



**Ministério da Saúde**

**Instituto Nacional de Câncer**

**Coordenação de Ensino**

**Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes**

**Fellow em Dermatologia em Oncologia**

**GABRIELA ABREU PIMENTEL**

**MELANOMA NODULAR: UM SUBTIPO AGRESSIVO**

**Rio de Janeiro**

**2024**

**GABRIELA ABREU PIMENTEL**

**MELANOMA NODULAR: UM SUBTIPO AGRESSIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Dermatologia em Oncologia.

Orientador: Dr. Dolival Lobão Veras Filho  
Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro  
2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA/COENS/SEITEC/NSIB  
Kátia Simões CRB7/5952

P644m Pimentel, Gabriela Abreu.

Melanoma nodular: um subtipo agressivo. / Gabriela Abreu Pimentel. – Rio de Janeiro, 2024.

28 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes de Fellow em Dermatologia em Oncologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Dolival Lobão Veras Filho.

Revisora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Shirley Burburan.

1. Melanoma/diagnóstico. 2. Melanoma/patologia. 3. Melanoma/epidemiologia.  
4. Melanoma/prevenção & controle. I. Veras Filho, Dolival Lobão. (Orient.).  
II. Burburan, Shirley. (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 77

**GABRIELA ABREU PIMENTEL**

**Melanoma nodular:** um subtipo agressivo.

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento  
nos Moldes Fellow em Dermatologia em  
Oncologia

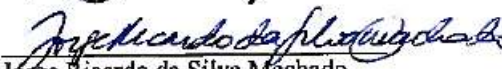
Aprovado em: 3 de maio de 2024.

Banca examinadora:

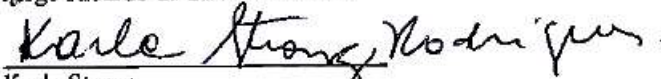
  
Dr. Daniel Lobão Veras Filho

Dr. Daniel Lobão V. Filho  
Médico - INCA  
CRM 52 28280-6

Dr. Jorge Ricardo Machado  
Dermatologista  
CRM 5252349-8

  
Jorge Ricardo da Silva Machado

Jorge Ricardo da Silva Machado

  
Karla Strong

Dra. Karla Strong  
Dermatologista  
CRM 5279836-3

Rio de Janeiro  
2024

*Dedico este trabalho aos meus  
professores Dr Dolival Lobão, Dr Jorge  
Machado, Dra Karla Strong, Dra Luiza  
Kassuga, Dra Leliane Froede, Dra Ludmila  
Porfirio, por todo aprendizado e às minhas  
colegas Núria Horwacz, Camila Teixeira e  
Gabriela Finger pelo companheirismo  
durante o ano de fellow.*

## RESUMO

PIMENTEL, Gabriela Abreu. **Melanoma nodular**: um subtipo agressivo. Trabalho de Conclusão do Curso (Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Dermatologia em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O melanoma maligno é considerado o câncer de pele mais agressivo devido a sua evolução rápida e risco de metastatizar. O diagnóstico e tratamento precoces podem salvar a vida do paciente, e os fatores biológicos de cada subtipo de melanoma devem ser estudados para melhor manejo do paciente. Atualmente, já se sabe que o melanoma do subtipo nodular é o mais agressivo devido sua evolução vertical rápida, com componente epidérmico pouco importante, mas componente dérmico importante, o que aumenta o risco de metástase linfonodal e hematogênica. Características clínicas, histopatológicas, dermatoscópicas e biológicas podem ajudar com diagnóstico e consequente tratamento desses pacientes.

Palavras-chave: melanoma; melanoma nodular.

## ABSTRACT

PIMENTEL, Gabriela Abreu. **Nodular melanoma**: an aggressive subtype. Final paper. (Fellowship in Dermatology in Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Malignant melanoma is considered the most aggressive skin cancer due to its rapid evolution and risk of metastasizing. Early diagnosis and treatment can save the patient's life, and the biological factors of each melanoma subtype must be studied for better patient management. Currently, it is known that nodular subtype melanoma is the most aggressive due to its rapid vertical evolution, with a minor epidermal component but an important dermal component, which increases the risk of lymph node and hematogenous metastasis. Clinical, histopathological, dermoscopic and biological characteristics can help with the diagnosis and subsequent treatment of these patients.

Keywords: melanoma; nodular melanoma.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Imagens clínicas de melanomas nodulares	6
Figura 2 — Imagens dermatoscópicas típicas de melanomas pigmentados nodulares	9
Figura 3 — Melanoma nodular pigmentado simétrico	10
Figura 4 — Melanoma nodular amelanótico/hipomelanótico	11
Figura 5 — Imagem dermatoscópica e histopatológica do melanoma	13
Figura 6 — Correlação entre dermatoscopia e histopatologia no melanoma nodular	13



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Aspectos dermatoscópicos positivos e negativos comparativamente entre melanoma pigmentado nodular e melanoma pigmentado não nodular	7
--	---

## LISTA DE ABREVIATURAS

MES	melanoma extensivo superficial
MM	melanoma maligno
MN	melanoma nodular
PDL1	ligante 1 de muerte celular programada
PD1	proteína 1

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	PATOGÊNESE E EPIDEMIOLOGIA .....	3
3	ASPECTOS CLÍNICOS .....	4
4	ASPECTOS DERMATOSCÓPICOS .....	7
5	ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS .....	12
6	TRATAMENTO .....	14
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	15
	REFERÊNCIAS .....	16

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de pele é o tumor mais frequente no Brasil e corresponde a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Ocorre mais comumente em pessoas de pele clara, acima dos 40 anos. Recentemente, esse perfil de idade vem diminuindo com a constante exposição dos jovens aos raios solares. Os principais tipos de câncer de pele são o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular, conhecidos como câncer de pele não melanoma, que correspondem a maioria dos casos, e o câncer de pele melanoma, que é originário nos melanócitos, cresce e se espalha mais rapidamente, apesar de ser menos comum (INCA, 2022).

