



Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Diretrizes pré e pós analíticas para diagnóstico microscópico de melanoma: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia ☆,☆☆



José Cândido Caldeira Xavier-Júnior ^{ID a,b,c,*},
 Karina Munhoz de Paula Alves Coelho ^{ID d,e}, Mariana Petaccia de Macedo ^{ID f},
 Rute Facchini Lellis ^{ID f,g}, Nathanael de Freitas Pinheiro Junior ^{ID h},
 Robledo Fonseca Rocha ^{ID i,j} e Comitê de Dermatopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia

^a Instituto de Patologia de Araçatuba, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Centro Universitário Católico Unisaesiano, Araçatuba, SP, Brasil

^c Programa de Pós-graduação em Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^d Centro de Diagnósticos Anátomo-Patológicos, Joinville, SC, Brasil

^e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biologia do Câncer Infantil e Oncologia Pediátrica – INCT BioOncoPed, Brasil

^f Departamento de Patologia, Rede D'Or/São Luiz Hospital, São Paulo, SP, Brasil

^g Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, Brasil

^h Imagepat Anatomia Patológica Ltda, Salvador, BA, Brasil

ⁱ Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil

^j Laboratório de Patologia de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil

Recebido em 11 de dezembro de 2024; aceito em 27 de janeiro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Dermatologia;
 Guia;
 Melanoma;
 Microscopia;
 Patologia

Resumo O projeto diretrizes da Sociedade Brasileira de Patologia visa divulgar recomendações, para patologistas, cirurgiões e clínicos, baseadas em dados sólidos da literatura e através de adaptações de diretrizes internacionais para a realidade dos médicos brasileiros. Este artigo resulta do esforço de grupo de patologistas membros do Comitê de Dermatopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia focados em doenças melanocíticas que, por meio de tópicos, estabeleceram recomendações pertinentes aos clínicos e cirurgiões para o diagnóstico acurado das lesões melanocíticas suspeitas de melanoma. Neste artigo, pretende-se esclarecer a melhor maneira de realizar a exérese em caso de lesões melanocíticas suspeitas

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501139>

☆ Como citar este artigo: Xavier-Júnior JCC, Coelho KMPA, De Macedo MP, Lellis RF, Pinheiro Junior NF, Rocha RF; Dermatopathology Committee of the Brazilian Society of Pathology. Pre- and post-analytical guidelines for the microscopic diagnosis of melanoma: recommendations from the Brazilian Society of Pathology. An Bras Dermatol. 2025;100:501139.

☆☆ Trabalho realizado na Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: josecandidojr@yahoo.com.br (J.C. Xavier-Júnior).

tão bem como os cuidados pré-analíticos com o material, o modo de interpretar o laudo anatomopatológico e as situações nas quais os estudos imuno-histoquímicos e moleculares podem ser ferramentas auxiliares para o diagnóstico e/ou terapêutica.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Segundo dados do *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), em 2022 foram identificados 331.647 novos casos e 58.645 mortes por melanoma cutâneo¹; o tumor primário da pele é o mais letal, com tendência de aumento da mortalidade por essa neoplasia na população idosa brasileira.² Além disso, dados nacionais, em concordância com a literatura internacional, indicam, em série temporal, aumento da incidência de casos de melanomas^{3,4} com estabilidade de subtipos histológicos que apresentam comportamento precocemente invasivo, os quais correspondem à considerável fração da mortalidade específica.³ Pacientes com lesões cutâneas pigmentadas clinicamente suspeitas devem ser submetidos preferencialmente (sempre que possível) à excisão cirúrgica (biópsia excisional),⁵ uma vez que o diagnóstico permanece sendo anatomopatológico, apesar de todo o avanço da patologia molecular e das ferramentas de imagem *in-vivo* no conhecimento dessas neoplasias.⁶ Como também ocorre em grande parte das neoplasias malignas de outros sítios, no caso do melanoma cutâneo o diagnóstico acurado realizado de maneira precoce está relacionado com melhor prognóstico.^{7,8} Além disso, a criação de protocolos de padronização de coleta, preparação, análise e laudos estruturados é fundamental para o acompanhamento correto desses pacientes⁹ e para garantir integridade do material para possíveis estudos complementares (imuno-histoquímico e molecular), quando aplicável.

Destaca-se que essa diretriz foi desenvolvida pela Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), que formou um grupo de trabalho de especialistas na área para avaliar a literatura, a legislação brasileira, livros clássicos e as recomendações internacionais e, então, propor um protocolo voltado para a realidade da assistência à saúde no nosso país. Essas recomendações serão publicadas em dois artigos, com conteúdo semelhantes e complementares. O presente artigo foi redigido de maneira direcionada para os clínicos e cirurgiões enquanto um outro artigo, voltado para os patologistas, será publicado na revista *Surgical and Experimental Pathology* da SBP. Neste artigo pretende-se esclarecer a melhor maneira de realizar a exérese em caso de lesões melanocíticas suspeitas tão bem como os cuidados pré-analíticos com o material, o modo de interpretar o laudo anatomopatológico e as situações nas quais os estudos imuno-histoquímicos e moleculares podem ser ferramentas auxiliares para o diagnóstico. A [tabela 1](#) exibe a listagem de todas as recomendações deste artigo.

Procedimento cirúrgico

O fornecimento de biópsia apropriada e histórico clínico pertinente é fundamental para o diagnóstico e

prognóstico preciso do melanoma.⁵ Em caso de lesão suspeita de melanoma, a biópsia excisional com margens próximas livres deve ser a abordagem preferencial. Eventualmente, biópsia incisinal pode ser considerada primeira abordagem em lesões muito grandes ou em lesões localizadas em regiões de interesse estético ou funcional. A biópsia por *shaving* está expressamente contraindicada porque pode adicionar dificuldades ao diagnóstico histopatológico e, no futuro, comprometer a correta determinação do índice (espessura) de Breslow.^{10–12} A utilização da técnica de cirurgia de Mohs não está validada para abordagem de lesões melanocíticas e pode também comprometer o diagnóstico acurado dessas lesões.¹³

Após a realização do procedimento, a biópsia/peça cirúrgica deve ser submersa imediatamente em recipiente limpo, transparente, de boca larga, de boa vedação e precisamente identificado, contendo formalina tamponada (10% de formaldeído tamponado) em volume aproximadamente 10 a 20 vezes o tamanho da amostra ([fig. 1](#)) podendo o tempo ideal de fixação variar entre 6 e 72 horas. É expressamente contraindicado o envio de peças/biópsias em outros meios tais como vaselina, álcool ou soro. Todas essas medidas são importantes para a manutenção da integridade morfológica do tecido, assim como das proteínas e do material genético das células tumorais; potenciais alvos futuros dos estudos imuno-histoquímicos e moleculares, respectivamente.¹¹ Para garantir que o formol utilizado seja tamponado, sugere-se comunicação direta com o responsável da unidade hospitalar ou com o laboratório de patologia parceiro. Para evitar fixação excessiva dos materiais, o ideal é não realizar excisão cirúrgica (biópsia excisional) na véspera de feriados, ou até mesmo nos finais de tarde em dias de sexta-feira, se o laboratório parceiro não tiver expediente de processamento durante o sábado. Evitar realizar a exérese cirúrgica em instituição/clínica que não tenha logística de fluxo ágil de envio de amostras para processamento e análise para evitar grande tempo exposto em formol e superfixação do material. É importante destacar a impossibilidade de realização de processamento e diagnóstico de lesão de pele no mesmo dia da retirada da lesão, pois há que considerar o tempo mínimo de fixação e processamento histológico. Ressalta-se ainda que é fundamental que apenas um espécime de excisão seja colocado em cada frasco para permitir correta identificação da lesão com o diagnóstico final histopatológico.

