadas	NA	18

NA: Não aplicável

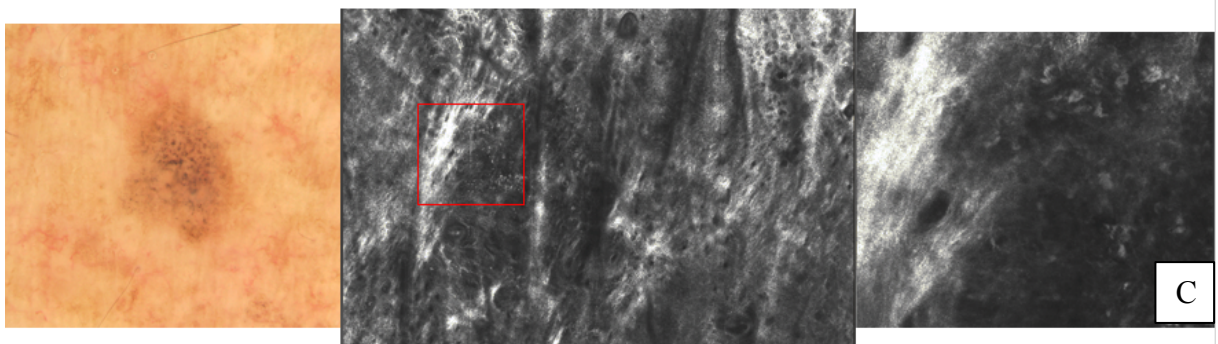
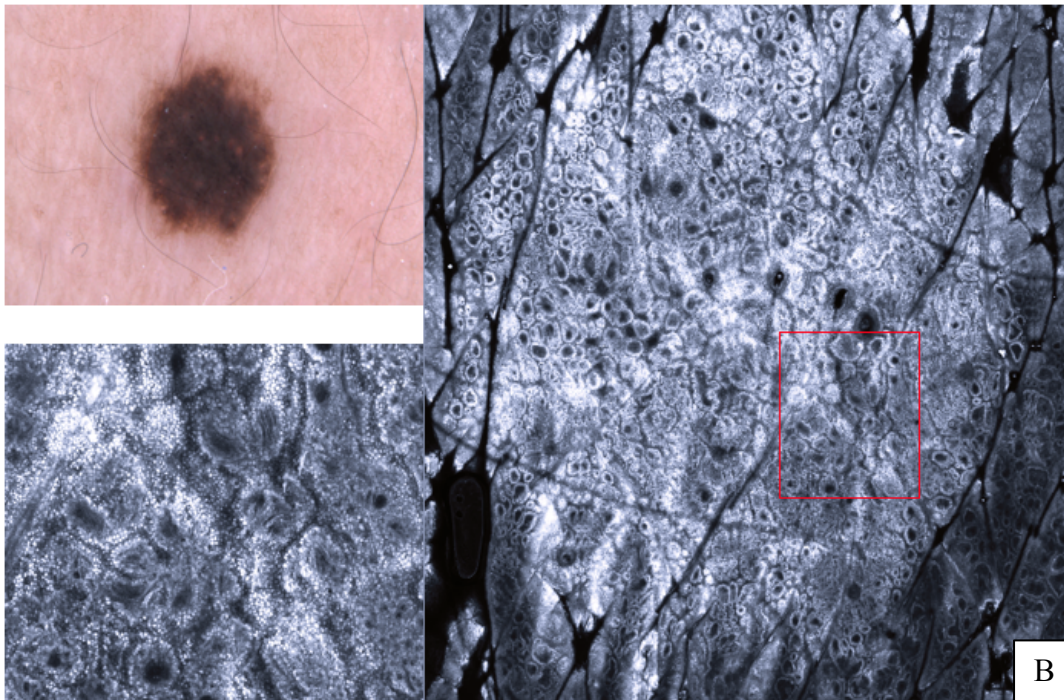
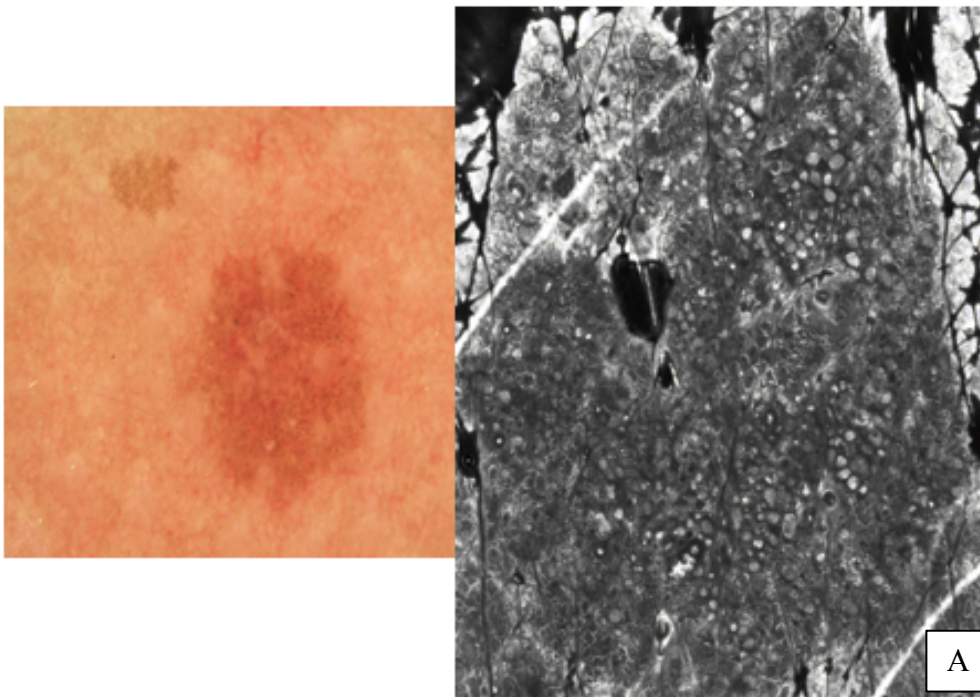
Das 89 lesões, 19,1% foram incluídas no subgrupo 1 (com alteração dermatoscópica) e 80,9% no subgrupo 2 (controle- sem alteração dermatoscópica). Foram realizados 2 exames de microscopia confocal em 47 lesões (65,3%) e 1 exame em 25 lesões (34,7%) no subgrupo controle. No subgrupo 1 (n:17), suspeito, 82,4% das lesões apresentaram alguma alteração relevante na microscopia confocal em comparação a apenas 4,2% no subgrupo 2 (n: 72) (Tabela 33).

Tabela 33 - Resultados da microscopia confocal nos subgrupos

Variável	Categoria	Subgrupo 1 (suspeito - com alteração dermatoscópica)	Subgrupo 2 (controle - sem alteração dermatoscópica)
n. de lesões, n (%) (n: 89)	NA	17 (19,1%)	72 (80,9%)
n. de lesões com alterações suspeitas na microscopia confocal (n: 17), n (%)	Sim	14 (82,4%)	3 (4,2%)
	Não	3 (17,6%)	69 (95,8%)
n. de lesões biopsiadas (n: 18), n(%)	Sim	14 (82,4%)	4 (5,6%)
	Não	3 (17,6%)	68 (94,4%)
Tipos de alterações dermatoscópicas	aumento no tamanho	7	NA
	rede negativa	5	NA
	estrias brancas brilhantes	6	NA
	borrão	1	NA
	granulosidade	9	NA
	despigmentação cicatricial	1	NA
	rede atípica	3	NA
	glóbulos atípicos	1	NA
	estruturas vasculares atípicas	2	NA
Diagnóstico, n(%) (n: 18)	nevo melanocítico	4 (28,6%)	2 (50%)
	nevo atípico	4 (28,6%)	2 (50%)
	melanoma	6 (42,8%)	0 (0%)

NA: Não aplicável

82,4% das lesões do subgrupo 1 e 5,6%, do subgrupo 2 foram biopsiadas. Em relação ao diagnóstico das lesões melanocíticas biopsiadas: no subgrupo 1, 42,8% - melanoma, 28,6% - nevo melanocítico, 28,6% - nevo atípico; no subgrupo 2, 50% das lesões biopsiadas tiveram diagnóstico de nevo melanocítico e os outros 50% de nevo atípico. As alterações dermatoscópicas mais frequentes nas lesões do subgrupo 1 foram: granulosidade (10), aumento da lesão (7), rede negativa (5) e estrias brancas brilhantes (6) (Tabela 33) (Figura 19).



Legenda: 3 exemplos de lesões melanocíticas em diferentes pacientes com realização do exame de MCR. Exemplo A: imagem dermatoscópica e da microscopia confocal, em mosaico da JDE, de nevo sem alteração dermatoscópica suspeita (subgrupo 2). Exemplo B: imagem dermatoscópica de lesão melanocítica com padrão reticular e homogêneo com hiperpigmentação global (à esquerda superior) (subgrupo 2) e imagem em mosaico da JDE realizada durante exame de MCR (à direita) que mostra a presença de padrão anelado com área focal com presença de desarranjo arquitetural e citológico (quadrado vermelho), em maior detalhe à esquerda inferior. Esta lesão foi excisada e o diagnóstico histopatológico foi de nevo atípico. Exemplo C: imagem dermatoscópica de lesão melanocítica com granulosidade e hipopigmentação (subgrupo 1) submetida ao exame de MCR – mosaico da derme (no centro) em que é possível visualizar a presença de melanófagos, correlação da granulosidade (quadrado vermelho), em maior detalhe à direita. Restante do exame de MCR sem alterações – esta lesão, logo, não foi excisada.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

Figura 19 – Exemplos de casos de lesões melanocíticas com realização do exame de microscopia confocal de reflectância

4.5 RESULTADOS DO EXAME HISTOPATOLÓGICO

37 lesões melanocíticas foram consideradas suspeitas de melanoma e submetidas à biópsia excisional e realização de exame histopatológico. Destas, 40,5% tiveram diagnóstico de nevo melanocítico, 35,1% de nevo atípico, 16,2% de melanoma e 8,1%, outros diagnósticos (Tabela 34).