O principal fator de risco para todos os tipos de câncer de pele é a radiação ultravioleta, que induz danos ao DNA. O dano produzido pelas radiações é cumulativo. Para o câncer de pele melanoma, também são prejudiciais as radiações ultravioletas não naturais, como lâmpadas e camas solares, e a exposição aos ifenilos policlorados (Wild *et al.*, 2020). Em comparação com aqueles com exposição crônica e contínua, pacientes com exposição intermitente e mais intensa ao sol correm um risco maior. Um histórico de queimaduras solares pode estar associado a aproximadamente o dobro do risco basal de desenvolvimento de melanoma (Ward *et al.*, 2017).

Além do fator de risco ambiental, outros fatores de risco conhecidos incluem defeitos genéticos, características fenotípicas herdadas como pele clara, cabelo claro, cabelo ruivo, sardas e cor clara dos olhos. O histórico familiar positivo é um forte fator de risco para a evolução desta doença. Pacientes com um parente de primeiro grau com melanoma são 1,7 vezes mais propensos a serem diagnosticados com a doença, enquanto dois parentes de primeiro grau incorrem em um aumento de nove vezes no risco. A imunossupressão crônica representa outro fator de risco relacionado à exposição para o desenvolvimento de melanoma. Tal imunossupressão pode ser o resultado de uma condição neoplásica existente. Por exemplo, aproximadamente 5% dos pacientes com histórico pessoal de melanoma serão diagnosticados com um segundo melanoma. Além disso, pacientes com histórico pessoal de câncer de pele não melanoma têm mais de quatro vezes o risco relativo de desenvolver melanoma. Outras causas de imunossupressão crônica podem resultar de agentes farmacêuticos usados no tratamento da AIDS, leucemia linfocítica crônica, linfoma não-Hodgkin ou pacientes com transplante de órgãos (Ward *et al.*, 2017).

A incidência de melanoma maligno (MM) está aumentando em todo o mundo, com aumentos contínuos estimados de casos para as próximas décadas. De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer, a estimativa para 2023 foi de 9.000 novos casos, com incidência maior entre os homens (INCA, 2022).

O melanoma maligno da pele é uma neoplasia heterogênea que geralmente é classificada em quatro subtipos principais: melanoma extensivo superficial (MES), melanoma nodular (MN), melanoma lentigo maligno e melanoma lentiginoso acral, sendo os dois subtipos mais comuns o MES, responsável por cerca de 65% dos casos, e o MN por 15% dos casos (Susok *et al.*, 2021). Apesar disso, o MN é responsável por cerca de 40% das mortes por melanoma e é caracterizado pelo rápido crescimento, com invasão estimada em 0,5 mm por mês (Corneli *et al.*, 2018).

## 2 PATOGÊNESE E EPIDEMIOLOGIA

Nos últimos anos, houve um aumento da incidência de melanoma em todas as populações. Atualmente, este representa 5,3% de todos os cânceres de pele e aproximadamente 1,5% dos pacientes morrem dessa doença (Gutiérrez-Castañeda, *et al.* 2020).

O melanoma cutâneo evolui de melanócitos mutados localizados dentro da camada basal da epiderme. Esses melanócitos são responsáveis pela produção de melanina, substância que absorve a radiação ultravioleta potencialmente prejudicial sendo responsável pela proteção do DNA (Ward, *et al.* 2017).

A taxa de incidência de melanoma cutâneo é maior em grupos populacionais brancos em comparação com os grupos populacionais hispânicos, afro-americanos, indo-americanos e asiáticos. O risco de melanoma aumenta com a idade e foi descrito como tendo uma taxa de incidência 1,5 maior para homens do que para mulheres. Outros fatores de risco incluem exposição à radiação ultravioleta, a presença de múltiplos nevos, cor da pele, cor do cabelo, cor dos olhos (Gutiérrez-Castañeda, *et al.* 2020).

### 3 ASPECTOS CLÍNICOS

O melanoma nodular apresenta um grande desafio diagnóstico. Clinicamente, manifesta-se por placas ou nódulos clinicamente simétricos de vermelho a rosa ou cinza-azulado com diâmetro <6 mm, com evolução súbita e crescimento rápido. Diferente dos outros subtipos, ele apresenta menor variação de cor e assimetria, e pode ocorrer em pacientes sem fatores de risco para melanoma (Corneli *et al.*, 2018).

Tradicionalmente, a regra do ABCDE do melanoma tem sido utilizada para auxílio diagnóstico, sendo A assimetria da lesão, B bordas irregulares, C múltiplas cores, D diâmetro > 6mm e E evolução da lesão. Porém, devido as características clínicas do melanoma nodular, foi aplicada a regra do EFG, sendo E elevação da lesão, F de firmeza e G “growing”, mostrando o perfil evolutivo mais específico e agressivo do melanoma nodular (Mar *et al.*, 2013).

Os diagnósticos diferenciais mais comuns, incluem: ceratose seborreica, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, granuloma piogênico, angioma, angioqueratoma, dermatofibroma e nevo azul (Niforou *et al.*, 2021).

Em relação aos melanomas amelanóticos, estes caracterizados pela ausência de pigmento e apresentam-se em sua maioria na variante nodular. Clinicamente, podem se apresentar como máculas eritematosas em áreas expostas ao sol, com alterações epidérmicas, placas dérmicas normocrômicas, sem alterações epidérmicas ou lesões papulonodulares eritematosas (Silva, *et al.* 2019).

