

Características citológicas e histológicas do melanoma em diferentes estágios: revisão de literatura e implicações clínicas

Cytological and histological characteristics of melanoma at different stages: literature review and clinical implications

Running title: Melanoma: Revisão Citológica e Histológica

Marina Camargos de Figueirêdo Neves ^{1*} | Ana Luiza Vieira Campos Bráulio ¹ | Daniel Antero de Almeida Galdino ¹

¹Faculdade de Medicina de Barbacena – FAME, Barbacena, Minas Gerais, Brasil.

***Endereço para correspondência:** Marina Camargos de Figueirêdo Neves. Rua Sinval de Sá, 606, Cidade Jardim, Belo Horizonte, Minas Gerais (MG), Brasil. CEP: 30380-070. E-mail: marinacfneves@gmail.com. **Conflitos de interesse:** Nada a declarar.

doi: [10.29327/2343584.8.1-4](https://doi.org/10.29327/2343584.8.1-4)

Submetido: 14/01/2025.

Aceito: 13/06/2025.

RESUMO

O melanoma é uma neoplasia originada dos melanócitos que se caracteriza por alta letalidade e crescente incidência mundial. Este artigo revisa as características citológicas e histológicas do melanoma nos diferentes estágios de desenvolvimento, enfatizando suas implicações clínicas. A pesquisa foi conduzida na base de dados SciELO, selecionando artigos relevantes publicados sobre o tema de janeiro de 2004 até dezembro de 2023. Os termos de busca incluíram "melanoma", "características citológicas", "características histológicas", "estágios" e "implicações clínicas". Os achados indicam que, nos estágios iniciais, o melanoma apresenta proliferação de melanócitos atípicos confinados à epiderme, com padrões de crescimento lentiginoso ou pagetoide. À medida que progride, observa-se invasão dérmica, aumento da espessura tumoral (índice de Breslow) e presença de mitoses, fatores que correlacionam com pior prognóstico. A identificação precisa dessas características citológicas e histopatológicas é essencial para o diagnóstico precoce, estadiamento adequado e definição do tratamento, impactando diretamente na sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Melanoma, Citologia, Histologia, Diagnóstico Precoce, Fatores Prognósticos.

ABSTRACT

Melanoma is a neoplasm originating from melanocytes that is characterized by high lethality and increasing incidence worldwide. This article reviews the cytological and histological characteristics of melanoma at different stages of development, emphasizing their clinical

implications. The research was conducted in the SciELO database, selecting relevant articles published on the topic from January 2004 to December 2023. The search terms included “melanoma”, “cytological characteristics”, “histological characteristics”, “stages” and “clinical implications”. The findings indicate that, in the early stages, melanoma presents a proliferation of atypical melanocytes confined to the epidermis, with lentiginous or pagetoid growth patterns. As it progresses, dermal invasion, increased tumor thickness (Breslow index) and the presence of mitoses are observed, factors that correlate with a worse prognosis. The precise identification of these cytological and histopathological characteristics is essential for early diagnosis, adequate staging and definition of treatment, directly impacting patient survival.

Keywords: Melanoma, Cytology, Histology, Early Diagnosis, Prognosis.

INTRODUÇÃO

O melanoma é um tipo de lesão cutânea maligna que surge devido à proliferação desordenada de melanócitos da epiderme, localizados na camada basal, responsáveis pela produção de melanina, pigmento que dá cor à pele¹. As características citológicas e histológicas desse tipo de lesão cutânea podem variar significativamente conforme o estágio da doença, o que influencia no manejo clínico e nas estratégias terapêuticas adotadas pelos médicos¹⁻³. O diagnóstico precoce e a caracterização histológica precisas do melanoma são indispensáveis para um tratamento eficaz, visando melhorar o prognóstico dos pacientes. Para que o diagnóstico seja feito são necessários conhecimento da morfologia dessas lesões, avaliação criteriosa das alterações presentes e bom senso. É importante salientar que, mesmo com a evolução da imunohistoquímica e da biologia molecular, os critérios morfológicos pelo método de rotina ainda são a base do diagnóstico das lesões melanocíticas, justificando, portanto, as tentativas de aprimoramento nesse sentido.