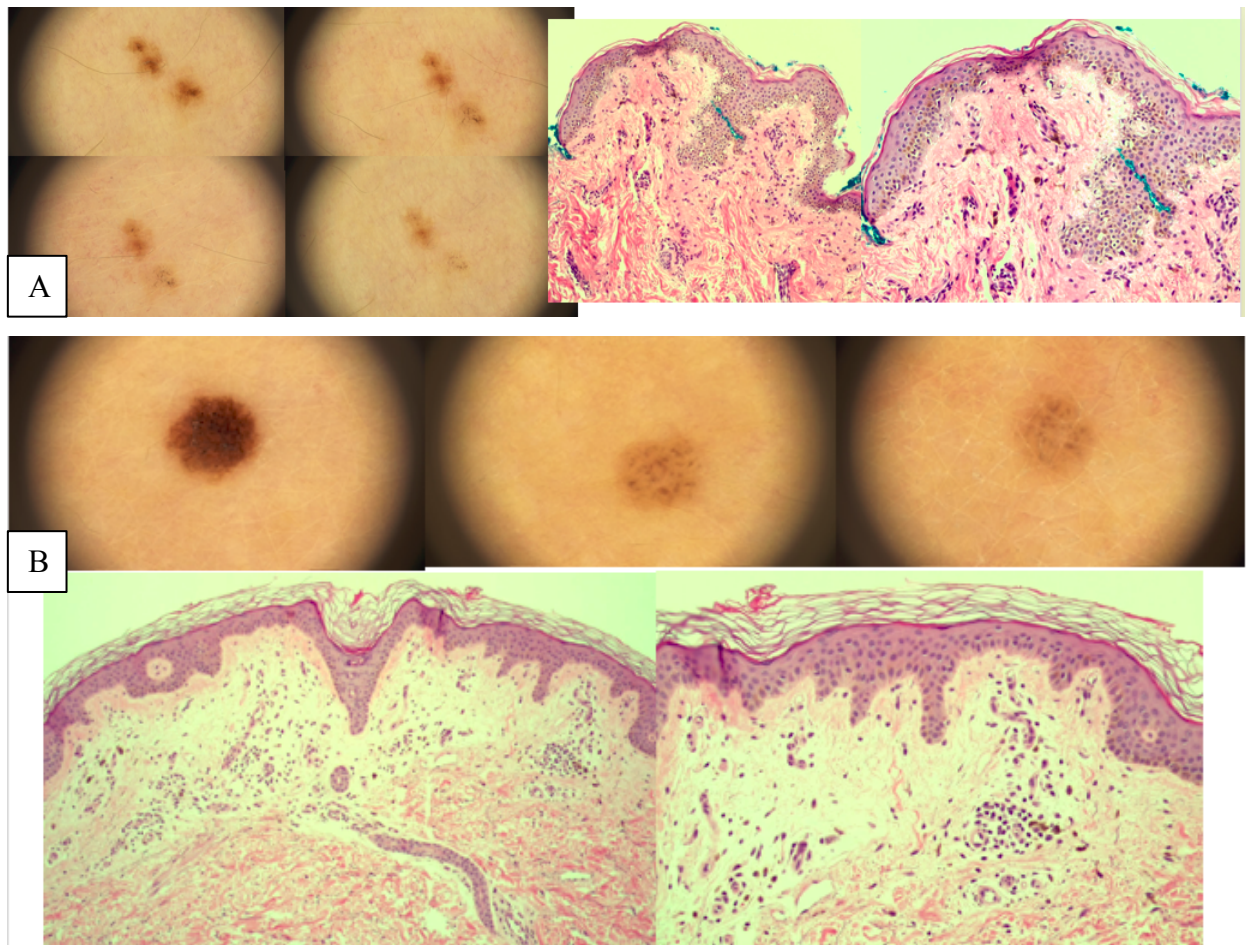
Tabela 34 - Diagnóstico histopatológico

	Diagnóstico			
	Nevos melanocíticos	Nevos atípicos	Melanoma	Outros
Frequência, n% (n: 37)	15 (40,54%)	13 (35,13%)	6 (16,22%)	3 (8,11%)

NA: Não aplicável

Três lesões foram incluídas em outros diagnósticos: 1 lesão névica que sofreu regressão e 2 lesões com discreto infiltrado linfocitário e derrame pigmentar (pelo seguimento digital são lesões melanocíticas que sofreram involução completa, porém na histopatologia foram descritas apenas como derrame pigmentar, não se podendo afirmar que se tratam de lesões névicas com regressão pois há ausência de melanócitos) (Figura 20).

Houve outras lesões pigmentadas excisadas porque apresentaram principalmente granulosidade, além de hipopigmentação e redução no tamanho (sinais de involução) com resultados histopatológicos variados: queratose seborreica, queratose líquen plano símile, queratose actínica pigmentada, queratose actínica, dermatite perivascular. Duas lesões pigmentadas com alterações dermatoscópicas suspeitas foram excisadas e diagnosticadas como metástases cutâneas de melanoma: uma delas com a presença de rede e vasos atípicos; a outra, com véu azul esbranquiçado e estruturas branco brilhantes.



Legenda: 2 casos em diferentes pacientes que demonstram a involução completa de 2 lesões melanocíticas durante seguimento digital na dermatoscopia e a respectiva correlação histopatológica. Caso A: seguimento digital de lesão névica regredida com presença de granulosidade e hipopigmentação (à esquerda) e as fotomicroscopias em HE (100x) (centro) mostrando aumento da rede capilar e melanóforos e em HE (200x) (à direita) evidenciando escassos linfócitos e melanóforos ao redor da capilaridade (à direita). Caso B: seguimento digital de nevo com involução completa associada a regressão representada pela hipopigmentação, granulosidade e redução da lesão (superior) e as fotomicroscopias em HE (100x) (inferior esquerda) representando edema na derme superficial, aumento da vascularização capilar com escassos linfócitos e poucos melanóforos e em HE (200x) (inferior direita) mostrando poucos linfócitos perivascular e poucos melanóforos.

Neste segundo caso, o diagnóstico histopatológico foi de discreto infiltrado linfocitário perivascular com derrame pigmentar

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center e imagens histopatológicas fotografadas e cedidas pelo patologista Dr. Clóvis Pinto

Figura 20 – Casos clínicos de correlação entre a dermatoscopia e a análise histopatológica de lesão melanocíticas que envolveram

4.5.1 Caracterização do infiltrado inflamatório e análise estatística comparativa com o diagnóstico

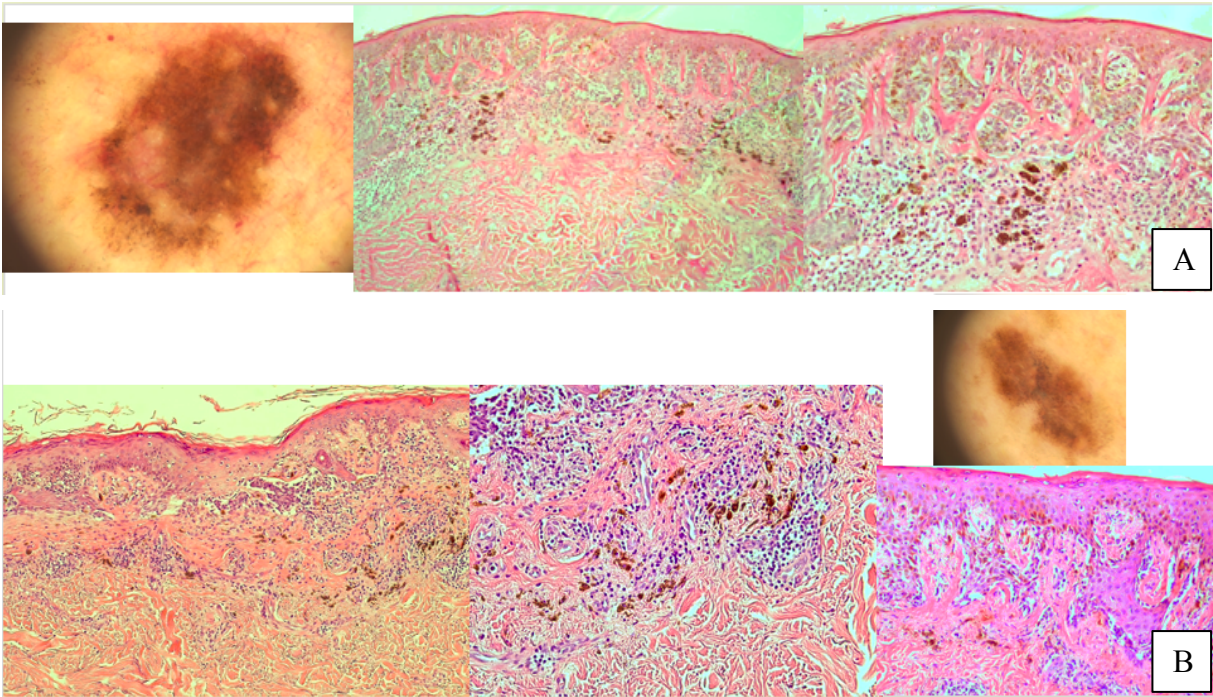
A variável diagnóstico foi dividida em melanoma e não melanoma, sendo que não melanoma incluiu os nevos sem atipia (comuns) e com atipia, totalizando 28 lesões - não melanoma e 5 - melanomas. Portanto, das 37 lesões excisadas, 33 foram caracterizadas quanto ao infiltrado inflamatório e 4 não foram incluídas na análise: 1 melanoma, por indisponibilidade do material e 3, porque não foi possível ajustá-las em nenhum dos dois grupos (melanoma e não melanoma).