Em um estudo de base populacional realizado na Noruega, que tinha por objetivo avaliar a sensibilidade clínica da suspeita do melanoma nodular e do melanoma extensivo superficial, evidenciou-se que a sensibilidade clínica da suspeita dos melanomas histopatologicamente diagnosticados como MN e MES, era baixa para ambos os subtipos e, em particular, quando diagnosticados por não dermatologistas. O diagnóstico por dermatologistas mostrou alta sensibilidade para MES, mas metade dos MNs foram diagnosticados erroneamente (Robsahm *et al.*, 2021).

É importante ressaltar que os MNs em comparação com MESs são mais autodetectados ou identificados pela primeira vez pelo paciente, família ou amigos em oposição aos profissionais de saúde. Sabe-se também que, apenas uma minoria dos MNs é detectada precocemente (estágio T1/T2) por dermatologistas, sendo a maioria

identificada em estágios mais tardios (estágio T3/T4) quando há o risco de disseminação linfática (Coroiu *et al.*, 2021).

No caso de melanomas metastáticos, a imunoterapia tem tido um grande avanço e vem aumentando a sobrevida livre de recorrência. As células tumorais expressam ligante 1 de morte celular programada (PD-L1) que se liga a proteína 1 (PD-1) expressa em linfócitos T e B ativados e células NK inibindo a resposta imune. De acordo com um estudo publicado na Revista Europeia de Dermatologia (Giavina-Bianchi, 2020), a expressão de PD-L1 estava presente em 21% dos melanomas cutâneos invasivos primário, e houve uma associação entre a positividade do PD-L1 e a espessura do tumor, sendo o PD-L1 foi expresso significativamente mais frequentemente no melanoma nodular. Os pacientes com melanomas submetidos à imunoterapia, com expressão  $\geq 5\%$  de PD-L1 tiveram maior sobrevida livre de recorrência do que aqueles com expressão  $< 5\%$  de PD-L1, sendo o PD-L1 o mais expresso em melanoma nodular (Giavina-Bianchi, 2020).

Dessa forma, o melanoma nodular poderia ser um candidato adequado para imunoterapia adjuvante, pois esse tipo apresenta associação com PD-L1 e alta taxa de mortalidade (Giavina-Bianchi, 2020).

Muitos estudos têm sido feitos na tentativa de aumentar o diagnóstico precoce do MN. Um estudo publicado na Academia Americana de Dermatologia em 2013 (Mar *et al.*, 2013) evidenciou duas características principais do MN que o permitem escapar da detecção precoce: o MN apresenta frequentemente características clínicas atípicas semelhantes a outros tumores benignos e malignos e algumas lesões inflamatórias. Clinicamente, é mais frequentemente simétrico, elevado, de cor uniforme e não pigmentado em contraste com o MES. Além disso, o MN tem crescimento mais agressivo, crescendo em média 4 vezes mais rápido que os melanomas com fase de crescimento radial. A oportunidade para detecção precoce é, portanto, limitado e o risco associado à falha na detecção precoce é amplificado em comparação com melanomas que crescem mais lentamente. (Mar *et al.*, 2013). Características dermatoscópicas podem ser mais úteis do que as características clínicas, isoladamente, na detecção do MN.



**Figura 1 – Imagens clínicas de melanomas nodulares**



1: Nódulo marrom bem demarcado com borda regular, encimado por poça de sangue fresco após contato com a base do dermatoscópio. Há pigmento marrom macular em três lados. 2: Nódulo azul brilhante, bem demarcado, com borda regular, com escamas superficiais. 3: Nódulo marrom bem demarcado com escamas superficiais, de coloração central mais clara, com área excêntrica mais escura em uma parte da borda levemente irregular. 4: Nódulo preto bem demarcado e com borda irregular. 5: Nódulo bem demarcado, irregularmente pigmentado, marrom e preto, com borda marcadamente irregular.

Fonte: Rosendahl *et al.*, 2014.

#### 4 ASPECTOS DERMATOSCÓPICOS

Um estudo realizado de Menzies (Menzies *et al.*, 2013) tinha por objetivo determinar as características da dermoscopia do MN. O estudo chegou às seguintes conclusões: ao analisar os tumores pigmentados, o MN apresentou mais frequentemente (em comparação com o melanoma não nodular) um padrão de pigmentação simétrica, vasos de grande diâmetro, áreas de pigmentação azul homogênea, forma simétrica, vasos periféricos predominantes, véu azul-branco, cor rosa, cor preta e áreas vermelhas/rosa leitosas. O MN pigmentado com menos frequência exibiu uma rede atípica, rede de pigmentos ou pseudo-rede, múltiplos pontos cinza-azulados (grânulos), área esbranquiçada, pontos e glóbulos marrons irregularmente distribuídos e dimensionados, coloração amarronzada, despigmentação de forma irregular e pontos e glóbulos irregularmente (Menzies *et al.*, 2013).

Foi então proposta uma tabela que correlaciona os aspectos dermatoscópicos positivos e negativos ao comparar melanoma nodular pigmentado com melanoma não nodular pigmentado (Menzies *et al.*, 2013) (tabela 1).

**Tabela 1** – Aspectos dermatoscópicos positivos e negativos comparativamente entre melanoma pigmentado nodular e melanoma pigmentado não nodular.