Nessa perspectiva, a citologia propicia informações sobre cada célula, de forma individualizada, apontando para seus padrões de crescimento, enquanto a histologia possibilita uma visão detalhada da estrutura do tecido e da profundidade de invasão da lesão. Portanto, compreender tais variações é essencial para uma previsão do comportamento da doença, o que

impacta diretamente no prognóstico dos pacientes^{5,6}. Os objetivos do presente estudo foram analisar as características histológicas e citológicas do melanoma, baseado em artigos de revisão, buscando informações precisas e relevantes quanto ao diagnóstico, além de contribuir para a literatura médica sobre os novos achados citopatológicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para desenvolver o presente artigo foi realizada uma revisão de literatura na base de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), buscando artigos publicados nos últimos anos, a partir do mês de janeiro de 2004 até dezembro de 2023. Os termos de busca incluíram “melanoma”, “características citológicas”, “características histológicas”, “estágios” e “implicações clínicas”. Foram selecionados artigos em português e inglês que abordassem as características histopatológicas do melanoma nos diferentes estágios de desenvolvimento e suas implicações clínicas. Após a seleção inicial, os artigos relevantes foram analisados em profundidade para compilar as informações apresentadas nesta revisão⁷⁻¹⁰.

RESULTADOS

Foram encontrados 203 artigos de revisão sobre os aspectos histopatológicos

sobre o melanoma de janeiro de 2004 até dezembro de 2023. Na tabela 1 mostramos os principais artigos de revisão da literatura em português que abordam os descritores: “melanoma”, “características histopatológicas” e “estágios de desenvolvimento”.
Observamos que a maioria dos artigos

versam sobre os diagnósticos histopatológicos específicos do melanoma, abordando os principais achados citológicos e imunohistoquímicos.

Tabela 1 - Principais artigos de revisão de literatura em português de 2006 até 2024, destacando os autores, ano, conclusão e referências.

Autor (es)	Tema	Conclusão principal	Referência
Lima, et al.	Diagnóstico e manejo clínico do melanoma	Enfatiza avanços no diagnóstico e tratamento, com destaque aos achados histopatológicos.	Lima, M. R., et al. (2006). <i>Melanoma: Avanços no diagnóstico e manejo clínico</i> . Revista Brasileira de Cancerologia, 52(4), 276–284.
Costa, et al.	Histopatologia do melanoma cutâneo	Apresenta subtipos e padrões histológicos do melanoma.	Costa, A. D., et al. (2008). <i>Aspectos histopatológicos do melanoma cutâneo</i> . Rev Bras Patol Med Lab, 44(5), 305–312.
Souza, et al.	Imunohistoquímica no diagnóstico	Reforça a importância da imunohistoquímica como apoio ao diagnóstico histológico.	Souza, C. L., et al. (2011). <i>O papel da imunohistoquímica no diagnóstico do melanoma</i> . J Bras Patol Med Lab, 47(3), 161–169.
Silva, et al.	Alterações histopatológicas e moleculares	Aborda biomarcadores e avanços moleculares no melanoma.	Silva, R. T., et al. (2013). <i>Melanoma: Alterações histopatológicas e moleculares</i> . Rev Bras Dermatol, 88(2), 241–249. https://doi.org/10.1590/0034-72762013000200008
Santos, et al.	Características histológicas e moleculares	Destaca biomarcadores e métodos diagnósticos modernos.	Santos, R. P., et al. (2015). <i>Melanoma maligno: Aspectos histológicos e moleculares no diagnóstico</i> . Rev Bras Oncol Clin, 41(3), 241–247.
Almeida, et al.	Classificação do melanoma	Revisa atualizações na classificação histológica e molecular.	Almeida, F. A., et al. (2016). <i>Avanços recentes no diagnóstico e classificação do melanoma</i> . Rev Bras Patol, 52(3), 195–202.
Martins, et al.	Prognóstico e achados histopatológicos	Identifica fatores prognósticos baseados em achados histopatológicos.	Martins, L. S., et al. (2018). <i>Melanoma: Achados histopatológicos e fatores prognósticos</i> . An Bras Dermatol, 93(1), 31–40. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20188936