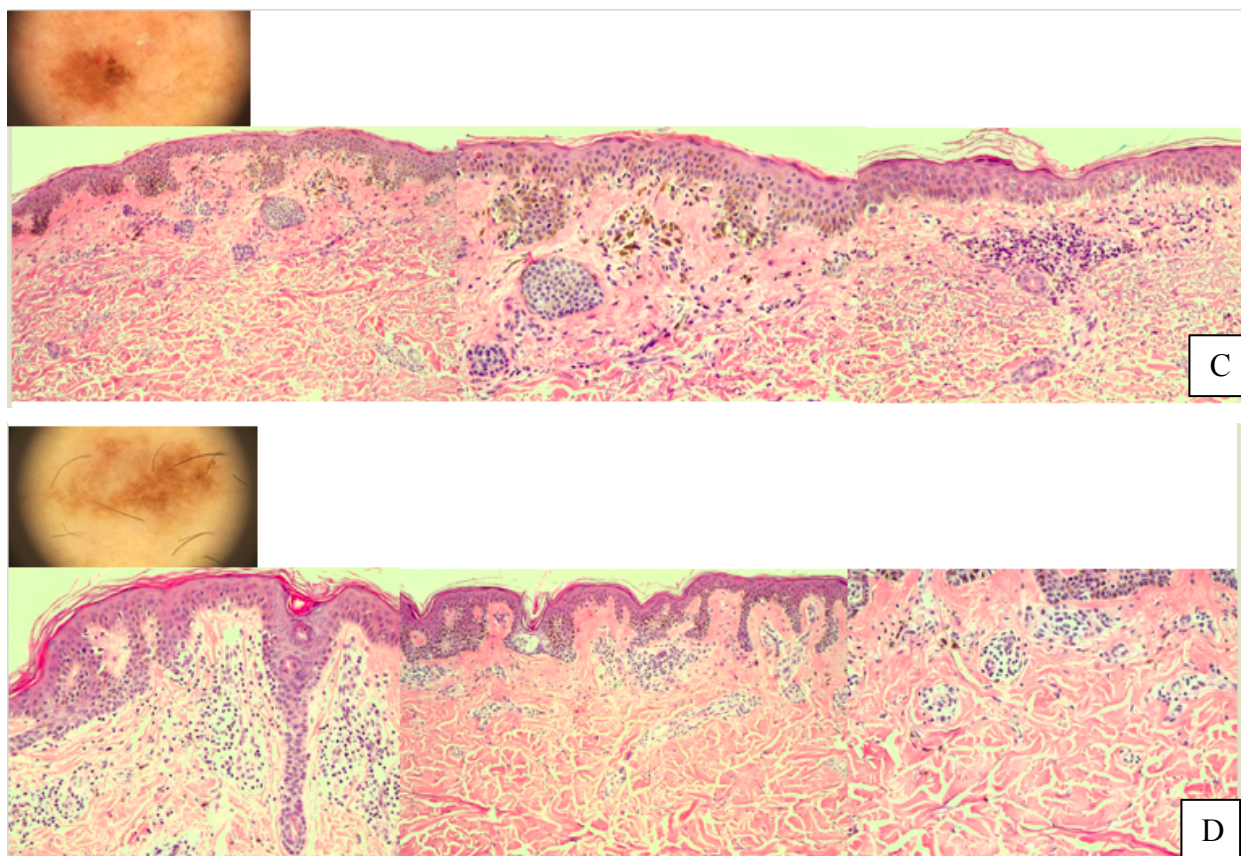
Quanto à presença de melanófagos na derme, no grupo não melanoma - 71,4% foi categorizado como moderado ou acentuado, 25% como escasso ou pouco e apenas 3,6% como ausente; no grupo melanoma, todas as lesões (100%) foram categorizadas como moderado ou acentuado, sem significância estatística ($p: 0,627$). Quanto à presença de linfócitos na derme: no grupo não melanoma, 67,9% foram classificados como escasso ou pouco, 17,9% moderado ou acentuado e 14,3% como ausente; já no grupo melanoma, 100% foi classificado como moderado ou acentuado, com significância estatística ($p: 0,002$) (Tabela 35) (Figura 21).

Tabela 35 - Resultado da histopatologia: infiltrado inflamatório

Variável	Categoria	Não melanoma (n=28)	Melanoma (n=5)	valor p*
Melanófagos na derme	Escasso ou pouco	7 (25%)	0 (0%)	0,627
	Moderado ou acentuado	20 (71,4%)	5 (100%)	
	Ausente	1 (3,6%)	0 (0%)	
Linfócitos na derme	Escasso ou pouco	19 (67,9%)	0 (0%)	0,002
	Moderado ou acentuado	5 (17,9%)	5 (100%)	
	Ausente	4 (14,3%)	0 (0%)	
Linfócitos intersticiais	Presente	2 (7,1%)	1 (20%)	0,4
	Ausente	26 (92,9%)	4 (80%)	
Regressão	Presente	3 (10,7%)	0 (0%)	1
	Ausente	25 (89,3%)	5 (100%)	

*Teste exato de Fisher.





Legenda: 4 lesões melanocíticas (A a D) com a imagem dermatoscópica e fotomicroscopias respectivas em 3 pacientes diferentes. As figuras A e B representam melanomas in situ em um mesmo paciente (Paciente 02), ambos com acentuada quantidade de melanófagos e linfócitos na derme. Na figura A, as fotomicroscopias em HE (100x) (centro) representa a grande quantidade de melanófagos e linfócitos na derme e em HE (200x) (à direita), concentração de linfócitos e melanófagos perivasculares. Na figura B, as fotomicroscopias em HE (100x) (à esquerda) representa os melanófagos distribuídos de maneira contínua na derme, em HE (200x) (centro), a concentração de linfócitos perivasculares permeados de melanófagos e em HE (200x) (à direita), a fibroplasia na derme papilar. A figura C (paciente 64) representa a dermatoscopia de um nevo atípico e as fotomicroscopias em HE (100x) (à esquerda) e HE (200x) (centro), que mostram a grande quantidade de melanófagos na derme papilar e HE (200x) (à direita), a moderada quantidade de linfócitos perivascular. A figura D (paciente 67) demonstra um nevo melanocítico em involução com regressão e as fotomicroscopias em HE (200x) (à esquerda), que mostra moderada quantidade de linfócitos com exocitose, HE (100x) (centro), aumento da rede capilar e melanófagos na derme papilar e (200x) (à direita), rede capilar aumentada na derme superficial.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center e imagens histopatológicas fotografadas e cedidas pelo patologista Dr. Clóvis Pinto

Figura 21 – Casos clínicos que caracterizam o infiltrado inflamatório das lesões

Em relação à presença de linfócitos intersticiais, 92,9% das lesões do grupo não melanoma estava ausente versus 7,1% presente. No grupo melanoma, 80% estava ausente versus 20% presente, sem relevância estatística ($p: 0,4$). Por fim, avaliando a regressão, no grupo não melanoma, presente em 10,7% e ausente em 89,3%; enquanto que no grupo melanoma estava ausente em todas as lesões, sem relevância estatística ($p: 1$) (Tabela 35).