Feature	Melanoma, %		P Value	OR (95% CI)
	Nodular	Nonnodular		
<b>Positive features</b>				
Symmetrical pigmentation pattern	5.8	0.8	.045	7.6 (0.8-75.6)
Large-diameter vessels <sup>a</sup>	5.8	0.8	.04	7.6 (0.8-75.6)
Homogeneous blue pigmentation within lesion	80.8	43.1	<.001	5.6 (2.6-12.1)
Symmetrical shape	32.7	11.3	.001	3.8 (1.7-8.5)
Predominant peripheral vessels	25.0	8.1	.02	3.8 (1.5-9.3)
Blue-white veil	84.6	62.6	.004	3.3 (1.4-7.6)
Pink color	48.1	29.0	.02	2.3 (1.2-4.4)
Black color	75.0	56.5	.02	2.3 (1.1-4.8)
Milky red/pink areas	34.6	19.4	.03	2.2 (1.1-4.5)
<b>Negative features</b>				
Atypical network (broadened and irregular)	3.8	32.5	<.001	0.08 (0.02-0.36)
Pigment network/pseudonetwork	11.5	58.5	<.001	0.09 (0.04-0.23)
Multiple blue-gray dots (granularity)	3.8	14.6	.04	0.23 (0.05-1.04)
Scarlike depigmentation	17.3	45.5	<.001	0.25 (0.11-0.56)
Irregular brown dots/globules	40.4	65.3	.002	0.36 (0.19-0.70)
Tan color	42.3	66.9	.002	0.36 (0.19-0.71)
Irregular shape depigmentation	15.4	33.1	.02	0.37 (0.16-0.85)
Irregular dots/globules of any color	42.3	59.7	.04	0.49 (0.26-0.95)

Abbreviation: OR, odds ratio.

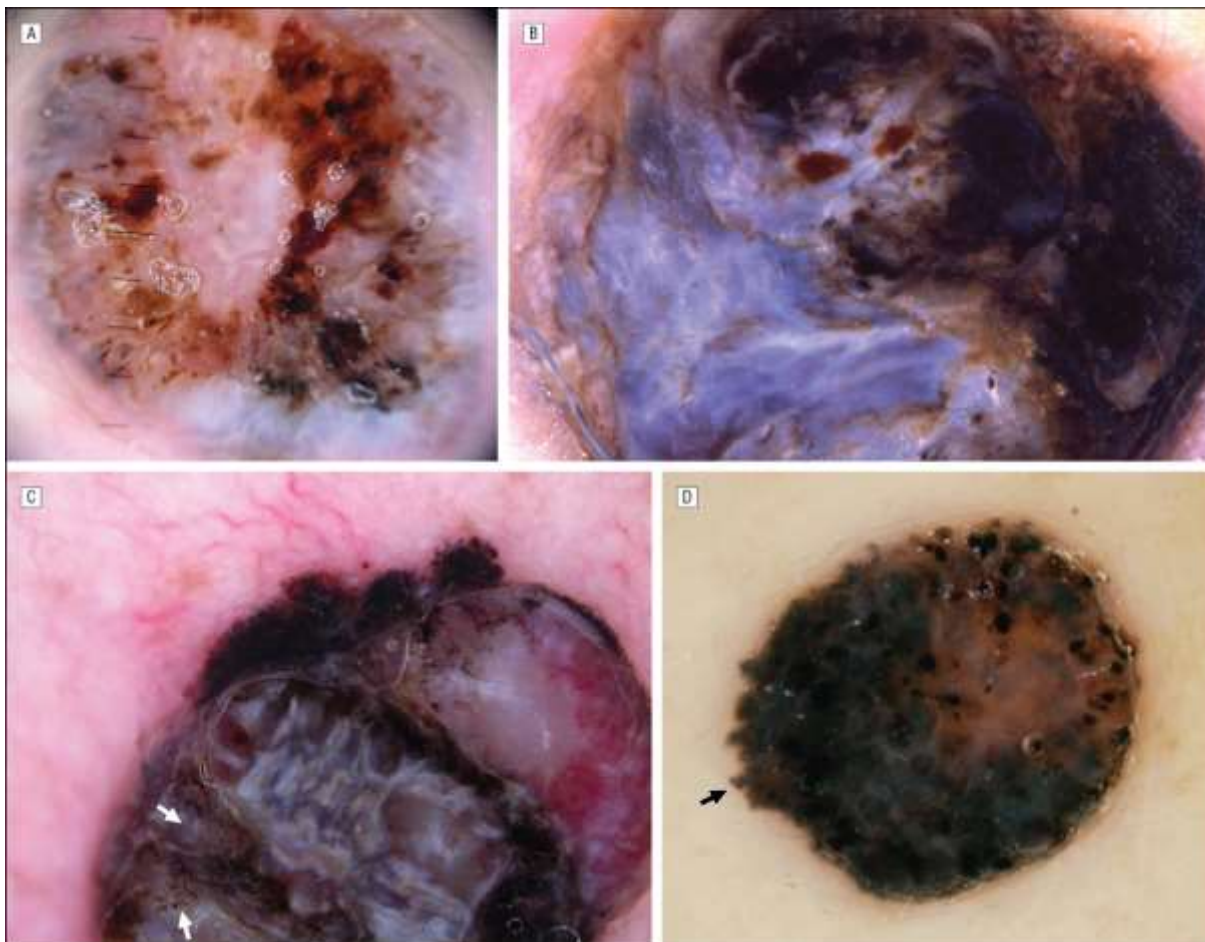
<sup>a</sup>Linear (horizontal) vessels with a caliber diameter at least 3 times that of the neighboring thinnest-caliber (small-diameter) vessels.

Fonte: Menzies *et al.*, 2013.

Em relação as características dermoscópicas encontradas no MN amelanótico/hipomelanótico em comparação com todos os não melanomas nodulares amelanóticos/hipomelanóticos foram significativas. As características correlativas negativas foram o padrão de pigmentação simétrica, que era significativamente mais frequente em lesões melanocíticas benignas e não melanocíticas em comparação com o melanoma; vasos arborizantes (presença, predominância e pequeno diâmetro); vasos em vírgula regulares; única cor; e forma simétrica. As características de correlação positiva mais importantes foram o véu azul-branco, padrão vascular atípico (vasos lineares irregulares ou pontilhados não claramente vistos dentro das estruturas de regressão), pigmentação azul homogênea, 5 a 6 cores, cor preta, mancha branca central, cor azul, mais de 1 tom de rosa, vasos irregulares lineares predominantes, pontos/glóbulos pretos irregulares, áreas vermelho-rosa leitoso, despigmentação irregular, glóbulos pretos ou marrons, manchas irregulares, glóbulos vermelhos leitosos, pontos/glóbulos irregulares e vasos de grampo de cabelo (Menzies *et al.*, 2013).