O manuseio da peça cirúrgica após a retirada deve ser cuidadoso para não causar artefatos de esmagamento.¹⁴ A utilização de eletrocautério deve ser cautelosa, pois, se excessiva, pode prejudicar a avaliação das bordas da lesão.¹⁵

Recomendação 1: Em caso de suspeita de melanoma a biópsia excisional com margens próximas (1–3 mm) deve ser a abordagem preferencial.

Tabela 1 Resumo das recomendações

Recomendação 1	Em caso de suspeita de melanoma, a biópsia excisional com margens próximas (1–3 mm) deve ser a abordagem preferencial.
Recomendação 2	Após a retirada, a biópsia/peça cirúrgica deve ser submersa imediatamente em recipiente apropriado contendo formalina tamponada (10% de formaldeído tamponado) em volume aproximadamente 10 a 20 vezes o tamanho da amostra.
Recomendação 3	Informações clínicas, especialmente idade e sexo do paciente, bem como localização e tamanho da lesão, são dados indispensáveis para o diagnóstico microscópico acurado de lesões melanocíticas.
Recomendação 4	Sempre que possível, realizar a inclusão de todo o material enviado em caso de lesões suspeitas para melanoma. Aos clínicos, cirurgiões, sugere-se verificar se essa recomendação foi seguida por meio da leitura atenta da seção de macroscopia do laudo anatomopatológico.
Recomendação 5	O estudo imuno-histoquímico não é essencial para o diagnóstico microscópico de melanoma, estando reservado para casos selecionados, sinalizados pelo patologista no laudo, frequentemente por meio de comentários e notas.
Recomendação 6	O exame peroperatório está contraindicado quer para diagnóstico, quer para avaliação de margens de lesões melanocíticas.
Recomendação 7	O exame peroperatório está contraindicado para avaliação do linfonodo sentinela em casos de melanoma cutâneo.
Recomendação 8	Testagem molecular para pesquisa de mutação no gene <i>BRAF</i> é recomendada no cenário do paciente com melanoma estágio II de alto risco, 3 e 4, utilizando amostra com adequada representação neoplásica e técnica molecular devidamente validada pelo laboratório.

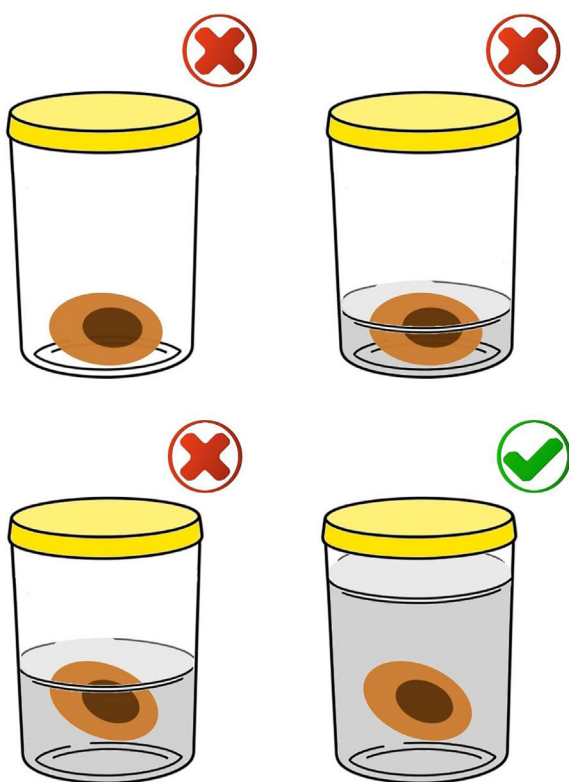


Figura 1 A maneira correta de acondicionamento da peça é com volume de formol tamponado a 10% superior a 10–20 vezes o volume da peça (imagem inferior à direita). Não é aceitável o envio do material sem formol, em volume que não cubra a peça em sua totalidade ou em volume discretamente superior ao volume da peça.

Recomendação 2: Após a retirada a biópsia/peça cirúrgica deve ser submersa imediatamente em recipiente apropriado contendo formalina tamponada (10% de formaldeído tamponado) em volume aproximadamente 10 a 20 vezes o tamanho da amostra.

Solicitação (pedido) anatomopatológico

Em caso de ausência de pedido específico do laboratório, o mesmo poderá ser realizado utilizando receituário com identificação do médico, data e as informações mínimas de identificação do paciente (considerar sempre pelo menos três parâmetros, por exemplo nome completo, data de nascimento e CPF ou outro documento de identificação).¹⁶

É indispensável o envio de história clínica e descrição dermatológica da lesão (fig. 2), sua evolução, resultados de exames complementares e hipóteses diagnósticas, pois fazem parte dos pré-requisitos para um laudo completo e podem influenciar a decisão diagnóstica em caso de lesões melanocíticas. Sexo, localização da lesão e idade do paciente são os dados mínimos para a análise microscópica sem os quais um diagnóstico conclusivo e adequado está em risco.^{8,17,18}

Entre os dados mais relevantes para a análise de uma lesão melanocítica estão: a) idade: faixa etária afeta a interpretação dos achados microscópicos. Por exemplo, os mesmos achados microscópicos que levariam ao diagnóstico de melanoma acral em um paciente idoso podem não caracterizar malignidade em um paciente pediátrico; b) localização: lesões melanocíticas benignas localizadas nos chamados “locais especiais” (p. ex., couro cabeludo, genitália, linha mamária, pavilhão auricular e regiões flexurais) podem apresentar achados microscópicos e

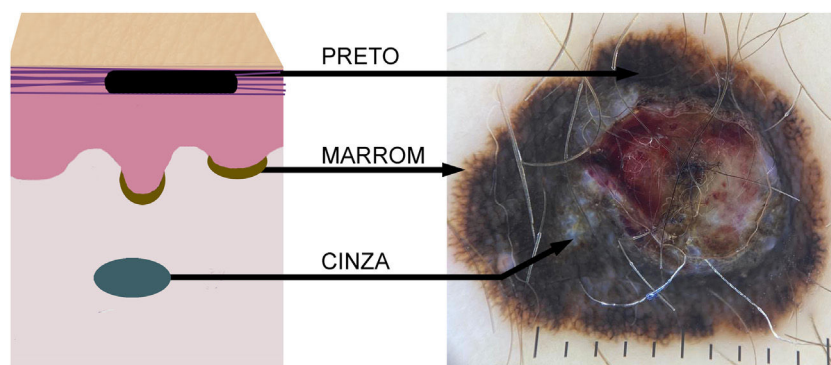


Figura 2 A variação de cores nas lesões melanocíticas reflete a localização do pigmento melânico na pele. No desenho esquemático, observa-se a correspondência das cores/tonalidades do melanoma ao exame dermatoscópico conforme o depósito de melanina: preto na camada córnea, marrom na camada basal da epiderme e azulada/cinza na derme.