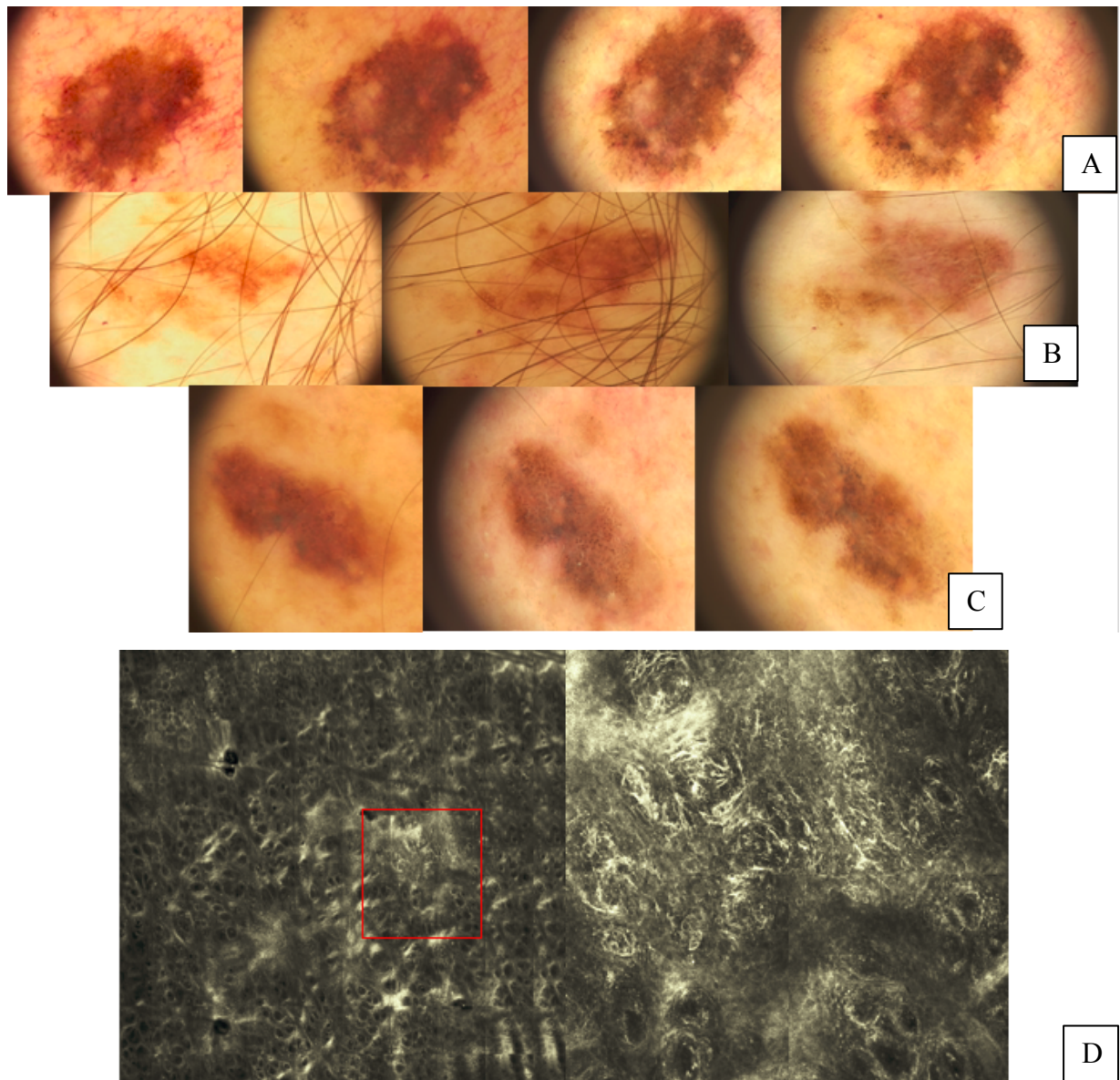
4.6 INCIDÊNCIA DE NOVOS MELANOMAS PRIMÁRIOS NO GRUPO TRATAMENTO

Houve surgimento de 7 novos melanomas primários finos em 2 pacientes do grupo tratamento ($n: 49$) no período de maio de 2018 a maio de 2023, sendo que 1 destes pacientes teve o diagnóstico de MM antes do início da imunoterapia. Logo, apenas 1 paciente foi diagnosticado com 6 novos melanomas in situ após o início da imunoterapia. A incidência cumulativa de novos melanomas primários calculada foi de 2%. Não foi realizada análise estatística devido ao pequeno tamanho amostral.

4.6.1 Características na dermatoscopia e na microscopia confocal de novos melanomas primários no grupo tratamento

Em relação às características dermatoscópicas presentes nos 6 melanomas in situ excisados por ordem decrescente de frequência: hipopigmentação (6), estrias brancas brilhantes (6), granulosidade (5), rede negativa (5), aumento da lesão (4), estrutura vascular atípica (1), diminuição da lesão (1). Na maior parte das lesões, a granulosidade, a hipopigmentação e o aumento da lesão ocorreram antes do aparecimento das estrias brancas brilhantes e da rede negativa. A única lesão que apresentou diminuição no tamanho da lesão, apresentou crescimento transitório previamente (Figura 22).

As 6 lesões melanocíticas com alterações dermatoscópicas suspeitas para melanoma foram submetidas ao exame de microscopia confocal antes de serem excisadas e enviadas para a análise histopatológica. Na MC, foi evidenciada: na epiderme, áreas de favo de mel atípico com a presença de células dendríticas; na junção dermoepidérmica, a presença de padrão em malha (*meshwork*) atípico e células dendríticas; na derme, a presença de melanófagos, células inflamatórias, algumas células atípicas e colágeno aumentado. Não foi realizada análise estatística devido ao pequeno tamanho amostral (Figura 22).



Legenda: As figuras A, B e C ilustram o seguimento digital de 3 melanomas in situ em um mesmo paciente com a evolução ao longo do tempo: antes de iniciar a IMUNO, 4, 10 e 16 meses após início de NIVO adjuvante. A lesão A apresentou granulosidade, hipopigmentação e presença de estrias brancas brilhantes. A lesão B apresentou hipopigmentação, crescimento importante da lesão, ganho de rede negativa, estrias brancas brilhantes e vascularização atípica. A lesão C, hipopigmentação, granulosidade, estrias brancas brilhantes, rede negativa e crescimento importante. A figura D representa a área em mosaico da JDE (à esquerda) da lesão B e, à direita, em maior detalhe (quadrado vermelho): a presença de meshwork atípico, papilas não demarcadas e células dendríticas.

Fonte: Acervo A.C.Camargo Cancer Center

Figura 22 – Exemplos de casos de novos melanomas primários: imagem dermatoscópica e exame de microscopia confocal

5 DISCUSSÃO

Novas terapias para melanoma metastático trouxeram impacto significativo na resposta terapêutica, sobrevida e qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com melanoma em estadio avançado. Com isso, novas preocupações no cuidado desses pacientes surgiram, principalmente com relação às reações cutâneas adversas e ao risco de novos melanomas. Dentro deste contexto, surge a necessidade do seguimento dermatológico regular destes pacientes, tanto para o manejo de possíveis reações medicamentosas, quanto para a avaliação das lesões melanocíticas que sofreram modificações com o objetivo de identificar as lesões suspeitas de melanoma.

Quando iniciamos a análise do perfil epidemiológico dos pacientes deste estudo, foram obtidos resultados concordantes com o da literatura: mais da metade dos pacientes foram do sexo masculino, tanto no grupo tratamento (59,6%), quanto no grupo controle (57,7%), com média de 56,5 anos ao diagnóstico na amostra do grupo tratamento e 54,6 anos no grupo controle (Raimondi et al. 2020; Ministério da Saúde 2022; Arnold et al. 2022). Quanto à localização e ao tipo de melanoma, o local mais frequente no grupo tratamento (1, 2 e 3) foi o tronco (34,6%) e o tipo, o melanoma extensivo superficial (32,7%) (Raimondi et al. 2020; Arnold et al. 2022).

Sobre a seleção da população, este trabalho foi inicialmente planejado com a amostra populacional sendo dividida em 4 grupos de tratamento: 3 que receberam imunoterapia e 1 que não recebeu (controle). A amostra que recebeu a imunoterapia foi dividida em 3 grupos porque eram grupos de pacientes que começaram a ser acompanhados no seguimento digital em 3 momentos diferentes em comparação ao início da imunoterapia. Esta subdivisão foi planejada com o intuito de diminuir a chance de vieses na avaliação dermatoscópica. A partir de nossos resultados foi demonstrado que, independente do grupo de tratamento que recebeu a imunoterapia (1, 2 ou 3), o tipo e a frequência das alterações encontradas foram semelhantes nos 3 grupos.

Isto significa que mesmo com o seguimento digital acontecendo em 3 diferentes momentos em relação à data de início da imunoterapia não houve diferença relevante nos resultados dermatoscópicos. Provavelmente porque as modificações dermatoscópicas mais

relevantes associadas à imunoterapia ocorreram em um período mais tardio, cerca de nove meses após início da imunoterapia. Isto também foi observado nos estudos de Wolner et al. (2018), Schwager et al. (2018) e Mauzo et al. (2019) apresenta um contraste interessante quando comparado às modificações dermatoscópicas dos pacientes em terapia alvo, aonde as modificações dermatoscópicas tendem a acontecer precocemente no tratamento em torno do segundo e terceiro mês (Perier-Muzet et al. 2014).

Quando avaliamos as alterações dermatoscópicas observadas com maior frequência, observamos associação estatisticamente significativa nas seguintes mudanças: a hipopigmentação ($p < 0,001$), presente em 55,1% dos pacientes do grupo tratamento; a hiperpigmentação ($p: 0,007$), presente em 34,7% dos pacientes do grupo tratamento; a diminuição da lesão ($p < 0,001$), presente em 38,8% dos pacientes do grupo tratamento e, o desaparecimento da lesão ($p: 0,009$), presente apenas no grupo tratamento (16,3%). Houve também associação estatisticamente significativa com a granulosidade ($p < 0,001$), presente em 51% dos pacientes do grupo tratamento e, as estruturas vasculares atípicas ($p: 0,009$), encontradas apenas no grupo tratamento (16,3%).

Destas alterações, houve associação estatisticamente significativa nos modelos de regressão logística simples e múltiplo de 4 alterações: hipopigmentação [OR: 8,371; IC 95% (2,872 a 28,71), $p < 0,001$], hiperpigmentação, [OR: 6.374; IC 95% (1,792 a 30,81), $p: 0,003$], diminuição da lesão [OR:23,64; IC 95% (4,363 a 442,7), $p < 0,001$] e granulosidade [OR: 18,32; IC 95% (4,751 a 122,2), $p < 0,001$]. Não foi possível a progressão dos testes com a hiperpigmentação e as estruturas vasculares atípicas devido à pequena amostragem.

Em nosso trabalho, a hiperpigmentação apresentou-se, em algumas lesões, como uma alteração isolada (temporária ou persistente) e, em outras lesões, temporária, com início de aparecimento antes da hipopigmentação e associada ao aparecimento de granulosidade. Zhao et al. (2017) também descreveram a hipopigmentação (59% e 49%) e a hiperpigmentação (12% e 9%) como possíveis alterações nas lesões melanocíticas em pacientes com melanoma submetidos à imunoterapia combinada (anti-PD-1 e anti-CTLA-4) e em anti-PD-1 isolado respectivamente, mas não relataram quanto tempo após início do tratamento estas alterações surgiram, nem se ocorreram em uma mesma lesão. Comparativamente, tivemos resultados semelhantes na hipopigmentação e superiores na hiperpigmentação em nossa casuística.

Ainda na publicação de Zhao et al. (2017) os pacientes que apresentaram vitiligo tiveram pelo menos 1 lesão com hipopigmentação, achado semelhante relatado em nosso trabalho. Eles indagaram tratar-se do mesmo processo nas lesões que sofreram hipopigmentação e manchas vitiligoides, sugerindo que a ação do tratamento seja semelhante no sentido de provocar as 2 alterações. Acreditamos que ambas as alterações ocorram por mecanismo similar por provável reação cruzada imunomediada de antígenos comuns presentes nos melanócitos e no melanoma conforme já descrito por Schwager et al. (2018) e Wolner et al. (2018).

Na literatura, encontramos poucos relatos de caso de desaparecimento com ou sem regressão - granulosidade - de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma submetidos a tratamento com imunoterapia anti-PD-1. Não encontramos descrição de surgimento de estruturas vasculares atípicas nas lesões de tais pacientes.