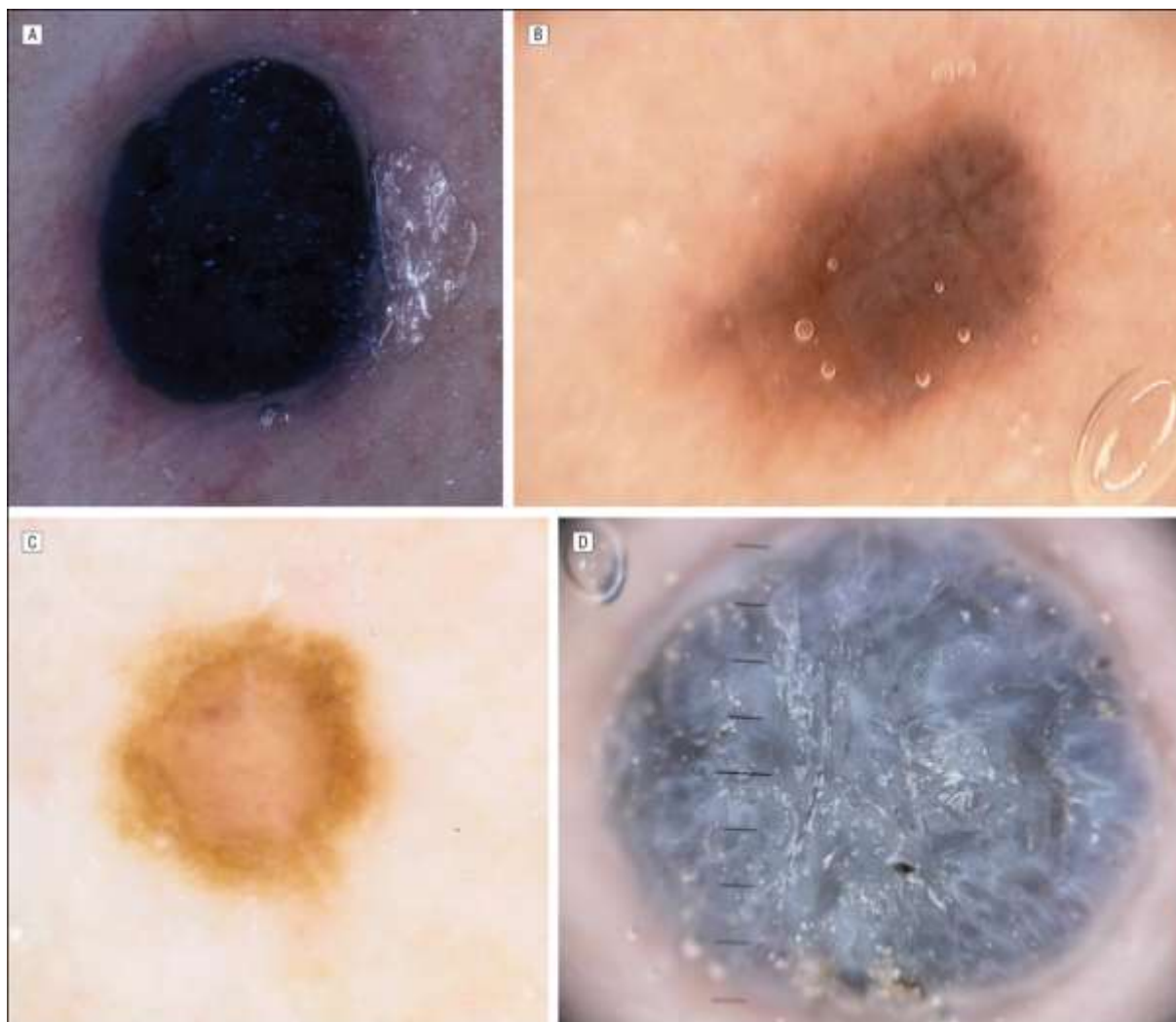
As figuras 2, 3 e 4 exemplificam as características dermatoscópicas já mencionadas.

**Figura 2** – Imagens dermatoscópicas típicas de melanomas pigmentados nodulares.



A. Nódulo pigmentado assimétrico tem preditores positivos significativos de véu azul-branco, múltiplas (5-6) cores (pontuadas de castanho, marrom escuro, vermelho, azul, cinza e preto), manchas irregulares, pontos marrons irregulares e glóbulos e cor preta (espessura Breslow, 4,5 mm). B. Nódulo pigmentado assimétrico possui um véu branco-azulado, manchas irregulares e pontos e glóbulos irregulares, alguns dos quais são pretos, encontrados tanto em posição central quanto periférica (espessura de Breslow, 5,0 mm). C. Nódulo pigmentado assimétrico tem um véu branco-azulado, múltiplos pontos marrons (setas brancas), 5 ou 6 cores, pontos e glóbulos pretos periféricos, áreas vermelhas e rosa leitosas e manchas irregulares (espessura de Breslow, 6,7 mm). D. Nódulo pigmentado assimétrico possui pontos e glóbulos pretos periféricos, pontos e glóbulos irregulares (tamanho e distribuição), pseudópodes (seta) e cor preta (espessura de Breslow, 1,2 mm).  
 Fonte: Menzies *et al.*, 2013.