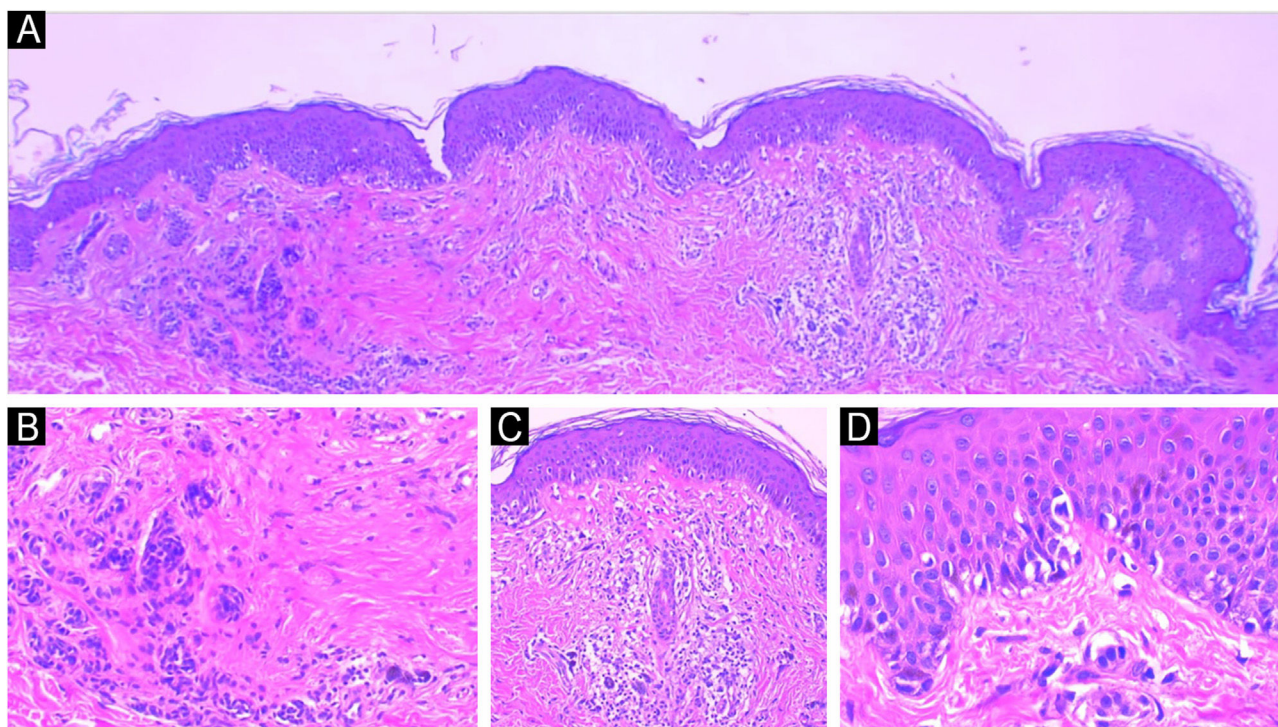


Figura 3 Nevos traumatizados são um bom exemplo da necessidade de correlação anátomo-clínica. (A) Na imagem panorâmica de nevo em coxa de paciente do sexo feminino de 44 anos vê-se o nevo remanescente à esquerda, a fibrose central e o infiltrado inflamatório dérmico com melanófagos à direita (Hematoxilina & eosina, 40×). (B) Em detalhe, o nome intradérmico remanescente e a fibrose paralela ao sentido da epiderme (Hematoxilina & eosina, 200×). (C) Em detalhe o infiltrado inflamatório com melanófagos (Hematoxilina & eosina, 200×). (D) Presença de melanócitos juncionais proliferados atípicos, achado comum em lesões melanocíticas traumatizadas (Hematoxilina & eosina, 400×).

dermatoscópicos simuladores de malignidade os quais não seriam admissíveis em outras localizações anatômicas; c) descrição clínica da lesão: regra ABCDE (assimetria, bordas, cor, diâmetro e evolução), bem como quaisquer outras informações relevantes (p. ex., aumento de tamanho, alterações de características, ocorrência de trauma, resultados de biopsias anteriores, aparecimento de ulceração, principalmente); d) história clínica: gestação,¹⁹ história

pessoal e familiar de melanoma e nevos displásicos; e) outros exames: descrição da dermatoscopia e, se for o caso, de outros exames complementares (p. ex., microscopia confocal e exame genético germinativo)^{6,20,21} (figs. 3 e 4).

Recomendação 3: Informações clínicas, especialmente idade e sexo do paciente, bem como localização e tamanho da lesão são dados indispensáveis para o diagnóstico microscópico acurado de lesões melanocíticas.