No presente estudo, observamos a regressão como um efeito da imunoterapia na lesão melanocítica de uma maneira diferente do que é esperado em uma lesão melanocítica suspeita de melanoma. A presença de pontos e grânulos, em uma tonalidade mais acastanhada/ acinzentada/ enegrecida (a granulosidade) do que em uma tonalidade azul, divergente da descrição por Ribero et al. (2016) associados a áreas com perda de estrutura e com hipopigmentação.

A hipopigmentação (ou clareamento) observada em tais lesões melanocíticas apresenta uma tonalidade igual ou discretamente mais escuro que a pele perilesional, diferente do melanoma, aonde costuma ocorrer a despigmentação cicatricial, definida como uma área branca sem estrutura (cicatricial), em tom de porcelana, mais clara que a pele perilesional. Diferente do melanoma que pode apresentar no processo de regressão a presença de padrão branco azulado em lesões planas ou de véu nas lesões elevadas, nas lesões melanocíticas avaliadas que regrediram não observamos tais características. Além disso, não constatamos outras estruturas específicas de melanoma em tais lesões, o que sugere que se trata apenas de um efeito do tratamento - imunoterapia - sobre as lesões melanocíticas, neste caso, benignas e não, de uma suspeita de lesão maligna (melanoma).

O processo de involução dos nevos foi o achado mais importante identificado em nosso estudo e incluiu, na maior parte dos casos, a presença das seguintes alterações: granulosidade, hipopigmentação e redução no tamanho da lesão. Em alguns casos, houve progressão para o desaparecimento da lesão. Portanto, durante o processo de involução das

lesões melanocíticas observamos a presença da regressão geralmente representada pela granulosidade e hipopigmentação sem a despigmentação cicatricial, achado semelhante aos relatos descritos por Wolner et al. (2018) e Mauzo et al. (2019).

O fenômeno halo, conquanto tenha acontecido, mostrou-se uma alteração rara, sem significância estatística. Apesar de o estudo ter como objetivo a avaliação das lesões melanocíticas nos pacientes com melanoma avançado tratados com imunoterapia anti-PD-1, também observamos o processo de involução com ou sem regressão em lesões não melanocíticas benignas como as ceratoses seborreicas, ceratoses actínicas e lentigos solares como já relatado por Wolner et al. (2018). O real mecanismo de ação ainda não é bem esclarecido. Uma hipótese aventada é também por reação cruzada imunomediada.

Nas seis lesões diagnosticadas como melanoma em um mesmo paciente foram observadas, além da hipopigmentação e da granulosidade, a presença de pelo menos uma das seguintes estruturas dermatoscópicas sugestivas de MM: estrias brancas brilhantes e rede negativa. Nestes melanomas também identificamos um comportamento diferente do observado nas lesões melanocíticas benignas: houve, inicialmente, um crescimento das lesões e não uma diminuição (em alguns casos, desaparecimento) da lesão como detectado nas lesões benignas que envolveram. Apesar de a nossa amostra de casos de SMP ter sido pequena, consideramos os achados relevantes. Ademais, não encontramos estudos na literatura que descrevam as características dermatoscópicas em melanomas detectados em pacientes submetidos à imunoterapia.

No presente estudo, o surgimento de manchas vitiligoides apresentou associação estatisticamente significativa nos testes de associação com a hipopigmentação, a diminuição da lesão, o desaparecimento da lesão e a granulosidade, porém pela amostra insuficiente não foi possível progredir para os modelos de regressão logística simples e múltipla. Foi testada também uma associação das alterações dermatoscópicas hipopigmentação [RC= 0,851; IC 95% (0,091 - 6,697)], diminuição da lesão [RC= 3,953; IC 95% (0,535 - 46,03)] e granulosidade [RC= 0,255; IC 95% (0,031 - 1,375)] com a progressão de doença, visto que o surgimento de manchas vitiligoides representa um marcador de melhor prognóstico e resposta ao tratamento. Não houve, contudo, alteração significativa, nem nos testes de associação, nem nos modelos de regressão simples e múltiplo.

Ainda em relação ao surgimento de lesões vitiligoides como marcador de melhor prognóstico, uma paciente do estudo estágio clínico IV com melanoma metastático

(acometimento em sistema nervoso central, pulmonar, hepático, linfonodal) apresentou regressão completa da maior parte das lesões melanocíticas e teve remissão completa dos focos metastáticos. Ela se manteve sem evidência de doença após 2 anos de uso de nivolumabe e ipilimumabe e teve seguimento por 2 anos após término da imunoterapia.

Durante este período, a paciente manteve as lesões vitiligoides e a involução completa da maior parte das lesões melanocíticas o que sugere que as modificações decorrentes da imunoterapia devam ser provavelmente persistentes e duradouras. Apesar de o nosso trabalho não ter demonstrado associação da hipopigmentação, diminuição da lesão e granulosidade com a progressão de doença, novos estudos com uma amostra maior são necessários para avaliar melhor tais possibilidades.

O início de aparecimento das alterações benignas ocorreu a partir de 8,5 meses e a última alteração apareceu aos 16 meses, a maior parte entre 8,5 e 10 meses. O processo de involução aconteceu entre 6 e 16 meses. Enquanto que as modificações relacionadas às estruturas específicas de melanoma surgiram entre 0,5 e 33 meses, a maior parte entre 5 e 9 meses.

A maioria das alterações dermatoscópicas encontradas foram persistentes durante o período de seguimento (seguimento digital médio do grupo tratamento de 14,8 meses), porém acreditamos que o ideal seja um seguimento mais longo de, no mínimo, 24 meses após início da imunoterapia para consolidar este comportamento. Ademais, consideramos um período suficiente para identificar e monitorar as possíveis modificações decorrentes do tratamento. Em vista disso, recomendamos seguimento inicialmente semestral, depois trimestral dos 6 aos 18 meses e, em seguida, semestral até 24 meses no mínimo (6/9/12/15/18/24 meses).

Em relação à duração das alterações dermatoscópicas, as primeiras alterações (até hiperqueratose) apresentaram maior duração provavelmente porque são alterações presentes em lesões benignas, assim as lesões eram seguidas e a maior parte das alterações eram observadas até o último exame de seguimento. Enquanto que a maior parte das alterações dermatoscópicas incluídas nas estruturas sugestivas de MM, por serem consideradas suspeitas, eram excisadas no momento em que eram detectadas, por isso apresentavam duração inferior e muitas vezes valor zero na amplitude, média e mediana.

Nem todas as lesões que apresentaram granulosidade, despigmentação cicatricial e rede atípica foram excisadas, por isso provavelmente apresentaram duração maior em

relação a outras estruturas específicas de melanoma. Das três lesões que apresentaram despigmentação cicatricial (granulosidade associada), duas não foram submetidas a biópsia excisional pois foram interpretadas como lesões melanocíticas benignas em processo de involução e apenas uma foi considerada suspeita e encaminhada para exérese e análise histopatológica pois apresentava outra estrutura específica de melanoma associada (a rede negativa). A maior parte das lesões que apresentaram granulosidade associada a outras alterações interpretadas como sugestivas de nevos em involução também não foram submetidas à excisão. Por fim, as lesões com rede atípica que foram interpretadas como nevos atípicos também não foram encaminhadas para excisão e análise histológica.

Um outro questionamento levantado foi se as alterações dermatoscópicas encontradas seriam diferentes no grupo que recebeu tratamento adjuvante versus neoadjuvante com a imunoterapia, considerando a menor ou maior dosagem do medicamento recebida por cada paciente. Este estudo não mostrou diferença significativa entre os 2 grupos (adjuvante e neoadjuvante) o que sugere que as alterações dermatoscópicas decorrentes do efeito da imunoterapia acontecem independente da dose cumulativa do medicamento no paciente.

Também foi avaliada uma possível associação entre as alterações dermatoscópicas e o tipo de medicamento (imunoterapia) utilizado. Os resultados demonstraram uma associação apenas entre a hipopigmentação e o pembrolizumabe: quem utiliza pembrolizumabe reduz em 91,3% a chance de apresentar a hipopigmentação em relação ao nivolumabe (em monoterapia ou terapia combinada com ipilimumabe). Este dado contrasta com as publicações de Belum et al. (2016) e Sibaud (2017) que sugerem uma discreta superioridade no número de eventos adversos com o PEMBRO em relação ao NIVO.

Em relação ao tipo de melanoma e cada alteração dermatoscópica, a rede pigmentada atípica ($p: 0,004$) foi encontrada em 53,3% dos pacientes do grupo extensivo superficial em concordância com dados da literatura que a rede atípica está muitas vezes associada ao componente in situ do melanoma extensivo superficial (Marghoob et al. 2019).

Não encontramos na literatura um trabalho que relate a utilidade do exame de microscopia confocal como ferramenta diagnóstica na avaliação de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma submetidos à imunoterapia, portanto este é o primeiro estudo até o presente momento. Analisamos duas situações distintas: no primeiro grupo, o uso da MCR em lesões melanocíticas com alterações dermatoscópicas relevantes com o intuito de

aumentar a acurácia diagnóstica de um SMP; no segundo grupo, o uso da MCR em lesões melanocíticas - sem alteração dermatoscópica prévia - seja para avaliar sua utilidade em identificar alterações suspeitas de melanoma antes da dermatoscopia, seja para consolidar a ausência de achados suspeitos de melanoma na DD.

Das 14 lesões biopsiadas do primeiro grupo, 42,8% das lesões tiveram diagnóstico de melanoma, resultado que sugere a utilidade do exame de MCR para melhorar a acurácia diagnóstica de MM; do segundo grupo, apenas 4 lesões foram biopsiadas e nenhuma teve diagnóstico de melanoma. Este dado insinua outra aplicabilidade do exame de MCR, neste caso, corrobora a suspeita de benignidade da lesão pela dermatoscopia. O resultado referente ao segundo grupo é discordante do observado por *Debarbieux et al.* com a diferença que eles avaliaram pacientes com melanoma tratados com terapia alvo e não, imunoterapia. É mister mais estudos que avaliem melhor a aplicabilidade do exame de microscopia confocal no seguimento das lesões melanocíticas em pacientes com melanoma submetidos à imunoterapia.

A incidência cumulativa calculada de um SMP foi de 2%, valor inferior ao risco estimado de 21% descrito por Perier-Muzet et al. (2014) em desenvolver um SMP em pacientes tratados com terapia alvo e, também inferior ao relatado nos trabalhos de Lallas et al. (2020) e Pastor-Tomás et al. (2020), que variou entre 2 e 20%, em um paciente com melanoma prévio em desenvolver um segundo melanoma primário.

Será que a imunoterapia reduz a chance de aparecimento de um SMP por bloqueio imunomediado de uma possível lesão melanocítica em transformação ou de um melanoma em desenvolvimento? Novas pesquisas também são necessárias com o intuito de avaliar o real risco de um SMP em pacientes com melanoma avançado/metastático tratados com imunoterapia visto que a casuística de novos melanomas primários foi pequena e oriunda de um único paciente.

Sobre o infiltrado inflamatório analisado nas lesões, as alterações encontradas (principalmente a presença de linfócitos na derme em quantidade abundante nos melanomas) são provavelmente mais frequentes em lesões de uma amostra de pacientes submetidos à imunoterapia do que em um grupo de pacientes não submetidos a este tipo de tratamento, porém não são específicas deste tipo de tratamento. Além disso, são alterações que podem ser encontradas tanto em lesões benignas quanto malignas dentro de um mesmo paciente.

Em geral, espera-se um infiltrado inflamatório com aumento na densidade de linfócitos em lesões melanocíticas malignas (melanomas) submetidos ou não a algum tipo de tratamento local ou sistêmico e alguns estudos associam a presença dos linfócitos infiltrantes do tumor, principalmente quando *brisk*, a um melhor prognóstico. Em nosso estudo, não avaliamos se a presença do infiltrado está associado a um melhor prognóstico.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, trata-se de um estudo predominantemente prospectivo de seguimento de lesões em pacientes com um tipo de câncer avançado/ metastático, em um prazo considerável de um ano, com uma programação, em média, de cinco avaliações trimestrais considerando o principal grupo analisado. Ademais, parte do período da coleta de dados ocorreu durante a pandemia de coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19). É compreensível, portanto, o motivo da irregularidade constatada no seguimento de tais pacientes durante o estudo. Além disso, a análise das imagens do exame de dermatoscopia digital e de microscopia confocal foram realizadas por um único dermatologista ainda que experiente.

Acreditamos também que a avaliação de duas estruturas dermatoscópicas ficaram prejudicadas: as estruturas vasculares e a presença do fenômeno halo. Sabemos que a visualização das estruturas vasculares pela imagem dermatoscópica depende do contato do aparelho diretamente sobre a lesão, que pode ser melhor identificada quanto menor a pressão exercida sobre ela, o que na prática, muitas vezes, torna-se difícil de controlar. Ademais, alguns pacientes durante o tratamento com a imunoterapia podem apresentar clareamento da pele de um modo geral, além do surgimento de lesões vitiligoides, o que compromete a avaliação da presença do fenômeno halo, que se torna uma análise ainda mais difícil de ser realizada pela imagem dermatoscópica digitalizada que pelo exame a olho nu.

Por fim, com relação à avaliação do infiltrado inflamatório das lesões, por indisponibilidade de recurso financeiro, não foi realizada a análise com a imunohistoquímica com o objetivo de identificar do ponto de vista qualitativo o tipo de célula/ linfócito presente.

6 CONCLUSÃO

A imunoterapia, anti-PD-1, mostrou-se associada com as seguintes alterações dermatoscópicas: hipopigmentação [OR: 8,371; IC 95% (2,872 a 28,71), $p < 0,001$], hiperpigmentação, [OR: 6.374; IC 95% (1,792 a 30,81), $p: 0,003$], diminuição da lesão [OR:23,64; IC 95% (4,363 a 442,7), $p < 0,001$] e granulosidade [OR: 18,32; IC 95% (4,751 a 122,2), $p < 0,001$]. O processo de involução das lesões melanocíticas (granulosidade, hipopigmentação e redução no tamanho da lesão), com ou sem desaparecimento da lesão, foi, portanto, o achado mais importante associado à imunoterapia.

Torna-se fundamental o conhecimento destas modificações dermatoscópicas com o intuito de reconhecê-las e assim evitar biópsias desnecessárias durante o seguimento digital regular destes pacientes visto que elas não são um indicativo de lesão suspeita de malignidade. Em contrapartida, recomenda-se biópsia e análise histopatológica das lesões que apresentarem durante o seguimento digital: aparecimento de hipopigmentação e granulosidade associada a estrias brancas brilhantes e/ou rede negativa, principalmente das lesões que apresentarem crescimento pela suspeita de melanoma, mesmo considerando a pequena casuística do estudo.

A duração de cada alteração parece ser duradoura porém são necessários novos estudos de seguimento a longo prazo para verificar se são, de fato, alterações permanentes. Além disso, dados sugerem que as alterações dermatoscópicas decorrentes do efeito da imunoterapia acontecem independente da dose cumulativa do medicamento no paciente. Quanto à periodicidade do seguimento digital, como a maior parte das alterações ocorreram entre o quinto e o décimo mês, recomendamos seguimento inicialmente semestral, depois trimestral dos 6 aos 18 meses e, em seguida, semestral até 24 meses no mínimo (6/9/12/15/18/24 meses).

Sobre a utilidade do exame de microscopia confocal como ferramenta diagnóstica na avaliação de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma submetidos à imunoterapia, foram analisadas duas situações: no primeiro grupo, o uso da MCR em lesões melanocíticas com alterações dermatoscópicas relevantes serviu para aumentar a acurácia diagnóstica de um SMP; no segundo grupo, o uso da MCR em lesões melanocíticas - sem alteração dermatoscópica prévia – foi útil para consolidar a ausência de achados suspeitos de melanoma

na DD. Quanto aos achados durante o exame de microscopia confocal das lesões diagnosticadas como melanoma, foram evidenciados principalmente: na epiderme, áreas de favo de mel atípico com a presença de células dendríticas; na junção dermoepidérmica, a presença de padrão em malha (*meshwork*) atípico e células dendríticas; na derme, a presença de melanófagos, células inflamatórias, algumas células atípicas e colágeno aumentado.

A incidência cumulativa calculada de um SMP no presente estudo foi de 2%. Em relação ao infiltrado inflamatório analisado nas lesões, a única alteração encontrada com significância estatística ($p: 0,002$) foi a presença de linfócitos na derme em quantidade abundante nos melanomas em relação aos não melanomas.

Adicionalmente, o surgimento de manchas vitiligoides apresentou associação estatisticamente significativa nos testes de associação com a hipopigmentação, a diminuição da lesão, o desaparecimento da lesão e a granulosidade, porém mais estudos são necessários para avaliar a real relação destas modificações como possíveis sinais de melhor prognóstico e resposta ao tratamento. Por fim, em relação ao tipo de medicamento utilizado e às alterações dermatoscópicas encontradas, os resultados demonstraram uma associação estatisticamente significativa no modelo de regressão logística simples e múltipla apenas entre a hipopigmentação e o pembrolizumabe. Quem utilizou pembrolizumabe reduziu em 91,3% a chance de apresentar a hipopigmentação em relação ao nivolumabe.

7 REFERÊNCIAS

Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022 May 1;158(5):495-503.

Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res.* 2011 May;46(3):399-424.

Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* 2016 Jun;60:12-25.

Bleymed. Dermatoscópio dermlife DL4. Disponível em: <https://www.bleymed.com.br/dermatoscopio-dermlite-dl4-3gen>. [2024 jan 24]

Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 May;31(5):e254-e257.

Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Aug;13(8):473-86.

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16.

Corrie P, Hategan M, Fife K, Parkinson C. Management of melanoma. *Br Med Bull.* 2014 Sep;111(1):149-62.

Cotliar J, Querfeld C, Boswell WJ, Raja N, Raz D, Chen R. Pembrolizumab-associated sarcoidosis. *JAAD Case Rep*. 2016 Jul 27;2(4):290-3.

Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol*. 2017 Feb;44(2):158-176.

Debarbieux S, Dalle S, Depaepe L, Poulalhon N, Balme B, Thomas L. Second primary melanomas treated with BRAF blockers: study by reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol*. 2013 Jun;168(6):1230-5.

Di Giacomo THB, Santiago AVDA, Braga JCT, Blumetti TCMP, Ferreira JASL, Canosa JM, et al. Perspectivas no uso da microscopia confocal in vivo na prática do cirurgião dermatológico. *Surg Cosmetic Dermatol*. 2011; 3(4):338-344.

Enninga EAL, Moser JC, Weaver AL, Markovic SN, Brewer JD, Leontovich AA, et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011. *Cancer Med*. 2017 Oct;6(10):2203-2212.

FotoFinder: Setting the pace in skin Imaging worldwide. <https://www.fotofinder.de/pt/tecnologia/deteccao-de-cancer-de-pele/studio>. [2024 fev 13]

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492.

Hwang SJE, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):455-61.e1.

Hwang SJE, Fernández-Peñas P. Adverse reactions to biologics: melanoma (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab). *Curr Probl Dermatol*. 2018;53:82-92.

Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, Kähler KC, Busam KJ, Hauschild A. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):161-9.

Lallas A, Apalla Z, Kyrgidis A, Papageorgiou C, Boukovinas I, Bobos M, et al. Second primary melanomas in a cohort of 977 melanoma patients within the first 5 years of monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):398-406.

Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Aug;14(8):463-482.

Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.

Malveyh J, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol*. 2002 May-Jun;20(3):297-304.

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):380-390.

Mauzo SH, Tetzlaff MT, Nelson K, Amaria R, Patel S, Aung PP, et al. Regressed melanocytic nevi secondary to pembrolizumab therapy: an emerging melanocytic dermatologic effect from immune checkpoint antibody blockade. *Int J Dermatol*. 2019 Sep;58(9):1045-1052.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de pele melanoma. Atualizado em 18/07/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-melanoma>. [2024 maio 13]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Última modificação: 12/06/2023. Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. [2024 maio 8]

Nanda JK, Dusza SW, Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Marghoob AA, Marchetti MA. Incidence of New Primary Cutaneous Melanoma in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Dermatol*. 2021 Jan 1;157(1):79-83.

NCI National Cancer Institute. Immune Checkpoint Inhibitors. Reviewed: April 7, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>. [2024 jan 18]

NCI National Cancer Institute. NCI dictionaries: CTLA-4. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/ctla-4>. [2024 fev 12]

Onnis G, Palmieri G, Montesu MA, Satta R. Second primary melanoma on a patient undergoing vemurafenib therapy: a case report. *Int J Dermatol*. 2017 Jul;56(7):792-794.

Pastor-Tomás N, Martínez-Franco A, Bañuls J, Peñalver JC, Traves V, García-Casado Z, et al. Risk factors for the development of a second melanoma in patients with cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):2295-2302.

Pellacani G, Pepe P, Casari A, Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):1044-51.

Perier-Muzet M, Thomas L, Poulalhon N, Debarbieux S, Bringuier PP, Duru G, et al. Melanoma Patients under Vemurafenib: Prospective Follow-Up of Melanocytic Lesions by Digital Dermoscopy. *J Invest Dermatol*. 2014 May;134(5):1351-1358.

Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma epidemiology and sun exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jun 3;100(11):adv00136.

Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Anderson RR. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol.* 1995 Jun;104(6):946-52.

Rajadhyaksha M, Marghoob A, Rossi A, Halpern AC, Nehal KS. Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: From bench to bedside. *Lasers Surg Med.* 2017 Jan;49(1):7-19.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2020. Disponível em: <https://www.R-project.org>. [2024 12 jan]

Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2517-9.

Ribero S, Moscarella E, Ferrara G, Piana S, Argenziano G, Longo C. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Dec;30(12):2030-2037.

Rodić N, Anders RA, Eshleman JR, Lin MT, Xu H, Kim JH, et al. PD-L1 Expression in Melanocytic Lesions Does Not Correlate with the BRAF V600E Mutation. *Cancer Immunol Res.* 2015 Feb;3(2):110-5.

Rudolph BM, Staib F, Von Stebut E, Hainz M, Grabbe S, Loquai C. Neutrophilic disease of the skin and intestines after ipilimumab treatment for malignant melanoma – simultaneous occurrence of pyoderma gangrenosum and colitis. *Eur J Dermatol.* 2014 Mar-Apr;24(2):268-9.

Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862.

Schwager Z, Laird ME, Latkowski JA. Regression of pigmented lesions in a patient with metastatic melanoma treated with immunotherapy. *JAAD Case Rep.* 2018 Apr 30;4(5):421-423.

Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Jun;19(3):345-361.

Stanganelli I, Longo C, Mazzoni L, Magi S, Medri M, Lanza G, et al. Integration of reflectance confocal microscopy in sequential dermoscopy follow-up improves melanoma detection accuracy. *Br J Dermatol.* 2015 Feb;172(2):365-71.

Sullivan ARJ, Fisher DE. The molecular biology of melanoma, 2020; Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/the-molecular-biology-of-melanoma>. [2024 abr 13]

Sun Q, Sun H, Wu N, Cong L, Cong X. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocyte grade in melanoma: a Meta-Analysis. *Dermatology.* 2020;236(6):481-492.

Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol.* 2016 May 26;8:109-22.

Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-H1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med.* 2012 Mar 28;4(127):127ra37.

Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 1;33(7):773-81.

Thomas L, Puig S. Dermoscopy, digital dermoscopy and other diagnostic tools in the early detection of melanoma and follow-up of high-risk skin cancer patients. *Acta Derm Venereol*. 2017;Suppl 218:14-21.

Thomas NE, Busam KJ, From L, Kricker A, Armstrong BK, Anton-Culver H, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade in primary melanomas is independently associated with melanoma-specific survival in the population-based genes, environment and melanoma study. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 20;31(33):4252-9.

Tromme I, Sacré L, Hammouch F, Legrand C, Marot L, Vereecken P, et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):778-86.

VIVASCOPE. The VivaScope 1500/3000. <https://vivascope.de/instant-optical-biopsy-in-vivo/vivascope-1500-3000-combo>. [2024 jan 20]

Watanabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*. 2023 Feb 20;14:1071983.

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1345-1356.

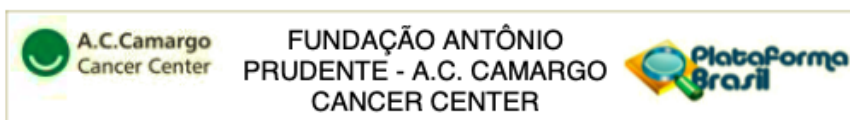
Wolner ZJ, Marghoob AA, Pulitzer MP, Postow MA, Marchetti MA. A case report of disappearing pigmented skin lesions associated with pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):265-269.

Yang J, Lian JW, Chin YH, Wang L, Lian A, Murphy GF, et al. Assessing the prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with melanoma using pathologic features identified by natural language processing. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9):e2126337.

Zhao CY, Hwang SJE, Wakade D, Carlos G, Anforth R, Fernández-Peñas P. Melanocytic lesion evolution patterns with targeted therapies and immunotherapies for advanced metastatic melanoma: An observational study. *Australas J Dermatol*. 2017 Nov;58(4):292-298.

Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD, et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing Selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2375-83.

Anexo 1 - Aprovação de conversão de Projeto Departamental para Mestrado no Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Seguimento de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma estágio III ou IV submetidos à imunoterapia com anti-PD-1

Pesquisador: Juliana Casagrande Tavoroni Braga

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 30999720.5.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.031.972

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos itens "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1815711_E1.pdf", gerado pela Plataforma Brasil em 03/09/2021.

Resumo:

Introdução: O melanoma representa apenas 3% dos cânceres de pele no Brasil, porém é o câncer de pele com maior mortalidade e que vem apresentando um aumento na incidência nas últimas décadas. Nos pacientes com melanoma avançado que requerem terapia sistêmica, a imunoterapia, com anti-PD-1 em monoterapia ou terapia combinada com anti-CTLA-4, vem sendo cada vez mais utilizada demonstrando benefícios na sobrevida. Com o aumento da sobrevida, é necessário o seguimento regular destes pacientes para o rastreamento precoce de malignidades, principalmente o risco de novos melanomas cutâneos.

Apesar de não se apresentar como promotor de melanoma, a imunoterapia apresenta grande frequência de toxicidade imunomediada na pele, gerando dermatoses cutâneas de origem autoimune e agindo diretamente em lesões melanocíticas. Esta atividade pode ser constatada pelas alterações observadas à dermatoscopia nestes pacientes. Tais alterações apresentam-se como um grande desafio no seguimento dos pacientes de alto risco, pois podem tanto adiar um diagnóstico precoce quanto promover um aumento do número de exérese desnecessárias de lesões benignas

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.031.972

nesses pacientes.

Com o intuito de aumentar a acurácia no diagnóstico de novos melanomas em fases iniciais em pacientes com alto risco, utilizam-se como principais ferramentas a dermatoscopia, o mapeamento corporal total com dermatoscopia digital e a microscopia confocal de reflectância. Até o presente momento, ainda não há uma publicação que descreva a evolução das lesões melanocíticas em pacientes tratados apenas com imunoterapia.

Hipótese:

Com o uso cada vez mais frequente da imunoterapia para o tratamento do melanoma, o número de eventos adversos tem aumentado, principalmente os cutâneos e, dentre eles, referente às lesões melanocíticas. O real mecanismo de ação sobre o melanócito ainda é pouco esclarecido, havendo poucos estudos sobre este assunto. Até o momento, nenhuma publicação descreve a evolução das lesões melanocíticas e somente uma publicação descreve o risco de transformação maligna de tais lesões em pacientes com melanoma avançado apenas em uso de imunoterapia. O melhor conhecimento das alterações dos melanócitos e das lesões melanocíticas desencadeadas pelos inibidores de PD-1 e sua evolução tem potencial de proporcionar o manejo mais adequado e precoce desses pacientes.

Será que o tratamento com a imunoterapia aumenta o risco de pacientes com melanoma prévio desenvolver novos melanomas primários?

Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão para o estudo serão os pacientes diagnosticados com melanoma estágios III ou IV, que tenham proposta terapêutica de imunoterapia com anti-PD-1 - NIVOLUMABE ou PEMBROLIZUMABE - em monoterapia ou terapia combinada com anti-CTLA-4, IPILIMUMABE.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão do estudo serão tratamento prévio com terapia alvo; suspensão de imunoterapia em pacientes com tempo de seguimento inferior a 1 ano + início de tratamento com terapia alvo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.031.972

Descrever as alterações clínicas e dermatoscópicas das lesões melanocíticas em pacientes diagnosticados com melanoma estágio III ou IV tratados com imunoterapia com anti-PD-1, a fim de estabelecer padrões de alteração encontrados nestes pacientes que auxiliem em seu seguimento, e compará-las à histopatologia.

Objetivo Secundário:

Descrever as possíveis alterações da microscopia confocal de algumas lesões melanocíticas durante o tratamento com anti-PD-1 em pacientes diagnosticados com melanoma estágio III ou IV, que permitam a melhor interpretação das alterações observadas à dermatoscopia, e compará-las à histopatologia.

Comparar as mudanças clínicas e dermatoscópicas das lesões melanocíticas entre os pacientes tratados com nivolumabe e com pembrolizumabe;

Definir características na dermatoscopia e na microscopia confocal para o diagnóstico de um novo melanoma primário com o uso de anti-PD-1;

Estimar a incidência de um novo melanoma primário com o uso de anti-PD-1;

Descrever o infiltrado inflamatório das lesões melanocíticas benignas ou malignas excisadas durante o tratamento com anti-PD-1.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com as pesquisadoras:

Riscos:

Não há riscos para os participantes do estudo.

Benefícios:

Os pacientes terão o benefício de receberem um diagnóstico precoce de um possível novo melanoma primário e de reduzirem o número de procedimentos invasivos (exérese de lesão de pele) desnecessários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

EMENDA 1

Justificativas para a emenda:

- Solicitação de conversão de Projeto Departamental para Mestrado;

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.031.972

- Mudança de título (apenas correção ortográfica);
- Retificação e adição de informações no texto do Projeto;
- Adição de co-orientador;
- Novo cronograma do Projeto.

Em vários locais do texto no documento "Projeto_Mestrado_destacado.docx" anexado na PB em 27/08/2021 houve adequação ortográfica, todas as correções estão em destaque no projeto e citadas no documento "Modelo_de_carta_para_emenda.doc" anexado na PB em 03/09/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

No item "riscos" do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1815711_E1.pdf" de 03/09/2021 lê-se: "Não há riscos para os participantes do estudo."

Não é razoável afirmar que não há riscos para os participantes da pesquisa, ainda que sejam riscos mínimos de perda de confidencialidade ou de anonimato, por exemplo.

De acordo com a Resolução do CNS nº 466 de 2012: "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes."

II.22 - risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente;

III.1 - A eticidade da pesquisa implica em: b) ponderação entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos.

Sendo assim, RECOMENDA-SE que nas próximas submissões as pesquisadoras estejam atentas ao item "riscos".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na presente emenda 1.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto em referência (registro CEP nº. 2873/20) será desenvolvido por Maria Viviane Lócio

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211
Bairro: Liberdade CEP: 01.509-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 Fax: (11)2189-5020 E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br

Continuação do Parecer: 5.031.972

Bispo, aluno(a) de mestrado, sob orientação de Juliana Casagrande Tavoloni Braga.

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1815711_E1.pdf	03/09/2021 12:54:19		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rostoassinado.pdf	03/09/2021 12:52:47	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	Modelo_de_carta_para_emenda.doc	03/09/2021 12:48:43	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	Modelo_de_carta_para_emendaassinado.pdf	03/09/2021 12:45:00	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	Projeto_departamental_final_2020_submetido.docx	27/08/2021 22:30:28	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	Projeto_Mestrado_destacado.docx	27/08/2021 22:26:35	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_submetido.docx	27/08/2021 22:26:03	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Cronograma	cronograma_de_estudo.pdf	27/08/2021 22:25:09	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Vivi_CEP2.docx	09/06/2020 16:43:49	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	TCLE_Vivi_CEP2_destacado.docx	09/06/2020 16:43:27	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	Carta_Circular_Final.pdf	09/06/2020 16:42:26	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	Carta.pdf	01/06/2020 12:25:38	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	dispensa_TCLE.pdf	24/04/2020 15:51:59	Sandra Fabiana de Almeida	Aceito
Outros	FORMULARIO_PARA_SUBMISSAO_3.pdf	24/04/2020 10:56:40	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	FORMULARIO_PARA_SUBMISSAO_2.pdf	24/04/2020 10:56:25	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	FORMULARIO_PARA_SUBMISSAO_1.pdf	24/04/2020	Juliana Casagrande	Aceito

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.031.972

Outros	pdf	10:56:08	Tavoloni Braga	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_DE_INFRAESTRUTURA_E_INSTALACOES.pdf	24/04/2020 10:55:28	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	DECLARACAO_SOBRE_O_PLANO_DE_RECRUTAMENTO.pdf	24/04/2020 10:55:07	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	DECLARACAO_SOBRE_OS_DADOS_COLETADOS.pdf	24/04/2020 10:54:41	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_CIENTIA_E_COM_PROMETIMENTO_DR_ANTONIO.pdf	24/04/2020 10:54:09	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	DECLARACAO_CIENTIA_E_COMPROMENTIMENTO_DRJOAO.pdf	24/04/2020 10:53:49	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	IDENTIFICACAO_DO_CV.pdf	24/04/2020 10:53:34	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR.pdf	24/04/2020 10:53:15	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_FINANCEIRO.pdf	24/04/2020 10:52:20	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 11 de Outubro de 2021

Assinado por:
Luciana Facure Moredo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br

Apêndice 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



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

Título da pesquisa: Seguimento de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma estágio III ou IV submetidos à imunoterapia com anti-PD1

Para obter um maior conhecimento científico do câncer, o Corpo Clínico deste Hospital (médicos e pesquisadores) desenvolve pesquisa clínica. Através da pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos da doença e, portanto, oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento.

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa **“Seguimento de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma estágio III ou IV submetidos à imunoterapia com anti-PD1”**, que será realizado no centro de saúde A. C. Camargo Cancer Center.

Objetivo da pesquisa

O objetivo desta pesquisa é avaliar a evolução das “pintas” (ou sinais, ou nevos melanocíticos) em pacientes com melanoma tratados com imunoterapia. Tem também o objetivo de descrever e avaliar possíveis alterações no exame da dermatoscopia e da microscopia confocal de algumas pintas selecionadas.

Informações ao participante de pesquisa

A dermatoscopia é um exame não invasivo que utiliza uma lente de aumento associada a uma luz potente - o dermatoscópio – que possibilita a análise das pintas com maior detalhe. Este exame pode ser realizado em

Título da pesquisa: Seguimento de lesões melanocíticas em pacientes com melanoma estágio III ou IV submetidos à imunoterapia com anti-PD1

1

08/06/2020 e Versão 1.0

muitas pintas de um mesmo paciente. É possível ainda registrar imagens dessas pintas em forma de fotos e armazená-las para serem acompanhadas ao longo do tempo. Neste caso, o exame é chamado de Mapeamento Corporal Total e Dermatoscopia Digital. Já a microscopia confocal é um exame que utiliza um aparelho microscópico que amplia várias vezes a pinta a ser examinada com a possibilidade de visualizar as células da pele sem necessidade de biópsia. Este exame é indolor e realizado através do contato direto da pele com uma lente, sem injeções de medicamentos ou cortes sobre o local.

A imunoterapia é um tratamento relativamente novo e eficaz contra o melanoma, mas que pode apresentar efeitos adversos relacionados, sendo a pele um dos órgãos mais afetados. Há poucas descrições na literatura médica sobre as mudanças provocadas em pintas decorrentes do uso desta medicação.

Com a descrição detalhada destas alterações, busca-se conhecer melhor os efeitos provocados pela imunoterapia e criar um protocolo para o acompanhamento destas pintas. Além disso, espera-se determinar alguns critérios de alta precisão para diferenciar pinta (benigna) de melanoma (maligno), possibilitando um tratamento adequado e precoce.

Procedimentos do estudo

Durante sua consulta médica na Oncologia clínica, Oncologia cutânea ou, no ambulatório de Mapeamento Corporal Total e Dermatoscopia Digital, o(a) senhor (a) será convidado a participar da pesquisa. Uma vez aceitando, inicialmente, será realizado o exame físico completo do participante a fim de reconhecer as pintas de interesse deste estudo. Em seguida, será feito o exame de imagem - Mapeamento corporal total e Dermatoscopia Digital - de algumas das suas pintas. Por fim, será realizado o exame de microscopia confocal de poucas pintas selecionadas.

Posteriormente, será feita a coleta de dados (informações do prontuário) e de imagens do acervo de Mapeamento corporal total e Dermatoscopia Digital e da Microscopia confocal. As imagens serão armazenadas em Banco de

Dados do A. C. Camargo Cancer Center e serão avaliadas somente pelos pesquisadores deste projeto.

Confidencialidade dos dados

A confidencialidade de suas informações será mantida e sua identidade será preservada. Somente os membros da equipe médica relacionada a este projeto de pesquisa terão acesso aos registros.

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 formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

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/ou tratamento neste hospital. O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo.

Acompanhamento, assistência e responsáveis

Em caso de qualquer dúvida sobre o estudo, entrar em contato pelo telefone (11) 2189-5000 – ramal: 4590, no departamento de Oncologia Cutânea, com a Dra. Maria Viviane Lócio Bispo, nas segundas-feiras, das 8 horas às 12 horas, nas terças-feiras, das 7 horas às 17 horas e nas sextas-feiras, das 7 horas às 12 horas; ou, com a Dra. Juliana Casagrande Tavoroni Braga (pesquisadora principal), ou, a Dra. Tatiana Pinto Blumetti (coorientadora), nas segundas-feiras, das 8 horas às 17 horas e nas sextas-feiras, das 8 horas às 16 horas.

Em último caso, se os pesquisadores responsáveis não fornecerem as informações / esclarecimentos suficientes, por favor, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, da Fundação Antônio Prudente – A. C. Camargo Cancer Center/ SP, pelo telefone (11) 2189-5000 - ramais 2069 ou 5020 - de segunda-feira a quinta-feira, das 8 horas às 18 horas e na sexta-feira, das 8 horas às 17 horas.

Você receberá uma via original deste documento. Somente assine este termo, se consentir.

DECLARAÇÃO

Declaro estar ciente das informações acima prestadas, tendo lido atentamente e concordado com todo o teor.

São Paulo, de de

Participante da pesquisa (nome, assinatura, RG):

Representante legal (nome, assinatura, RG):

Pesquisador responsável (nome, assinatura, RG):

Rua Professor Antônio Prudente, 211 • Liberdade • São Paulo / SP • CEP 01509-900
(11) 2189-5000 • www.accamargo.org.br

Título da pesquisa: Seguimento de lesões ~~melanocíticas~~ em pacientes com melanoma estágio III ou IV submetidos à imunoterapia com ~~anti~~ - PD1
08/06/2020 e Versão 1.0