Oliveira, et al.	Aspectos histológicos e moleculares	Integra achados microscópicos com novas tecnologias de diagnóstico.	Oliveira, L. A., et al. (2020). <i>Melanoma cutâneo: Revisão sobre aspectos histopatológicos e moleculares</i> . Rev Patol, 24(2), 111–120.
Ferreira, et al.	Diagnóstico integrado	Analisa histologia, imunohistoquímica e biologia molecular em conjunto.	Ferreira, A. R., et al. (2021). <i>Diagnóstico de melanoma: Considerações histológicas, moleculares e imunohistoquímicas</i> . Rev Bras Oncol, 37(4), 232–240.
Silva, et al.	Mutações moleculares e histopatologia	Mostra relação entre mutações genéticas e padrões histológicos.	Silva, P. C., et al. (2023). <i>O impacto das mutações moleculares nos achados histopatológicos do melanoma</i> . J Patol Clin, 39(2), 98–106.
Almeida, et al.	Abordagens avançadas no melanoma cutâneo	Foca na personalização do diagnóstico histopatológico e molecular.	Almeida, R. S., et al. (2024). <i>Melanoma cutâneo: Novos avanços nas abordagens histopatológicas e moleculares</i> . Rev Bras Dermatol, 99(1), 56–64. https://doi.org/10.1590/0034-7276202400040

Destacamos alguns dos principais achados histopatológicos a respeito da evolução do melanoma. Nos estágios iniciais, o melanoma se apresenta como uma proliferação de melanócitos atípicos confinados à epiderme, caracterizando o melanoma in situ. Nessa fase, observa-se um padrão de crescimento lentiginoso, com melanócitos dispostos ao longo da junção dermoepidérmica, ou um padrão pagetoide, com células espalhadas por toda a epiderme. As células neoplásicas exibem atipias citológicas, como núcleos hiper cromáticos e pleomórficos^{2,8}. Com a progressão para o melanoma invasivo, as células malignas invadem a derme, podendo atingir camadas mais profundas. O índice de Breslow, que mede a espessura tumoral em milímetros, torna-se um parâmetro prognóstico crucial; espessuras maiores estão associadas a pior prognóstico. A presença de mitoses, especialmente em áreas profundas da lesão, indica maior atividade proliferativa e

correlaciona-se com maior agressividade tumoral^{6,7}. As lesões melanocíticas podem ser diferenciadas em benignas e malignas com base em critérios clínico-patológicos bem estabelecidos. Lesões benignas tendem a apresentar tamanho pequeno (<10 mm), simetria, boa delimitação lateral e maturação celular focal ou extensa. A disseminação pagetoide está ausente ou é focal e delimitada. Geralmente, não há necrose ou ulceração, o infiltrado inflamatório é ausente ou discreto e a regressão raramente está presente. Atipias celulares são ausentes ou peculiares; mitoses profundas e atípicas são incomuns, a melanização é regular e superficial e a proliferação de células isoladas é ausente ou discreta. Em contraste, lesões malignas como o melanoma apresentam maior tamanho (>10 mm), assimetria, margens mal delimitadas, ausência de maturação e disseminação pagetoide extensa. Há possibilidade de necrose/ulceração,

infiltrado inflamatório intenso, regressão, atipias celulares marcantes, mitoses atípicas, melanização irregular e proliferação de células isoladas, por vezes predominantes⁴. O melanoma fortemente pigmentado é uma proliferação melanocítica composta ou intradérmica, marcadamente pigmentada, composta por melanócitos epitelioides e fusiformes. As características histomorfológicas podem variar de discretas a pleomórficas¹² (**Figura 1A**).

As características histológicas de uma lesão regressiva (**Figura 1B**) podem incluir uma inflamação liquenoide linfoplasmocitária proeminente, associada a numerosos melanófagos embebidos em uma derme papilar fibrótica; pode haver uma apresentação sutil com infiltrado linfocitário perivascular superficial escasso, poucos melanófagos dérmicos e fibroplasia frouxa e delicada da derme papilar; ou uma apresentação semelhante a uma cicatriz, com aumento da vascularização. Histologicamente, a lesão do tipo *Blue Naevus* consiste em melanócitos dendríticos fusiformes pigmentados localizados na derme, com núcleos alongados e hipercromáticos embebidos em um estroma levemente fibrótico. (**Figura 1C**). Tradicionalmente, ele é dividido em dois grupos, dependendo da celularidade. Também estão presentes melanófagos fortemente pigmentados, contendo grandes grânulos de melanina no citoplasma e núcleos vesiculares arredondados ou ovóides.