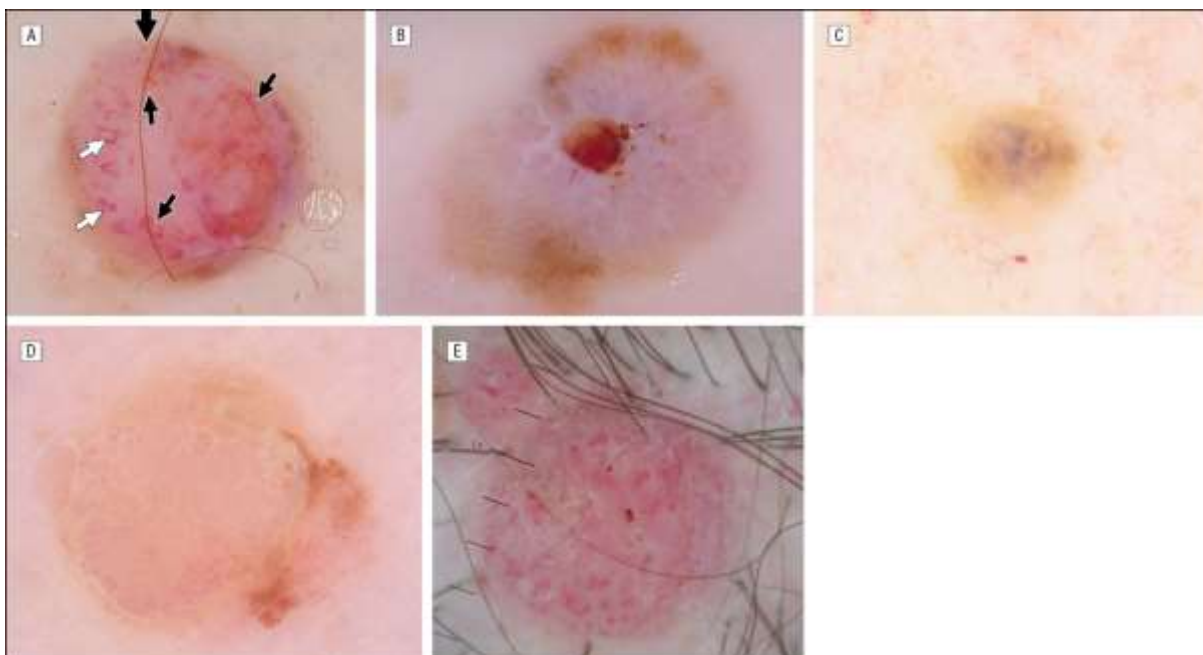
**Figura 3 – Melanoma nodular pigmentado simétrico**



Embora a maioria das lesões de melanoma pigmentado nodular apresentem padrões pigmentados assimétricos, 5,8% apresentam pigmentação simétrica, como visto aqui. As espessuras Breslow são A. 1,7 mm; B. 1,0 mm; C. 0,9 mm; e D. 4,3 mm.  
Fonte: Menzies *et al.*, 2013.



**Figura 4 – Melanoma nodular amelanótico/hipomelanótico.**



A. Nódulo hipomelanótico tem vasculatura atípica mostrada como combinações de vasos pontilhados (seta grossa), lineares irregulares (setas pretas finas) e em gancho (setas brancas) (espessura de Breslow, 2,2 mm). B. Lesão apresenta uma mancha branca central mimetizando um dermatofibroma. Foi relatado que um total de 12,9% dos NMs amelanóticos/hipomelanóticos apresentavam manchas brancas centrais. Neste caso, a ulceração levou à suspeita de malignidade (espessura de Breslow, 2,2 mm). C. Nódulo hipomelanótico (de cor clara) de pequeno diâmetro apresenta pigmentação assimétrica com áreas de véu branco-azulado (espessura de Breslow, 0,94 mm). D. Lesão hipomelanótica apresenta vasos irregulares finos, predominantemente lineares, na periferia do nódulo (espessura de Breslow, 1,87 mm). E. Nódulo amelanótico possui vasos difusos em forma de gancho por toda a lesão em um padrão simétrico (espessura de Breslow, 2,0 mm).

Fonte: Menzies *et al.*, 2013.

Corroborando com o estudo de Menzies, Argenziano e cols. (Argenziano *et al.*, 2011) demonstraram em sua pesquisa que muitas características descritas nos critérios dermatoscópicos do melanoma podem não ser expressas no MN, pois se relacionam a um componente superficial proeminente. A presença de rede pigmentar atípica, estrias irregulares, glóbulos marrons irregulares, áreas marrons irregulares sem estrutura e características de regressão estão histopatologicamente correlacionadas com a presença de melanina nas células de melanoma ou melanófagos confinados à epiderme e/ou à derme superficial. Já a presença de véu branco-azulado e vasos atípicos foram preditivos de melanoma espesso, mas seu significado foi fortemente correlacionado com a presença dos critérios melanocíticos básicos (Argenziano *et al.*, 2011).