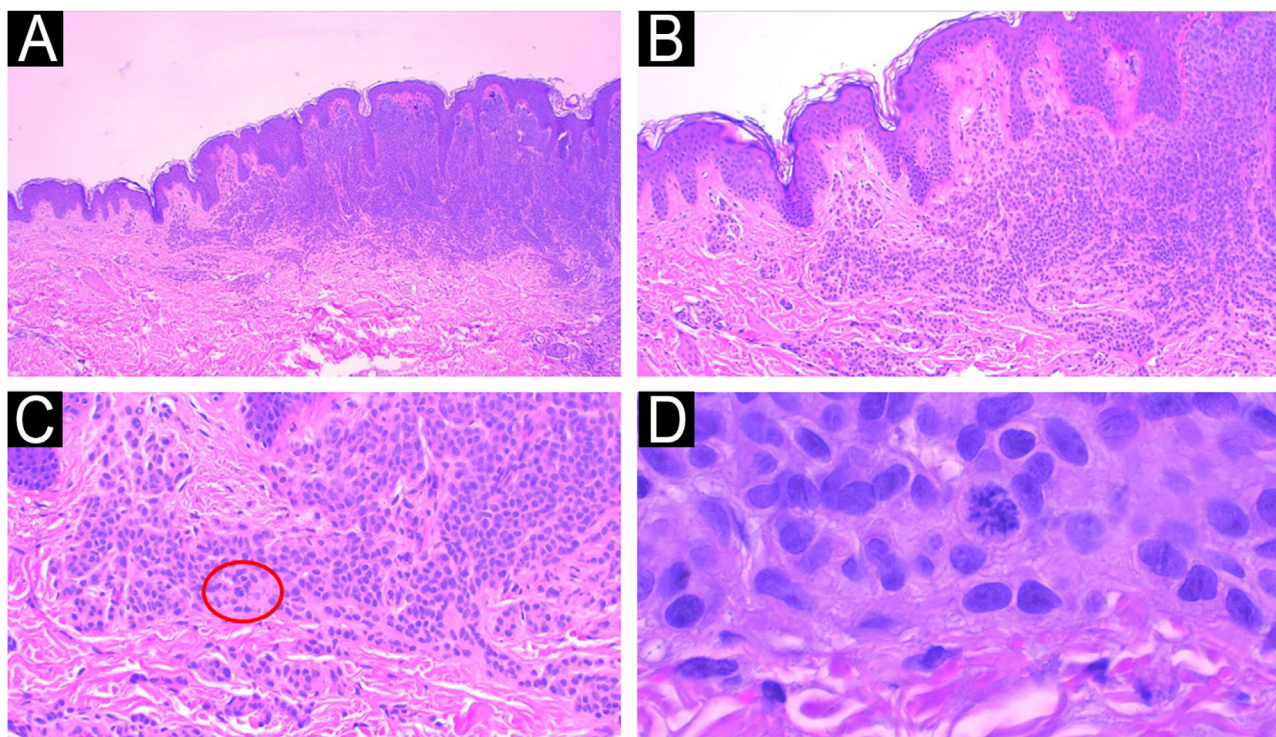


Figura 4 Outro exemplo da importância da correlação anátomo-clínica: nevo melanocítico intradérmico retirado por fins estéticos de paciente do sexo feminino de 14 anos. (A) Visão panorâmica do nevo intradérmico (Hematoxilina & eosina, 40×). (B) Melanócitos dispostos em ninhos com maturação para a profundidade (Hematoxilina & eosina, 100×) e (C) sem sinais de atipia (Hematoxilina & eosina, 200×). (D) Presença de mitose profunda atípica no centro da imagem, a qual não muda o diagnóstico (Hematoxilina & eosina, 1.000×).

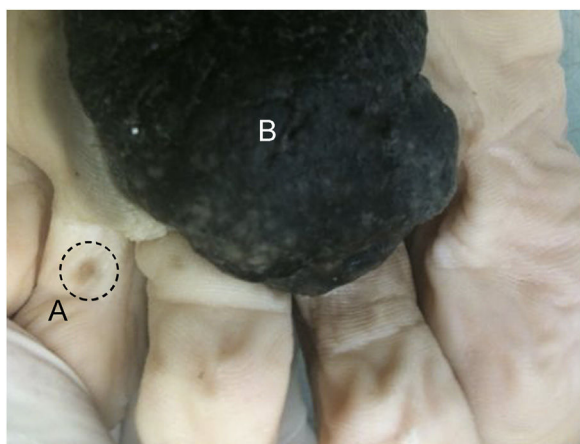


Figura 5 Imagem macroscópica de melanoma acral com pequena lesão descontínua (A) e volumoso componente tumoral (B). A identificação de satélites/microsatélites/metástases cutâneas influencia o estadiamento e pode ocorrer por meio de exame macroscópico pormenorizado.

Avaliação laboratorial pré-analítica

A descrição macroscópica consiste em mensuração do fragmento de pele recebido e descrição de maneira direta, porém pormenorizada da lesão identificada (fig. 5). Todo laudo anatomopatológico apresenta a descrição

macroscópica que, geralmente, encontra-se logo abaixo das informações clínicas. Isso permite correlação com os dados da peça cirúrgica enviada. Idealmente deve-se realizar a inclusão do espécime em sua totalidade. Em casos de lesões muito grandes e claramente avançadas (p. ex., produtos de amputação com evidente infiltração óssea), a amostragem pormenorizada pode ser uma opção. Para verificar se todo o material foi incluído, basta ler a afirmação ao final da macroscopia. Também é possível verificar na descrição macroscópica em quantos blocos de parafina resultou a inclusão do material, os quais devem estar identificados.

Veja, a seguir, a descrição macroscópica de um melanoma, na qual está destacado que todo o material foi submetido à análise microscópica, quantos blocos foram gerados do espécime (cinco blocos) e quantos fragmentos foram colocados em cada bloco (blocos 1 e 2 contêm seis fragmentos, e os demais blocos contêm um fragmento cada): "Fragmento aproximadamente circular de pele medindo 3,0 × 2,5 × 0,8 cm exibindo, centralmente, lesão pigmentada acastanhada de bordas irregulares com áreas enegrecidas medindo 1,8 × 1,2 cm e distando 0,2 cm da margem mais próxima.

Todo o material foi submetido à análise histológica. Legenda: 1: Extremidade (6F); 2: Extremidade (6F); 3: Porção central (1F); 4: Porção central (1F); 5: Porção central (1F).

Recomendação 4: Sempre que possível, realizar a inclusão de todo o material enviado em caso de lesões suspeitas para melanoma. Aos clínicos e cirurgiões, sugere-se verificar

se essa recomendação foi seguida por meio da leitura atenta da seção de macroscopia do laudo anatomopatológico.

Microscopia

Seguindo as recomendações internacionais vigentes,^{10,11} o laudo do produto de exérese de melanoma deve conter os seguintes parâmetros: tipo histológico; índice de Breslow (espessura máxima do tumor) medida em milímetros, considerando apenas uma casa decimal (após a vírgula) e traçando uma linha reta entre a célula tumoral mais profunda e a célula mais superficial da camada granulosa; presença/ausência de ulceração; índice mitótico no “hot-spot” com a contagem de mitoses por área de 1 mm²; invasão angiolinfática; invasão perineural; presença/ausência de satelitose; presença/ausência de nevo associado; *status* das margens cirúrgicas e estadiamento anatomopatológico (figs. 6 a 8). A ampliação de margem faz parte do tratamento do melanoma independente do estadiamento; logo, não é necessário medir a distância do tumor em relação à margem. Os parâmetros principais para o estadiamento do melanoma são índice de Breslow e presença de ulceração, os quais definem o estadiamento do melanoma cutâneo.^{10,11} Estudo brasileiro recente também demonstrou associação significativa entre esses dois parâmetros com o resultado do linfonodo sentinela e a sobrevida dos pacientes com melanoma cutâneo invasor.²² O nível de Clark, a fase de crescimento, a presença/ausência de infiltrado inflamatório peri e intratumoral e a presença/ausência de regressão vêm perdendo valor nos últimos anos, não configurando como obrigatórios no laudo.¹¹

Define-se ulceração pela combinação dos seguintes achados microscópicos: perda completa da epiderme (incluindo ausência de estrato córneo e membrana basal); evidência de alterações reativas (p. ex., presença de infiltrado fibrinoleucocitário) e adelgaçamento/apagamento ou hiperplasia reativa da epiderme adjacente na ausência de trauma ou procedimento cirúrgico recente.¹¹ Se a ulceração é secundária à biópsia prévia, a mesma não deve ser reportada e/ou considerada para fins de estadiamento.^{10,11} Ao contrário dos melanomas invasores, a presença de ulceração não altera o estadiamento dos casos de melanoma *in situ*.^{10,11} Além disso, sugere-se que a extensão da ulceração seja preditor mais acurado da sobrevida do que a simples presença da ulceração em casos de melanomas cutâneos invasores.^{23,24}

Considerando as últimas edições da classificação de tumores cutâneos da Organização Mundial de Saúde, a definição do subtipo histológico foi redefinida considerando as vias de carcinogênese e os genes mais frequentemente mutados em cada subtipo histológico. Em linhas gerais, os quatro subtipos mais frequentes (extensivo superficial, lentigo maligno melanoma, acral e nodular) foram redivididos em: melanoma associado à exposição solar crônica/elevado dano solar cumulativo (que engloba os casos de lentigo maligno melanoma e alguns casos de melanomas nodulares), melanoma associado à exposição solar intermitente/baixo dano solar cumulativo (que engloba os casos de melanoma extensivo superficial e alguns casos de melanomas nodulares) e os melanomas acrais para os quais a relação com exposição solar ainda não está esclarecida. Alguns tipos

menos frequentes, tal como o grupo de Spitz melanoma, podem necessitar de confirmação molecular para o correto diagnóstico.⁶

Em relação à avaliação do infiltrado inflamatório linfocitário, ele pode ser classificado como ausente, presente não ativo (“non-brisk”) ou ativo (“brisk”). Para ser considerado ativo, não é necessária a presença de linfócitos entre as células tumorais, uma vez que as células inflamatórias podem estar apenas na periferia (borda) da lesão. Ainda que configure item opcional do laudo, o valor prognóstico de linfócitos permeando ou infiltrando as células do melanoma permanece em discussão.^{25,26}

A fim de realizar o diagnóstico anatomopatológico das lesões melanocíticas em categorias diagnósticas baseadas em estratificação de risco, mais do que no diagnóstico histológico clássico, foi criado em 2014 o sistema que recebe o nome em língua inglesa de “The Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis (MPATH-Dx)”.²⁷ A versão 2.0 desse sistema foi publicada em 2023, a qual apresenta quatro classes diagnósticas: classe I para lesões com muito baixo risco de progressão para melanoma invasor (p. ex., nevos displásicos com atipias citológicas de baixo grau), classe II para lesões com baixo risco de progressão para melanoma invasor (p. ex., nevos displásicos com atipias citológicas de alto grau e melanoma *in situ*), classe III para lesões com baixo risco de metástase (p. ex., melanoma estadiado pT1a) e classe IV para lesões com moderado a elevado risco de metástase (p. ex., melanomas estadiado $\geq$ pT1b).⁹ Acredita-se que esse sistema de classificação aumentaria a concordância diagnóstica entre serviços, reduzindo discussões acadêmicas que não tem relevância para o acompanhamento do paciente, porém muitas vezes não são compreendidas pelo público leigo. Para citar um exemplo, seria a diferenciação entre melanoma *in situ* e nevo displásico com atipias citológicas de alto grau, uma vez que ambas as lesões seriam classificadas como classe II do MPATH-Dx⁹ e os pacientes deveriam ser submetidos à ampliação de margens cirúrgicas. A categorização segundo as classes desse sistema permanece algo opcional, ainda pouco utilizado na comunidade médica brasileira. Algumas barreiras para a utilização desse sistema seriam o estabelecimento de uma conduta que é tomada com visão mais integral do paciente e não somente com base nos achados histopatológicos, bem como indicação de condutas mais agressivas pelo sistema, tais como a ampliação de margens em nevos de Spitz e nevos azuis celulares por exemplo.⁹

Imuno-histoquímica

É equivocado o pensamento de que todo caso de lesão melanocítica deva ser submetido ao estudo imuno-histoquímico. Portanto, a utilização dessa técnica está indicada para: I) confirmação da linhagem em casos de melanomas pouco diferenciados; II) avaliação do índice de proliferação celular (Ki-67); III) pesquisa de marcadores relacionados a alterações moleculares específicas (ALK, ROS, BAP1, BRAF, NTRK e p16).⁶ Destaca-se, no entanto, que não existe, até o momento, um marcador único, validado, conhecido e com longa experiência para diferenciar lesões melanocíticas benignas e malignas. Além disso, os resultados dos

LAUDO DE PATOLOGIA MODELO PARA MELANOMA

DADOS GERAIS

Nome do paciente: [Nome completo do paciente]

Nome da mãe: [Nome completo da mãe]

Data de nascimento:

Idade:

Documento de identificação: [RG, CPF ou outro número de identificação]

História clínica: [Resumo da história clínica relevante]

Localização da biópsia: [Local exato de onde a amostra foi retirada]

Descrição dermatológica e da lesão:

Hipóteses diagnósticas e informações pertinentes: [Hipóteses levantada e informações relevantes]

MACROSCOPIA

Descrição macroscópica: [Descrição detalhada da peça cirúrgica a olho nu]

Quantidade de amostras: [Número de peças/frascos recebidos]

Localização da biópsia: [Local exato de onde a amostra foi retirada]

Dimensões: [Dimensões precisas das peças e das lesões identificadas, inclusive com a distância em relação às margens]

MICROSCOPIA/ DIAGNÓSTICO:*

- MELANOMA CUTÂNEO (indicar se “in situ” ou invasor)

Tipo histológico:

Fase de crescimento:

Breslow: (redigida com apenas uma casa decimal – aproximar para mais quanto maior ou igual a 0,5 e para menos quando menor que 0,5)

Nível de Clark:

Ulceração:

Índice mitótico: (medir o número de mitoses por 1 mm². Identificar a área com maior número de mitoses (“hot spot”) e, utilizando o aumento de 400X, realizar a contagem nos campos adjacentes até completar uma área de 1 mm²).

Invasão angiolinfática:

Invasão perineural:

Infiltrado inflamatório peritumoral:

Infiltrado inflamatório intratumoral:

Regressão:

Satelitose:

Nevo associado:

Outros achados:

Margens cirúrgicas circunferenciais:

Margem cirúrgica profunda:

Estadiamento anatomopatológico (AJCC; 2018):

NOTAS:

Recomendações para exames complementares (imuno-histoquímicos ou moleculares), se necessário para esclarecimento diagnóstico.

*Descrição microscópica estruturada para casos de melanoma.

Figura 6 Exemplo de laudo estruturado. Destaca-se que alguns casos não necessitam de notas e os serviços têm autonomia para adequar a estrutura invertendo a ordem ou fundindo, por exemplo, a microscopia com o diagnóstico.