Lesões spitzoides com características atípicas são mais comumente observadas em pacientes com mais de 10 anos de idade, sem predileção por local anatômico específico. São lesões frequentemente variadas em cor, com mais de 1 cm de diâmetro, frequentemente assimétricas em forma, com bordas irregulares e superfície irregular ou ocasionalmente ulcerada. Histologicamente, são lesões assimétricas, mal delimitadas, ulceradas, com bordas infiltrativas e comprometimento do tecido subcutâneo (**Figura 1D**). Observam-se

melanócitos pagetoides proeminentes além dos ninhos, envolvendo a metade superior da epiderme, particularmente na periferia da lesão. Também estão presentes ninhos melanocíticos dérmicos profundos, densamente celulares, confluentes e expansivos, sem maturação em direção à profundidade dérmica, com necrose focal e figuras mitóticas frequentes¹². Contudo, a heterogeneidade entre as lesões iniciais pode representar um desafio, demandando maior acurácia diagnóstica por meio da integração de métodos clínicos, histológicos e imunohistoquímicos^{5,6,8}. Nesse sentido, à medida que o tumor invade a derme e aumenta sua espessura, o risco de metástase cresce, exigindo abordagens terapêuticas mais agressivas. Nos estágios I e II, quando o melanoma já invade a derme, a análise histológica se torna ainda mais determinante. A avaliação do índice de Breslow, da presença de mitoses e da formação de neovascularização destacam-se como marcadores prognósticos importantes. Estudos mostram que a profundidade da invasão se correlaciona diretamente ao risco de recorrência e metástase, reforçando a necessidade de margens de ressecção adequadas durante o tratamento cirúrgico. Além disso, a neovascularização indica uma adaptação tumoral crítica para suprir demandas metabólicas, sendo um alvo potencial para terapias adjuvantes^{7,10}.

No estágio III, caracterizado por metástases regionais, o envolvimento linfonodal é frequentemente observado. Alterações citológicas, como aumento da carga celular e heterogeneidade, refletem a evolução clonal do melanoma e sua capacidade de adaptação ao microambiente linfático. A infiltração extensiva nos linfonodos regionais é associada a um pior prognóstico e exige abordagens terapêuticas mais agressivas, incluindo a combinação de cirurgia, imunoterapia e monitoramento contínuo⁸.

Por fim, no estágio IV, o melanoma metastático distante apresenta um padrão de disseminação sistêmica com envolvimento

frequente de órgãos vitais, como pulmões, fígado e cérebro. A análise histológica das metástases destaca a complexidade da doença em fases avançadas, com características como pleomorfismo celular acentuado e necrose tumoral. A resposta ao tratamento sistêmico, como imunoterapias, tem mostrado avanços, mas a heterogeneidade tumoral ainda é um desafio significativo, influenciando a resistência terapêutica e o manejo clínico^{9,10}.

Os achados recentes sugerem que a avaliação combinada de parâmetros citológicos e histológicos pode melhorar significativamente a personalização das intervenções terapêuticas. É importante ressaltar que a interpretação histopatológica do melanoma pode apresentar desafios, especialmente em lesões com características ambíguas.

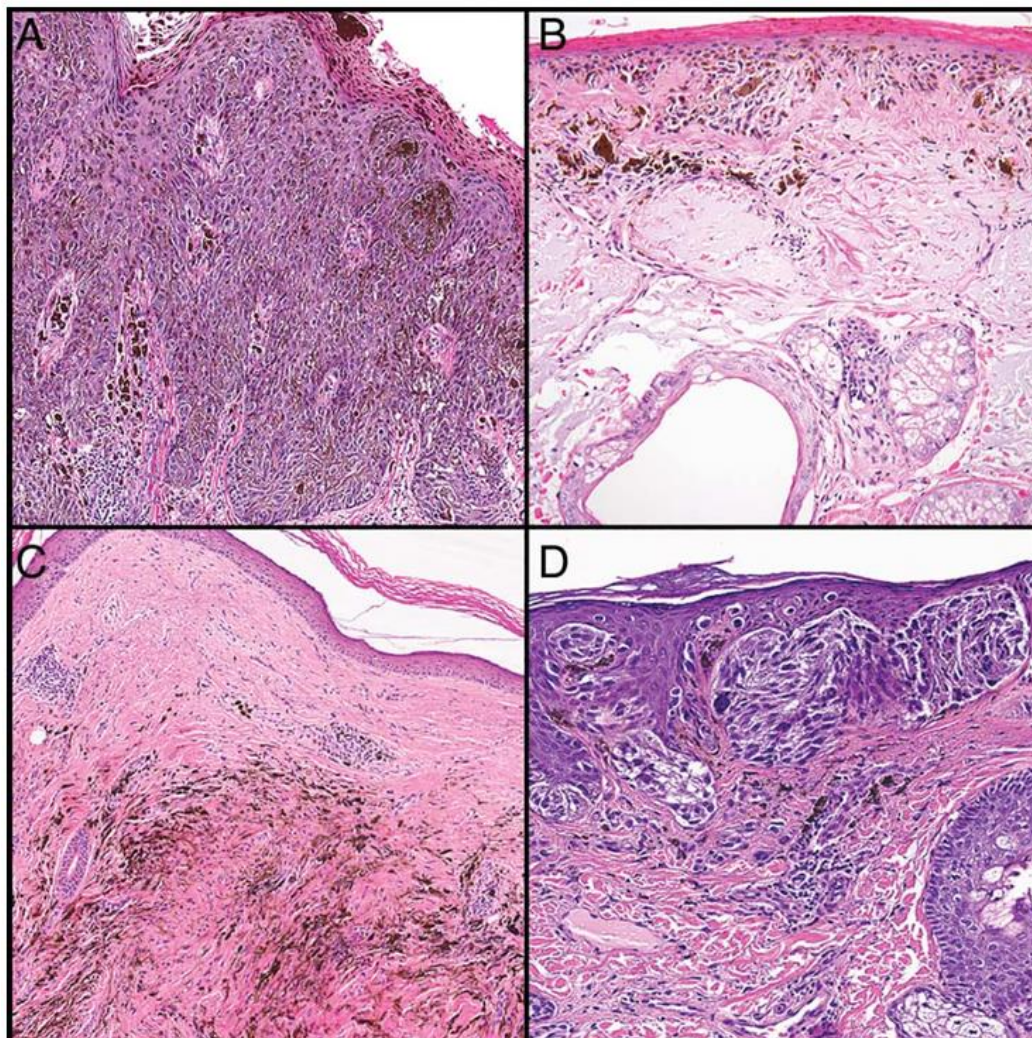


Figura 1- Exemplos de lesões cutâneas melanocíticas fortemente pigmentadas: (A) Melanoma fortemente pigmentado. (B) Regressão parcial de melanoma. (C) Nevo azul. (D) Melanoma com características spitzoides. Adaptado de: Aung PP, et al. J Clin Pathol 2015.

Nesses casos, a correlação clínico-patológica e, quando necessário, o uso de técnicas auxiliares, como a imunohistoquímica, são recomendados para aumentar a acurácia diagnóstica^{2,6,8}. Para o diagnóstico imunohistoquímico de

melanoma, o marcador considerado padrão-ouro é a **proteína S100**. Ela apresenta alta sensibilidade, sendo expressa em quase todos os melanomas cutâneos primários, incluindo subtipos como o melanoma desmoplásico. No entanto, sua

especificidade é limitada, já que também pode ser encontrada em outros tipos de tumores, como os de origem neural e mesenquimal. Outros marcadores imunohistoquímicos frequentemente utilizados no diagnóstico de melanoma incluem: HMB-45 (gp100), o qual é específico para melanócitos imaturos e melanomas, sendo útil para distinguir melanoma de nevos melanocíticos; o Melan-A (MART-1) detecta melanócitos em estágios iniciais de diferenciação e é útil para identificar melanomas em estágios iniciais; e o SOX10, que é utilizado para detectar melanócitos em casos em que outros marcadores podem ser negativos, como em melanomas desmoplásicos¹⁴. É importante ressaltar que não existe um único marcador que seja definitivo para o diagnóstico de melanoma. A combinação de múltiplos marcadores, juntamente com a avaliação clínica e histológica, é essencial para um diagnóstico preciso.

Portanto, a identificação precisa das características citológicas e histológicas do melanoma em seus diferentes estágios é indispensável para o manejo da doença. A integração entre métodos tradicionais de análise e novas tecnologias representa um avanço significativo para melhorar o prognóstico e a sobrevida dos pacientes. Estudos futuros devem continuar explorando a interação entre os fatores histopatológicos e os avanços terapêuticos, com o objetivo de reduzir a mortalidade associada ao melanoma e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes^{3,7,8}.

CONCLUSÃO

A compreensão detalhada das características citológicas e histológicas do melanoma em seus diferentes estágios é essencial para o diagnóstico precoce, estadiamento preciso e planejamento terapêutico adequado. A identificação de parâmetros como o padrão de crescimento, índice de Breslow, presença de mitoses e invasão linfovascular permite uma avaliação prognóstica mais acurada, influenciando diretamente nas decisões

clínicas e na sobrevida dos pacientes. Investimentos contínuos em pesquisa e educação médica são fundamentais para aprimorar o reconhecimento e o manejo do melanoma, visando reduzir sua morbimortalidade^{6,9,10}.

REFERÊNCIAS

- 1 - Ronchi, Andrea et al. *Cytologic diagnosis of metastatic melanoma by FNA: a practical review*. Cancer Cytopathology, [S.l.], v. 130, n. 1, p. 18–29, jan. 2022. Wiley Periodicals LLC on behalf of American Cancer Society. DOI: 10.1002/cncy.22488. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22488>. Acesso em: 12 maio 2025.
- 2 - Critérios anatomopatológicos para melanoma maligno cutâneo. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2019 [citado em 08 jan. 2025]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/HdV4DtdSKyWsNsBWPjCwrJP>.
- 3 - Schmitt JV, Miot HA. Aspectos clínicos e histopatológicos do melanoma cutâneo em um serviço de dermatologia do Brasil. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020 [citado em 08 jan. 2025]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcp/a/VT6vN8Yw9dPQsTWFKLCbwhh/?lang=pt>.
- 4 - Elder David E. et al. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. (World Health Organization Classification of Tumours; vol. 11).
- 5 - Bosch-Amate X, Vargas P, Puig S, et al. Área tumoral calculada e densidade de Breslow: dois novos parâmetros prognósticos na avaliação histológica do melanoma. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021;112(3):211-218. Disponível em: <https://www.actasdermo.org/index.php?p=revista&pii=S1578219021002900&r=403&tipo=pdf-simple>. Acesso em: 9 jan. 2025.

- 6 - Torres W. Histopatologia dos melanomas. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/histopatologia_melanomas_wilhermo_torres.pdf. Acesso em: 9 jan. 2025.
- 7 - Metástases regionais no melanoma: implicações no manejo clínico. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2023 [citado em 08 jan. 2025]. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7123735/>.
- 8 - Heterogeneidade tumoral no melanoma metastático. *J Bras Oncol* [Internet]. 2024 [citado em 08 jan. 2025]. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3932055/>.
- 9 - Ministério da Saúde. Câncer de pele [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [citado em 14 maio 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele/cancer-de-pele>.
- 10 - Sanar. Evolução, tratamento e prognóstico de pacientes com melanoma cutâneo | Colunistas [Internet]. Sanarmed. 2021 mar 21 [citado em 14 maio 2024]. Disponível em: <https://sanarmed.com/evolucao-tratamento-e-prognostico-de-pacientes-com-melanoma-cutaneo-colunistas/>.
- 11 - Quintella, DC. et al. *Histopathological diagnosis of small melanocytic lesions suspicious for malignant melanoma*. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 92, n. 3, p. 375–378, maio/jun. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/XFKCnHjqWntWDgHrtppxW8y/>. Acesso em: 10 maio 2025.
- 12 - Aung, Phyu P. et al. *Differential diagnosis of heavily pigmented melanocytic lesions: challenges and diagnostic approach*. Journal of Clinical Pathology, [S.l.], v. 68, n. 12, p. 963–970, dez. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26602414/>. Acesso em: 13 maio 2025.
- 13 - Ludgate, MW. et al. *Animal-type melanoma: a clinical and histopathological study of 22 cases from a single institution*. British Journal of Dermatology, [S.l.], v. 162, n. 1, p. 129 – 136, jan. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19709103/>. Acesso em: 9 maio 2025.
- 14 - Ricci, Costantino et al. *Cutaneous melanomas: a single center experience on the usage of immunohistochemistry applied for the diagnosis*. International Journal of Molecular Sciences, [S.l.], v. 23, n. 11, p. 5911, 25 maio 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35682589/>. Acesso em: 7 maio 2025.