## 5 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

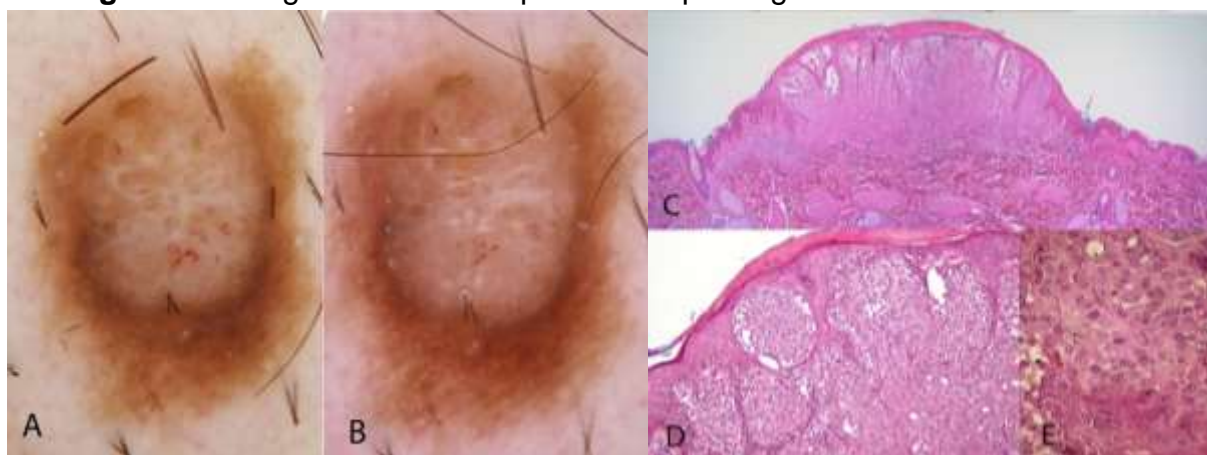
Histologicamente, o MES é caracterizado por uma porção epidérmica com padrão de crescimento horizontal lento. Em contraste, o MN é notavelmente mais espesso devido à falta de uma porção intraepidérmica significativa e é caracterizado por um padrão de crescimento vertical rápido. O MES e MN são considerados progressão do MM, que é percebida como um processo gradual, começando com melanócitos saudáveis na junção epidérmico-dérmico, que obtém mutações e progridem de MM de fase de crescimento radial para MM de fase de crescimento vertical e, finalmente, doença metastática (Susok *et al.*, 2021).

Os melanomas nodulares são nitidamente circunscritos e mostram um padrão de crescimento vertical. Não são precedidos por uma fase de crescimento radial. Os melanócitos atípicos intraepidérmicos não são vistos além das três cristas epidérmicas em ambos os lados do nódulo tumoral - isto é, o componente epidérmico não se estende lateralmente em relação ao componente dérmico, criando um nódulo bem definido (Menzies, *et al.*, 2013).

Dados clinicopatológicos e epidemiológicos de grupos de pesquisa apoiam a visão de que o MES e o MN progridem de forma independente. Em contraste com a noção geral de que o MN está associada a um pior prognóstico da doença apenas devido à sua maior espessura tumoral do primário, dados recentes indicam que o risco de MN pode ser baseado em características biológicas mais agressivas (Susok *et al.*, 2021).

De acordo com os dados de Dessinioti e cols. (Dessinioti *et al.*, 2018), a regressão histológica é um preditor negativo independente significativo da morte de MN. Além disso, no resultado do estudo de Susok *et al.* (Susok *et al.*, 2021) foi observado que os pacientes com MN relataram com menor frequência associação do melanoma com uma lesão precursora. Presença de nevo remanescente ou melanomas de novo são mais frequentemente associados ao subtipo MN do que ao MES (Dessinioti *et al.*, 2018).

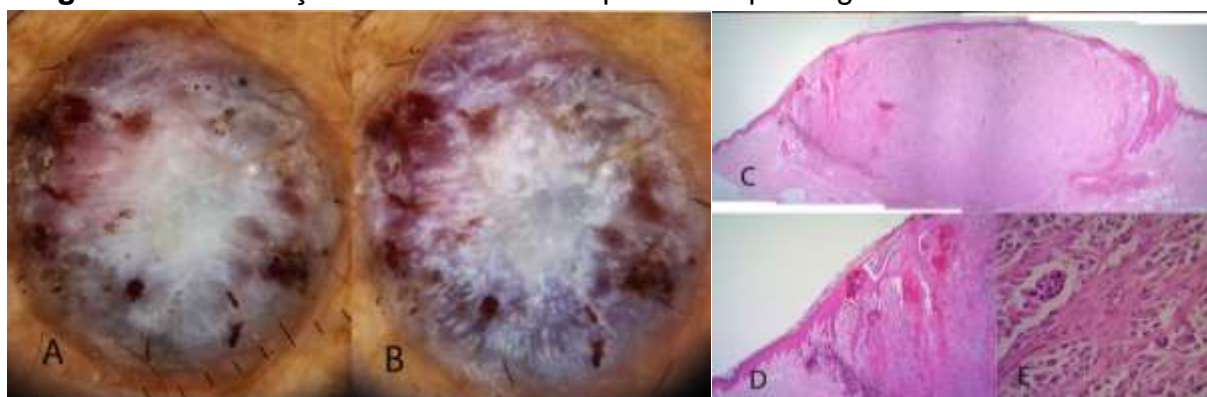
**Figura 5** – imagem dermatoscópica e histopatológica do melanoma nodular.



A. Imagem dermatoscópica não polarizada; B. Imagem dermatoscópica polarizada; C, D e E. Imagens dermatopatológicas. Linhas brancas vistas em ambas as imagens dermatoscópicas (orientadas perpendicularmente na imagem polarizada possivelmente se correlacionam com faixas verticais de colágeno vistas na visão dermatopatológica (C). Uma figura mitótica é vista centralmente em (E).

Fonte: Rosendahl *et al.*, 2014.

**Figura 6** – Correlação entre dermatoscopia e histopatologia no melanoma nodular



A. Imagem dermatoscópica não polarizada; B. Imagem dermatoscópica polarizada; C, D e E. Imagens dermatopatológicas. As linhas brancas perpendiculares específicas da polarização estão concentradas periféricamente (B) e possivelmente se correlacionam com faixas verticais de colágeno vistas periféricamente nas imagens dermatopatológicas (C e D).

Fonte: Rosendahl *et al.*, 2014.



## 6 TRATAMENTO

O tratamento consiste em biópsia cirúrgica excisional com uma margem mínima lateral de 2 mm de pele e uma margem profunda que inclui o subcutâneo, sendo recomendada para todas as lesões suspeitas clinicamente de melanoma. A biópsia por *punch* corre o risco de um erro de amostragem quando um melanoma surge dentro de um nevo benigno e geralmente não é recomendada (Perera, 2013).