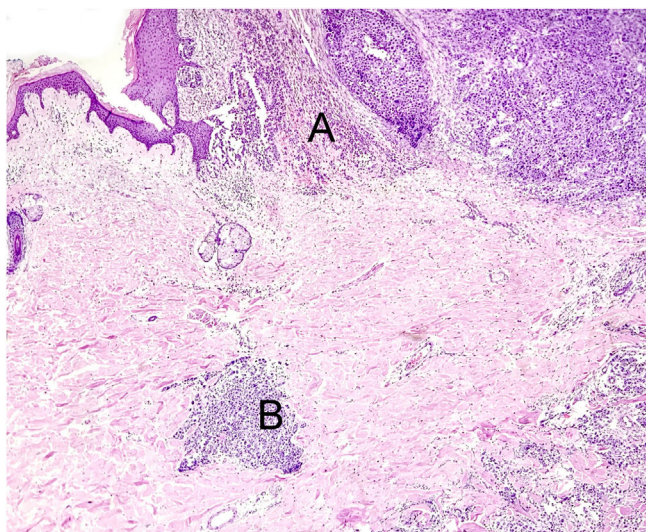


Figura 7 No corte histológico (Hematoxilina & eosina, 40×) observa-se o melanoma primário em crescimento vertical (A) e microssatélite (B) na derme. O microssatélite é caracterizado por proliferação descontínua tumoral, adjacente ao tumor principal, permeada por tecido normal, sem achados de infiltrado inflamatório ou fibrose que possam sugerir regressão tumoral.

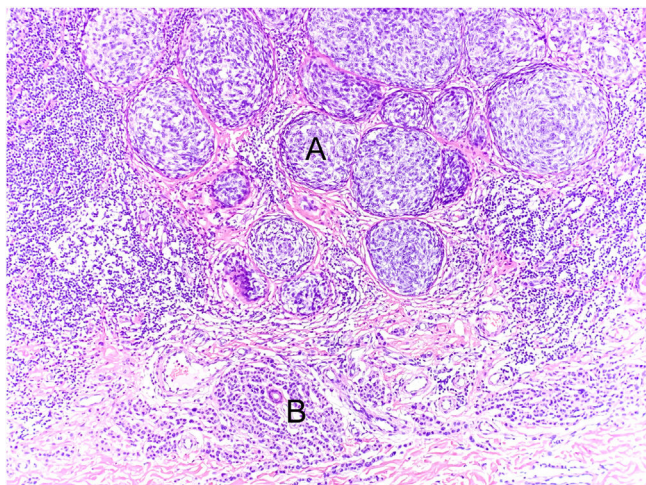


Figura 8 No corte histológico (Hematoxilina & eosina, 40×) observa-se o melanoma (A) associado a nevo melanocítico intradérmico (B). O melanoma é caracterizado por ninhos de células melanocíticas atípicas sem sinais de maturação, exibindo moderado pleomorfismo nuclear (A). Abaixo (B) vemos células melanocíticas pequenas, dispersas pela derme, exibindo citoplasma escasso e sem atipias citológicas.

marcadores imuno-histoquímicos devem ser sempre interpretados em conjunto com achados histopatológicos.

Para lesões muito pigmentadas, podem ser utilizadas técnicas especiais: utilização do cromógeno magenta na reação imuno-histoquímica (método preferencial), contracoloração com Giemsa e despigmentação com peróxido de hidrogênio são algumas das opções.^{28,29} Destaca-se que a despigmentação com peróxido de hidrogênio deve ser realizada de maneira muito cuidadosa porque existe grande risco de danificação do material inviabilizando a reação.

Para casos de difícil interpretação, alguns marcadores melanocíticos são muito sensíveis (p. ex., MITF, SOX10 e S100) e específicos (p. ex., MART1), utilizados para detectar densidade celular e padrão de crescimento neoplásico quando isso não é possível na coloração de Hematoxilina & eosina (em virtude de coexistência de inflamação, artefato etc.). Em melanomas desmoplásicos, o anticorpo mais sensível é o que detecta a proteína S-100.⁶ O HMB-45 (Human Melanoma Black-45) é um marcador com valor para diagnóstico diferencial entre nevo e melanoma, uma vez que nas lesões benignas há maturação celular identificada por alteração no gradiente de cor, mais forte nas porções superiores e negativo na parte profunda. O HMB45 também é útil na diferenciação entre nevo e metástases subcorticais na avaliação do linfonodo sentinela.³⁰ Análise cuidadosa também deve ser feita para a proteína p16, codificada pelo gene supressor tumoral CDKN2a, que atua retardando a divisão celular através da inibição da progressão do ciclo celular. A perda da expressão nuclear da p16 avaliada na imuno-histoquímica está associada a uma proliferação de células tumorais significativamente aumentada, o que pode indicar um tumor mais agressivo.³⁰

O anticorpo Ki-67 marca qualquer célula que não esteja em repouso (fase G0 do ciclo celular), ou seja, ele é positivo em todas as células nas fases G1, S, G2 e em mitose. Assim, ele não é marcador específico para melanócitos. Em casos com denso infiltrado inflamatório, a marcação dupla MART-1 usando o cromógeno magenta (marcação citoplasmática) e diaminobenzidina para o K-i67 (marcação nuclear) é ferramenta útil se houver dúvida interpretativa. Destaca-se, também, que os nevos em pacientes adultos geralmente não apresentam mitoses e exibem baixa proliferação celular, caracterizada por raras células positivas para Ki-67 e sem células positivas na porção profunda da lesão. Até o momento, não há um número de corte da porcentagem de células positivas para Ki-67 que diferencie as lesões melanocíticas benignas das malignas considerando esse marcador de maeiran isolada.^{20,31}

O anticorpo PRAME (PReferencialmente expresso Antígeno no MELanoma) é marcador recente e mais eficiente para distinguir nevos de melanomas, com marcação preferencial no melanoma em relação às lesões benignas, porém é um marcador cuja positividade não se sobrepõe aos achados morfológicos, uma vez que, em caso duvidosos, de difícil interpretação diagnóstica, não há um padrão definido (intensidade e extensão de marcação).³² Além disso, há mais de um clone desse anticorpo no mercado, dificultando as conclusões em relação à experiência dos diferentes serviços e artigos publicados.

Recomendação 5: O estudo imuno-histoquímico não é essencial para o diagnóstico microscópico de melanoma, estando reservado para casos selecionados, sinalizados pelo patologista no laudo, frequentemente por meio de comentários e notas.

Exame peroperatório

O exame de congelação é um dos tipos de exame peroperatório, e consiste na análise microscópica de um espécime ainda durante o ato operatório do paciente. É ferramenta indicada e fundamental no manejo de diferentes cenários clínicos,

proporcionando informações valiosas ao cirurgião, tais como o diagnóstico de malignidade ou presença de neoplasia em uma margem, permitindo tomada de conduta terapêutica durante o ato cirúrgico.³³ De maneira breve, consiste em submeter representação de um fragmento de tecido à congelamento permitindo que seja cortado de maneira muito fina, com posterior coloração. Nesse exame é realizada uma visualização microscópica limitada, possibilitando um diagnóstico preliminar (não definitivo) ainda durante o ato cirúrgico. Contudo, no cenário de lesões melanocíticas, congelar um tumor suspeito para melanoma não é adequado e pode colocar o diagnóstico preciso do paciente em risco.¹¹

A seguir estão listados alguns motivos: I) o ato de congelar o material gera artefatos no tecido que prejudicam a morfologia. Lesões melanocíticas de difícil interpretação muitas vezes necessitam de cortes seriados para avaliação acurada, não sendo possível correta interpretação microscópica por meio da visualização menos nítida proporcionada pelo material congelado; II) não é possível avaliar com precisão atipia citológica em corte de congelação³⁴; III) melanomas com frequência apresentam limites pouco nítidos e podem apresentar lesões “em salto” (*skip lesions*),³⁵ inviabilizando a avaliação das margens nesses casos; IV) mesmo no corte histológico após fixação adequada pode ser difícil diferenciar microscopicamente proliferação melanocítica secundária ao dano solar de um lentigo maligno, não sendo possível realizar essa diferenciação com propriedade na avaliação histológica do corte da congelação³⁵; V) além disso, o processo de congelação pode resultar em desgaste do material e até mesmo prejudicar avaliação imuno-histoquímica posterior.

Considerando que o exame peroperatório está contraindicado, qualquer tipo de exame de congelação, incluindo cirurgia micrográfica de Mohs, para definir margens ou diagnosticar uma lesão melanocítica primária da pele deve ser evitado. O padrão-ouro para avaliação das margens cirúrgicas é o exame microscópico de lâminas coradas com Hematoxilina & eosina, após correta fixação e processamento histológico. A realização de um estudo imuno-histoquímico peroperatório não configura técnica validada e não está recomendada. Congelar tumor suspeito para melanoma não é adequado e pode colocar o diagnóstico do paciente em risco.⁸

Recomendação 6: O exame peroperatório está contraindicado quer para diagnóstico, quer para avaliação de margens de lesões melanocíticas.

Linfonodo sentinela

O tratamento do melanoma é um campo em rápida evolução, e o papel do linfonodo sentinela tem sido debatido em determinados cenários clínicos, mas continua sendo ferramenta importante para o estadiamento e prognóstico da doença. Portanto, o manuseio adequado, a macroscopia e a avaliação microscópica do linfonodo sentinela são obrigatórios para orientar o atendimento adequado ao paciente com melanoma. Está também contraindicado o exame de congelação do linfonodo sentinela porque a manipulação necessária para a realização do exame peroperatório pode reduzir a sensibilidade do procedimento.^{11,36}

Para exame de melanoma, recomenda-se manuseio cuidadoso do linfonodo sentinela a fim de evitar danos à cápsula

do linfonodo. O linfonodo deverá ser medido, seccionado e submetido em sua totalidade para processamento histológico e posterior avaliação microscópica por um patologista.

Vários parâmetros foram relatados para avaliação microscópica da carga tumoral no linfonodo sentinela de paciente com melanoma, incluindo localização microanatômica, maior eixo do depósito, profundidade do tumor, área de superfície e proporção de área de superfície, volume, tamanho, contagem de células.³⁷ O laudo mínimo deve incluir as duas dimensões do depósito e a presença de extensão extranodal.

Caso seja encaminhado mais de um linfonodo, ambos os linfonodos devem ser submetidos à análise e sua identificação e descrição devem ser mantidas separadamente.

Recomendação 7: O exame peroperatório está contraindicado para avaliação do linfonodo sentinela em casos de melanoma cutâneo.

Avaliação molecular

Os testes moleculares aplicados na rotina atual do paciente com melanoma podem ser divididos em germinativos e somáticos.

As principais alterações moleculares germinativas relacionadas ao risco de desenvolver melanoma são alterações nos genes *CDKN2a*, *CDK4*, *MC1R*, *BAP1*, *TERT*, *MITF*, *PTEN* e, em geral, o paciente suspeito é aquele com história pessoal e/ou familiar de melanoma, múltiplos melanoma e cânceres na família, como de pâncreas, rim, mama, uveal, mesotelioma e astrocitoma. O recomendado é a investigação ser conduzida por consulta com onco/geneticista para correto aconselhamento e decisão adicional sobre testagem do indivíduo/família.

As alterações somáticas, ou seja, presentes nas células neoplásicas somente, podem ser divididas em dois grandes grupos: aquelas para fins de decisão terapêutica (preditivo) e alterações que podem ser úteis para fins de diagnóstico.

Testagem de mutações envolvendo o códon 600 do gene *BRAF* é necessária para estabelecer decisão terapêutica nos pacientes com melanoma estágio 3 e 4. Seu papel no estágio II de alto risco tem sido crescente. É possível testar a presença dessa mutação a partir de diferentes técnicas, desde estudo imuno-histoquímico utilizando o clone de anticorpo VE1, técnicas como PCR e sequenciamento de nova geração (NGS). A amostra a ser testada é amostra proveniente do processamento histológico, emblocada em parafina e que seja representativa de tumor, podendo ser da lesão primária ou metástase. É necessário que a amostra seja avaliada por um patologista quanto à representação de quantidade suficiente de células tumorais para testagem. O sucesso do teste molecular depende diretamente da qualidade do material genético da lesão que está no bloco de parafina, o qual depende, entre outros fatores, de como a amostra foi fixada e acondicionada.

Existem muitos exames descritos na literatura com potencial utilidade diagnóstica de lesões melanocíticas, na definição entre uma lesão benigna ou maligna. Entre os exames existem testes de expressão gênica, testes que avaliam perdas e ganhos em regiões genômicas, como os testes de hibridização *in-situ* fluorescente (FISH) e

hibridização genômica comparativa (CGH). Nenhum desses testes isoladamente, até o momento, tem indicação de utilização isoladamente com a finalidade de definição entre benignidade e malignidade. Análise morfológica minuciosa amparada por sólida correlação clínico-patológica continua sendo, até o momento, a ferramenta principal no diagnóstico das lesões melanocíticas. O teste de NGS, ao identificar alterações moleculares características de alguma das nove vias moleculares distintas das lesões melanocíticas, pode auxiliar na definição diagnóstica dessas lesões.

Recomendação 8: Testagem molecular para pesquisa de mutação no gene *BRAF* é recomendada no cenário do paciente com melanoma estágio II de alto risco, III e IV, utilizando amostra com adequada representação neoplásica e técnica molecular devidamente validada pelo laboratório.

Conclusões

Para o diagnóstico acurado de melanoma, é indispensável estreita correlação anátomo-clínica. A biópsia excisional com margens próximas (1–3 mm) é a abordagem preferencial cujo produto deve ser imediatamente submerso em formalina tamponada, não devendo o tempo de fixação exceder 72 horas. O diagnóstico permanece sendo realizado por meio da inclusão completa das lesões e avaliação utilizando a coloração de Hematoxilina & eosina. Estudos complementares (imuno-histoquímicos e moleculares) são aplicados apenas em pequena porcentagem dos casos. O exame peroperatório está expressamente contraindicado para o diagnóstico ou avaliação de margem de lesões melanocíticas suspeitas, bem como para avaliação do linfonodo sentinela em caso de melanomas cutâneos.

Suporte financeiro

A empresa Novartis financiou um encontro presencial dos patologistas especialistas, sem qualquer tipo de interferência no conteúdo do presente trabalho.

Contribuição dos autores

José Cândido Caldeira Xavier Junior: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Karina Munhoz de Paula Alves Coelho: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Mariana Petaccia de Macedo: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados; redação do artigo, obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Rute Facchini Lellis: Concepção e o desenho do estudo; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo intelectual importante; design gráfico; aprovação da versão final do manuscrito.

Nathanael de Freitas Pinheiro Junior: Concepção e o desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Robledo Fonseca Rocha: Concepção e o desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229–63.
2. Brown RV, Hillesheim D, Tomasi YT, Nunes DH. Mortality from malignant skin melanoma in elderly Brazilians: 2001 to 2016. *An Bras Dermatol.* 2021;96:34–9.
3. Ferreira CAZ, Marques LSK, Miot HA, Schmitt JV. Epidemiological transition of primary cutaneous melanoma in a public hospital in Brazil (1999-2019). *An Bras Dermatol.* 2023;98:89–92.
4. Nasser N, Silva JLD, Corrêa G. Epidemiology of cutaneous melanoma in Blumenau, Santa Catarina state, Brazil from 1980 to 2019. *An Bras Dermatol.* 2023;98:611–9.
5. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:208–50.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12). Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta n 19, de 25 de outubro de 2022. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do melanoma cutâneo. Brasília: MS; 2022.
8. Scolyer RA, Rawson RV, Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Melanoma pathology reporting and staging. *Mod Pathol.* 2020;33:15–24.
9. Barnhill RL, Elder DE, Piepkorn MW, Knezevich SR, Reisch LM, Eguchi MM, et al. Revision of the melanocytic pathology assessment tool and hierarchy for diagnosis classification schema for melanocytic lesions: a consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2250613.
10. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
11. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Excision Specimens from Patients with Invasive Melanoma of the Skin Version: 1.1.0.0. 2024.
12. Grupo Brasileiro de Melanoma. Recomendações para o tratamento do melanoma cutâneo. 2 ed. Maio de 2023. Disponível em: https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Cartilha_Recomendacoes_GBM_maio23.pdf.
13. Adalsteinsson JA, Stoj VJ, Algizlan H, Swede H, Torbeck RL, Ratner D. Limitations in the literature regarding Mohs surgery and staged excision for melanoma: a critical review of quality and data reporting. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:404–13.
14. O'Conner KM, Chein AJ. Management of melanocytic lesions in the primary care setting. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:208–14.

15. Maldonado D, Rapini RP. Dermatopathology Histology Artifacts. [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599504/>.
16. Sociedade Brasileira de Patologia (SBP). Programa de Acreditação e Controle da Qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia – PACQ-SBP. Rol de Requisitos para Acreditação – RRA/coordenação Larissa Cardoso Marinho. São Paulo: SBP; 2023.
17. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:256–84.
18. Slater D, Cook M. The Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of primary cutaneous malignant melanoma and regional lymph nodes. February 2019. Disponível em: <https://www.rcpath.org/static/fb177728-072d-4b8a-97ae94319eaac5fd/Dataset-for-the-histological-reporting-of-primary-cutaneous-malignant-melanoma-and-regional-lymph-nodes.pdf>.
19. Chan MP, Chan MM, Tahan SR. Melanocytic nevi in pregnancy: histologic features and Ki-67 proliferation index. *J Cutan Pathol*. 2010;37:843–51.
20. Massi G, LeBoit PE. Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma. 2nd ed. Springer; 2014.
21. Ferrara G, Argenyi Z, Argenziano G, Cerio R, Cerroni L, Di Blasi A, et al. The influence of clinical information in the histopathologic diagnosis of melanocytic skin neoplasms. *PLoS One*. 2009;4:e5375.
22. Asato MA, Moares Neto FA, Moraes MPT, Ocanha-Xavier JP, Takita LC, Marques MEA, et al. Proposal for the applicability of modified Breslow (measured from the basal membrane) as a predictor of survival and sentinel lymph node outcome in patients with cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol*. 2024;99:398–406.
23. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2012;255:1165–70.
24. Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, Milton DR, Prieto VG. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. *Cancer Med*. 2018;7:583.
25. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol*. 2006;19:S71–87.
26. Bevilacqua M, Rey MCW, Cappellini GCA, Riccardi F, Fortes C, Roehe AV, et al. Tumoral inflammatory infiltrate does not predict metastases in thin primary cutaneous melanomas. *An Bras Dermatol*. 2023;98:793–8.
27. Piepkorn MW, Barnhill RL, Elder DE, Knezevich SR, Carney PA, Reisch LM, et al. The MPATH-Dx reporting schema for melanocytic proliferations and melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:131–41.
28. Petersen KH, Lohse J, Ramsgaard L. Automated sequential chromogenic IHC double staining with two HRP substrates. *PLoS One*. 2018;13:e0207867.
29. Salvio AG, Ribeiro DA, Marques ME. Identification of neoplastic cells in the lymphocytic infiltrate associated with thin melanomas. *Histopathology*. 2007;50:942–4.
30. Uguen A, Talagas M, Costa S, Duigou S, Bouvier S, De Braekeleer M, et al. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagn Pathol*. 2015;10:195.
31. Ferringer T. Immunohistochemistry in dermatopathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:83–105.
32. Turner N, Ko CJ, McNiff JM, Galan A. Pitfalls of PRAME immunohistochemistry in a large series of melanocytic and nonmelanocytic lesions with literature review. *Am J Dermatopathol*. 2024;46:21–30.
33. Taxy JB. Frozen section and the surgical pathologist: a point of view. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:1135–8.
34. Smith-Zagone MJ, Schwartz MR. Frozen section of skin specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:1536–43.
35. Requena C, Manrique E, Nagore E. Update on lentigo maligna: diagnostic signs and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114:413–24.
36. Scolyer RA, Thompson JF, McCarthy SW, Gershenwald JE, Ross MI, Cochran AJ. Intraoperative frozen-section evaluation can reduce accuracy of pathologic assessment of sentinel nodes in melanoma patients. *J Am Coll Surg*. 2005;201:821–3.
37. Cheng TW, Hartsough E, Giubellino A. Sentinel lymph node assessment in melanoma: current state and future directions. *Histopathology*. 2023;83:669–84.