



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**Curso de pós-graduação em ciências da Fundação Antônio Prudente
Área de Oncologia**

**AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DE REGRESSÃO TUMORAL E
INFILTRADO INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM
MELANOMA CUTÂNEO: EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL
PRIVADO EM PORTO ALEGRE**

CARLA BOCHI

**São Paulo
2024**

**AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DE REGRESSÃO TUMORAL E
INFILTRADO INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM
MELANOMA CUTÂNEO: EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL
PRIVADO EM PORTO ALEGRE**

CARLA BOCHI

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Bertolli

**São Paulo
2024**

Bochi, Carla.

**Avaliação histológica de regressão tumoral e infiltrado
inflamatório em pacientes com melanoma cutâneo: experiência de
um hospital privado em Porto Alegre. / Carla Bochi. São Paulo, 2024.**

71f.

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

Orientador: Eduardo Bertolli.

**1. Melanoma, 2. Linfócitos tumorais infiltrantes, 3. Regressão
neoplásica**

CDU 616

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Carla Bochi

Título: Avaliação Histológica de Regressão Tumoral e Infiltrado Inflamatório em Pacientes com Melanoma Cutâneo: Experiência de um Hospital Privado em Porto Alegre

Aprovado em: 25/06/2024

Banca Examinadora



Orientador: Dr. Eduardo Bertolli

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Bianca Costa Soares de Sá

Instituição: AC Camargo

Membro da banca: Dra. Juliana Casagrande Tavoloni Braga

Instituição: AC Camargo



Membro da banca: Dr. Francisco Aparecido Belfort

Instituição: Hospital São José, da Beneficência Portuguesa e Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês

Membro da banca: Dr. Ivan Dunshee de Abrances Oliveira Santos

Instituição: Unifesp

EPÍGRAFE

“Não considere nenhuma prática como imutável.
Mude e esteja pronto a mudar novamente. Não
aceite verdade eterna. Experimente.”
(B. F. Skinner)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes que tiveram o diagnóstico de melanoma me inspirando a estudar cada vez mais.

AGRADECIMENTOS

Assim que concluí minha residência, iniciei minha jornada na área de oncologia cutânea, mergulhando nas aulas ministradas pelo Dr. Eduardo Bertolli, que sempre conseguiu demonstrar sua paixão pelo melanoma de maneira prática e objetiva, tornando-se uma inspiração na oncologia cirúrgica. Ter sua orientação foi uma honra imensa e considero um privilégio tê-lo como orientador, agregando um brilho especial ao meu currículo. Além de ser uma referência nacional e internacional em melanoma, Bertolli é notavelmente humilde e generoso ao compartilhar seu conhecimento com os colegas, sempre com o objetivo final de beneficiar os pacientes. Desde a escolha do tema, até a formatação do trabalho, Dr. Eduardo Bertolli esteve presente com entusiasmo, colaborando ativamente na sua elaboração. Muito obrigada.

Em seguida, expresso minha gratidão ao Dr. André Cartell, um dermatopatologista exemplar, cuja presença foi fundamental em todo processo. Agradeço por todos os sábados dedicados à patologia, pelos ensinamentos revisando lâminas e pela partilha da paixão pela área. Sentar-se ao seu lado na frente do microscópio foi uma oportunidade inestimável, pela qual serei eternamente grata.

Também gostaria de agradecer ao Dr. Rubens Rodriguez, chefe do setor de patologia do Hospital Mãe de Deus, por seu incansável apoio na organização da busca pelos blocos de parafina. Sua dedicação em melhorar continuamente o serviço é digna de reconhecimento e agradeço por sua parceria nessa jornada.

À Dra. Sabrina de Stefani, dermatologista que me incentivou e apoiou, expresso minha sincera gratidão por sua presença ao longo dessa trajetória.

Ao Hospital Mãe de Deus, manifesto minha gratidão pelo apoio constante e pelo reconhecimento do meu trabalho diário com os pacientes, bem como pelo entusiasmo com a evolução do seu corpo clínico.

Por fim, dedico um agradecimento especial ao meu amor, Eduardo Blanski, que encontrou tempo para me auxiliar com tabelas, Excel e banco de dados, mesmo com suas responsabilidades como diretor de hospital. Eduardo compartilha comigo diariamente as experiências no mundo do melanoma, ouvindo com interesse e paciência meus relatos felizes e nem tão felizes da oncologia. Sua dedicação em me apoiar foi fundamental para chegar até aqui, e sou imensamente grata por todo o seu amor e suporte.

RESUMO

BOCHI C. Avaliação Histológica de Regressão Tumoral e Infiltrado Inflamatório em Pacientes com Melanoma Cutâneo: Experiência de um Hospital Privado em Porto Alegre. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUÇÃO: A regressão e o infiltrado inflamatório são variáveis histológicas que seguem controversas na sua definição e no prognóstico do melanoma cutâneo. **OBJETIVOS:** Avaliar a associação dessas variáveis aos demais critérios clínico-patológicos, a partir de uma análise padronizada. **MÉTODOS:** Análise retrospectiva dos pacientes com melanoma cutâneo submetidos a procedimento cirúrgico no Hospital Mãe de Deus entre 2017 e 2021. As variáveis anatomopatológicas foram coletadas institucionalmente, seguindo critérios internacionais de patologia, registradas no prontuário eletrônico. Os laudos anatomopatológicos foram revisados pelo mesmo dermatopatologista para padronização. **RESULTADOS:** foram realizados 342 diagnósticos de melanoma cutâneo, sendo apenas 126 examinados pela patologia do referido hospital. Desses, 86 foram revisados. Não houve acesso às lâminas de 40 casos. Os pacientes da amostra revisada tiveram uma média de idade de 62 anos com predominância de gênero feminino (55,8%). A localização mais comum foi no tronco (40,7%), sendo o subtipo extensivo superficial predominante em 70,9%. Verificamos que 27,9% eram melanomas *in situ*. Os melanomas eram ulcerados em 16,3% dos casos e apresentavam mitoses em 31,4%. A presença de infiltrado inflamatório foi frequente (79,1%), mas ao caracterizar o infiltrado encontramos apenas 16 pacientes (18,6%) com infiltrado intra-tumoral (*Brisk*). Quanto à regressão, 19 casos foram confirmados (22,1%). Nessa amostra, 23 pacientes foram submetidos à pesquisa do linfonodo sentinela, sendo 3 positivos. Em torno de 10% apresentaram recidiva e, aproximadamente 80% dos pacientes estão vivos sem doença. **CONCLUSÃO:** foi possível avaliar de forma padronizada, pelo mesmo dermatopatologista, as lâminas dos pacientes com melanoma operados no Hospital Mãe de Deus, além de ampliar as informações epidemiológicas da população atendida nesse local. Confirma-se a subjetividade dessas medidas, de acordo com a literatura até os dias de hoje, dificultando a avaliação prognóstica. Espera-se que estudos moleculares, juntamente com a evolução da inteligência artificial, possam tornar a medida da regressão e do infiltrado inflamatório mais consistente e objetiva.

Palavras-chave: Linfócitos tumorais infiltrantes. Melanoma. Metástases. Regressão. Resposta imune tumoral. Regressão neoplásica.

ABSTRACT

BOCHI, C. Histological Evaluation of Tumor Regression and Inflammatory Infiltration in Patients with Cutaneous Melanoma: Experience of a Private Hospital in Porto Alegre. [Master's degree]. São Paulo; Antônio Prudente Foundation; 2024.

INTRODUCTION: Regression and inflammatory infiltrate are histopathological variables that remain controversial in your concept and in the prognosis of cutaneous melanoma. **OBJECTIVES:** To evaluate the association of these variables with other clinicopathological criteria from a standardized analysis. **METHODS:** Retrospective analysis of patients with cutaneous melanoma who underwent surgical procedures at Mãe de Deus Hospital, Porto Alegre, Brazil (2017-2021). The anatomopathological variables were institutionally collected from electronic medical records by following international pathology criteria. The anatomopathological reports were reviewed by the same dermatopathologist for standardization. **RESULTS:** 342 diagnoses of cutaneous melanoma were performed, of which 126 were evaluated by the hospital's pathology department; of these, 86 were reviewed by the same dermatopathologist. The research team did not have access to the slides for the remaining 40 cases. Patients in the revised sample were a mean age of 62 with the predominance of female gender (55.8%). The most common location was on the trunk in 40.7% of cases, with the superficial extensive subtype predominant in 70.9% of patients. We found that 27.9% were in situ melanomas. Melanomas were ulcerated in 16.3% of the cases and 31.4% of the cases presented mitoses. Almost 80% (79.1%) had an inflammatory infiltrate, with only 16 patients (18.6%) showing intra-tumoral infiltrate (*Brisk*). Eventually, 19 patients demonstrated regression (22.1%). In this sample, 23 patients underwent sentinel lymph node testing, 3 of which were positive. Around 10% have since recurred and approximately 80% of the patients are alive with no remission. **CONCLUSIONS:** It was possible to apply a standardized evaluation of the melanoma patients' slides, by the same dermatopathologist, and, additionally, to expand the available epidemiological information of the target population treated at Mãe de

Deus Hospital. The subjectivity of these measures is confirmed also in our study making it difficult to evaluate prognosis of these factors. It is expected that molecular studies, together with the evolution of artificial intelligence, would make the measurement of regression and TILs more consistent and objective.

Key words: Tumor-infiltrating lymphocytes. Melanoma. Metastases. Regression. Tumor Immune Response. Neoplasm Regression.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Análise histopatológica de lâmina revisada na nossa amostra demonstrando regressão em fase tardia com atrofia da epiderme, presença de fibrose envolvendo as ilhas tumorais que estão separadas da massa tumoral, além do infiltrado inflamatório evidente. (hematoxilina-eosina) (40X). Fonte: Hospital Mãe de Deus.	8
Figura 2 - Localização do infiltrado imune (A) peritumoral ou (B) intra-tumoral. Esquema de Lee et al. (2016).	13
Figur 3 -“Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. Lee et al. (2016).	14
Figura 4 - Classificação do brisk TIL. Referência do trabalho de Clemente et al. (1996).	14
Figura 5 - Classificação de MIA é baseada na densidade. Tabela retirada do trabalho de Cecchi et. Al. (2008).	15
Figura 6 - Fluxograma de seleção dos participantes com diagnóstico de melanoma e operados no HMD entre 2017 e 2021. Fonte: Carla Bochi (2023).	19
Figura 7- Padronização das medidas. Fonte: Carla Bochi (2023).	20
Figura 8 – Dados referentes às características de localização e tipo histológico do tumor. A - Frequências absolutas para a variável de localização do tumor; B - Frequências absolutas para a variável de subtipo do tumor; C - Índice de Breslow apresentado como mediana (md) e intervalo interquartilico ([IQR], percentis 25-75).	24
Figura 9. Identificação de regressão a partir de critérios histológicos. A – Dados de presença ou ausência da regressão; B - Quantificação da regressão apresentada como mediana e intervalo interquartilico ([IQR], percentis 25-75); C - Análise histopatológica demonstrando regressão com presença de fibrose envolvendo ilhas tumorais e infiltrado inflamatório (hematoxilina-eosina) (40X). Fonte: Hospital Mãe de Deus.	25
Figura 10 - Informações sobre a classificação do tumor. A -Dados referentes ao tumor primário (T); B – Dados referentes aos linfonodos; C – Dados referentes às metástases; D – Dados referentes ao estadiamento.	25
Figura 11 – Informações sobre o comportamento do tumor. A – Presença de mitoses; B - Quantificação das células em mitose (mm2); C – Presença de ulceração; D – Comprometimento das margens da biópsia inicial; E – Linfonodo sentinela; F – Resultado de linfonodo sentinela. Fonte: Hospital Mãe de Deus (2023).	26
Figura 12 – Dados de distribuição do status atual dos pacientes. Fonte: Hospital Mãe de Deus	27

Figura 13 – Dados da análise do grupo de 86 pacientes revisados referente à infiltrado linfocitário e infiltrado intra-tumoral. A - Frequência absoluta do infiltrado linfocitário. Fonte: Hospital Mãe de Deus (2023)	30
Figura 14 – Análise histopatológica mostrando infiltrado inflamatório intra-tumoral discreto e peritumoral moderado (hematoxilina-eosina). A – Imagem mostrando um campo maior (10X); B – Imagem mostrando o infiltrado inflamatório em detalhe (seta branca) (40X). Arquivo pessoal da autora.	31
Figura 15 – Dados referentes aos subtipos de melanoma em relação a presença de regressão ($p = 0,005$) (A) e infiltrado inflamatório ($p = 0,738$) (B).	34
Figura 16 – Dados referentes à presença de regressão, infiltrado inflamatório, mitose e índice de Breslow e suas associações. A - Associação entre regressão e índice de Breslow, dados apresentados como mediana e intervalo interquartílico, percentis 25-75, Teste de Mann-Whitney ($p = 0,756$); B - Comparação entre grupo do infiltrado linfocitário com o índice de Breslow, Teste de Mann-Whitney ($p = 0,037$); C – Comparação entre o grupo do infiltrado linfocitário com o índice de Breslow. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartílico, percentis 25-75.	35
Figura 17 - Dados referentes à presença de regressão, infiltrado inflamatório e mitose. A - Comparação da quantificação de mitose em mm2 com o grupo de infiltrado inflamatório. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartílico, percentis 25-75, Teste de Teste de Mann-Whitney ($p = 0,051$); B - Comparação entre regressão e a quantificação de mitose. Comparação de variáveis quantitativas no grupo de regressão tumoral. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartílico, percentis 25-75, Teste de Mann-Whitney ($p = 0,572$).	36
Figura 18 – Dados referentes às alterações encontradas nas revisões de lâminas no grupo de casos revisados. Fonte: Carla Bochi (2023).	37

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Classificação das categorias de T (8ª Edição AJCC - 2017) - Tamanho da Lesão Primária.	2
Quadro 2. Estadiamento clínico conforme sugerido pelo grupo brasileiro de melanoma. (A) Estadiamento Clínico (cTNM) 8ª Edição AJCC - 2017; (B) Estadiamento Clínico- Patológico (pTNM) 8ª Edição AJCC - 2017).....	4
Quadro 3 - Comparação da literatura divergente sobre prognóstico da regressão.	9
 Tabela 1 – Análise das variáveis qualitativas associadas com a positividade de regressão na biópsia inicial dos pacientes com melanoma cutâneo no Hospital Mãe de Deus, 2017 a 2021 (ANOVA one way).	28
Tabela 2 - Análise múltipla dos fatores de Breslow e mitose relacionados à positividade de regressão nos pacientes operados no Hospital Mãe de Deus, no período de 2017 a 2021.	29
Tabela 3 - Variáveis associadas ao infiltrado linfocitário no grupo de casos revisados.	31
Tabela 4 - Associação entre a quantificação de mitose e a presença de infiltrado linfocitário para os diferentes níveis de Breslow no grupo de casos revisados.	32
Tabela 5 - Associação entre presença de mitose e regressão para os diferentes níveis de Breslow no grupo de casos revisados.....	33
Tabela 6 - Comparação dos parâmetros analisados no trabalho com os dados da literatura. .	40

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Comitee on Cancer
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
EPM	Erro padrão da média
GBM	Grupo Brasileiro de Melanoma
H&E	Hematoxilina-eosina
HMD	Hospital Mãe de Deus
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INO	Informação não obtida
IQR	Intervalo interquartilico
LSN	Linfonodo sentinela
MART-1	Antígeno melanoma específico
MD	Mediana
MELAN-A	Marcador melanocítico usado em imuno-histoquímica
MHC-I	Complexo principal de histocompatibilidade classe I
MIA	Melanoma Institute Australia
MSIS	Membros Inferiores
MSSS	Membros Superiores
NSA	Não se aplica
PEP	Sistema de prontuário eletrônico
TH-1	Citoquinas produtoras de interferon-gama
TILs	Linfócitos infiltrantes tumorais
TNM	Estadiamento do tumor primário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 FATORES PROGNÓSTICOS EM MELANOMA	1
1.2 REGRESSÃO HISTOLÓGICA EM MELANOMA	5
1.3 INFILTRADO INFLAMATÓRIO EM MELANOMA.....	10
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	17
3 METODOLOGIA	18
3.1 COLETA DE DADOS.....	18
3.2 DESENHO DO ESTUDO	18
3.3 VARIÁVEIS	20
3.4 MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	22
3.5 VIÉS	22
4 RESULTADOS.....	23
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO TOTAL	23
4.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS.....	27
4.3 ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS DOS CASOS DO GRUPO DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO COM REVISÃO DE LÂMINAS.....	29
5 DISCUSSÃO.....	38
6 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP).....	50
ANEXO 2 – APROVAÇÃO NA PLATAFORMA BRASIL	51
APÊNDICE 1 – TABELAS COM DADOS NUMÉRICOS E DE PORCENTAGEM DE TODAS AS VARIÁVEIS ANALISADAS	52

1 INTRODUÇÃO

O melanoma é um tumor sólido proveniente de melanócitos epidérmicos que sofreram modificações resultantes de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais. As características histológicas do tumor são indispensáveis para predizer o comportamento tumoral e prever o risco de desenvolvimento de metástases. Foram estimados, em 2020, 325 mil casos novos de melanoma no mundo (1,7%), com 175 mil casos novos em homens (3,80 por 100 mil) e 151 mil novos casos em mulheres (3 por 100 mil). No Brasil, a estimativa de novos casos de melanoma até 2025 é de 8.980, sendo 4.640 em homens e 4.340 em mulheres. Na região Sul, o câncer de pele melanoma é mais incidente quando comparado às demais regiões, tanto para homens quanto para mulheres. Em Porto Alegre a estimativa do INCA é de 100 novos casos de melanoma para o ano de 2023 (60 homens e 40 mulheres). (INCA, 2023; Sung et al. 2021; WHO, 2021).

A subnotificação da incidência do melanoma nos dados nacionais é uma possibilidade significativa, como evidenciado por estudos que destacam divergências entre os dados publicados e a realidade epidemiológica. Essas divergências são corroboradas por estudos que sugerem que as estatísticas do Instituto Nacional de Câncer subestimam a real incidência do melanoma no Brasil. (Melo et al. 2019; Nader et al. 2020)

Nos últimos anos, houve uma grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma, principalmente devido a detecção precoce do tumor e a introdução da imunoterapia. Entretanto, o melanoma metastático segue sendo associado com um prognóstico desfavorável. (Wainstein et al. 2020)

1.1 Fatores Prognósticos em Melanoma

O sistema de estadiamento utilizado mundialmente é o da American Joint Committee on Cancer (AJCC). Este vem sendo amplamente utilizado por várias décadas na avaliação prognóstica dos pacientes com diagnóstico de melanoma. Os fatores prognósticos são identificados a partir da análise de variáveis clínicas, anatomopatológicas, laboratoriais e de exames de imagens desde a sua primeira edição em 1960.

O estadiamento proposto pela AJCC na sua 8ª edição apresentou algumas mudanças importantes de acordo com o conhecimento atual sobre a biologia e patogênese do melanoma tópicos de grande importância à luz do conhecimento atual.

O principal indicador prognóstico de mortalidade por melanoma é a espessura tumoral (índice de Breslow) que impacta no potencial de recorrência local e de metástases à distância. A categoria T do estadiamento TNM é definida por essa espessura descrita por Alexander Breslow (Breslow et al. 1970). A espessura tumoral é medida desde o topo da camada granulosa da epiderme até a célula invasiva mais profunda na base do tumor (Quadro 1). Essa é uma medida padronizada e deve ser realizada usando um micrômetro ocular calibrado para a ampliação do microscópio usado para a medição.

Quadro 1. Classificação das categorias de T (8ª Edição AJCC - 2017) - Tamanho da Lesão Primária.

TABELA DE CLASSIFICAÇÃO DAS CATEGORIAS DE T (8ª EDIÇÃO AJCC – 2017)		
TAMANHO DA LESÃO PRIMÁRIA		
CATEGORIA T	ESPESSURA	ULCERAÇÃO
Tx: espessura tumoral não pode ser acessada (ex.: curetagem)	Não se aplica	Não se aplica
T0: Não há evidência de tumor (ex.: primário desconhecido ou regressão total do primário)	Não se aplica	Não se aplica
Tis (melanoma in situ)	Não se aplica	Não se aplica
T1	≤ 1 mm	Desconhecido ou não especificado
	T1a < 0,8 mm	Sem ulceração
	T1b < 0,8 mm	Com ulceração
	0,8-1,0 mm	Com ou sem ulceração
T2	>1,0-2,0 mm	Desconhecido ou não especificado
	T2a >1,0-2,0 mm	Sem ulceração
	T2b >1,0-2,0 mm	Com ulceração
T3	>2,0-4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
	T3a >2,0-4,0 mm	Sem ulceração
	T3b >2,0-4,0 mm	Com ulceração
T4	>4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
	T4a >4,0 mm	Sem ulceração
	T4b >4,0 mm	Com ulceração

Fonte: Boletim do GBM Grupo Brasileiro de Melanoma Ano XIX, Nº 76, 2017.

Há um consenso para essa medida, que deve ser registrada com precisão de 0,1 mm e não de 0,01 mm, devido à imprecisão e impraticabilidade especialmente para tumores com espessura maior que 1 mm. Tumores menores que 1 mm de espessura podem ser medidos com aproximação de 0,01 mm, mas a medida deve ser arredondada para cima ou para baixo para ser

laudada como um único dígito após o decimal (ou seja, com aproximação de 0,1 mm). A convenção para arredondar valores decimais é arredondar para baixo aqueles que terminam em 1 a 4 e arredondar para cima aqueles que terminam em 5 a 9. Por exemplo, um melanoma medindo 0,75 mm de espessura será laudado como 0,8 mm de Breslow. Um tumor medindo 0,95 mm e outro medindo 1,04 mm seriam arredondados para 1 mm de Breslow (ou seja, T1b). A espessura do tumor portanto, pode ser avaliada com precisão em cortes perpendiculares à superfície epidérmica (Amin et al. 2017; Gershenwald et al. 2017).

Outras características a serem consideradas no tumor primário estão associadas com um maior potencial de metástase linfonodal como a mitose e a ulceração. Esses outros fatores podem eventualmente justificar o prognóstico desfavorável em alguns melanomas com Breslow menor ou igual a 1 mm (considerados finos). Gimotty et al. (2007) demonstraram que 15% das mortes por melanoma eram resultado de metástases de lesões finas. Sendo assim, o interesse em estudar os fatores prognósticos vêm surgindo como uma tentativa de ampliar o conhecimento sobre o comportamento biológico desses melanomas metastáticos.

A avaliação do índice mitótico é baseada na contagem de mitoses. A mitose é um processo de divisão celular equacional no qual uma única célula se divide em duas células-filhas idênticas, mantendo o número de cromossomos. Durante esse processo, os cromossomos se condensam e se pareiam para que ocorra a separação em dois conjuntos idênticos de cromossomos, e essa separação pode ser reconhecida no exame anatomopatológico por microscopia óptica. A contagem deve ser realizada na região da derme que contém mais mitoses, depois de contar as mitoses no campo inicial de grande aumento, a contagem é estendida para campos não sobrepostos imediatamente adjacentes até que uma área correspondente a 1 mm² seja avaliada. A contagem então é expressa como o número inteiro de mitoses/mm². Para obter medições precisas, recomenda-se a calibração de microscópios individuais usando um micrômetro de platina para determinar o número de campos de alta potência que equivale a um milímetro quadrado. Porém, considerando o sistema de estadiamento da AJCC (estádios: I e II como doença localizada, III como doença regional e IV como metástases à distância), que tem sido amplamente utilizado para avaliação prognóstica dos pacientes com melanoma cutâneo, o índice mitótico, que anteriormente era considerado um fator de risco importante, foi retirado da oitava edição da AJCC (Gershenwald et al. 2017).

A ulceração segue sendo outra característica histológica associada com pior prognóstico, e é o segundo critério para determinar a categoria T. A ulceração é a ausência de espessura total de uma epiderme intacta associada às seguintes características: defeito

epidérmico de espessura total (incluindo ausência de estrato córneo e membrana basal da junção dermoepidérmica), evidência de alterações reativas e apagamento ou hiperplasia reativa da epiderme circundante em ausência de trauma ou procedimento cirúrgico recente. Se uma lesão foi biopsiada recentemente, há apenas perda focal da epiderme com ausência de fibrina, neutrófilos ou tecido de granulação (Amin et al. 2017). Além da espessura de Breslow, do índice mitótico e da ulceração, outros fatores associados à sobrevida são: sexo, idade, localização da lesão primária, tipo histológico e fototipo (Duprat et al. 2016; Melo et al. 2018).

Sabemos que o estadiamento é um processo dinâmico. Os dados continuam sendo coletados e categorias são incorporadas e removidas (índice mitótico, níveis de Clark) ou alteradas (índice de Breslow) ao longo dos anos. A seguir como ficaram as tabelas para o Estadiamento Clínico (cTNM) e o Estadiamento Clínico Patológico (pTNM) nessa nova versão da AJCC. (Gershenwald et al. 2017).

Quadro 2. Estadiamento clínico conforme sugerido pelo grupo brasileiro de melanoma. (A) Estadiamento Clínico (cTNM) 8ª Edição AJCC - 2017; (B) Estadiamento Clínico- Patológico (pTNM) 8ª Edição AJCC - 2017).

A				B			
ESTADIAMENTO CLÍNICO (cTNM) 8ª EDIÇÃO AJCC – 2017				ESTADIAMENTO CLÍNICO-PATOLÓGICO (pTNM) 8ª EDIÇÃO AJCC – 2017			
ESTADIO	T	N	M	ESTADIO	T	N	M
0	Tis	NO	M0	0	Tis	NO	M0
IA	T1a	NO	M0	IA	T1a	NO	M0
IB	T1b ou T2a	NO	M0	IB	T1b ou T2a	NO	M0
IIA	T2b ou T3a	NO	M0	IIA	T2b ou T3a	NO	M0
IIB	T3b ou T4a	NO	M0	IIB	T3b ou T4a	NO	M0
IIC	T4b	NO	M0	IIC	T4b	NO	M0
III	Qualquer T	≥ N1	M0	IIIA	T1a, T1b ou T2a	N1a ou N2a	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	IIIB	T0 T1a, T1b ou T2a T2b ou T3a	N1b ou N1c N1b/c ou N2b N1a–N2b	M0 M0 M0
				IIIC	T0 T1a – T3a T3b, T4a T4b	N2b, N2c, N3b ou N3c N2c ou N3(a,b,c) Qualquer N ≥ N1 N1a–N2c	M0 M0 M0 M0
				IIID	T4b	N3 (a,b,c)	M0
				IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Boletim do GBM Grupo Brasileiro de Melanoma Ano XIX, Nº 76, 2017.

Além disso, outros dois fatores que estão intimamente associados ao melanoma cutâneo, são a regressão histológica e o infiltrado inflamatório. Entretanto, sua correlação como critério prognóstico segue indefinida e o embasamento científico disponível atualmente ainda é incipiente. Provavelmente a dificuldade dessas definições está na patogênese molecular do

melanoma ainda não totalmente compreendida. Há uma combinação entre os fatores ambientais, a predisposição genética e as manifestações fenotípicas das interações entre gene e ambiente. Assim como, para os outros tumores, a mortalidade do melanoma está associada principalmente com a presença de metástases regionais e/ou à distância, sendo que a metástase envolve uma complexa série de interações entre o tumor e o hospedeiro, e o sistema imune está intimamente envolvido nessas interações (Azimi et al. 2012; Morrison et al. 2022). Vêm se fortalecendo a ideia de que, tanto a regressão, como os linfócitos infiltrantes seriam representantes da resposta imune tumoral. No entanto, apesar dessa forte correlação, apenas o infiltrado inflamatório estaria associado significativamente com metástases linfonodais e com a sobrevida global nos pacientes com melanoma. Acredita-se, portanto, que a presença dos linfócitos infiltrantes poderia contribuir para um desfecho favorável ao paciente, apesar dos diversos estudos conflitantes (Morrison et al. 2022; Aung et al. 2022; Sun Q et al. 2020; Wainstein et al. 2020; Duprat et al. 2016).

1.2 Regressão histológica em melanoma

A regressão é um achado histológico no qual o sistema imune do hospedeiro ataca as células do tumor primário através do infiltrado inflamatório resultando em um componente fibrótico, podendo ocorrer tanto a nível da epiderme quanto da derme (Cartron et al. 2020). O Colégio Americano de Patologia define regressão histológica como a substituição das células tumorais por infiltrado linfocitário inflamatório, assim como a atenuação da epiderme com a presença de fibrose dérmica, melanofagocitoses e telangiectasias (Ehram et al. 2016). Dessa forma, a regressão do melanoma, sendo uma resposta imunológica do hospedeiro diretamente contra o tumor, poderia contribuir para um prognóstico favorável, refletindo o poder do sistema imune (Ríbero et al. 2013). Essa resposta imune caracterizada pelo infiltrado linfocitário conhecida como TILs também tem sido estudada como uma variável independente para prognóstico.

A caracterização da regressão em ausente ou presente é a forma mais simples, podendo também ser definida como completa ou parcial. A frequência desse achado é muito variável na literatura, mas apresenta relatos entre 10 e 35%, enquanto a regressão completa pode ser encontrada em menos de 0,27% dos casos de melanoma (Blessing et al. 1990; Shai et al. 1994). Pode-se considerar que a prevalência da regressão histológica varia de acordo com a definição de regressão utilizada. Em 1966, um trabalho sugeriu que a regressão seria muito mais frequente em melanomas do que em outras neoplasias. Everson e Cole (1966) documentaram 176 casos

de regressão espontânea completa em diversos tipos de tumores entre 1900 e 1966, entre os quais 19 eram melanomas, ou seja, a regressão foi cinco a seis vezes mais comum nessa neoplasia. McGovern et al. (1983) apresentaram uma incidência de regressão maior que 58% em melanomas iguais ou menores que 0,75 mm. Já em um estudo com 563 casos de melanomas primários, a regressão foi identificada em 46% de melanomas finos (menores que 1,5 mm), 32% de melanomas intermediários (1,5 a 3 mm de Breslow) e 9% de espessos (mais de 3mm de Breslow). A associação entre regressão e metástases nodais tem sido extensamente debatida. Mudanças no padrão de regressão variam consideravelmente de tumor para tumor e variam dentro do mesmo tumor também. Quando se evidencia regressão no componente intraepidérmico do melanoma, permanecendo um componente residual de melanoma na derme, há uma forte sugestão de um melanoma metastático ou de lesões satélites (Botella-Estrada et al. 2014).

Ao considerar a regressão espontânea de metástases de melanoma, esta é ainda mais rara, sendo sua frequência reportada em 0,22% (Menzies et al. 1997). Porém, apesar de rara sabe-se que a regressão espontânea ocorre mais frequentemente em homens (65%) com uma média de idade de 42 anos. Ocorre preferencialmente em melanomas no tronco e é mais comum em melanomas finos, principalmente em níveis II e III de Clark e em Breslow menor ou igual a 1,5 mm (Czarnetzki et al. 1984). Além disso, existe também a possibilidade de o melanoma cutâneo regredir completamente e não metastatizar, mas não há como se dispor de evidência documentada nesses casos, já que o melanoma não seria detectado.

Aung et al. (2017) recomendam definir a regressão como focal quando menor ou igual a 50%, intermediária quando 45 a 75% e extensa quando maior que 75%. Sugerem também que seja determinada a porcentagem da regressão horizontal na lesão inteira, assim como o máximo da espessura da regressão associada a fibrose dérmica além do infiltrado inflamatório (Aung et al. 2017). Todavia, segue não havendo consenso sobre a definição exata da medida da regressão.

Podemos suspeitar clinicamente do fenômeno de regressão quando áreas despigmentadas estão presentes nos melanomas de espalhamento superficial. Áreas mais rosadas, esbranquiçadas ou acinzentadas focalmente podem indicar regressão parcial (Mihm et al. 1973). Na fase precoce da regressão, quando o hospedeiro promove uma resposta inflamatória contra as células do melanoma, há a produção clínica de um eritema, por isso o surgimento da cor vermelha no melanoma que sofreu regressão. Já o surgimento da cor azul, corresponde a áreas de incontinência pigmentar e macrófagos carregados de melanina. O branco se relaciona com o estágio final da regressão, com o desenvolvimento de fibrose cicatricial. Sendo assim, uma complexa mistura dessas cores resulta em diferentes focos de melanoma em

estágios diferentes de regressão (Ceballos et al. 1993). No entanto, o reconhecimento desse fenômeno tanto macroscopicamente quanto histologicamente é um desafio, já que existe uma grande dificuldade na aplicação técnica dos critérios diagnósticos padronizados, o que invariavelmente reflete nas diferentes incidências relatadas na literatura (Mihm et al. 1973).

Inicialmente os critérios para o diagnóstico de melanoma com regressão foram estabelecidos por Smith e Sthelin (1964) e modificados mais tarde por McGovern (1983) e Ronan (1987). Os critérios a serem considerados são:

- História e/ou evidência clínica de uma lesão pigmentada situada em área drenada pelos linfonodos envolvidos pelo tumor;
- Ausência de qualquer outra lesão primária identificável pela história ou exame físico que pudesse representar a lesão original de melanoma;
- Presença de alteração atípica, pigmentada ou despigmentada, no sítio da lesão primária presumida não tratada, apresentando todas, ou a maioria das características histológicas típicas associadas a regressão encontradas na biópsia.
- Ausência histológica de células de melanoma nas lesões excisadas.

Mais recentemente as estruturas de regressão, quando vistas pela dermatoscopia, foram descritas como áreas despigmentadas cicatriciais com coloração mais clara que a pele normal e/ou grânulos azuis-cinzentados, descritos como padrão tipo pimenta (peppering) (Malvey et al. 2007). A dermatoscopia é um método diagnóstico importante não invasivo e que auxilia na avaliação das lesões pigmentadas da pele, fazendo parte do exame físico na consulta dermatológica. O dermatoscópio é um instrumento que permite uma visualização precisa das lesões cutâneas possibilitando um aumento dos diagnósticos precoces de melanoma. (Rezze et al. 2006). Bories et al. (2008) realizaram um estudo dermatoscópico de lesões com regressão completa confirmadas histologicamente e descreveram os seguintes parâmetros: despigmentação cicatricial-símile, fundo róseo, vasos irregulares e restos pigmentares. Embora indícios clínicos sugiram regressão, o diagnóstico é histopatológico.

Histologicamente o fenômeno de regressão costuma ser dividido em três estágios. A primeira fase se apresenta com infiltrado linfocitário denso, ou seja, a presença de TILs intimamente associadas às células tumorais. A fase intermediária apresenta redução parcial do tumor e substituição por fibrose e linfócitos. A fase tardia apresenta marcada redução ou ausência das células tumorais em substituição por fibrose, neovascularização, telangiectasias além de um infiltrado inflamatório variado (Figura 1) (Kang et al. 1993). Esses mecanismos de regressão espontânea seguem sendo incompreendidos completamente, mas relacionam-se com a reação imune, a inibição da angiogênese e a apoptose, refletindo um processo de instabilidade

genômica ou diferenciação terminal. A instabilidade genômica é resultado da inibição da telomerase que está associada à imortalidade celular e tumorigênese. Sabemos que os tumores com regressão apresentam uma redução das repetições teloméricas. Já a diferenciação terminal é um fenômeno onde o tumor sofre queratinização até a morte, as células diferenciadas não são mais capazes de divisão celular e morrem (Elston et al. 2004).

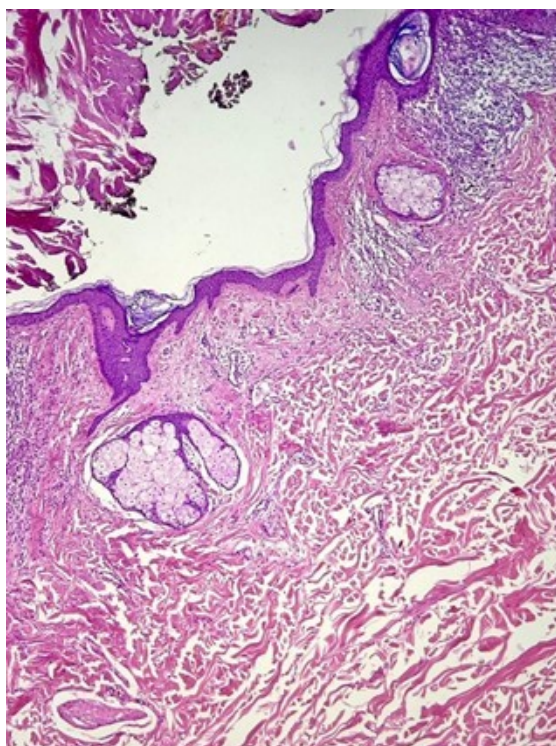


Figura 1- Análise histopatológica de lâmina revisada na nossa amostra demonstrando regressão em fase tardia com atrofia da epiderme, presença de fibrose envolvendo as ilhas tumorais que estão separadas da massa tumoral, além do infiltrado inflamatório evidente. (hematoxilina-eosina) (40X). Arquivo do Hospital Mãe de Deus.

Os primeiros estudos sobre regressão mostraram que esse era um indicador de pior prognóstico (Blessing et al. 1992; Guitart et al. 2002), já que era mais frequentemente encontrado em pacientes metastáticos. A regressão poderia destruir a fase de crescimento vertical, e dessa forma subestimar o Breslow inicial, em um tumor que poderia já ter metastizado (Guitart et al. 2002). Nos últimos dez anos, os estudos mostraram que a regressão poderia ser um fator protetor, estando associado com a biópsia do linfonodo sentinela negativa. Ribero et al. (2013) conduziram um estudo com 1693 pacientes com melanoma com estágios entre I-II e mostraram que a regressão estaria associada com risco menor de progressão de

doença. Apesar dos vários debates, a regressão histológica nunca ganhou um status relevante como critério prognóstico durante o estadiamento do melanoma. Em uma revisão sistemática e meta-análise incluindo 10 estudos e mais de 8500 pacientes, foi encontrado que a regressão histológica é um critério de proteção para sobrevivência dos pacientes com melanoma. Pacientes com regressão tiveram menor chance de morrer do que os pacientes sem regressão (RR 0-77, 95% CI 0-61 - 0-97) (Gualano et al. 2018). Para ilustrar a divergência da literatura sobre o fator prognóstico relacionado a regressão histológica no melanoma temos o (Quadro 1) abaixo citado.

Quadro 3 - Comparação da literatura divergente sobre prognóstico da regressão.

Regressão	Autores	Título	Referência
Fator Protetor	Gromet et al.	The regressing thin malignant melanoma: a distinctive lesion with metastatic potencial	Cancer, 1978;42:2282-2292
	Mc Govern et al.	Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression	Histopathology., 1983;7:673-680
	MA et al.	Immune response in melanoma: an in-depth analysis of the primary tumor and corresponding sentinel lymph node	Mod Pathol., 2012;25: 1000-1010
	Ribero et al.	Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I-II patients	BR J Dermatol., 2013;169:1240-1245
Fator Adverso	Ronan et al.	Thin malignant melanomas with regression and metastases	Arch Dermatol., 1987;123:1326-1330
	Blessing et al.	Thin malignant melanomas (less than 1.5mm) with metastasis: a histological study and survival analysis	Histopathology, 1990; 17:389-395
	Massi et al.	Thin cutaneous malignant melanomas: identification of risk factors indicative of progression	Cancer, 1999;85:1067-1076
	Maurichi et al.	Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study	J Clin Oncol., 2014;32:2479-2485

Fonte: Carla Bochi (2023)

Mc Govern, Shaw e Milton (1983) sugerem que a presença de metástases regionais linfonodais podem provocar um mecanismo de feedback de ativação de linfócitos contra as células de melanoma. Assim, a regressão poderia ser uma consequência do envolvimento linfonodal (Socrier et al. 2010). Mas, estudos recentes demonstram que a regressão pode ser resultado de múltiplos mecanismos. Sabendo que a regressão espontânea é resultado da

expressão imune do hospedeiro contra os antígenos tumor-específicos, foi demonstrado que o infiltrado linfocitário encontrado nos melanomas com regressão é composto por células T citotóxicas com seletiva atividade antitumoral. Essas células T específicas têm demonstrado habilidade em induzir lise de células tumorais (Robbins et al. 1996). Naruns et al. (1986), Slingluff et al. (1988) e Olah et al. (2003) reportaram um risco significativo de metástase do linfonodo sentinela em pacientes com melanoma com regressão, no entanto os outros fatores prognósticos não foram avaliados em uma análise multivariada. Socrier et al. (2009) demonstraram em sua análise que o papel prognóstico da regressão no melanoma mostrou que a regressão histológica do tumor primário não está associada com o aumento do risco de metástase do linfonodo sentinela. Enquanto na análise bivariada, a redução de risco de metástase do LSN foi associada com a regressão histológica. Já a análise multivariada do risco de metástase do LSN incluindo fatores prognósticos como Breslow, ulceração, localização, tipo histológico do tumor, sexo e Clark, mostrou que a regressão não é um fator de risco independente para metástase do LNS (Socrier et al. 2010).

A maior parte dos estudos sugerem que a regressão tumoral não é um fator preditor de metástase do LNS em melanomas finos, sendo, portanto, não justificada como indicação de rotina para pesquisa do LNS nesse cenário (Cecchi et al. 2008).

1.3 Infiltrado Inflamatório em melanoma

A presença de linfócitos associadas ao câncer foi documentada há mais de um século (Mihm et al. 2015). O infiltrado linfocitário tumoral compreende um grupo heterogêneo de linfócitos que diferem entre si por sua capacidade de potencializar o sistema imunológico do indivíduo na sua resposta antitumoral. Wallace Clark em 1969 definiu o termo infiltração de linfócitos para as células imunes implantadas como resposta imune tumoral (Lee et al. 2016).

Sabemos que existe um tecido linfóide composto por linfócitos T CD8⁺ e CD4⁺ tanto na derme como na epiderme. Esse tecido representa cerca de 2% dos linfócitos T CD8⁺ intraepidérmicos e, 98% dos linfócitos T CD4⁺. A resposta imune humoral na pele é representada por imunoglobulinas do tipo IgA secretoras que fazem parte das secreções glandulares da pele. As imunoglobulinas são produzidas no linfonodo regional e então, transportadas até a pele. Durante a resposta inflamatória, os neutrófilos liberam fatores quimiotáticos que recrutam células imune específicas, produzindo citocinas, regulando o equilíbrio entre a imunidade humoral mediada por linfócitos T e B. O processo quimiotático exercido pelos neutrófilos polimorfonucleares, através da circulação sanguínea para o tumor, é

coordenado por múltiplas etapas envolvendo uma série de interações celulares coordenadas entre os leucócitos e as células endoteliais. O recrutamento intra-tumoral de neutrófilos polimorfonucleares é aumentado pela expressão endotelial de moléculas de adesão que representam papel importante no monitoramento das respostas antitumorais. O infiltrado inflamatório produz um ambiente propício para a ativação da resposta imunológica específica, levando ao influxo de elementos celulares, como os macrófagos e linfócitos efetores, e ativando os mecanismos de apresentação dos antígenos tumorais. No melanoma já foi demonstrada a relação entre o índice de regressão tumoral espontânea e a existência das células T CD8+ citotóxicas específicas para esse tumor. Embora, muitas vezes a imunidade antitumoral não seja suficientemente eficaz para resultar na resolução do tumor ou mesmo na regressão (Schneeberger et. al 1995).

Em geral existem dois tipos de respostas antitumorais: uma dependente de anticorpos, enquanto a outra é mediada por células T. Esses mecanismos dependem da habilidade do sistema imunológico em produzir anticorpos para antígenos da superfície das células tumorais que não tenham sido apresentados aos receptores do MHC-I (complexo principal de histocompatibilidade). O reconhecimento antigênico é diferente entre as células B e as células T (Maria et al. 2002). As células T precisam de receptores de células T para reconhecer complexos moleculares de MHC sabendo que os linfócitos são responsáveis por garantir a especificidade da resposta imune. A imunidade celular, que é exercida pelos linfócitos T é muito relevante para a imunologia tumoral e a apresentação dos antígenos tumorais às células T é feita por meio dos complexos MHC-I ou MHC-II que são moléculas receptoras de antígenos. Enquanto o MHC-I apresenta peptídeos antigênicos aos linfócitos CD8+, o MHC-II apresentam aos linfócitos T CD4+ (Bjorkman et al. 1987; Rathmel et al. 1998).

As células T são divididas em dois grupos Th1 (resposta imune celular) e Th2 (resposta imune humoral) dependendo das citocinas que secretam. Os principais tipos de células antitumorais são os linfócitos T citotóxicos e os linfócitos natural killer. As células T que matam diretamente as células tumorais são as CD8+ e reconhecem antígenos tumorais como complexos de MHC-I. As células T que ajudam a resposta imune contra os tumores são CD4+ e reconhecem complexos de MHC -II (Bjorkman et al. 1987).

Sabe-se que todas as células nucleadas expressam as proteínas do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC-I) em sua superfície sendo estas proteínas envolvidas na apresentação de antígenos para células T, incluindo linfócitos T citotóxicos. Portanto, quando antígenos tumorais aberrantes são apresentados a moléculas de MHC-I, a célula cancerígena que expressa antígenos não-próprios pode reconhecer-se e ser destruída por esses

linfócitos T. Em contraste, as moléculas MHC de classe II são tipicamente confinadas a um subconjunto de células apresentadoras de antígenos. Essas moléculas que apresentam antígenos derivados de proteínas extracelulares para as células T-helper desencadeiam uma resposta imune antígeno-tumoral. A ativação do infiltrado linfocitário não requer apenas a ligação de moléculas MHC ao receptor de células T, requer também um sinal simultâneo emitido através do chamado co-estimulador das interações receptor/ligante na interface célula T-APC. O sinal leva à ativação completa das células T e à expansão clonal de células T tumor-específicas (Pandolfi et al. 1991). Além disso, células T ativadas podem ser negativamente reguladas através dos checkpoints imunológicos (Mapara et al. 2004).

As células tumorais podem escapar do reconhecimento antígeno-específico por diferentes mecanismos que refletem a instabilidade genética, sendo que os mecanismos imunológicos específicos e não específicos interagem para o desenvolvimento do melanoma. O infiltrado inflamatório produz um ambiente propício para a ativação da resposta imunológica específica, ativando os mecanismos de apresentação aos antígenos tumorais. (Rathmel et al. 1998). Nos melanomas a reatividade tumoral de célula T encontrada é contra o antígeno de melanoma reconhecido por células T (MART-1/MELAN-A).

Sendo assim, as células tumorais no melanoma são infiltradas por vários tipos de linfócitos T citotóxicos tanto no estroma ao seu redor como na epiderme adjacente. O infiltrado inflamatório seria responsável pela destruição das células tumorais e pela regressão dessa neoplasia. E quando ocorre falha nesse processo e progressão do melanoma, muito provavelmente ocorreram mudanças no fenótipo antigênico das células tumorais. (Rathmel et al. 1998).

A importância dos linfócitos na carcinogênese já é reconhecida nas últimas cinco décadas, sendo que o possível papel no prognóstico do melanoma começou a ser questionado nos anos 40 (Mihm et al. 2015). No entanto, ainda hoje os estudos publicados trazem resultados controversos tanto para o critério de regressão histológica como para o critério de infiltrado inflamatório. Um dos motivos dessa falta de unanimidade no tema está na subjetividade da medida da regressão e do infiltrado inflamatório através da análise anatomopatológica (Aung et al. 2022).

TILs são definidos como linfócitos infiltrantes do tumor que rompem ninhos tumorais e/ou se opõem diretamente às células tumorais, assim os linfócitos devem estar em contato direto com o tumor e/ou infiltrando os ninhos tumorais. O grau de infiltração pode ser descrito tanto pela extensão como pela intensidade do infiltrado TIL. Muitos estudos tentam correlacionar o infiltrado com o prognóstico dos pacientes com melanomas cutâneos, no

entanto, é evidente a necessidade de mais dados sobre a função desses para conclusões definitivas do significado prognóstico (Amin et al. 2017).

Histologicamente, a localização do infiltrado imune pode ser descrita como intra-tumoral ou peritumoral (Figura 2). As células-imune intratumorais estão localizadas diretamente em contato com as células tumorais, enquanto o termo peritumoral pode ser aplicado para as células presentes no estroma ou no tecido adjacente (Adams et al. 2014). Geralmente, no melanoma cutâneo, o TIL score é analisado através do infiltrado inflamatório apenas da região intra-tumoral (Gualano et al. 2018).

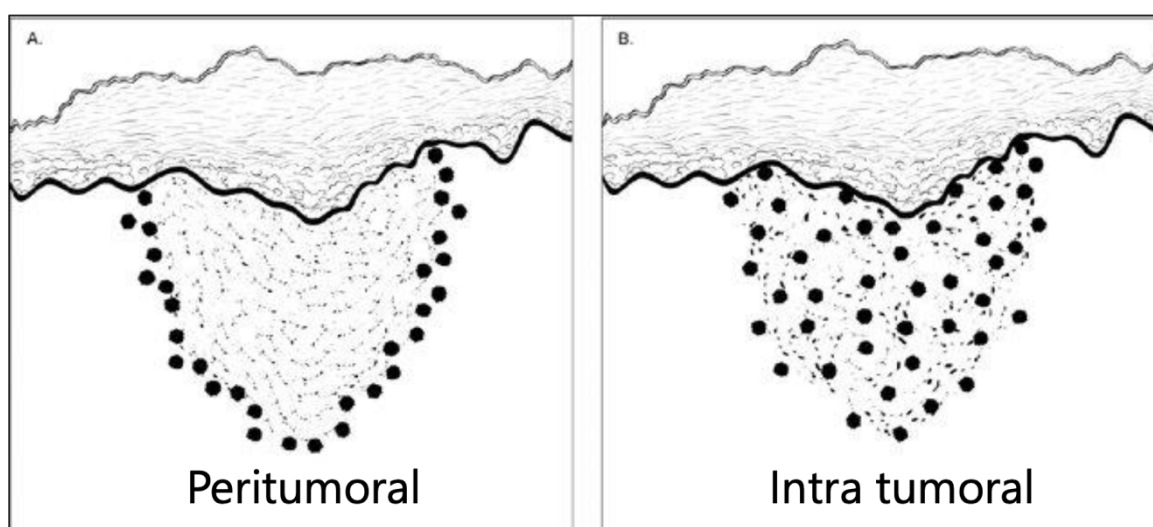


Figura 2 - Localização do infiltrado imune (A) peritumoral ou (B) intra-tumoral. Fonte: Lee et al. (2016).

A presença do infiltrado linfocitário no melanoma tem sido interpretada como uma indicação de uma resposta imunológica efetiva do hospedeiro ao tumor, sendo associada a um prognóstico mais favorável em alguns estudos, embora ainda precise de validação (Azimi et al. 2012). Portanto, TILs representam essa resposta imune medida pelo nível do infiltrado linfocitário presente na base da fase de crescimento vertical do tumor sendo caracterizada como *brisk*, *non-brisk* ou ausente. Quando os linfócitos estão presentes difusamente na fase de crescimento vertical chama-se *brisk*. *Non-brisk* os linfócitos estão dispostos em um ou mais focos, e quando não há linfócitos infiltrando o melanoma na fase vertical, ausente. (Elder et al. 1985).

Existem duas estratégias conhecidas até o momento para a classificação dos TILs através da hematoxilina-eosina definidas por Clark e colaboradores em 1989 e o MIA

(*Melanoma Institute Australia*) (Figura 3) (Clark et al. 1989; Cecchi et al. 2008; Thomas et al. 2013; Adams et al. 2014).

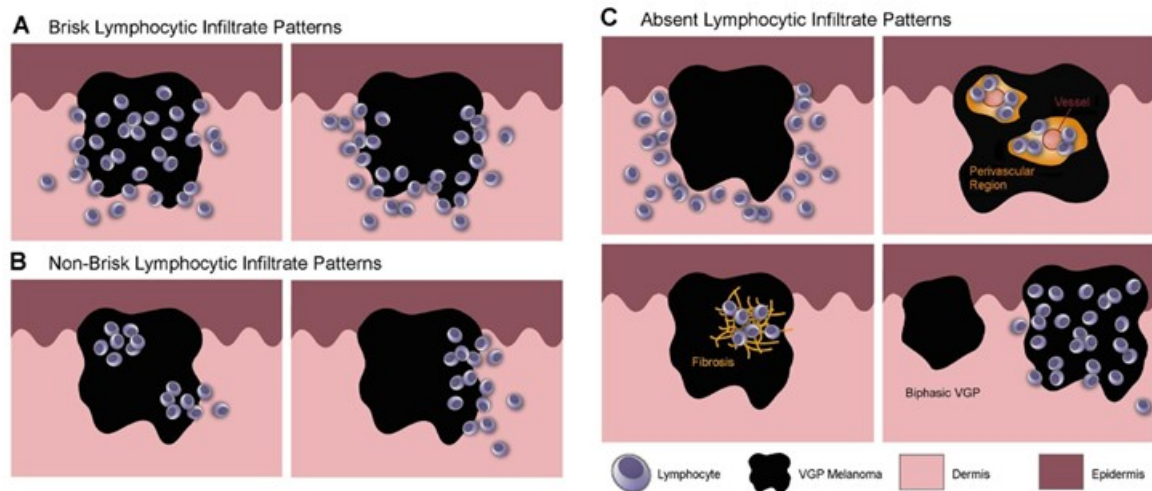


Figura 3 - Esquema retirado de “*Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy*”. Fonte: Lee et al. (2016).

Tanto o score de Clark quanto o MIA têm demonstrado que o aumento dos níveis de TILs estão associados com um melhor prognóstico (Socrier et al. 2010). O sistema de Clark é o que define os três padrões de TILs em ausente, *brisk* e *non-brisk* (Clark et al. 1989). Clemente et al. (1996) ainda dividiu essa classificação do *brisk* TIL em periférico e difuso, quando periférico significa que as células imunes estão ao longo da base do tumor e difusas quando estão infiltrando toda a porção invasiva do tumor (Bayer-Garner et al. 2004) (Figura 4).

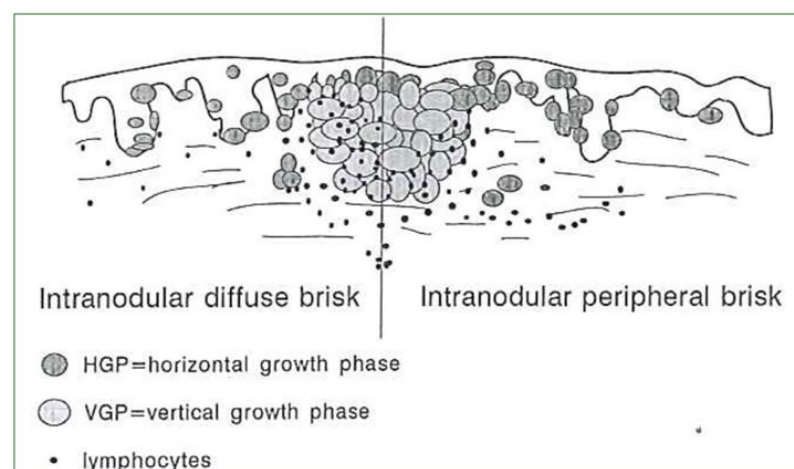


Figura 4 - Classificação do *brisk* TIL. Fonte: Clemente et al. (1996).

Geralmente, linfócitos perivasculares e nas regiões fibróticas não são incluídos nesse escore. A classificação de MIA é baseada na densidade (leve, moderada, intensa) e distribuição do TIL (focal, multifocal, difusa) na derme. Grau 0 de MIA corresponde a TIL ausente, grau 1 corresponde a um infiltrado multifocal leve ou leve/moderado focal, já o grau 2 indica um infiltrado moderado ou multifocal acentuado ou infiltrado difuso moderado. Por fim, o grau 3 de MIA corresponde a um infiltrado difuso moderado ou acentuado (Figura 5).

Classificação de MIA	Descrição
Grau 0	TIL absent
Grau 1	infiltrado multifocal leve ou leve/moderado focal
Grau 2	infiltrado moderado ou intenso multifocal; intenso infiltrado focal; ou ainda um leve difuso padrão de TIL
Grau 3	infiltrado difuso moderado ou intenso

Figura 5 - Classificação de MIA é baseada na densidade. Tabela retirada do trabalho de Cecchi et. Al. (2008).

TILs são, de fato, medidos através da avaliação subjetiva da extensão do infiltrado linfocítico envolvendo o componente dérmico invasivo do melanoma. Existem muitas diferenças nessa medida devido à dificuldade nessa graduação dos TILs em *brisk* e *non-brisk*. Sendo assim, ainda não há dados que suportem os TILs como fator prognóstico independente, apesar da presença do TIL *brisk* ter sido correlacionada com aumento de sobrevida em diversos estudos (Prieto et al. 2017). Sun et al. (2020) publicaram uma metanálise incluindo 13 estudos observacionais com 7.633 pacientes que identificou que pacientes com *brisk* TILs tinham um melhor prognóstico. A análise multifatorial mostrou que *brisk* TILs estava relacionado com uma melhor sobrevida melanoma específica em cinco anos.

Além de sua utilidade como marcador prognóstico, o infiltrado linfocitário também pode ser alvo de terapia e preditor clínico de resposta aos tratamentos imunomoduladores para o melanoma metastático. Esses tratamentos são baseados em estratégias que atacam os vários mecanismos imunes de escape do melanoma. Sabemos que as células do melanoma estão constituídas por um amplo armamento que lhes permite suprimir ativamente a resposta imune antitumoral (Lee et al. 2016). A compreensão mais acurada do infiltrado linfocitário poderá ser alcançada com o conhecimento e associação dos biomarcadores de prognóstico que podem tornar mais objetivos os estudos dos TILs. Os resultados com pouca unanimidade dos estudos

que temos até hoje são devidos, provavelmente, à grande heterogeneidade imunofenotípica e funcional do infiltrado linfocitário nos melanomas (Oble et al. 2009).

Atualmente, a resposta imune mediada, particularmente através dos linfócitos T CD8 representa um importante papel no desenvolvimento da regressão. Isso é evidenciado pela alta incidência de linfócitos T CD4 positivos e citocinas Th1 nos tumores com regressão, assim como os altos níveis de anticorpos tumor-específicos e linfócitos T no sangue periférico de pacientes com tumores apresentando regressão (Bayer-Garner et al. 2004).

Fica evidente que os TILs podem ser um importante biomarcador clínico para prognóstico, no entanto a dificuldade de padronização dos estudos afeta os resultados (Duprat et al. 2016). Uma meta-análise publicada por Gooden et al. (2011) mostrou o valor prognóstico dos TILs nos tumores sólidos incluindo colorretal, gástrico, ovariano e renal. Muitos estudos foram publicados tentando definir a associação prognóstica entre TILs e melanoma, sendo que alguns demonstraram uma forte associação entre TILs e sobrevida. Entretanto, outros discutem a relevância clínica dos TILs. Por exemplo, Weiss et al. encontrou que *brisk* TIL se correlaciona com sobrevida global e livre de doença comparado com *non-brisk* e TILs ausente no melanoma primário, enquanto Donizy et al. mostrou que não houve significância estatística entre a intensidade do TIL e a biópsia do linfonodo sentinela (Donizy et al. 2015; Weiss et al. 2016; Weiss et al. 2017). Taylor et al. (2007) argumentou que TILs não eram um fator preditivo independente para sobrevida e que tanto *non-brisk* como *brisk* TILs eram preditores negativos do linfonodo sentinela quando comparados com TILs ausente. Todos esses estudos mostram o impacto controverso do TILs em relação à sobrevida (Taylor et al. 2007; Duprat et al. 2016).

Alguns autores também sugerem que a regressão poderia ser um efeito biológico da resposta inflamatória contra antígenos melanoma específicos como o melan-A (também conhecido como MART-1) (Saleh et al. 2001).

No estadiamento da AJCC, Breslow, ulceração e satelitose são características histológicas reconhecidas como fatores prognósticos. A inclusão dos TILs, portanto, necessita de maiores evidências e a inclusão de rotina nos relatórios anatomopatológicos pode facilitar os estudos futuros que documentem tais associações.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O principal objetivo foi padronizar a avaliação da regressão e do infiltrado inflamatório em melanomas cutâneos, através da revisão de lâminas com o mesmo dermatopatologista no Hospital Mãe de Deus situado na cidade de Porto Alegre.

2.2 Objetivos Secundários

Paralelamente, esse trabalho pretende avaliar as características clínicas e histopatológicas da população com diagnóstico de melanoma atendida no serviço de oncodermatologia desse hospital privado situado na região sul do país.

3 METODOLOGIA

O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Mãe de Deus (Parecer n. 5.729.049) (ANEXO 1) e Plataforma Brasil (ANEXO 2).

3.1 Coleta de Dados

Trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectivo dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo operados no Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre/Rio Grande do Sul – Brasil, entre 2017 e 2021. Os dados foram coletados nos registros do prontuário eletrônico PEP do serviço de Oncologia do HMD – Centro Integrado de Oncologia. Trata-se, portanto, de um estudo descritivo que emprega apenas informações de prontuários sob a forma de estatística numérica e sem utilização de material biológico. Os registros médicos foram analisados seguindo preceitos éticos, preservando a identidade dos pacientes. Os dados clínicos foram avaliados apenas pelos investigadores e submetidos a análises estatísticas.

Foram coletados dados epidemiológicos dos pacientes, incluindo: sexo, idade, localização do tumor primário, tipo de diagnóstico inicial e características anatomopatológicas da lesão inicial. Além disso, dados como pesquisa do linfonodo sentinela, linfadenectomia, tipo de tratamento, evolução e desfecho oncológico também foram coletados (APÊNDICE 1), apesar da subnotificação esperada nos trabalhos retrospectivos baseados em prontuários médicos (Shai et al. 1994). Os dados foram compilados em planilha do software Microsoft Excel® para MAC 2021 para posterior análise estatística.

3.2 Desenho do Estudo

Foram selecionados 342 pacientes portadores de melanoma cutâneo que foram submetidos a procedimento cirúrgico entre 2017 e 2021. Entre esses, apenas 126 tiveram o diagnóstico inicial realizado pelo laboratório de Patologia do Hospital Mãe de Deus, ou seja, quando a biópsia foi encaminhada para análise nesse hospital. Os 216 pacientes restantes tiveram a biópsia com diagnóstico de melanoma realizada em outro serviço de patologia, porém com tratamento cirúrgico subsequente e acompanhamento oncológico na instituição. Dos 126 pacientes que tiveram o laudo anatomopatológico do HMD, 40 haviam retirado o bloco e as

lâminas do hospital para diversas finalidades, portanto não tivemos acesso a esse material. Sendo assim, a análise das lâminas como revisão foi realizada em 86 pacientes (Figura 6).

A releitura das lâminas ocorreu no laboratório de Patologia do HMD, portanto apenas os blocos de parafina dos pacientes que tiveram suas biópsias realizadas nesse serviço foram revisados. Os laudos anatomopatológicos foram analisados pelo dermatopatologista da instituição para padronização. Quantificamos a regressão e o infiltrado inflamatório através da revisão de lâminas, pelo profissional que laudou primeiramente em anos anteriores.

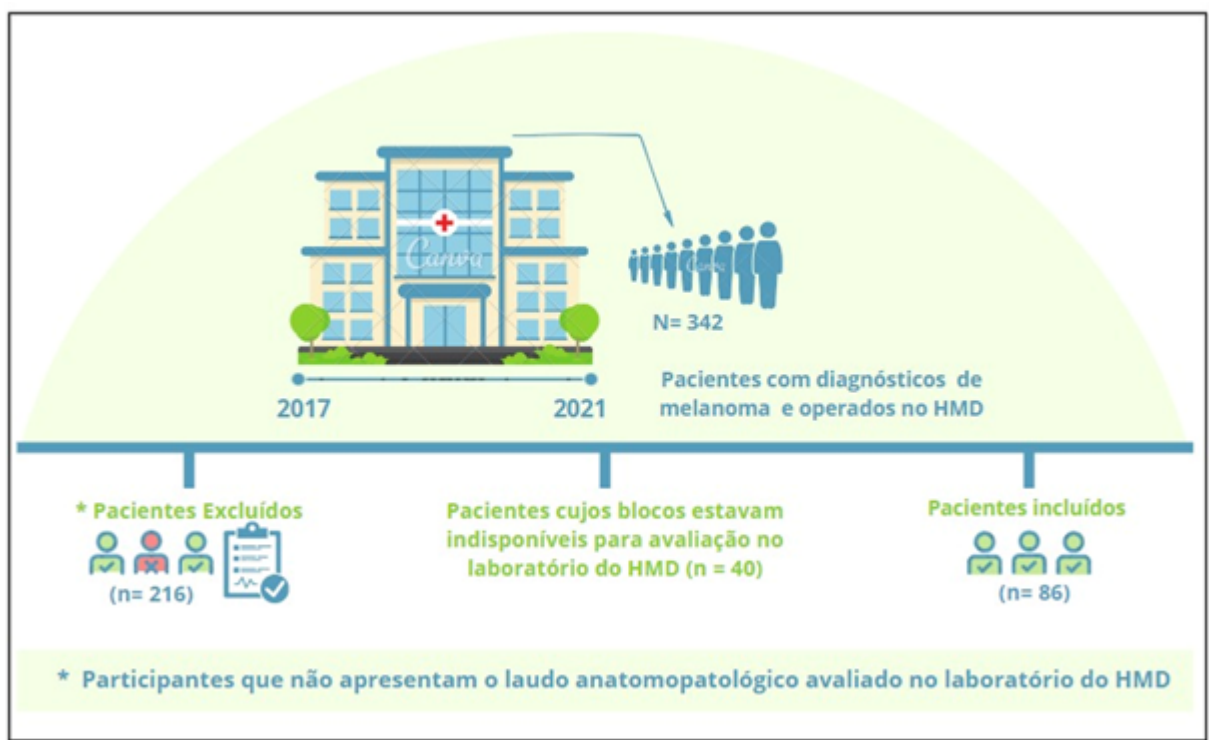


Figura 6 - Fluxograma de seleção dos participantes com diagnóstico de melanoma e operados no HMD entre 2017 e 2021. Fonte: Carla Bochi (2023).

A medida da regressão no nosso trabalho foi realizada por porcentagens, sendo que somente a regressão completa na fase tardia com presença de fibrose foi relatada. Assim a regressão parcial ou incompleta não foi relatada por não ter significado prognóstico. Da mesma forma, foi revisado o infiltrado inflamatório e sua intensidade foi medida em escasso abaixo de 15%, discreto de 15 até 50% e moderado quando acima de 50%. Quando a lesão atingia a fase vertical de crescimento, estando limitada à periferia do tumor, classificamos como um infiltrado peritumoral. Quando os linfócitos penetravam entre as células neoplásicas, classificamos como

infiltrado intra-tumoral. Em nosso estudo, optamos por manter a classificação descrita nos laudos do dermatopatologista do Hospital Mãe de Deus que optou por descrever a intensidade de escasso, leve e moderado por ser mais bem reproduzida do seu ponto de vista (Figura 7). A interpretação do nosso dermatopatologista se aproxima com as definições utilizadas por Fortes et al. (2015):

- Grau 1 (leve): poucos linfócitos infiltram o tumor focal ou multifocalmente ao longo ou na base do componente dérmico (menos de 30% do componente foi infiltrado por linfócitos) – sendo essa classificação encontrada como infiltrado escasso nos laudos do HMD;

- Grau 2 (moderado): quantidades moderadas de linfócitos infiltram o tumor de forma focal ou multifocal, mas não ao longo de toda a base do componente dérmico (31% a 64% do componente foi infiltrado por linfócitos) – sendo essa classificação encontrada como infiltrado leve nos laudos do HMD;

- Grau 3 (acentuado): uma faixa contínua de linfócitos estava presente na base ou ao longo do componente dérmico do melanoma (mais de 65% do componente estava infiltrado por linfócitos) – sendo essa classificação encontrada como infiltrado moderado nos laudos do HMD.

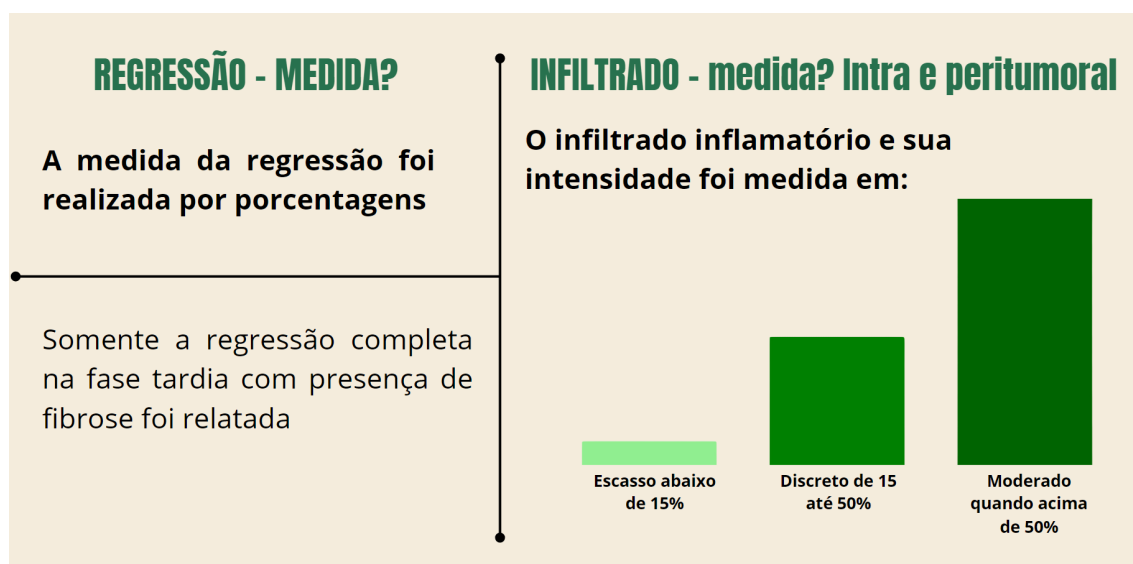


Figura 7- Padronização das medidas. Fonte: Carla Bochi (2023).

3.3 Variáveis

As seguintes variáveis clínicas e evolutivas foram analisadas de forma descritiva na população inicial selecionada (n=342):

- Idade: sendo considerado o valor numérico;
- Gênero: sendo considerado grupo feminino e grupo masculino;
- Localização do tumor primário: foram classificados em cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores;
- Método do diagnóstico inicial: sendo considerado o grupo diagnosticado inicialmente pelo exame anatomopatológico e o grupo diagnosticado pelo exame imuno-histoquímica;
- Pesquisa do linfonodo sentinela: sendo considerada realizada ou não. Se realizada, sendo analisada em qual momento através da data. Se realizada, sendo analisada em qual topografia e em quantificação numérica de quantos linfonodos sentinelas foram analisados e se positivos ou negativos;
- Realização de linfadenectomia: sendo considerada realizada ou não realizada. Se realizada, foram quantificados numericamente os linfonodos adicionais comprometidos, o tamanho da metástase linfonodal e o total de linfonodos ressecados;
- Tratamento adjuvante: foram considerados realizado ou não. Se realizado foi classificado em imunoterapia, terapia alvo e/ou radioterapia;
- Recidiva: sendo considerada presente ou ausente. Se presente, em qual data ocorreu. Se presente foi classificada em local, em trânsito, linfonodal regional, linfonodal a distância e metástase sistêmica. Se presente, qual o tratamento para tal sendo classificado em: cirurgia, radioterapia, imunoterapia, terapia alvo, tópico, perfusão isolada ou sem tratamento;
- Status clínico da última informação registrada no prontuário: sendo considerado vivo sem doença, vivo com doença, morto por melanoma, morto por outra causa e em qual data.

As variáveis anatomopatológicas foram coletadas institucionalmente seguindo critérios internacionais de patologia. As seguintes variáveis anatomopatológicas foram analisadas:

- Estadiamento: foram incluídas as quatro categorias ECI, ECII, ECIII, ECIV de acordo com o TNM baseada na AJCC 8ª edição;
- Tipo histológico: extensivo superficial, nodular, desmoplásico, lentigo maligno, acral, spitzóide;
- Crescimento do tumor: sendo considerado o crescimento radial e o vertical;
- Clark: sendo considerado de I a V;
- Breslow: sendo considerado o valor numérico em mm;
- Ulceração: sendo considerada presente ou ausente;
- Invasão angiolinfática: sendo considerada ausente ou presente;
- Invasão perineural: sendo considerada ausente ou presente;

- Satelitose: sendo considerada presente ou ausente;
- Lesão melanocítica associada: sendo considerada sim ou não;
- Margens na biópsia inicial: sendo considerada livres ou comprometidas;
- Mitoses: sendo considerada presente ou ausente. Se presente, quantificada em valor numérico por mm²;
- Infiltrado Linfocitário: sendo considerado presente ou ausente. Sendo presente, sendo quantificado ou não (escasso, discreto e moderado). Se quantificado, sendo considerado o tipo de infiltrado: se peritumoral ou intra-tumoral;
- Regressão: sendo considerada ausente ou presente. Se presente, sendo quantificada em porcentagem da lesão acometida por regressão completa.

3.4 Métodos Estatísticos

Em todas as análises estatísticas foi usado o software IBM SPSS ® para Mac, versão 20.0. Foram realizadas análises descritivas das características clínica e anatomopatológicas dos melanomas cutâneos. Os valores obtidos pelo estudo das variáveis quantitativas foram organizados e descritos através da média e do desvio-padrão. A presença de associação e dependência entre as características foi feita com o teste *T de Student* e Teste de Mann-Whitney (não paramétrico) nas variáveis quantitativas e com os testes de Qui-Quadrado e exato de Fisher nas variáveis qualitativas.

3.5 Viés

Nosso banco de dados foi construído a partir dos resultados dos exames anatomopatológicos com o intuito de padronização das variáveis. Não foram revisados casos que não foram emitidos laudos pelo serviço próprio do hospital, sendo, portanto, identificado um viés de amostragem. O objetivo desse trabalho foi comparar a releitura com o mesmo patologista que laudou primeiramente, portanto utilizamos apenas os blocos de parafina presentes no serviço. Também é relevante destacar a presença frequente de dados incompletos no banco de dados, uma ocorrência recorrente em estudos retrospectivos. Quando a biópsia foi realizada no HMD, sendo que o restante do tratamento ocorreu em outro local, não tivemos mais acesso a essas informações. Alguns dados relevantes para avaliação do prognóstico, como por exemplo, a pesquisa do linfonodo sentinela, são inexistentes para esses pacientes. E da

mesma forma, outros dados relativos à evolução que influenciam na análise de sobrevida livre de doença.

4 RESULTADOS

4.1 Características da População total

Nossa amostra inicial foi de 342 pacientes operados no Hospital Mãe de Deus entre 2017 e 2021 com diagnóstico de melanoma cutâneo (Apêndice 1 -Tabela 1). A maioria dos pacientes eram do sexo feminino (53,8%), e a mediana de idade foi de 65 anos no momento do diagnóstico, sendo que a variação foi de 19 anos a 98 anos. O melanoma foi mais comumente encontrado no tronco (35,67%) (Figura 8A). Os melanomas encontrados em membros inferiores corresponderam a 25,5% dos pacientes, e membros superiores corresponderam a 23,3%, enquanto a localização de cabeça e pescoço foi mais rara, correspondendo a (13,16%) dos casos (Figura 3A). Quando avaliamos o método diagnóstico, a maior parte foi realizada através do exame anatomopatológico, sendo necessário além desse, o exame de imuno-histoquímica em 5,3% dos casos.

Em relação ao tipo histológico a maioria foi classificada como extensivo superficial (60,53 %), o segundo subtipo mais encontrado foi o nodular correspondendo a 9,357 % da amostra (Figura 8B). Entretanto, foram diagnosticados 3 casos (0,877 %) de melanomas spitzóides e 6 casos (1,754 %) de melanomas desmoplásicos. Apenas 13,6 % dos melanomas eram ulcerados. Quando avaliamos a regressão histológica, verificamos presença de regressão em 17,2 % dos casos. Já sobre o infiltrado inflamatório 89,7 % dos pacientes tinham algum tipo de infiltrado. Foram encontradas mitoses em 20,7 % dos pacientes. A mediana de Breslow foi 1 mm sendo que 81,3 % dos casos foram classificados como melanomas finos (*in situ* + IA e IB). (Figura 8A, B e C). Portanto, apenas 119 pacientes, 34,7 % da amostra inicial, foram submetidos a pesquisa do linfonodo sentinela sendo apenas 14 positivos (4 %) (Figura 8C).

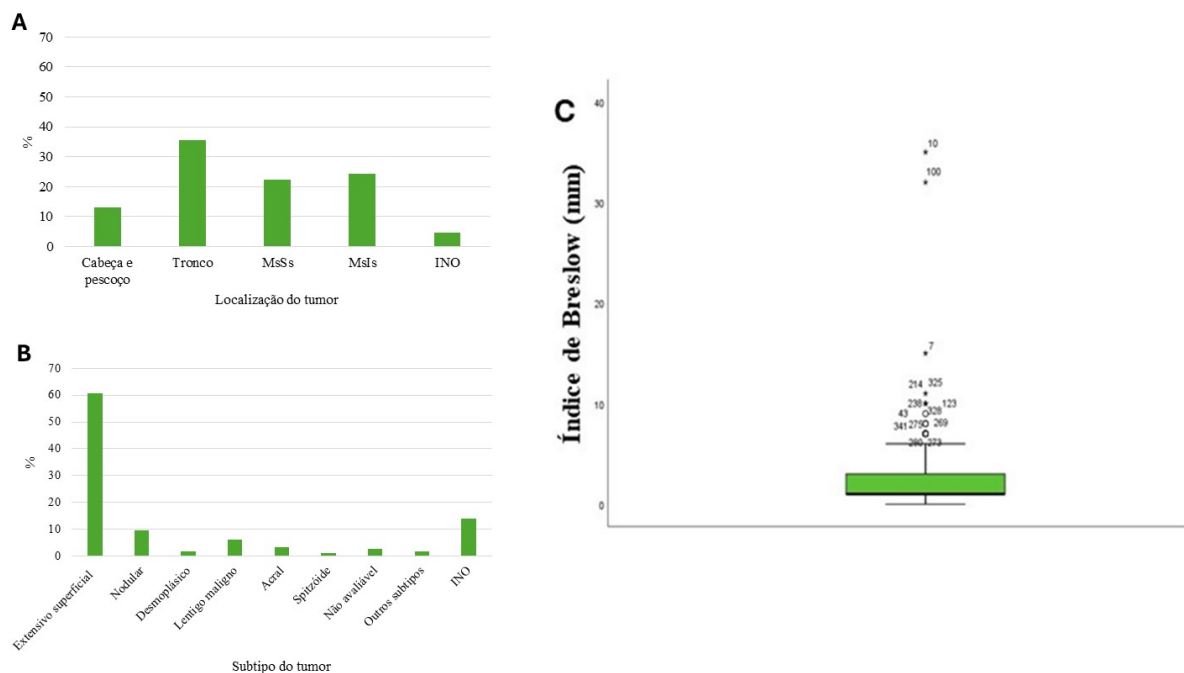


Figura 8 – Dados referentes às características de localização e tipo histológico do tumor. A – Dados da variável de localização do tumor; B - Dados da variável de subtipo do tumor; C - Índice de Breslow apresentado como mediana (md) e intervalo interquartil (IQR), percentis 25-75).

Nessa população do estudo de 342 pacientes apenas 192 continham a informação referente a presença ou ausência de regressão. Dos 192 pacientes que tinham a informação referente a presença ou ausência de regressão, apenas 33 (17,2%) tinham regressão presente (Figura 9A), sendo que 21% apresentaram mais que 75 % de regressão (dados anteriores à releitura das lâminas) (Figura 9C). Ao quantificar a regressão, observamos uma mediana de 30% de regressão (Figura 9B).

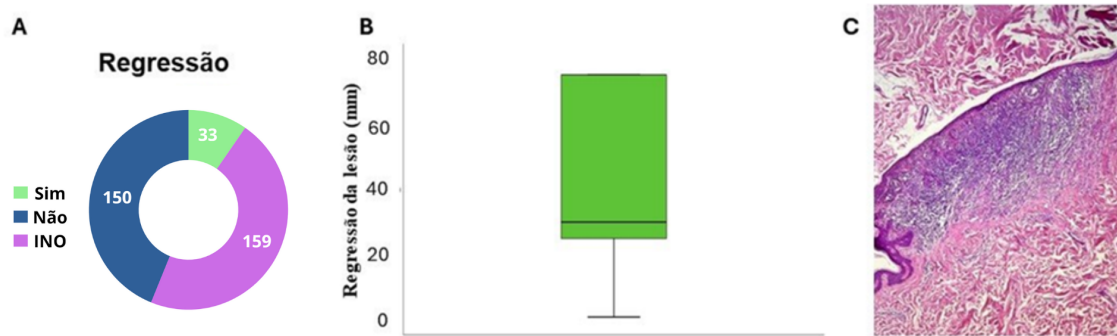


Figura 9. Identificação de regressão a partir de critérios histológicos. A – Dados de presença ou ausência da regressão; B - Quantificação da regressão apresentada como mediana e intervalo interquartílico ([IQR], percentis 25-75); C - Análise histopatológica demonstrando regressão com presença de fibrose envolvendo ilhas tumorais e infiltrado inflamatório (hematoxilina-eosina) (40X). Fonte: Hospital Mãe de Deus.

Em relação à ocorrência de metástase observamos que 74,6% dos pacientes não apresentaram metástases (M0) (Figura 10C).

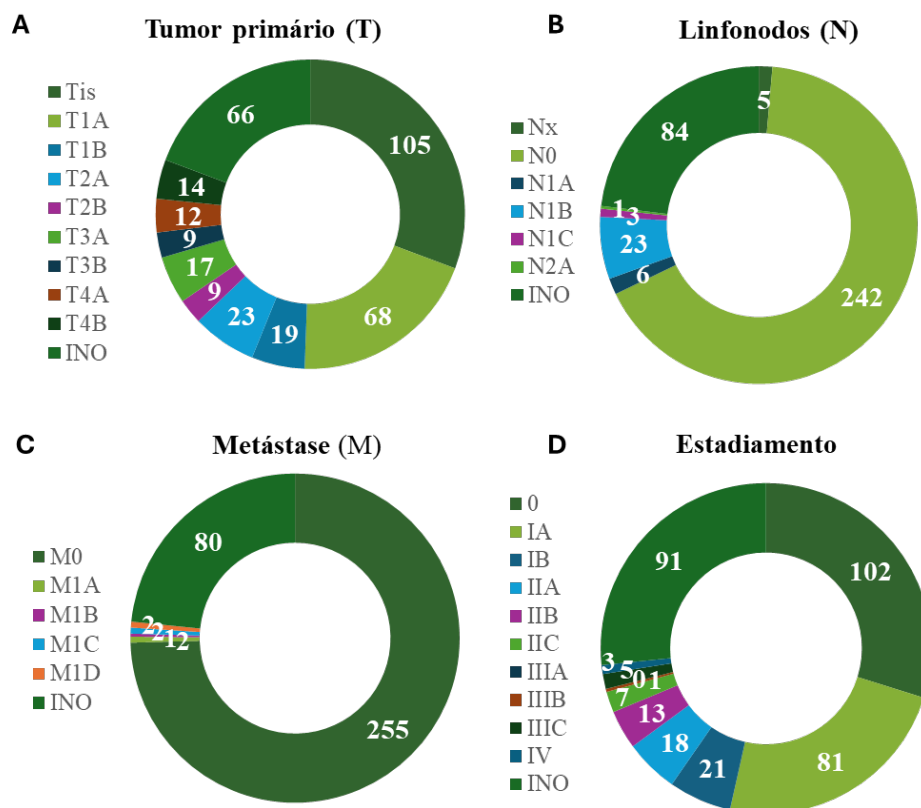


Figura 10 - Informações sobre a classificação do tumor. A -Dados referentes ao tumor primário (T); B – Dados referentes aos linfonodos; C – Dados referentes às metástases; D – Dados referentes ao estadiamento.

Apenas 20,7% apresentavam mitoses (Figura 11A). Quando quantificamos a variável mitose, encontramos uma mediana de 3,5 mitoses/mm² (Figura 11B). Foi realizado tratamento adjuvante em 7,5% da população do estudo. Foram identificadas recidivas em 9,86% dos casos (34 pacientes), sendo que 10 foram recidivas locais (2,9 %), 2 foram recidivas em trânsito (0,58 %), 15 foram recidivas loco regionais (4,35 %), 2 foram recidivas linfonodais à distância (0,58 %), enquanto 4 pacientes apresentaram metástases à distância (1,16%) Não tivemos informação sobre evolução de 78 pacientes que não completaram o tratamento no Hospital Mãe de Deus.

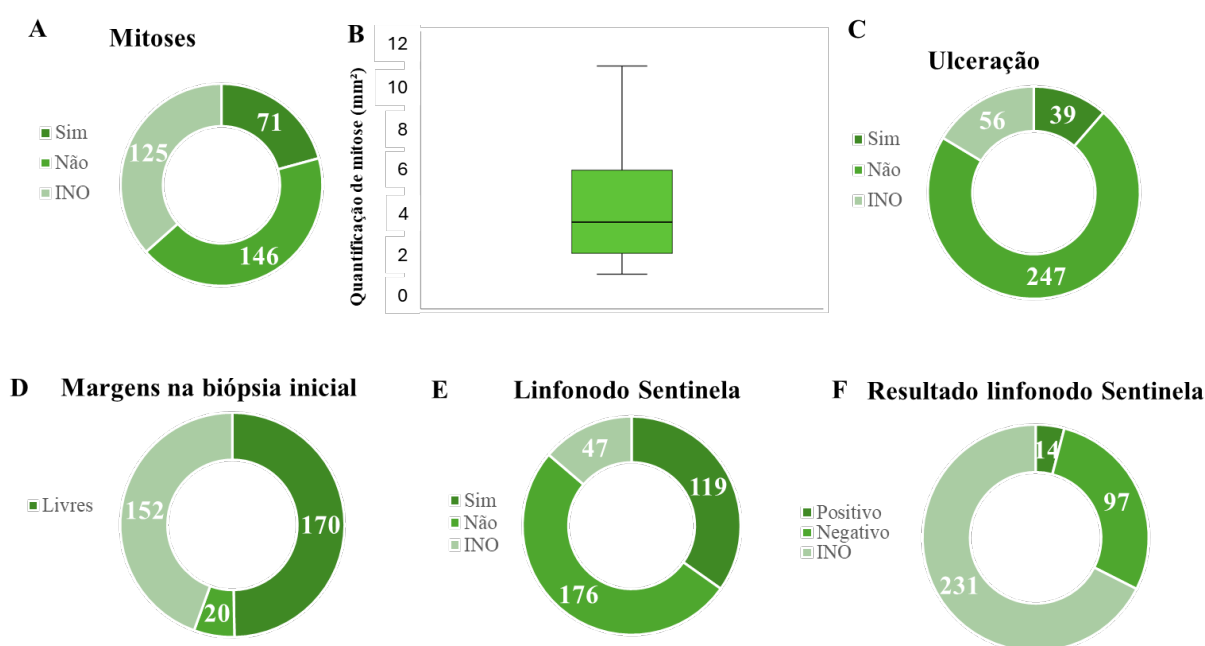


Figura 11– Informações sobre o comportamento do tumor. A – Presença de mitoses; B - Quantificação das células em mitose (mm²); C – Presença de ulceração; D – Comprometimento das margens da biópsia inicial; E – Linfonodo sentinela; F – Resultado de linfonodo sentinela. Fonte: Hospital Mãe de Deus (2023).

Ao longo do período estudado 7 pacientes foram à óbito devido ao melanoma, correspondendo a 2% dos casos (Figura 7).

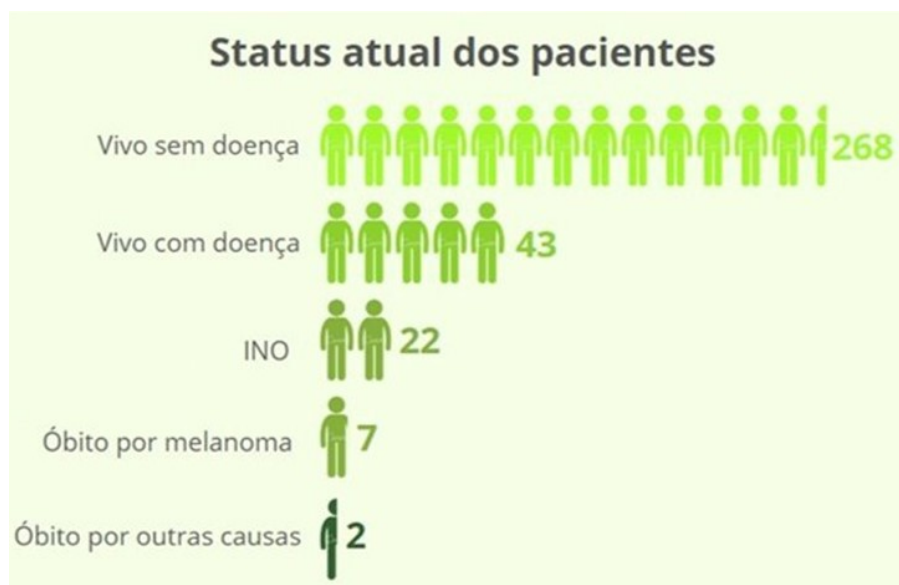


Figura 12 – Dados de distribuição do status atual dos pacientes. Fonte: Hospital Mãe de Deus

4.2 Associação entre Variáveis

Quando avaliamos a variável regressão associada ao tipo histológico do tumor, não encontramos nenhuma associação significativa entre as duas (Tabela 1). Ou seja, não houve preponderância do achado de regressão em determinado tipo histológico. Também não houve associação com as demais variáveis qualitativas: ulceração, mitoses e infiltrado inflamatório (Tabela 3). Ao avaliarmos se os pacientes submetidos a pesquisa do linfonodo sentinela apresentaram maior número de casos de regressão, também não houve associação estatisticamente significativa para a nossa amostra (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise das variáveis qualitativas associadas com a positividade de regressão na biópsia inicial dos pacientes com melanoma cutâneo no Hospital Mãe de Deus, 2017 a 2021 (ANOVA one way).

Variável	Categoria	Regressão			P
		Sim	Não	Total	
Tipo Histológico	Extensivo Sup	26	110	136	0.901
	Nodular	2	19	21	
	Desmoplásico	0	5	5	
	Lentigo Maligno	4	12	16	
	Acral	1	6	7	
	Spitzóide	0	2	2	
	Não Avaliável	0	3	3	
	Outros	0	2	2	
Ulceração	Sim	4	22	26	1.000
	Não	27	186	163	
Mitoses	Sim	11	48	59	0.727
	Não	20	110	130	
Infiltrado Inflamatório	Sim	20	119	139	0.131
	Não	0	18	18	
Linfonodo Sentinela	Positivo	2	8	10	1.000
	Negativo	14	42	56	

Fonte: Carla Bochi (2023)

Também foram avaliadas as associações entre regressão e as variáveis quantitativas (idade, Breslow e mitose) (Tabela 2). Não houve associação estatisticamente significativa entre idade e regressão. Através do teste não paramétrico de Mann Whitney observamos associação inversa estatisticamente significativa entre regressão e Breslow, assim como regressão e mitoses. A regressão esteve associada tanto com a espessura média de Breslow quanto com a média de índice mitótico. Quando avaliamos as variáveis quantitativas como a quantidade de regressão e Breslow, não houve correlação em ambos. Provavelmente a presença de regressão está associada a diferenças de Breslow, mas a partir do momento que quantificamos a regressão já não mais encontramos correlação.

Tabela 2 - Análise múltipla dos fatores de Breslow e mitose relacionados à positividade de regressão nos pacientes operados no Hospital Mãe de Deus, no período de 2017 a 2021.

Variável		Total (n=192)	Com Regressão (n=33)	Sem Regressão (n=159)	p-valor
Idade (anos)		66 [54-76]	66 [51-80]	66 [55-75]	0,863
	(mínimo-máximo)	(30-98)	(30-93)	(30-98)	
Índice de Breslow (mm)		1 [1-3]	1 [0-1]	2 [1-3]	0,006
	(mínimo-máximo)	(0-35)	(0-7)	(0-35)	
	INO	72 (37,5)	7 (21,2)	65 (40,9)	
Quantificação de mitose (mm ²)		3,5 [1,5-6]	1,5 [1-3]	4 [2-6]	0,041
	(mínimo-máximo)	(1-11)	(1-7)	(1-11)	
	INO	136 (70,8)	23 (69,7)	113 (71,1)	

Fonte: Carla Bochi (2023)

4.3 Análise das características dos casos do grupo dos pacientes incluídos no estudo com revisão de lâminas

Avaliando os 86 pacientes cujas amostras foram revisadas, verificamos que a mediana de idade foi de 62 anos, enquanto na amostra de 342 pacientes era 65 anos. Houve predominância do sexo feminino (55,8%) também. (Apêndice 1 – Tabela 2). A localização do melanoma seguiu sendo mais comum em tronco em 40,7% dos casos, sendo o subtipo extensivo superficial o predominante em 70,9% dos pacientes. Verificamos que 27,9% desses melanomas eram melanomas *in situ*. Apenas um caso apresentou metástases (1,2%). Em relação a ulceração, 16,3% apresentaram essa característica confirmada nas revisões de lâminas. Encontramos um considerável número de melanomas com mitoses (31,4 %). Foi observado infiltrado inflamatório em 79,1% dos casos, sendo que ao caracterizar o tipo de infiltrado encontramos apenas 16 pacientes (18,6%) com infiltrado intra-tumoral (*brisk*). Na amostra de 342 pacientes, 89,7% apresentaram infiltrado. Quanto à regressão, 19 pacientes confirmaram presença de regressão nas lâminas revisadas (22,1% do grupo de revisão de lâminas apresentava regressão histológica). Em apenas uma lâmina foi identificada regressão na reanálise, sendo que anteriormente não havia sido laudada. Nessa amostra, 23 pacientes foram submetidos a pesquisa do linfonodo sentinela e apenas 3 foram positivos (3,5%). Em torno de 10% dos pacientes apresentaram recidiva a longo prazo. Recidivas locais ocorreram em 3 pacientes, loco-regionais em 5, recidiva à distância em 1 paciente. Tratamento adjuvante foi necessário

em 4 dos 86 pacientes. Aproximadamente 80% dos pacientes estão vivos sem doença. Quando avaliamos o infiltrado inflamatório nos casos do grupo de pacientes incluídos no estudo, percebemos que a maioria apresentava algum tipo de infiltrado (Figura 13A; Figura 14). Foram 86 lâminas revisadas e encontramos 68 com infiltrado tumoral presente. Foram 52 pacientes com infiltrado peritumoral e 16 pacientes com infiltrado intra-tumoral. Sobre a quantificação do infiltrado, seguimos as classificações previamente descritas nos laudos, encontramos 2 pacientes com infiltrado peritumoral escasso, 37 com infiltrado peritumoral discreto, 13 com infiltrado peritumoral moderado. Já para os 16 pacientes com infiltrado intra tumoral encontramos: 3 com quantidade escassa, 9 discreto e 4 moderado.

Assim ao analisar apenas os casos com infiltrado intra-tumoral, verificamos uma diminuição importante do número de casos (n=16) (Apêndice 1 – Tabela 3). Quando quantificamos o infiltrado intra-tumoral, verificamos que apenas 4 pacientes apresentavam infiltrado moderado, os demais apresentavam apenas infiltrado leve ou escasso. Nesses 16 casos, verificamos que a maior parte dos pacientes eram do sexo feminino (68,8%) com uma média de idade de 67 anos. A média do índice de Breslow foi de 1,5 mm. Com uma amostra tão pequena, tivemos dificuldade em avaliar prognóstico, no entanto verificamos que metade da amostra necessitou realizar a pesquisa do linfonodo sentinela (8 casos), e apenas um paciente apresentou linfonodo sentinela positivo.

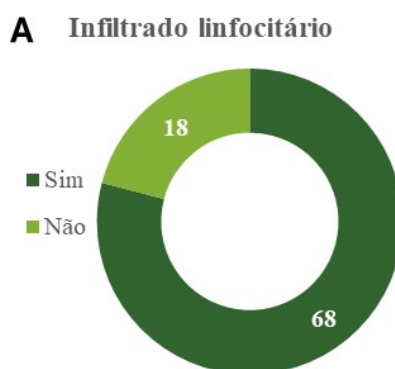


Figura 13 – Dados da análise do grupo de 86 pacientes revisados referente à infiltrado linfocitário e infiltrado intra-tumoral. A - Frequência absoluta do infiltrado linfocitário. Fonte: Hospital Mãe de Deus (2023)

Na revisão de lâminas, foi possível completar informações não obtidas anteriormente: 6 pacientes classificados como ausência de infiltrado passaram para infiltrado intra tumoral

escasso e 2 pacientes para infiltrado peritumoral. A quantificação do infiltrado intra tumoral também foi determinada nos pacientes que não tinham essa informação previamente.

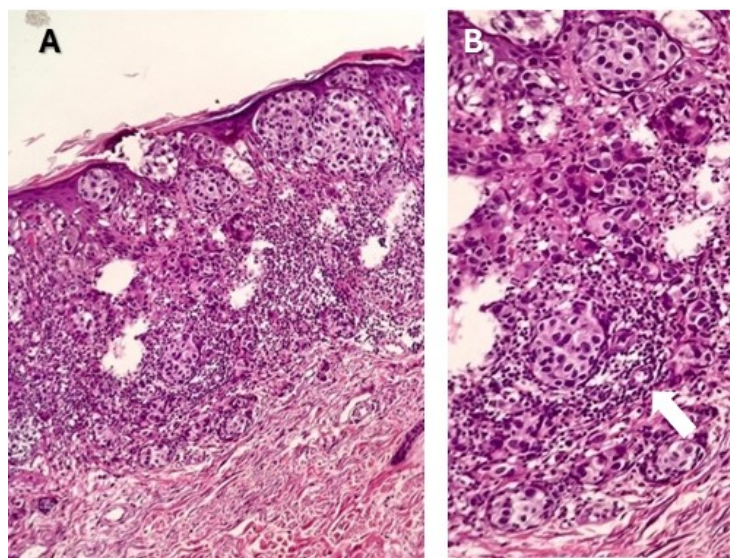


Figura 14 – Análise histopatológica mostrando infiltrado inflamatório intra-tumoral discreto e peritumoral moderado (hematoxilina-eosina). A – Imagem mostrando um campo maior (10X); B – Imagem mostrando o infiltrado inflamatório em detalhe (seta branca) (40X). Arquivo pessoal da autora.

Ao avaliarmos apenas o infiltrado linfocitário em relação às outras variáveis estudadas não foi possível identificar associação da presença de infiltrado linfocitário com predominância de nenhuma das variáveis analisadas (Tabela 3).

Tabela 3 - Variáveis associadas ao infiltrado linfocitário no grupo de casos revisados.

Variável	Total (%)	Com infiltrado (%)	Sem infiltrado (%)	*p-valor
Subtipo de tumor				
Extensivo superficial	61 (70,9)	47 (69,1)	14 (77,8)	0,783
Nodular	11 (12,8)	8 (11,8)	3 (16,7)	
Desmoplásico	3 (3,5)	3 (4,4)	0 (0,0)	
Lentigo maligno	7 (8,1)	6 (8,8)	1 (5,6)	
Acral	3 (3,5)	3 (4,4)	0 (0,0)	
Crescimento do tumor				
Radial	30 (34,9)	23 (33,8)	7 (38,9)	0,777
Vertical	55 (64,0)	45 (66,2)	10 (55,6)	
Ulceração				
Sim	14 (16,3)	11 (16,2)	3 (16,7)	1,000
Não	71 (82,6)	57 (83,8)	14 (77,8)	

Invasão angio linfática					
	Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
	Não	84 (97,7)	68 (100,0)	16 (88,9)	
Invasão perineural					
	Sim	2 (2,3)	2 (2,9)	0 (0,0)	1,000
	Não	82 (95,3)	66 (97,1)	16 (88,9)	
Satélite					
	Sim	4 (4,7)	2 (2,9)	2 (11,1)	0,301
	Não	79 (91,9)	66 (97,1)	13 (72,2)	
Mitoses					
	Sim	27 (31,4)	25 (36,8)	2 (11,1)	0,147
	Não	56 (65,1)	43 (63,2)	13 (72,2)	
Regressão tumoral					
	Sim	19 (22,1)	14 (20,6)	5 (27,8)	0,738
	Não	67 (77,9)	54 (79,4)	13 (72,2)	
Resultado linfonodo Sentinela					
	Positivo	3 (3,5)	3 (4,4)	0 (0,0)	1,000
	Negativo	19 (22,1)	17 (25,0)	2 (11,1)	
	INO/NSA	59 (68,6)	48 (70,6)	16 (88,9)	

Legenda: INO – informação não obtida. NSA – não se aplica. p – índice de significância estatístico. *Teste de Qui-Quadrado com análises residuais ajustadas. Significância fixada em 5% para todas as análises. Fator de análise – infiltrado linfocitário. Fonte: Carla Bochi (2023)

Quando foi realizado o Teste Exato de Fisher entre os níveis do índice de Breslow e a presença de mitose e infiltrado linfocitário, observamos que não houve diferença entre os grupos (Tabela 4). Ou seja, a espessura do melanoma não apresentou associação com a presença de mitose ou de infiltrado linfocitário no nosso estudo.

Tabela 4 - Associação entre a quantificação de mitose e a presença de infiltrado linfocitário para os diferentes níveis de Breslow no grupo de casos revisados.

Categoria T	Presença de Mitose	Presença de infiltrado linfocitário intra-tumoral	p-valor
Tis	0	0	*
Tx	0	0	*
T1	28	9	0,302
T2	1	1	*
T3	0	0	*
T4	6	6	0,070

Teste Exato Fisher. Significância de 5%. Fonte: Carla Bochi (2023)

Quando foi realizado o Teste Exato de Fisher entre os níveis do índice de Breslow e a presença de mitose e regressão, observamos que quanto mais casos de regressão foram

identificados, menor foi a presença de mitose, independentemente do nível de Breslow ($p < 0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Associação entre presença de mitose e regressão para os diferentes níveis de Breslow no grupo de casos revisados.

Categoria T	Mitose	Regressão	p-valor
Tis	0	0	*
Tx	0	0	*
T1	28	19	1
T2	1	11	1
T3	0	8	0,8
T4	6	10	*

Teste Exato de Fisher. Significância de 5%. Fonte: Carla Bochi (2023)

Ao avaliarmos a variável regressão na amostra de 86 pacientes, encontramos um dado interessante referente ao subtipo do tumor. Verificamos que 3 pacientes apresentaram melanomas acrais, sendo que todos os 3 apresentaram regressão (Figura 15A). Quando associamos as variáveis regressão e infiltrado, verificamos que a maior parte dos pacientes que tiveram regressão também apresentaram infiltrado linfocitário, no entanto não encontramos significância estatística nessa associação (Figura 15B).

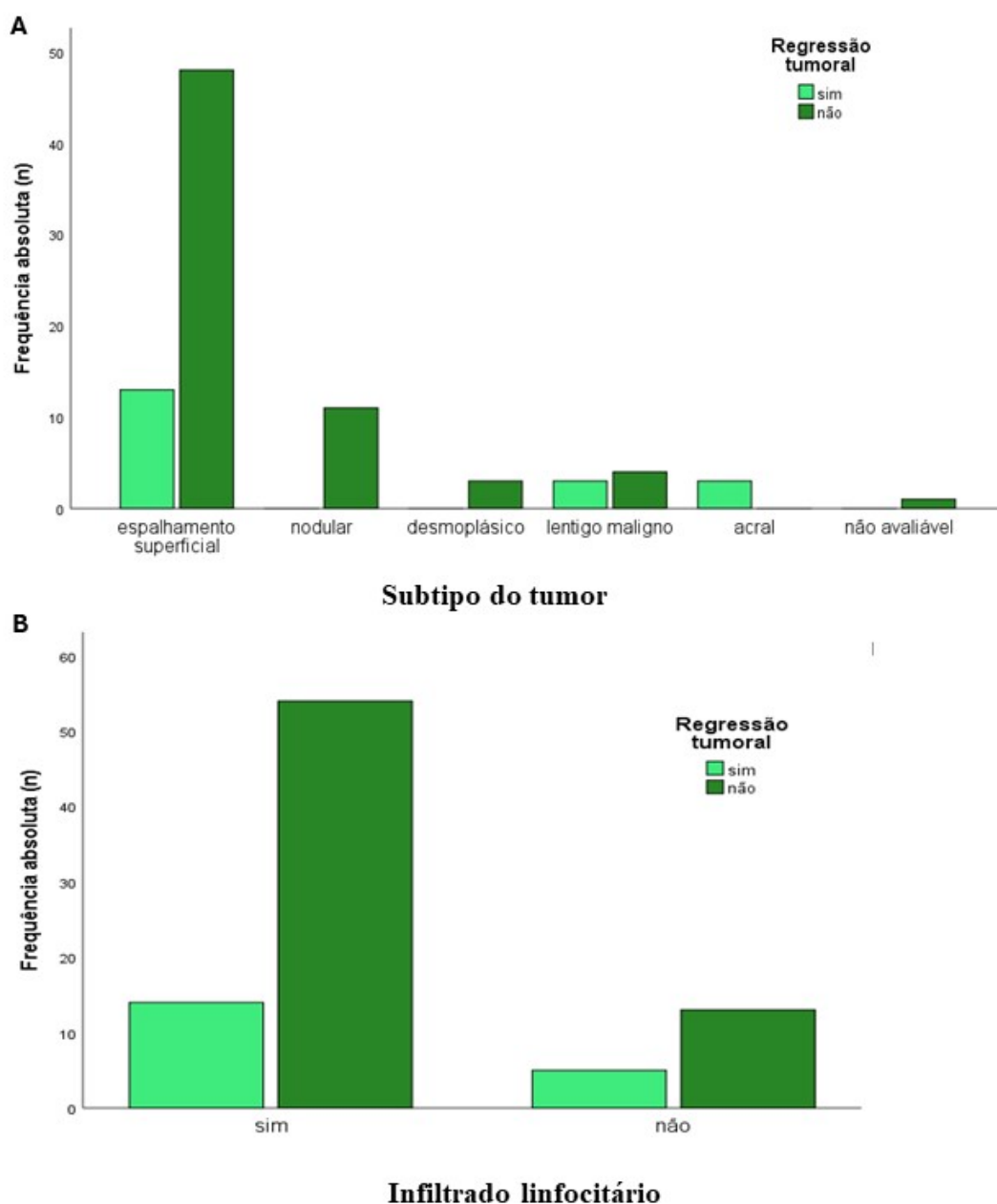


Figura 15 – Dados referentes aos subtipos de melanoma em relação a presença de regressão ($p = 0,005$) (A) e infiltrado inflamatório ($p = 0,738$) (B).

Também não houve associação significativa entre o índice de Breslow e a variável regressão na nossa amostra de 86 pacientes revisados (Figura 16A). Quando avaliamos também através do Teste de Mann-Whitney, a variável quantitativa índice de Breslow comparando com o grupo que teve infiltrado linfocitário ou não, encontramos o $p = 0,037$ (Figura 16B). Nesse caso, os pacientes que apresentaram infiltrado linfocitário também apresentaram maiores índices de Breslow.

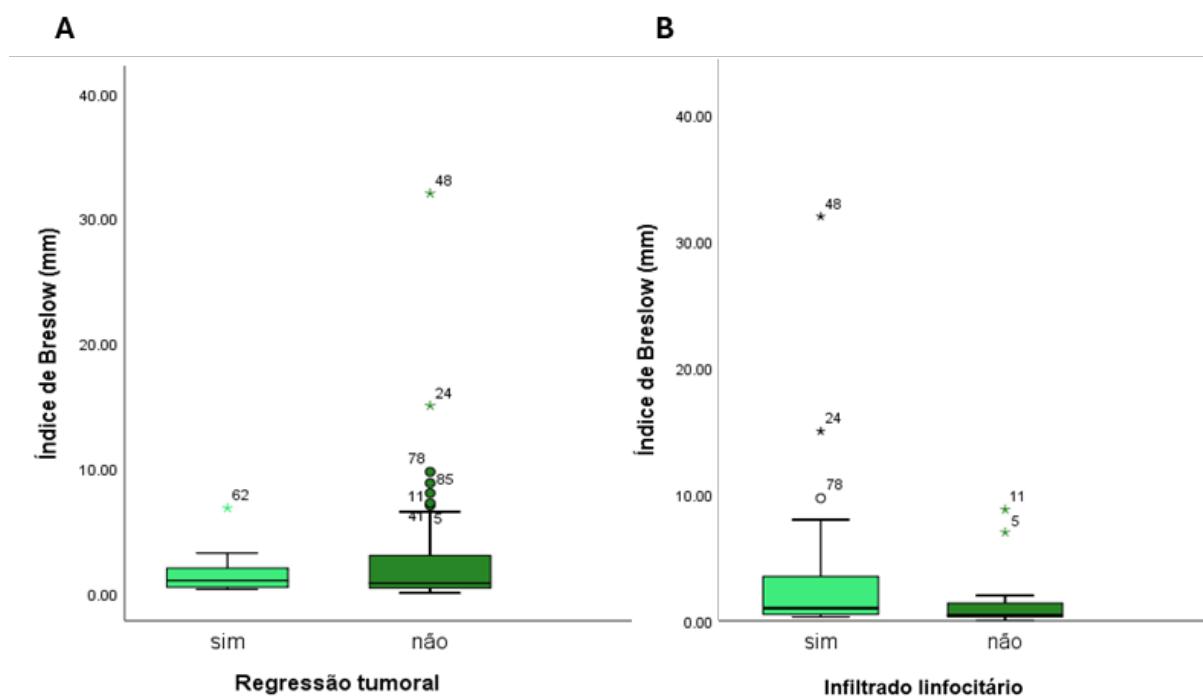


Figura 16 – Dados referentes à presença de regressão, infiltrado inflamatório, mitose e índice de Breslow e suas associações. A - Associação entre regressão e índice de Breslow, dados apresentados como mediana e intervalo interquartilico, percentis 25-75, Teste de Mann-Whitney ($p = 0,756$); B - Comparação entre grupo do infiltrado linfocitário com o índice de Breslow, Teste de Mann-Whitney ($p = 0,037$); C – Comparação entre o grupo do infiltrado linfocitário com o índice de Breslow. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartilico, percentis 25-75;

Ao avaliarmos a relação entre o grupo que apresentou infiltrado linfocitário e a quantidade de mitoses, observamos que a maioria dos pacientes em que foi observada a presença de infiltrado linfocitário, foi observada a presença de mitose em menor quantidade do que no grupo de pacientes em que não foi observada a presença de infiltrado linfocitário ($p = 0,051$) (Figura 17A). Assim como nos casos de comparação entre regressão tumoral e quantificação de mitose, observamos que a maior quantidade de mitose estava presente no grupo onde não foi observada a regressão, porém nesse caso não houve significância estatística ($p = 0,572$).

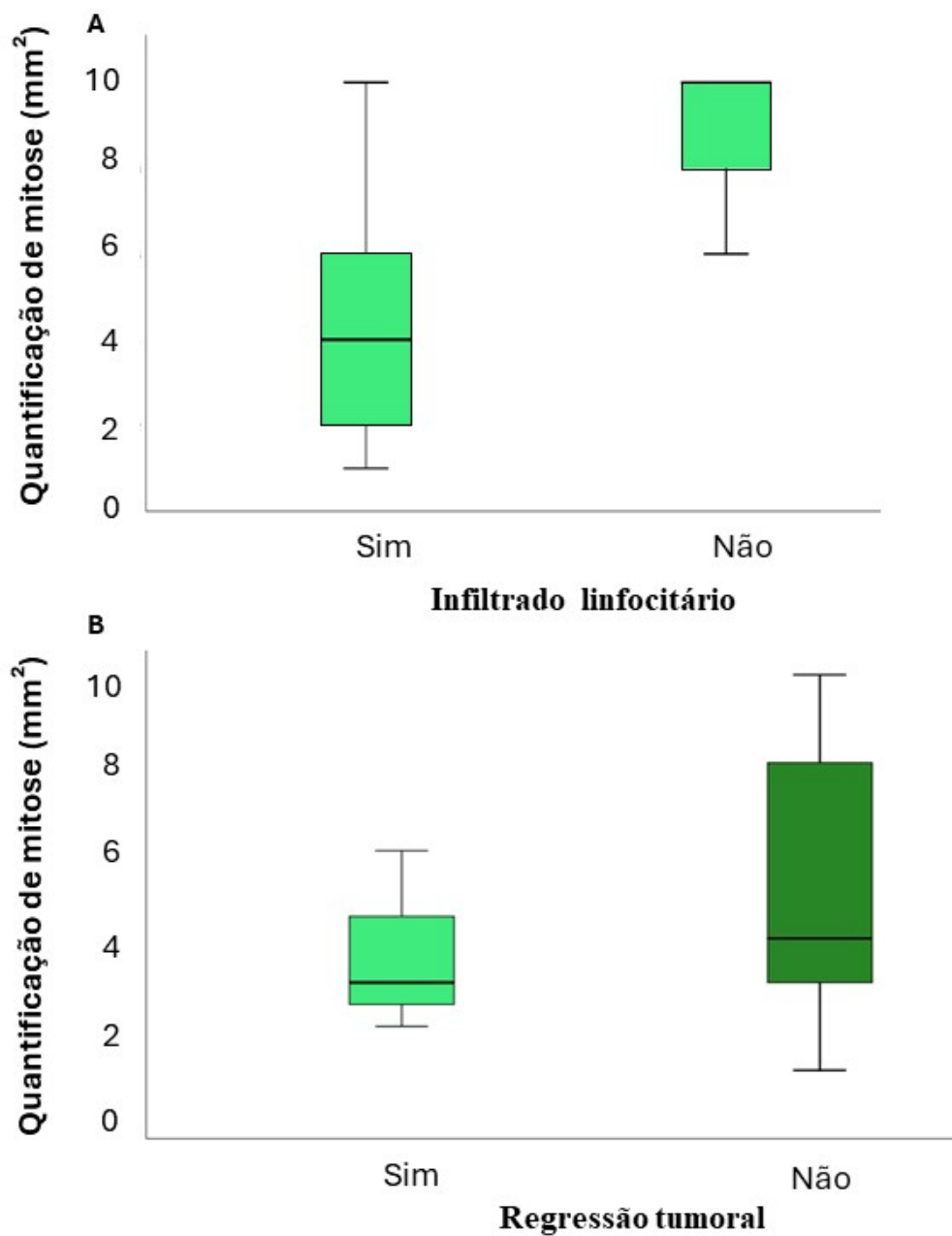


Figura 17- Dados referentes à presença de regressão, infiltrado inflamatório e mitose. A - Comparação da quantificação de mitose em mm² com o grupo de infiltrado inflamatório. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartilico, percentis 25-75, Teste de Teste de Mann-Whitney ($p = 0,051$); B - Comparação entre regressão e a quantificação de mitose. Comparação de variáveis quantitativas no grupo de regressão tumoral. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartilico, percentis 25-75, Teste de Mann-Whitney ($p = 0,572$).

Por fim, apresentamos as alterações encontradas durante a revisão de lâminas, realizada pelo mesmo dermatopatologista (Figura 18).

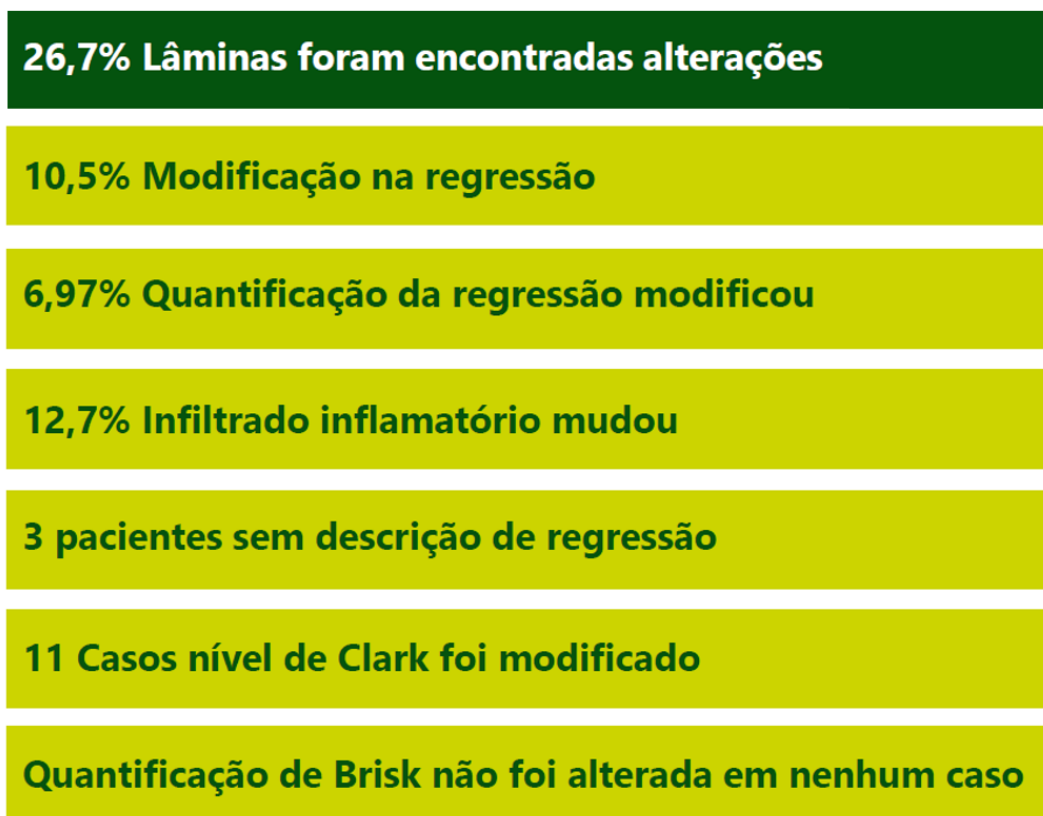


Figura 18 – Dados referentes às alterações encontradas nas revisões de lâminas no grupo de casos revisados. Fonte: Carla Bochi (2023).

Encontramos 10,5% de casos alterados para a variável regressão na amostra revisada (9 pacientes) (Figura 18), sendo a maioria das alterações referentes a porcentagem da regressão, no entanto não houve variação significativa. Também houve 12,7% de alteração na variável infiltrado. Houve apenas um caso em que foi alterado o índice de Breslow. Apenas 1 caso não havia sido identificada regressão acima de 75% e na revisão foi identificada. Também foram re-classificados como melanomas ulcerados 2 pacientes. Em 11 casos, o nível de Clark foi alterado.

5 DISCUSSÃO

A incidência do melanoma vem aumentando mundialmente nas últimas décadas, sendo que as maiores taxas estão na Austrália e na Nova Zelândia. No Brasil a incidência também é crescente. O número de casos novos estimados, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 8.980 novos casos, com maior incidência nas regiões sul e sudeste. O número de casos novos corresponde a um risco de 4,13 por 100 mil habitantes, sendo 4.640 em homens e 4.340 em mulheres. Na região sul, o melanoma é mais incidente quando comparado às outras regiões, para ambos os sexos. Estima-se para 2023, 750 casos novos de melanoma no Rio Grande do Sul sendo 100 casos para a capital Porto Alegre. Apesar desses números, o melanoma ainda tem pouca representatividade, já que correspondendo a apenas 5 % das neoplasias malignas de pele. Enquanto sua incidência aumenta, o mesmo não ocorre para sua taxa de mortalidade, embora essa ainda seja muito significativa. Em 2020, ocorreram 1.923 óbitos por melanoma no Brasil. A taxa de mortalidade é de 1,08 por 100 mil homens e 0,91 por 100 mil mulheres. (INCA,2023). Os dados acima são importantes para contextualizar o nosso tamanho amostral de 342 pacientes ao longo de 5 anos de uma patologia não tão frequente, mas com considerável mortalidade.

Ainda sobre a nossa amostra, é importante salientar que nosso estudo foi realizado em um hospital particular dedicado exclusivamente ao atendimento médico privado, sendo esperado uma amostra menor, considerando que grande parte da população brasileira depende exclusivamente do sistema único de saúde. Além disso, o acesso a dermatologistas ainda é muito limitado nesse sistema, dificultando a detecção precoce do melanoma, o que geralmente não ocorre no sistema privado. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentou diagnóstico inicial, sendo todos os pacientes assistidos por convênios de saúde, ou por meio de atendimento particular.

Uma das principais dificuldades durante a coleta de dados foi a limitação na obtenção dos dados retrospectivos juntamente ao setor de tecnologia de informação do hospital, o que nos impediu de analisar os dados eletrônicos anteriores a 2017, já que os laudos anatomopatológicos estavam informatizados apenas a partir dessa data. Para garantir a consistência em nossa pesquisa, optamos por restringir a nossa amostra entre o período acima utilizando apenas os dados disponíveis eletronicamente. Sabemos que os registros manuais

podem apresentar distorções devido a grafia e não oferecer a mesma representação de confiabilidade em relação aos dados digitais.

Outra justificativa para o tamanho amostral refere-se ao processo de revisão de lâminas. Obtivemos a aprovação do Comitê de Ética para realizar a análise das lâminas de histologia e dos blocos de parafina exclusivamente dos casos contidos no laboratório de patologia do estabelecimento hospitalar em questão. Muitos pacientes admitidos no HMD apresentavam previamente um diagnóstico histológico estabelecido em instituições externas, alguns outros pacientes tiveram suas amostras encaminhadas a outros laboratórios externos no decorrer do acompanhamento terapêutico, sem que estas fossem devolvidas à instituição de origem, impossibilitando o nosso acesso para análise. Também ocorreu, em determinadas situações, a designação de outro laboratório externo adicional de preferência do médico assistente para dar seguimento às análises, mesmo para os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos no HMD. Sendo assim, ocorreram numerosas lacunas na coleta de dados sobre a evolução dos pacientes e na revisão dos critérios histológicos, o que afetou significativamente a precisão da avaliação prognóstica. De toda forma, o nosso trabalho reflete a real dificuldade na estimativa do melanoma no Brasil, sugerindo que nossa epidemiologia possa, de fato, estar subestimada. Além disso, conhecer a epidemiologia dos pacientes atendidos no serviço do HMD pode impactar na melhoria da saúde desses pacientes a partir de possíveis elaborações de estratégias de trabalho para o serviço estudado.

O Grupo Brasileiro de Melanoma publicou em 2020 um banco de dados incluindo 1596 pacientes com melanoma, sendo uma referência para a epidemiologia brasileira. Quando comparamos os dados do GBM com nosso estudo, percebemos que enquanto esse apresentou idade média de 52 anos ao diagnóstico, encontramos uma mediana de 65 anos, sendo que nosso paciente mais idoso tinha 98 anos, enquanto o paciente mais jovem 19 anos. Houve uma leve predominância do sexo feminino no Hospital Mãe de Deus (53,8%) enquanto no trabalho do GBM 57% eram mulheres. Houve um número expressivo de pacientes com diagnóstico de melanoma *in situ* (40,6 %) comparativamente a 19% no banco de dados do GBM. Já o nosso índice de Breslow foi muito semelhante ao encontrado no GBM, a espessura média de Breslow foi de 0,95 mm para o GBM e 1 mm na nossa amostra. Encontramos uma média ligeiramente similar de melanomas diagnosticados com regressão (17,2%), enquanto o trabalho do GBM apresentou 13% , sendo que 21% dos casos foram não avaliáveis. Dos nossos 342 pacientes, 43% foram não avaliáveis quanto ao critério regressão antes da revisão das lâminas. Já sobre o infiltrado inflamatório, o GBM encontrou 31% de infiltrado intra-tumoral e 58% de infiltrado

peritumoral (Wainstein et al. 2020). Após as revisões de lâminas, encontramos no nosso estudo 18,6% de infiltrado intra-tumoral e 46,5% de infiltrado peritumoral (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação dos parâmetros analisados no trabalho com os dados da literatura.

Parâmetros	Dados Hospital Mãe de Deus	Casos Revisados	Grupo Brasileiro de Melanoma (Wainstein et al. 2020)
Número de pacientes	342	86	1596
Idade média	65	65	52
Sexo feminino	53,8%	55,8%	57%
Melanoma in situ*	40,6%	27,9%	19%
Índice de Breslow	1 mm	0,8 mm	0,95 mm
Melanomas com regressão	17,2%	22,1%	13%
Melanomas com regressão não avaliável**	43%	-	21%
Infiltrado inflamatório intra-tumoral	18,6%	18,6%	31%
Infiltrado inflamatório peritumoral	46,5%	81,4%	58%

O valor prognóstico controverso da regressão e sua associação intrínseca com os TILS foi o principal fator motivador do nosso trabalho. Sabendo que a potencial causa dessa controvérsia possa ser a classificação baseada em interpretações subjetivas, confirmamos a partir dos nossos dados a dificuldade em laudar esses critérios histológicos.

A graduação da intensidade do infiltrado inflamatório deve ser mencionada no laudo do exame anatomopatológico, no entanto é bastante conhecido o desafio que é a falta de uniformidade na maneira de aplicar esses critérios na prática médica, apesar do consenso do Colégio Americano de Patologia. A discordância ocorre principalmente quanto a divergência na maneira de se aplicar o consenso.

Além disso, associou-se ao *brisk* o infiltrado intra-tumoral, enquanto ao *non-brisk* o infiltrado peritumoral. Nesse estudo, mesmo com a revisão de lâminas conduzida pelo mesmo patologista que inicialmente emitiu o laudo, ainda assim identificamos variações durante esse processo, corroborando, assim, a presença de subjetividade. A definição e classificação do infiltrado inflamatório é uma das principais discordâncias descritas na literatura no momento do diagnóstico do melanoma.

Em um estudo também brasileiro realizado com 28.624 pacientes com melanoma entre 2000 e 2013 foram observados dados semelhantes aos nossos (Melo et al., 2018). Nesse a

maioria dos pacientes também foi do sexo feminino (51,9%), entre 40 e 69 anos (59,4%) e da região sudeste (47,3%). Quanto à topografia, o melanoma primário foi diagnosticado no tronco em 27,1% dos casos. A maioria foi diagnosticada em estágio I ou II (53,2%) assim como na nossa amostra em que mais de 70 % dos pacientes estavam no estágio I. Verificamos que mesmo no estudo citado acima, com um tamanho amostral adequado e dados coletados por um longo período em 315 hospitais oncológicos, ainda assim houve alguma falta de informação na maioria das variáveis coletadas. Portanto, como o nosso trabalho também se trata de um estudo de base hospitalar retrospectivo, sabemos que há uma maior suscetibilidade a um viés de seleção do que os estudos baseados em registros populacionais.

Quanto aos fatores prognósticos histológicos estudados, a regressão não apresentou associação significativa com as demais variáveis histológicas qualitativas (ulceração, subtipo etc.). Sabemos que o fator prognóstico mais importante é a espessura de Breslow, sendo que confirmamos a associação inversa de regressão com o Breslow. Verificamos uma média de índice de Breslow maior nos pacientes sem regressão (2 mm), enquanto (1mm) para os com regressão. O nosso trabalho encontrou a mesma divergência já relatada na literatura: o Breslow menor seria devido a resposta imunológica que conteve o crescimento do tumor ou seria a regressão subestimando o Breslow. Vários trabalhos, citados em nossas referências aqui, tentaram relacionar a presença de regressão histológica com o prognóstico do paciente, tendo sempre sido encontrados resultados contraditórios até hoje. Se o grupo com regressão apresenta uma tendência a ter uma média do índice de Breslow menor, poderíamos aplicar o conceito de que a regressão poderia subestimar os pacientes, mesmo esse fato não estando diretamente associado com o prognóstico (Socrier et al. 2009). No entanto, a partir do momento que quantificamos a regressão em porcentagens no nosso estudo, essa correlação significativa não se manteve. Assim nosso estudo traz a sugestão de que a quantificação de regressão não seria um critério relevante sugerindo que a presença ou ausência de regressão no laudo anatomopatológico possa ser suficiente, já que a quantificação da regressão não apresentou relevância na nossa amostra. No entanto, esse assunto já foi citado por Ronan em 1987 quando fez referência a possibilidade de que podem existir melanomas em que o Breslow é inferior à espessura da zona de regressão. Ou seja, se for considerado que na zona de regressão havia tumor, o Breslow poderia estar subvalorizado, por outro lado não se pode definir com segurança que haveria tumor em toda espessura da regressão, tornando a medida do Breslow então superestimada. Diversos estudos indicam que a regressão aumentaria a probabilidade de metástases devido ao desaparecimento de parte do tumor causado pela regressão, que poderia subestimar a medida original de Breslow (Oláh et al. 2003). Assim fica evidente que a

padronização da medida da regressão é considerada um desafio amplamente descrito na literatura.

A regressão nos estágios iniciais pode ser impossível de ser diferenciada das áreas de denso infiltrado inflamatório (*Brisk*), já que também apresentam número reduzido de células tumorais, com pequeno aumento da vascularização e melanófagos isolados, embora sem fibrose. Nosso estudo utilizou apenas a regressão em fase tardia para as análises.

Provavelmente estudos moleculares poderão trazer respostas sobre as diferenças de prognóstico dos melanomas com e sem regressão em relação às variantes clínico-patológicas (Botella et al. 2013). No entanto, o impacto da regressão histológica segue controverso no atual cenário devido às diferentes definições e etapas da regressão, podendo ser interpretada distintamente de acordo com padrões de avaliação subjetivos e dependentes do histopatologista. Isso foi, de fato, confirmado na nossa amostra mesmo na releitura das lâminas anos depois com o mesmo profissional responsável pela emissão dos laudos iniciais. Avaliando os 86 pacientes da amostra revisada, 19 lâminas confirmaram regressão (22,1 %) sendo a mediana do Breslow nessa amostra de 0,8 mm.

Quando comparamos a amostra com 342 pacientes com a de 86, verificamos que houve uma diminuição da média do índice de Breslow na amostra menor (1 mm para os 342 pacientes enquanto 0,8 mm para os 86). O inverso ocorreu sobre a quantificação da regressão, já que para a amostra maior a mediana foi de 30% de regressão enquanto para os 86 pacientes a mediana passou a 50% de regressão. No entanto, com a amostra menor, perdemos significância estatística entre a relação inversa do índice de Breslow e a regressão.

Nessa amostra, não conseguimos definir o infiltrado inflamatório como um índice prognóstico, já que a avaliação da sobrevida desses pacientes não foi realizada devido a falta de informações no prontuário médico. Nossa análise sobre os TILs também ficou prejudicada tendo em vista a amostra de apenas 16 pacientes apresentando infiltrado intra-tumoral. Ao avaliarmos a nossa amostra, não foi possível identificar associação com predominância de nenhuma das variáveis analisadas. Os pacientes com TILs apresentaram maiores índices de Breslow no nosso estudo, no entanto não houve associação significativa. Da mesma forma, pacientes com mais TILs apresentaram menos mitoses, embora sem associação estatística. Quando associamos as variáveis regressão e infiltrado, verificamos que a maior parte dos pacientes que tiveram regressão também apresentaram infiltrado, também sem significância estatística. Vários estudos correlacionaram melhor sobrevida no melanoma cutâneo com a presença de TILs enquanto diversos outros não revelaram associação significativa entre TILs e taxa de sobrevida. Nosso estudo também não foi capaz de mensurar o benefício em sobrevida

com as terapias sistêmicas tanto para pacientes com regressão e TILs, da mesma forma, a mensuração da sobrevida ficou limitada.

Sobre as 86 lâminas revisadas pelo mesmo dermatopatologista, em 23 foram encontradas alterações na nova leitura, correspondendo a 26,7 % de alterações na segunda avaliação de lâminas anos depois. Quando avaliamos especificamente a regressão, houve modificações em 10,5% das lâminas (9 casos). Desses 9 casos, em 6 deles a quantificação da regressão modificou (6,97%). Em 3 pacientes a descrição não havia sido laudada anteriormente. Foi evidenciada presença de satelitose em apenas um caso durante a releitura. Presença de ulceração foi identificada em dois pacientes. Além disso, constatamos que em um dos laudos faltava a descrição do índice de Breslow, bem como o subtipo do melanoma, variáveis estas que foram devidamente complementadas durante a fase de revisão. É importante ressaltar que a ocorrência de laudos incompletos pode, eventualmente, estar associada a questões de digitação. O nível de Clark também foi modificado em 11 casos revisados. Já sobre o infiltrado inflamatório, quanto a presença ou ausência, constatamos alteração na interpretação em 11 casos dos 86 analisados (12,7%) tanto para *Brisk* como para o infiltrado peritumoral.

6 CONCLUSÃO

Nossa pesquisa atingiu o objetivo de avaliar de maneira padronizada as variáveis regressão e infiltrado inflamatório na população estudada a partir dos critérios do patologista avaliador, apesar dos desafios conhecidos envolvidos nessas medidas. Também tivemos êxito em analisar a epidemiologia de um grupo específico na cidade de Porto Alegre, com possíveis indicações sobre os fatores que influenciam o prognóstico do melanoma nessa população, a partir da revisão dos relatórios anatomopatológicos dos pacientes submetidos a cirurgias por melanoma cutâneo no Hospital Mãe de Deus, no período de 2017 a 2021. Apesar do mesmo profissional realizar essa avaliação que foi feita em anos anteriores, percebemos uma dificuldade significativa em tornar essas medidas, tão subjetivas e dependentes do observador, mais uniformes. Sabemos que ao revisar lâminas por diferentes observadores é comum encontrarmos resultados divergentes em variáveis subjetivas. Nossa análise confirmou essa dificuldade mesmo sendo realizada por um único observador. Portanto, em consonância com a literatura atual, fica claro o motivo pelo qual a regressão histológica ainda não é considerada um fator prognóstico confiável. Enquanto a medida da espessura de Breslow é precisa seguindo protocolos bem estabelecidos, as variáveis examinadas neste estudo ainda carecem da mesma precisão na interpretação. Na nossa amostra, foi observada uma relação entre regressão e TILs, mas, de acordo com estudos mais recentes, ainda são necessárias mais pesquisas para compreender como essas interações podem influenciar o prognóstico do melanoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):2959-2966.

Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 ;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388.

Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. *Lab Invest* 2017;97(6):657-668.

Aung TN, Shafi S, Wilmott JS, Nourmohammadi S, Vathiotis I, Gavrielatou N, Fernandez A, Yaghooobi V, Sinnberg T, Amaral T, Ikenberg K, Khosrotehrani K, Osman I, Acs B, Bai Y, Martinez-Morilla S, Moutafi M, Thompson JF, Scolyer RA, Rimm DL. Objective assessment of tumor infiltrating lymphocytes as a prognostic marker in melanoma using machine learning algorithms. *EBioMedicine*. 2022; 82:104143.

Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(21):2678-2683.

Bayer-Garner IB, Ivan D, Schwartz MR, Tschien JA. The immunopathology of regression in benign lichenoid keratosis, keratoacanthoma and halo nevus. *Clin Med Res* 2004;2(2):89-97.

Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987;329(1):506-512.

Blessing K, McLaren K. Histological regression in primary cutaneous melanoma: Recognition, prevalence and significance. *Histopathology* 1992; 20(4):315-322.

Blessing K, McLaren KM, McLean A et al. Thin malignant melanomas (less than 1.5 mm) with metastasis: a histological study and survival analysis. *Histopathology* 1990; 17: 389-395.

Bories N, Dalle S, Debarbieux S, Balme B, Ronger-Savlé S, Thomas L. Dermoscopy of fully regressive cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1224-1229.

Botella-Estrada R, Traves V, Requena C, Guillen-Barona C, Nagore E. Correlation of histologic regression in primary melanoma with sentinel node status. *JAMA Dermatol* 2014 Aug;150(8):828-835.

Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970, 172(5): 902-8.

Cartron AM, Aldana PC, Khachemoune A. Reporting regression with melanoma in situ: reappraisal of a potential paradox. *Arch Dermatol Res* 2021; 313(2):65-69.

Ceballos PI, Barnhill RL. Spontaneous regression of cutaneous tumors. *Adv Dermatol.* 1993; 8:229-262.

Cecchi R, Pavesi M, Buralli L, Innocenti S, De Gaudio C. Tumour regression does not increase the risk of sentinel node involvement in thin melanomas. *Chir Ital* 2008 Mar-Apr;60(2):257-260.

Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D. 4th, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(24):1893-1904.

Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 1996 Apr 1;77(7):1303-10.

Czarnetzki BM, Denter M, Brocker EB, Rümke P, Krieg V, Vakilzadeh F et al. Clinical features of superficial spreading melanomas with zones of regression. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1984;107(3):225-228.

Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. Paucity of tumor-infiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Res* 2015 Jan;35(1):351-358.

Duprat JP, Brechtbulh ER, Costa de Sá B, Enokihara M, Fregnani JH, Landman G et al. Absence of Tumor-Infiltrating Lymphocyte is a Reproducible Predictive Factor for Sentinel Lymph Node Metastasis: A Multicenter Database Study by the Brazilian Melanoma Group. *PLoS ONE* 2016;11(2): e0148160.

Ehrsam E, Kallini JR, Lebas D, Khachemoune A, Modiano P, I H. Fully regressive melanoma a case without metastasis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9(8):42-46.

Elder DE, Guerry DIV, Vanhorn M, Hurwitz S, Zehngebot L, Goldman LI et al. The role of lymph node dissection for clinical stage I malignant melanoma of intermediate thickness. *Cancer* 1985; 56(2):413-418.

Elston DM. Mechanisms of regression. *Clin Med Res* 2004 May;2(2):85-88.

Everson T, Cole W. Spontaneous Regression of Cancer. Philadelphia: W. B. Saunders 1966; 164-220.

Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Zappala A, Annessi G et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict cutaneous melanoma survival. *Melanoma Res.* 2015; 25: 306-311.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the Skin Amin M, Edge SB, Greene FL, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Switzerland: Springer; 2017:563–585.

Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, Botbyl D, Sellers K, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007 Mar 20;25(9):1129-1134.

Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011 Jun;105(1):93-103.

Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Marra E, Bert F, Faure E et al. Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018 Feb;178(2):357-362.

Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas. *Arch Dermatol* 2002;138(5):603-638.

INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

Kang S, Barnhill R, Mihm M, Sober A. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J Cutan Pathol* 1993;20(2):126-129.

Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology* 2016 Feb;48(2):177-187.

Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP. Dermoscopy report: proposal for standardization results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007 Jul;57(1):84-95.

Mapara MY, Sykes M. Tolerance and cancer: mechanisms of tumor evasion and strategies for breaking tolerance. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1136-1151.

Maria DA. Biologia das Respostas Imunes Inespecíficas e Específicas em Tumores Cutâneos. *Boletim Informativo do GBM*, 5(9), 2002.

McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression. *Histopathology* 1983; 7:673-680.

Melo, Andréia C. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Research* 2018; 6: 629-636.

Menzies S, McCarthy W. Complete regression of primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Surg* 1997 May;132(5):553-556.

Mihm MC Jr, Mulé JJ. Reflections on the Histopathology of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Melanoma and the Host Immune Response. *Cancer Immunol Res.* 2015 Aug;3(8):827-835.

Mihm MC, Fitzpatrick TB, Lane-Brown MM, Raker JW, Malt RA, Kaiser JS. Early detection of primary cutaneous malignant melanoma: a color atlas. *N Engl J Med* 1973;289(19):989-995.

Morrison S, Han G, Elenwa F, Vetto JT, Fowler G, Leong SP, Kashani-Sabet M, Pockaj B, Kosiorek HE, Zager JS, Messina JL, Mozzillo N, Schneebaum S, Han D; Sentinel Lymph Node Working Group. Is There a Relationship Between TILs and Regression in Melanoma? *Ann Surg Oncol*. 2022 May;29(5):2854-2866.

Nader Marta, G., Munhoz, R. R., Teixeira, M. L. P., Waldvogel, B. C., Pires de Camargo, V., Feher, O., & Sanches, J. A. (2020). Trends in melanoma mortality in Brazil: a registry-based study. *JCO global oncology*, 6, 1766-1771.

Naruns PL, Nizze JA, Cochran AJ, Lee MB, Morton DL. Recurrence potential in thin melanomas. *Cancer* 1986;57(3):545-548.

Oble DA, Loewe R, Yu P, Mihm MC Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. *Cancer Immun*. 2009 Apr 2; 9:3.

Oláh J, Gyulai R, Korom I, Varga E, Dobozy A. Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol* 2003;149(3):662-663.

Pandolfi F, Boyle LA, Trentin L, Kurnick JT, Isselbacher KJ, Gattoni-Celli S. Expression of HLA-A2 antigen in human melanoma cell lines and its role in T-cell recognition. *Cancer Res* 1991;51(12):3164-3170.

Prieto VG, Plaza JA. *Pathology of Pigmented Skin Lesions*. Springer. 2017.

Rathmell JC, Thompson CB. The central effectors of cell death in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1999;17(1):781-828.

Rezze, G. G., Sá, B. C. S. D., & Neves, R. I. (2006). Dermatoscopia: o método de análise de padrões. *Anais brasileiros de dermatologia*, 81, 261-268.

Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Astrua C, G Cavaliere G, Tomasini C et al. Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I–II patients. *Br J Dermatol* 2013;169(6):1240-1245.

Robbins PF, Kawakami Y. Human tumor antigens recognized by T cells. *Curr Opin Immunol* 1996; 8:628-636.

Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Shioura NN, Das Gupta TK. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol*. 1987;123(10):1326-30.

Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, Menzies SW. Primary melanoma tumour regression associated with an immune response to the tumour- associated antigen melan-A/MART-1. *Int J Cancer* 2001;94(4):551-557.

Santos, C. A. D., & Souza, D. L. B. (2019). Melanoma mortality in Brazil: trends and projections (1998-2032). *Ciência & Saúde Coletiva*, 24, 1551-1561.

Schneeberger A, Koszik F, Stingl G. Immunologic host defense in melanoma: delineation of effector mechanisms involved and of strategies for the augmentation of their efficacy. *J Invest Dermatol*. 1995 Jul;105(1 Suppl):110S-116S.

Shai A, Avinoach I, Sagi A. Metastatic malignant melanoma with spontaneous and complete regression of the primary lesion. Case report and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20:342-345.

Smith JL and Stehlin JS. Spontaneous regression of primary malignant melanoma with regional metastases. *Cancer* 1964; 18:1399-1415.

Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal 'thin' malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg* 1988;208(2):150-161.

Socrier Y, Lauwers-Cances V, Lamant L, Garrido I, Lauwers F, Lopez R et al. Histological regression in primary melanoma: not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients. *Br J Dermatol* 2010;162(4):830-834.

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.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.

Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(7):869-75.

Thomas NE, Busam KJ, From L, Kricker A, Armstrong BK, Anton-Culver SB 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; 31(33):4252-4259.

Wainstein AJA, Duprat Neto JP, Enokihara MY, Brechtbühl ER, Riccardi F, Landman G et al. Demographic, Clinical, and Pathologic Features of Patients with Cutaneous Melanoma: Final Analysis of the Brazilian Melanoma Group Database. *JCO Glob Oncol* 2020 Apr; 6:575-582.

Weiss SA, Han J, Darvishian F, Tchack J, Han SW, Malecek K, et al. Impact of aging on host immune response and survival in melanoma: an analysis of 3 patient cohorts. *J Transl Med* 2016 Oct;14(1):299.

Weiss SA, Han SW, Lui K, Tchack J, Shapiro R, Berman R et al. Immunologic heterogeneity of tumor-infiltrating lymphocyte composition in primary melanoma. *Hum Pathol* 2017 Nov;57(1):116-125.

World Health Organization. CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives. Geneva: WHO; 2021

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



Termo de Anuência do Responsável pela instituição

Projeto de Pesquisa: Padronização de Avaliação Histológica de Regressão Tumoral e Infiltrado Inflamatório como Fator Prognósticos em Pacientes Com Melanoma Cutâneo

O Comitê de Pesquisa do Hospital Mãe de Deus/AESC dá ciência e aprova a execução do projeto supracitado nas dependências institucionais, o projeto está em conformidade com os requisitos propostos pela instituição.

Parecer do Núcleo de Pesquisa:

(x) Aprovado

Data: 28/12/2021


Comitê de Ética em Pesquisa
AESC - Hosp. Mãe de Deus

Declaro que a instituição tem conhecimento e se compromete a cumprir os requisitos da resolução CNS 466/12 e suas complementares para o desenvolvimento do projeto de pesquisa, bem como tem condições para o desenvolvimento deste projeto. Dessa forma, como representante da mesma, autorizo a condução do projeto supracitado em suas dependências.

Responsável

CPF 224.767.680-49

Diretor Médico

Data: 29/12/2021

Hospital Mãe de Deus
Rua José de Alencar, 286 – Menino Deus – Porto Alegre – RS
CEP 90880-480 – (51) 3230.6000 – www.maededeus.com.br

Anexo 2 – Aprovação na plataforma Brasil

HOSPITAL MÃE DE DEUS/ASSOCIAÇÃO EDUCADORA SÃO CARLOS - AESC 
--

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da Relevância e do Significado Prognóstico da Presença Histológica de Regressão Tumoral e Infiltrado Inflamatório em Melanomas Cutâneos.

Pesquisador: CARLA BOCHI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 64019822.0.0000.5328

Instituição Proponente: ASSOCIAÇÃO EDUCADORA SÃO CARLOS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.729.049

Apresentação do Projeto:

Estudo que buscara fazer a "Analisar a Relevância do Significado Prognóstico da Presença Histológica de Regressão Tumoral e Infiltrado Inflamatório em Melanomas Cutâneos"

Objetivo da Pesquisa:

1. Objetivo principal: padronizar a avaliação de regressão e infiltrado linfocitário em melanomas cutâneos, avaliando o impacto de ambos na positividade no linfonodo sentinela.

2. Objetivos secundários: avaliar o impacto de regressão e infiltrado linfocitário no desfecho clínico desses pacientes.

Objetiva-se, através da criação de um banco de dados baseado na pesquisa de prontuários e revisão histopatológica, avaliar a quantidade de melanomas cutâneos que apresentaram regressão no período de 5 anos no Hospital Mãe de Deus, além de avaliar a espessura da regressão e o risco de disseminação metastática e o tempo livre de sobrevida. Da mesma forma, pretende-se avaliar se o infiltrado linfocitário apresentou relação com linfonodo sentinela e em qual tipo de infiltrado foi encontrada essa relação. Em conclusão, serão aferidas as seguintes variáveis:

Endereço: Rua José de Alencar 286, 11º andar		CEP: 90.880-481
Bairro: MENINO DEUS		
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE	
Telefone: (51)3230-2016	E-mail: cep.ucmd@maededeus.com.br	

Apêndice 1 – Tabelas com dados numéricos e de porcentagem de todas as variáveis analisadas

Tabela 1 - Características do grupo inicial de pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo (N: 342)

Variável	Categoria	N	(%)
Sexo	Feminino	184	53,8
	Masculino	158	46,2
Localização	Cabeça e Pescoço	45	13,8
	MsSs	76	23,3
	Msls	83	25,5
	Tronco	122	37,4
	Não disponível	16	4,7
Tipo Histológico	Extensivo Sup	207	70,2
	Nodular	32	10,8
	Desmoplásico	6	2
	Lentigo Maligno	21	7,1
	Acral	11	3,7
	Spitzóide	3	1
	Não Avaliável	9	3,1
	Outros	6	2
	Não disponível	47	13,7
Crescimento	Vertical	83	50
	Radial	83	50
	Não disponível	176	51,5
Clark	I	92	34,7
	II	30	11,3
	III	51	19,2
	IV	82	30,9
	V	10	3,8
	Não disponível	77	22,5
Ulceração	Sim	39	13,6
	Não	247	86,4
	Não disponível	56	16,4
Invasão Angiolinfática	Sim	1	0,5
	Não	186	99,5
	Não disponível	155	45,3
Invasão Perineural	Sim	2	1,1
	Não	185	98,9
	Não disponível	155	45,3
Satelitose Microscópica	Sim	2	1,1
	Não	183	98,9
	Não disponível	157	45,9
Nevo Associado	Sim	15	8,1
	Não	171	91,9
	Não disponível	156	45,6
Mitoses	Sim	71	32,7
	Não	146	67,3
	Não disponível	125	36,5
Infiltrado Inflamatório	Sim	156	89,7
	Não	18	10,3
	Não disponível	168	49,1
Regressão	Sim	33	17,2
	Não	159	82,8
	Não disponível	150	43,9
Margens	Livres	170	89,5
	Comprometidas	20	10,5
	Não disponível	152	44,4
Estadiamento	0	102	40,6
	IA	81	32,3
	IB	21	8,4
	IIA	18	7,2
	IIB	13	5,2
	IIC	7	2,8
	IIIA	0	0
	IIIB	1	0,4
	IIIC	5	2
	IV	3	1,2
	Não disponível	91	26,6
Linfonodo Sentinela	Sim	119	40,3
	Não	176	59,7
	Não disponível	47	13,7
Resultado Sentinela	Positivo	14	12,6
	Negativo	97	87,4
	Não disponível	231	67,5

Fonte: Carla Bochi (2023)

Tabela 2 - Caracterização das variáveis qualitativas do grupo de pacientes incluídos no estudo com casos revisados (N: 86)

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Masculino	38	44,2
	Feminino	48	55,8
Localização do tumor	Cabeça e pescoço	13	15,1
	Tronco	35	40,7
	MSII	20	23,3
Subtipo de tumor	Espalhamento superficial	61	70,9
	Nodular	11	12,8
	Desmoplásico	3	3,5
	Lentigo maligno	7	8,1
	Acral	3	3,5
	Não avaliável	1	1,2
Diagnóstico inicial por imuno-histoquímica	Sim	5	5,8
	Não	80	93
	INO	1	1,2
Tumor primário	Tis	24	27,9
	T1A	29	33,7
	T1B	6	7
	T2A	4	4,7
	T2B	4	4,7
	T3A	4	4,7
	T3B	0	0
	T4A	7	8,1
	T4B	7	8,1
Linfonodos	INO	1	1,2
	Nx	3	3,5
	N0	75	87,2
	N1A	1	1,2
	N1B	1	1,2
	N1C	4	4,7
Metástase	INO	2	2,3
	M0	82	95,3
	M1A	1	1,2
Estadiamento	INO	3	3,5
	0	24	27,9
	IA	33	38,4
	IB	4	4,7
	IIA	5	5,8
	IIB	4	4,7
	IIC	6	7
	IIIA	0	0
	IIIB	0	0
	IIIC	2	2,3
Crescimento	IV	1	1,2
	INO	7	8,1
	Radial	30	34,9
Nível de Clark	Vertical	55	64
	INO	1	1,2
	1	25	29,1
	2	4	4,7
	3	26	30,2
	4	22	25,6
Ulceração	5	5	5,8
	INO	4	4,7
	Sim	14	16,3
Invasão angiolinfática	Não	71	82,6
	INO	1	1,2
	Sim	0	0
	Não	84	97,7
	INO	2	2,3

Legenda: INO – informação não obtida. NSA – Não se aplica.

Fonte: Carla Bochi (2023)

Continuação da Tabela 2

Invasão perineural	Sim	2	2,3
	Não	82	95,3
	INO	2	2,3
Satélite	Sim	4	4,7
	Não	79	91,9
	INO	3	3,5
Nevo associado	Sim	6	7
	Não	77	89,5
	INO	3	3,5
Margens na biópsia inicial	Livres	77	89,5
	Comprometidas	7	8,1
	INO	2	2,3
Mitoses	Sim	27	31,4
	Não	56	65,1
	INO	3	3,5
Infiltrado linfocitário	Sim	68	79,1
	Não	18	20,9
Infiltrado não definido	Sim	13	15,1
	NSA	60	69,8
	INO	13	15,1
Quantidade de infiltrado não definido	Escasso	4	4,7
	Discreto	7	8,1
	Moderado	2	2,3
	INO/NSA	73	84,9
Infiltrado intratumoral	Sim	16	18,6
	Não	52	60,5
	INO/NSA	18	20,9
Quantidade de infiltrado intratumoral	Escasso	2	2,3
	Discreto	9	10,5
	Moderado	4	4,7
	INO/NSA	71	82,6
Infiltrado peritumoral	Sim	40	46,5
	Não	28	32,6
	INO/NSA	18	20,9
Quantidade de infiltrado peritumoral	Escasso	1	1,2
	Discreto	18	20,9
	Moderado	7	8,1
	INO/NSA	60	69,8
Regressão	Sim	19	22,1
	Não	67	77,9
Linfonodo sentinela	Sim	23	26,7
	Não	58	67,4
	INO	5	5,8
Local de linfonodo sentinela	Axila direita	3	3,5
	Axila esquerda	6	7
	Inguinal direita	4	4,7
	Inguinal esquerda	3	3,5
	Mais de um local	1	1,2
	Cervical	5	5,8
Resultado linfonodo sentinela	INO/NSA	64	74,4
	Positivo	3	3,5
	Negativo	19	22,1
Linfadenectomia	INO/NSA	64	74,4
	Sim	3	3,5
	Não	77	89,5
Tratamento adjuvante	INO/NSA	6	7
	Sim	4	4,7
Tipo de tratamento adjuvante	Não	82	95,3
	Imunoterapia	0	0
	Radioterapia	2	2,3
Recidiva	INO/NSA	84	97,7
	Sim	9	10,5
Tipo de recidiva	Não	77	89,5
	Local	3	3,5
	Linfonodo regional	5	5,8
Tratamento de recidiva	INO/NSA	78	90,7
	Cirurgia	4	4,7
	Imunoterapia	4	4,7
Status atual	INO/NSA	78	90,7
	Vivo, sem doença	68	79,1
	Vivo, com doença	16	18,6
	INO	2	2,3

Tabela 3 - Caracterização da amostra com infiltração intra-tumoral no grupo de casos revisados.

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Masculino	5	31,3
	Feminino	11	68,8
Localização do tumor	Cabeça e pescoço	4	25
	Tronco	4	25
	MSSS	4	25
	MSII	4	25
Subtipo de tumor	Extensivo Superficial	13	81,3
	Nodular	2	12,5
	Lentigo Maligno	1	6,3
Diagnóstico inicial por imuno-histoquímica	Sim	0	0
	Não	16	100
Tumor primário	Tis	1	6,3
	T1A	6	37,5
	T1B	2	12,5
	T2A	1	6,3
	T2B	2	12,5
	T3A	1	6,3
	T3B	0	0
	T4A	2	12,5
Linfonodos	T4B	1	6,3
	Nx	1	6,3
	N0	13	81,3
	N1A	0	0
	N1B	1	6,3
Metástase	N1C	1	6,3
	M0	16	100
Estadiamento	0	1	6,3
	IA	7	43,8
	IB	1	6,3
	IIA	2	12,5
	IIB	1	6,3
	IIC	1	6,3
	IIIA	0	0
	IIIB	0	0
	IIIC	1	6,3
	IV	0	0
Crescimento	INO	2	12,5
	Radial	2	12,5
Nível de Clark	Vertical	14	87,5
	1	1	6,3
	2	1	6,3
	3	7	43,8
	4	6	37,5
Ulceração	5	1	6,3
	Sim	5	31,3
Invasão angio linfática	Não	11	68,8
	Sim	0	0
Invasão perineural	Não	16	100
	Sim	0	0
Satélite	Não	16	100
	Sim	1	6,3
Nevo associado	Não	15	93,8
	Sim	0	0
Margens na biópsia inicial	Não	16	100
	Livres	14	87,5
Mitoses	Comprometidas	2	12,5
	Sim	7	43,8
	Não	9	56,3
Infiltrado linfocitário	Sim	16	100
	Não	0	0
Infiltrado não definido	Sim	1	6,3
	NSA	15	93,8
Quantidade de infiltrado não definido	Escasso	0	0
	Discreto	1	6,3
	Moderado	0	0
	INO/NSA	15	93,8
Infiltrado intratumoral	Sim	16	100
	Não	0	0

Legenda: INO – informação não obtida. NSA – Não se aplica.

Fonte: Carla Bochi (2023)

Continuação da Tabela 13

Quantidade de infiltrado intratumoral	Escasso	2	12,5
	Discreto	9	56,3
	Moderado	4	25
	INO/NSA	1	6,3
Infiltrado peritumoral	Sim	8	50
	Não	8	50
Quantidade de infiltrado peritumoral	Escasso	0	0
	Discreto	5	31,3
	Moderado	2	12,5
	INO/NSA	9	56,3
Regressão	Sim	2	12,5
	Não	14	87,5
Linfonodo sentinela	Sim	8	50
	Não	8	50
Local de linfonodo sentinela	Axila direita	1	6,3
	Axila esquerda	2	12,5
	Inguinal direita	1	6,3
	Inguinal esquerda	1	6,3
	Mais de um local	0	0
	Cervical	2	12,5
	INO/NSA	9	56,3
Resultado linfonodo sentinela	Positivo	1	6,3
	Negativo	6	37,5
	INO/NSA	9	56,3
Linfadenectomia	Sim	1	6,3
	Não	13	81,3
	INO/NSA	2	12,5
Tratamento adjuvante	Sim	2	12,5
	Não	14	87,5
Tipo de tratamento adjuvante	Imunoterapia	0	0
	Radioterapia	0	0
	INO/NSA	16	100
Recidiva	Sim	2	12,5
	Não	14	87,5
Tipo de recidiva	Local	0	0
	Linfonodo regional	1	6,3
	INO/NSA	15	93,8
Tratamento de recidiva	Cirurgia	0	0
	Imunoterapia	1	6,3
	INO/NSA	15	93,8
Status atual	Vivo, sem doença	12	75
	Vivo, com doença	3	18,8
	INO/NSA	1	6,3