Pela cartilha do Grupo Brasileiro de Melanoma de 2023, a biópsia excisional é a modalidade recomendada para o diagnóstico de uma lesão suspeita de melanoma. A incisão pode ser elíptica ou o contorno da lesão, com margens laterais exíguas (1 a 3 mm), contendo todas as camadas da pele, incluindo o tecido celular subcutâneo. (Grupo Brasileiro de Melanoma, 2023)

A confirmação diagnóstica envolve análise histológica de rotina pelo departamento de patologia. Achados microscópicos, incluindo atipia citológica, celularidade e o número de figuras mitóticas dérmicas, devem ser observados em um esforço para distinguir a doença benigna do melanoma maligno. As diretrizes estabelecidas recomendam o relato formal de espessura de Breslow (mm), subtipo histológico; taxa mitótica dérmica; status de margem periférica; status de margem profunda; e a presença ou ausência de ulceração histológica, microsateellitose, linfócitos infiltrantes de tumor, regressão celular, invasão angiolinfática, fase de crescimento vertical, neurotropismo e desmoplasia pura. Além disso, os níveis de estadiamento anatômico de Clark devem ser relatados para lesões <1 mm de espessura (Ward *et al.*, 2017).

O tratamento da lesão primária requer ampliação de margens associada ou não a pesquisa do linfonodo sentinela. Para os melanomas > 8 mm é recomendada pesquisa de linfonodo sentinela. A ampliação é recomendada da seguinte forma: para melanoma *in situ*, é recomendada ampliação de 0,5 a 1 cm, para melanoma com Breslow 1 mm, ampliação de 1 cm, de 1 a 2 mm ampliação de 1 a 2 cm e para melanomas com Breslow a partir de 2 mm, de 2 cm. (Grupo Brasileiro de Melanoma, 2023).

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com os estudos citados nesta revisão, concluímos que o melanoma nodular é o subtipo histológico mais desafiador com curso mais agressivo, devido sua alta capacidade de invasão vertical. É importante que estudos sobre seus aspectos clínicos e dermatoscópicos sejam feitos, para que, cada vez mais, o diagnóstico precoce seja feito, possibilitando melhor prognóstico e cura dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

ARGENZIANO, G. *et al.* Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. **The British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 165, n. 6, p. 1251-5, 2011.

CORNELI, P. *et al.* "Improving the early diagnosis of early nodular melanoma: can we do better? **Expert review of anticancer therapy**, London, v. 18, n.10, p. 1007-1012, 2018.

COROIU, A. *et al.* Patient-identified early clinical warning signs of nodular melanoma: a qualitative study. **BMC cancer**, London, v. 21, n. 1 p. 371. 7, 2021.

DESSINIOTI, C. *et al.* Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis. **The Journal of the American Medical Association Dermatology**, Chicago, IL, v. 154, n. 5, p. 544-553, 2018.

GIAVINA-BIANCHI, M. *et al.* Nodular primary cutaneous melanoma is associated with PD-L1 expression. **European Journal of Dermatology**, Montrouge, France, v. 30, n. 4, p. 352-357, 2020.

GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA. **Tratamento do melanoma cutâneo**. Disponível em: [https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Cartilha\\_Recomendacoes\\_GBM\\_maio23.pdf](https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Cartilha_Recomendacoes_GBM_maio23.pdf)

GUTIÉRREZ-CASTAÑEDA, L. D. *et al.* Frequência de mutações em BRAF, NRAS e KIT em diferentes populações e subtipos histológicos de melanoma: uma revisão sistêmica. **Pesquisa de melanoma**, Oxford, UK, v. 30, n.1, p. 62-70, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer**: Câncer de pele melanoma. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-melanoma>.

LATTANZI, M. *et al.* Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, MD, v. 111, n. 2, p. 180-188, 2019.

MAR, V. *et al.* Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. **Journal of American Academy Dermatology**, St. Louis, MO, v. 68, n. 4, p. 568-575. 2013.

MENZIES, S W *et al.* Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. **The Journal of the American Medical Association Dermatology**, Chicago, IL, v. 149, n. 6, p. 699-709, 2013.

NIFOROU, A *et al.* The spectrum of morphologic patterns of nodular melanoma: a study of the International Dermoscopy Society. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, England, v. 35, n. 11, p. e762-e765, 2021.

PERERA, E. *et al.* Melanoma maligno. **Saúde**, Suíça, v. 2, n. 1, p. 1-19, 2013.

ROBSAHM, T. E. *et al.* Clinical Suspicion Sensitivity of Nodular and Superficial Spreading Melanoma. **Acta dermato-venereologica**, Sweden, v. 101, n. 4, 2021.

ROSENDAHL, C. *et al.* Nodular melanoma: five consecutive cases in a general practice with polarized and non-polarized dermatoscopy and dermatopathology. **Dermatology practical & conceptual**, Austria, v. 4, n. 2, p. 69-75, 2014.

SILVA, T. S. *et al.* Nodular amelanotic melanoma. **Anais brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 94, n. 4, p. 497-498, 2019.

SUSOK, L. *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in patients with nodular melanoma. **Journal of cancer research and clinical oncology**, Berlin, v. 147, n. 9, p. 2759-2764, 2021.

WARD, W. H. *et al.* (ed.) **Clinical Presentation and Staging of Melanoma.** Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy, Codon Publications, Brisbane, AU, p. 79-90, 2017. Disponível em:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481860/pdf/Bookshelf\\_NBK481860.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481860/pdf/Bookshelf_NBK481860.pdf)

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. (ed.) **World cancer report:** cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2020. 596 p. Disponível em: <https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf>