SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br

REVISÃO

Melanoma fino e *in situ*: atualização para o dermatologista☆,☆☆

João Renato Vianna Gontijo [a,b,*], **Flávia Vasques Bittencourt** [a], **Jacob H. Nelson** [c], **Lucas Campos Garcia** [a,b] e **Sancy A. Leachman** [c,d]

[a] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Serviço de Dermatologia, Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Oregon Health and Science University, Portland, EUA*
[d] *Departamento de Dermatologia, School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, EUA*

Recebido em 24 de novembro de 2025; aceito em 1 de janeiro de 2026

PALAVRAS-CHAVE
Melanoma;
Metástase neoplásica;
Prognóstico;
Recidiva

Resumo
Fundamentos: O melanoma fino (MF, $\leq$ 1,0 mm de espessura de Breslow) e o melanoma *in situ* (MIS) constituem a maioria dos diagnósticos de melanoma em todo o mundo e são responsáveis pelas mortes relacionadas ao melanoma nesses tumores em estágio inicial. Apesar do prognóstico favorável, MIS e MF representam uma oportunidade para melhorar os resultados dos pacientes por meio da detecção precoce, estratificação de risco precisa e vigilância em longo prazo para metástases e novas neoplasias cutâneas.
Objetivo: Fornecer atualização das evidências atuais sobre epidemiologia, fatores de risco, indicadores prognósticos, base genética e manejo clínico de MIS e MF.
Métodos: Foi realizada revisão abrangente da literatura e das diretrizes internacionais, integrando dados epidemiológicos, parâmetros prognósticos clínicos e *insights* moleculares relevantes para MIS e MF.
Resultados: MIS e MF representam mais de 80% de todos os melanomas, com incidência crescente e taxas de mortalidade relativamente estáveis. O prognóstico é determinado principalmente pela profundidade de Breslow e ulceração, enquanto fatores como taxa mitótica, localização anatômica e idade refinam ainda mais a avaliação de risco. Alterações genéticas contribuem para a tumorigênese, mas ainda não estão integradas ao manejo de rotina. É necessário seguimento dermatológico em longo prazo, pois novas neoplasias, recorrências e metástases podem se desenvolver durante o seguimento.

DOI referente ao artigo:
https://doi.org/10.1016/j.abd.2026.501349

☆ Como citar este artigo: Gontijo JRV, Bittencourt FV, Nelson JH, Garcia LC, Leachman SA. Thin and in situ melanoma: an update for the dermatologist. An Bras Dermatol. 2026;101:501349

☆☆ Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.
E-mail: joaorenatogontijo@gmail.com (J.R. Gontijo).

2666-2752/© 2026 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Conclusões: MIS e MF são diagnosticados com crescente frequência, e os dermatologistas precisam participar da detecção precoce, do manejo multidisciplinar e do seguimento ao longo da vida, que continuam sendo a base para a redução da mortalidade relacionada ao melanoma.
Limitações do estudo: A heterogeneidade substancial entre os estudos incluídos limita a comparação direta e a síntese quantitativa dos dados disponíveis.
© 2026 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introdução

Nos últimos anos, os avanços na caracterização genética dos melanomas, no diagnóstico precoce e nos novos tratamentos mudaram a perspectiva e o conhecimento sobre esse tumor. Mesmo na ausência de modelo definido de evolução do melanoma, a importância clínica e epidemiológica do melanoma *in situ* (MIS) e do melanoma fino (MF; espessura de Breslow $\leq$ 1,0 mm), que compreende a grande maioria dos casos, está bem estabelecida.

O aumento do uso da dermatoscopia, a transposição de novas tecnologias para a prática clínica, a maior conscientização sobre o melanoma na prática clínica e as campanhas de saúde pública contribuem para o diagnóstico precoce de tumores cutâneos, levando ao número crescente de pacientes com MIS e MF diagnosticados e tratados por dermatologistas.

A progressão do melanoma para doença invasiva e metastática tem impacto substancial na saúde pública, visto que esses estágios representam a maioria dos novos diagnósticos e são responsáveis por aproximadamente um terço das mortes relacionadas ao melanoma. Além disso, MIS e MF são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de melanomas primários subsequentes e outras neoplasias cutâneas, ressaltando a necessidade de vigilância dermatológica em longo prazo.

Epidemiologia

Ao contrário da maioria dos outros tumores, a incidência global de melanoma cutâneo tem aumentado constantemente nas últimas décadas, com a mortalidade estabilizando ao longo dos anos.[1] Apesar de ser tumor cutâneo menos frequente, sua letalidade é responsável por quase 73% de todas as mortes por câncer de pele.[2,3]

Há debate sobre a causa do aumento da incidência de melanoma e sua confiabilidade, uma vez que o aumento é observado apenas em melanomas cutâneos e não é acompanhado por aumento da mortalidade (fig. 1).[4–6] Alguns autores levantam a hipótese de que o aumento da incidência seja impulsionado principalmente por maior tendência dos patologistas em diagnosticar melanoma em lesões que antes eram consideradas apenas atípicas ou benignas.[7] O sobrediagnóstico de pacientes com melanoma inequívoco que morreram de outras patologias e foram dispensados da autópsia também é fator de confusão, uma vez que sua mortalidade é frequentemente atribuída ao melanoma. No entanto, é mais provável que esse aumento na incidência seja multifatorial, incluindo maior exposição à radiação ultravioleta (UV), envelhecimento da população, melhora dos serviços de vigilância que registram tumores, definição e padronização de critérios histopatológicos, campanhas de detecção precoce e o uso de ferramentas diagnósticas, como a dermatoscopia, que refinou a precisão diagnóstica do melanoma.[5]

Essa discrepância entre o aumento da incidência de melanoma e as taxas de mortalidade relativamente estáveis ou em declínio não deve impedir a tomada de decisões médicas individualizadas em relação ao tratamento e seguimento do paciente. Da mesma maneira, a educação do paciente e os esforços de detecção precoce não devem ser desprioritizados, pois podem influenciar significantemente a conscientização sobre a doença, facilitar o diagnóstico precoce e, em última análise, melhorar o prognóstico.

O registro SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) relata que, em 2020, nos EUA, as taxas de incidência ajustadas por idade para MIS foram de 18,39/100.000 e

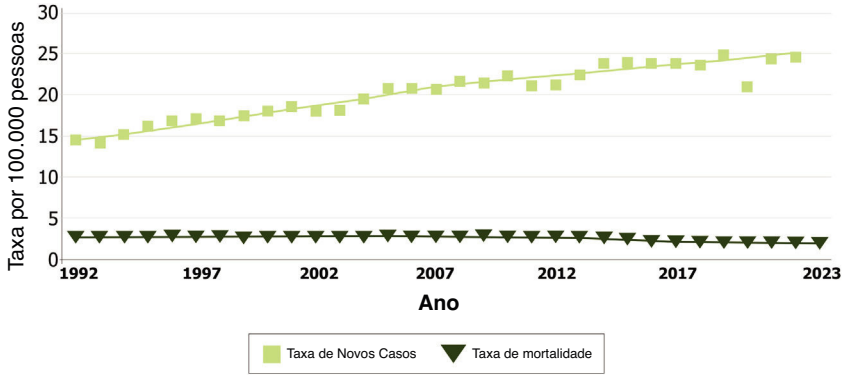

Figura 1 Taxa de novos casos de melanoma e óbitos por 100.000 pessoas nos Estados Unidos ao longo dos anos. Reproduzido com permissão de *Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) *Program.*

de 11,32/100.000 para MF.[8,9] O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou 8.980 novos casos de melanoma no Brasil para o período de 2023 a 2025. Seguindo a tendência mundial, a incidência de melanoma é maior em homens, com 4.640 novos casos (em mulheres, contou com 4.340 casos), com incidência nacional (em todos os estágios) de 4,13 casos por 100.000 habitantes e maior incidência na região Sul do país. Em 2020, ocorreram 1.923 óbitos relacionados a melanoma no Brasil, dos quais 1.120 pacientes eram homens e 803, mulheres.[10]

Atualmente, a maioria dos melanomas diagnosticados são MIS e MF, globalmente e nos EUA, representando 83% de todos os casos.[9] Embora geralmente tenham bom prognóstico, uma pequena porcentagem desses pacientes apresentará progressão da doença e, como são muito numerosos, os melanomas MIS e MF são responsáveis por 30% de todas as mortes por melanoma.[11]

Recentemente, bancos de dados globais e nacionais aprimoraram substancialmente o processo de registro, incluindo a implementação de relatos automáticos e verificação de estadiamento. A identificação de melanomas em estágio avançado é mais confiável pelo uso de registros hospitalares, de laboratórios de patologia regionais e de óbitos, enquanto os melanomas em estágio inicial provavelmente são mais difíceis de serem documentados pelo registro. Isso provavelmente é responsável por parte do aumento observado na incidência de melanoma e possivelmente contribui para a disparidade entre o aumento da incidência e da mortalidade. Há uma possibilidade significante de que os casos de melanoma ainda estejam subnotificados, levando a erros em grandes bancos de dados, o que poderia resultar na sub-representação desses tumores.

Fatores de risco e prognóstico

Novas informações sobre os fatores de risco e prognóstico do melanoma foram publicadas nos últimos anos, o que é importante para a conscientização do paciente e para melhor estratificação de risco. Os fatores prognósticos estão relacionados à progressão da doença e são constantemente avaliados e atualizados pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Poucos estudos estabeleceram fatores de risco específicos para MIS e MF. A figura 2 fornece visão esquemática desses fatores para que possam ser facilmente abordados durante a consulta e o aconselhamento do paciente.

Radiação UV, fototipo cutâneo e nevos melanocíticos

A exposição à radiação UV é o fator de risco ambiental mais comum para tumores de pele. As mutações causadas pela radiação UV podem ser consideradas fator patogênico, atuando desde a nevogênese até os estágios avançados do melanoma. Os fenótipos individuais são controlados pela proporção de eumelanina e feomelanina. A eumelanina oferece proteção contra danos ao DNA induzidos por UV e está quase ausente em indivíduos ruivos e caucasianos, que apresentam mais feomelanina e têm maior tendência a desenvolver câncer de pele.[12]

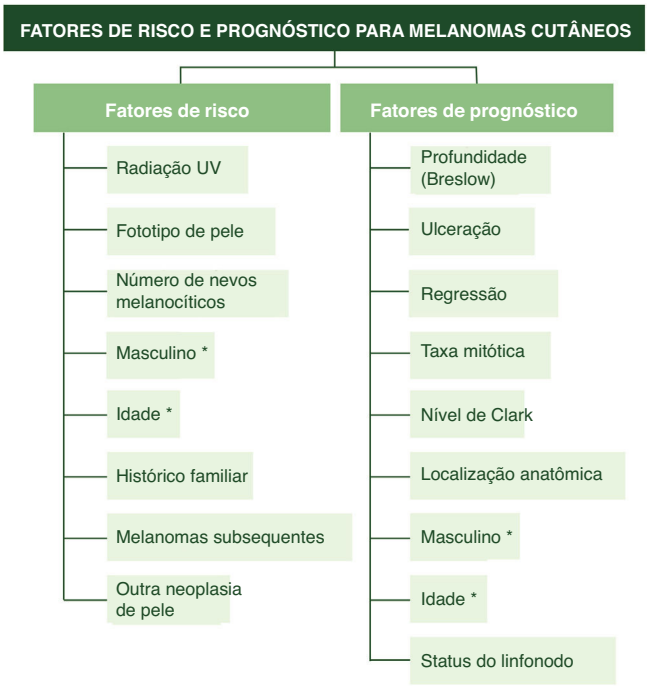

Figura 2 Fatores de risco e prognóstico bem estabelecidos em pacientes com melanoma cutâneo. * Algumas características, como idade e sexo, são fatores mútuos. O fenótipo de pigmentação inclui pele, cabelo e olhos pouco pigmentados, além de cabelos ruivos e sardas, que são considerados fatores de risco.

O risco de melanoma está correlacionado com o número de queimaduras solares sofridas pelo paciente, que são mais comuns em indivíduos com fototipos de pele clara. Indivíduos com fototipos de pele escura não estão isentos de melanomas, que ocorrem preferencialmente em topografia acral, com pior prognóstico, frequentemente em estágios avançados da doença. Dados mutacionais recentes mostraram que melanomas acrais têm baixa carga mutacional, sugerindo que não se trata de malignidade induzida por UV.[13] O risco de indivíduos com fototipos de pele clara desenvolverem melanoma é dez vezes maior em comparação com indivíduos de pele escura.[14]

Evidências sugerem que o número de nevos melanocíticos (NM) é mais importante como marcador de risco individual para o desenvolvimento de melanoma do que como lesões precursoras. Cerca de um terço dos melanomas tem origem em nevos preexistentes, ocorrendo mais frequentemente no tronco de pacientes jovens, enquanto 70% são lesões *de novo*.[15] Esses dados indicam que a maioria dos melanomas não se origina da transformação maligna de células névicas. Um desafio na abordagem do NM é o diagnóstico diferencial com o MIS, especialmente em nevos displásicos com atipia grave.

Localização anatômica, sexo e idade

Melanomas localizados na cabeça e no pescoço merecem atenção especial em virtude de seu pior prognóstico. Ocorrem em idosos e sua frequência é considerada alta (até 26,7%) para uma área que corresponde a apenas 9% da

superfície corporal.[16–18]O tronco é o local mais afetado em homens (41,5%), e os membros inferiores (32,7%) em mulheres.[19] Estudos anteriores revelam que pior prognóstico é esperado em pacientes do sexo masculino, idade avançada e locais como cabeça e pescoço ou tronco.[20–22] Os homens geralmente têm idade média mais alta (56 anos) no momento do diagnóstico do que as mulheres (52 anos).[19]

Histórico familiar, melanomas subsequentes e outras neoplasias cutâneas

O histórico familiar (HF) de melanoma é fator de risco bem definido. Wei et al. acompanharam 216.115 indivíduos, encontrando aumento de 74% no risco de melanoma (razão de risco [RR = 1,74]) quando comparado com aqueles sem HF. Melanomas hereditários apresentam risco aumentado de cânceres em outros órgãos, como mama, pâncreas ou sistema nervoso central.[23,24]

Um histórico prévio de qualquer melanoma deve ser considerado fator de alto risco para melanoma cutâneo, com 1% a 8% desses pacientes desenvolvendo melanomas múltiplos.[14] No seguimento, 18,7% dos pacientes com MIS e MF desenvolveram um segundo melanoma.[25] O tumor subsequente geralmente é mais fino que o primeiro, e seu risco é maior em pacientes com pele e cabelos claros e número aumentado de nevos.[19]

Indivíduos com HF também apresentam risco 22% maior (RR = 1,22) de carcinoma espinocelular (CEC), 27% (RR = 1,27) de carcinoma basocelular (CBC) e risco aumentado de melanomas no tronco em ambos os sexos e CEC nas extremidades em mulheres.[26]

Em uma metanálise, o risco ao longo da vida de desenvolver tumores cutâneos secundários, após melanoma primário, foi de 3,8% para um novo melanoma, 2,8% para CBC e 1% para CEC. O risco cumulativo calculado em 20 anos foi de 5,4% para um segundo melanoma, 14% para CBC e 4% para CEC. Embora as análises por subgrupos e continentes mostrem diferenças substanciais, o histórico prévio de melanoma é forte fator preditivo para o desenvolvimento de melanoma subsequente (aumento de aproximadamente dez vezes na RR).[27]

Com o aumento da expectativa de vida dos pacientes com melanoma decorrente de novos tratamentos, a probabilidade de novos melanomas e CEC/CBC também aumenta; é necessária maior vigilância nesse grupo.[25,28]

Breslow

A espessura de Breslow (profundidade ou índice) representa a medida em milímetros da camada granulosa da epiderme até a profundidade máxima de invasão tumoral. Essa medida é o fator prognóstico mais importante para metástase, utilizado pelo AJCC para estadiamento.[29,30]

Novos dados indicam um ''*breakpoint*'' entre 0,7 e 0,8 mm para a sobrevida de pacientes T1; esse subgrupo de MF deve ser avaliado quanto ao alto risco de progressão da doença, e a biopsia de linfonodo (BL) deve ser considerada em equipes multidisciplinares de tumores.[31] Melanomas invasivos com profundidade de Breslow $\geq$ 0,8 mm apresentam RR de 1,7 para pior sobrevida em comparação a pacientes com < 0,8 mm.[30] Pacientes com MF com espessura de Breslow entre 0,8 e 1 mm também apresentam risco seis vezes maior de progressão para óbito e o mesmo risco seis vezes maior para localização na cabeça e pescoço, quando comparados a tumores < 0,8 mm. Melanomas com maior espessura de Breslow devem ser monitorados com mais frequência, especialmente se outros fatores de risco associados estiverem presentes.[25,32,33]

Ulceração

Além da profundidade de Breslow, a presença de ulceração no tumor primário é o indicador prognóstico patológico mais importante no melanoma, estando associada à doença agressiva e ao risco de metástase em linfonodos (LN).[30,34–36] Isso se reflete na classificação desses pacientes em estágio mais avançado na classificação AJCC quando há ulceração. O MIS não apresenta ulceração, e esta é rara em pacientes T1.

Regressão

Pacientes com tumores invasivos podem apresentar regressão parcial na análise histopatológica, um fenômeno que pode representar resposta imunológica ao melanoma. Macroscopicamente, isso pode se apresentar como áreas rosadas, acinzentadas, hipopigmentadas ou despigmentadas.[37,38] A influência da regressão no prognóstico permanece desconhecida, com alguns estudos considerando-a fator prognóstico negativo, em virtude da dificuldade em avaliar com precisão a espessura de Breslow em áreas regredidas.[39] Esse fenômeno foi associado, em alguns estudos, a melhor prognóstico, uma vez que a ativação efetiva do sistema imunológico do hospedeiro contra as células do melanoma é provavelmente sua base.[40] A regressão geralmente é medida com base em alterações presentes na derme, o que torna esse fator inadequado para o MIS.[38]

Taxa mitótica

Apesar de ter sido removida da última edição da 8ª classificação do AJCC, esse índice permanece importante fator prognóstico na maioria dos estudos. É considerado fator prognóstico independente para positividade de LN em MF, juntamente com a espessura de Breslow em vários estudos.[29,35,41,42] No entanto, a reprodutibilidade desse fator de risco, incluindo a variabilidade interobservador e dados conflitantes sobre o número de mitoses que seria considerado o limiar para se tornar fator de pior prognóstico, dificulta sua padronização.

Nível de Clark

Por décadas, os níveis de invasão de Clark foram usados em conjunto com a espessura de Breslow para estadiamento e classificação em edições anteriores do AJCC. O desafio associado à reprodutibilidade nas medidas dos níveis de Clark entre observadores precipitou o abandono desse parâmetro nos últimos anos.[43]

Embora não seja usado para estadiamento na 8ª edição do AJCC, o nível de Clark é fator prognóstico bem estabelecido e se correlaciona com aumento da mortalidade na maioria dos estudos.[33,35,39] O nível de Clark é importante

para a avaliação e estratificação de risco do MF e faz parte de um laudo anatomopatológico completo.

Aspectos genéticos

O perfil genético de melanomas provavelmente fornecerá informações faltantes sobre a progressão tumoral, alvos terapêuticos e estadiamento individual nos próximos anos. É importante para a classificação e identificação de mutações em diferentes populações, estágios e locais anatômicos em um cenário acadêmico (tabela 1).[24,44–46]Mutações genéticas somáticas em melanomas iniciais são distintas e necessárias para a tumorigênese e progressão da doença. As mutações oncogênicas mais comuns são *BRAF* (comumente *V600E*), *NRAS*, *KIT*, especialmente em subtipos acrais e mucosos.[46–48]*BRAF-V600E* pode ser encontrada em 28% dos pacientes com MF letal, pois pode ser marcador potencial, provavelmente associado a outras mutações e alvo de tratamento no futuro.[49] Elas também são encontradas em linhagens celulares primárias, metastáticas e de melanoma, sugerindo que ocorrem antes da progressão e disseminação do tumor e permanecem com incidência constante durante a progressão.[12] A mutação *BRAF* pode ocorrer precocemente e ser encontrada em mais de 80% dos pacientes com NM adquirido comum e nevo displásico; é considerada característica benigna da formação de nevos. Como essas lesões pigmentadas raramente progridem para melanoma, pode-se concluir que outras mutações e alterações genéticas adicionais são necessárias para a progressão tumoral.[12,49,50]

Mutações na linha germinativa predispõem indivíduos ao melanoma hereditário e a síndromes. Múltiplos genes, como *CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*, *POT1* e *MITF*, estão correlacionados a síndromes de melanoma dominante. Síndromes subordinadas estão associadas a mutações nos genes *BRCA1/2*, *PTEN* e *TP53* e contribuem para risco aumentado de melanoma e outros tipos de câncer (p. ex., pancreático, astrocitoma, mama, cólon, ovário, próstata, síndrome BAP1) em contexto individual.[21,24,46]

Cerca de 10% dos melanomas estão associados a mutações germinativas, e estas podem aumentar o risco de melanomas de quatro a 100 vezes.[23] A progressão para doença metastática provavelmente se deve a uma combinação de mutações e ao sistema imunológico individual. Ela tem sido associada a mutações nos genes *PTEN* ou *TP53*; no entanto, há carência de estudos em pacientes com MIS e MF.[50,51] Testes genéticos em indivíduos de alto risco com múltiplos melanomas primários ou HF de melanoma e outros tipos de câncer estão disponíveis para aconselhamento genético.

Fatores de risco ambientais, como a radiação UV proveniente da exposição solar precoce e intermitente, e fatores individuais (pele, cabelo e olhos pouco pigmentados, cabelos ruivos e sardas) tendem a resultar em alta carga mutacional (> 10 mutações por megabase), com alto número de mutações típicas de danos por UV.[50] Essa exposição ambiental predispõe a melanomas impulsionados por *BRAF*, geralmente em pacientes mais jovens, em danos não solares na pele (p. ex., tronco) e melanoma extensivo superficial.[50,52] A exposição solar crônica, por outro lado, está associada a mutações *NRAS*, não relacionadas ao número de NM.[50]

O perfil de expressão gênica (GEP, do inglês *gene expression profiling*) representa ferramenta adjuvante emergente para a avaliação diagnóstica e prognóstica do melanoma cutâneo, embora sua integração na prática clínica de rotina permaneça sob investigação ativa. Ele pode auxiliar no diagnóstico em casos desafiadores de melanoma melanocítico; no entanto, os resultados do GEP não devem substituir os critérios histopatológicos estabelecidos na orientação de decisões críticas de tratamento, como BL ou estratégias de vigilância por imagem.[45,46]

O conhecimento atual sobre as alterações genéticas que participam do desenvolvimento do MIS inicial e do MF é insuficiente e os testes genéticos não devem ser realizados rotineiramente. Diferentes combinações de mutações foram encontradas e a descoberta de novos genes aumenta o número de combinações genéticas possíveis. Mutações em genes de alta penetrância, como *CDKN2A*, *CDK4* e *BAP1*, conferem um risco de melanoma ao longo da vida de 60% a 90%.[23] O uso futuro de biomarcadores de mutação para estratificação de risco, escolha de exames de imagem, BL e terapia adjuvante é promissor, mas ainda não há consenso sobre seu uso; mais estudos são necessários.[53,54]

As diretrizes do *Melanoma Prevention Working Group* afirmam que os testes genéticos devem ser analisados como variáveis contínuas para evitar interpretações dicotômicas de baixo e alto risco que podem não ter significância biológica. Os resultados desses perfis genéticos devem sempre ser avaliados e comparados com fatores prognósticos estabelecidos e pela estratificação de risco do AJCC, e ainda não há dados suficientes para seu uso rotineiro.[54]

Atualmente, o uso comercial de testes genéticos em diferentes plataformas pode auxiliar o patologista no diagnóstico de lesões melanocíticas complexas.[44] Não existem diretrizes específicas para a análise genética em MIS ou MF para estratificação de risco, tratamento ou seguimento. Na opinião dos autores, o perfil genético desses tumores iniciais pode contribuir para o futuro, permitindo que o tratamento e o seguimento sejam personalizados para cada paciente.

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico deve ser feito por avaliação clínica e dermatoscópica, seguida de exame anatomopatológico. A dermatoscopia propicia a ampliação de estruturas não visíveis a olho nu, na epiderme e derme superficial, e é obrigatória para dermatologistas e profissionais de saúde que cuidam de pacientes com lesões e tumores melanocíticos.

A regra ABCD para o diagnóstico clínico de melanoma, descrita na década de 1980, foi um marco para sua detecção precoce, especialmente considerando que, até então, tumores grandes e ulcerados eram comuns.[55] Posteriormente, a adição da letra ''E'' ao acrônimo ABCD – indicando ''evolução'' ou ''mudança'' – refinou ainda mais o diagnóstico de melanoma.[56]

Esse comportamento dinâmico da lesão pode, ocasionalmente, ser a única indicação do tumor, facilitando diagnósticos ainda mais precoces, particularmente em melanomas iniciais que podem não apresentar critérios ABCD marcantes. Na década de 1990, a dermatoscopia melhorou a precisão do diagnóstico de melanoma em mais de 30%, revolucionando a abordagem desses tumores cutâneos.[57] Essa técnica permitiu a identificação de melanomas cada vez

Tabela 1 Mutações relacionadas a melanomas cutâneos, tipos de síndrome e cânceres associados

Mutação genética	Tipo de síndrome	Nome da síndrome	Cânceres associados
CDKN2A	Dominante	FAMMM, FMPC	Melanoma cutâneo, câncer pancreático, tumores do SNC (astrocitoma)
CDK4	Dominante	Síndrome de melanoma familiar	Melanoma cutâneo
BAP1	Dominante	Síndrome de predisposição tumoral BAP1	Melanoma uveal, melanoma cutâneo, mesotelioma, carcinoma de células renais, tumores de Spitz atípicos
MITF (E318K)	Dominante	Melanoma familiar	Melanoma cutâneo, carcinoma de células renais
POT1	Dominante	Melanoma familiar	Melanoma cutâneo, glioma, angiossarcoma, leucemia
TERT	Dominante	Melanoma familiar (emergente)	Melanoma cutâneo, vários tipos de câncer
NF1	Subordinada	Neurofibromatose tipo 1	Tumores da bainha neural, glioma, câncer de mama, feocromocitoma e risco aumentado de melanoma
BRCA1/2	Subordinada	Síndrome hereditária de câncer de mama e ovário	Aumento do risco de câncer de mama, ovário, próstata, pâncreas e melanoma
PTEN	Subordinada	Síndrome de Cowden	Aumento do risco de câncer de mama, tireoide, endométrio, cólon e melanoma
TP53	Subordinada	Síndrome de Li-Fraumeni	Aumento do risco de câncer de mama, sarcoma, tumores cerebrais, carcinoma adrenocortical e melanoma
ATM	Subordinada	Síndrome de câncer hereditário associada ao ATM	Aumento do risco de câncer de mama, pâncreas e melanoma
CHEK2	Subordinada	Síndrome de câncer hereditário associada ao CHEK2	Aumento do risco de câncer de mama, cólon, próstata e melanoma
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Subordinada	Síndrome de Lynch	Aumento do risco de câncer colorretal, endometrial, ovariano, estomacal, hepatobiliar, do trato urinário e melanoma
PALB2	Subordinada	Síndrome de câncer hereditário associada ao PALB2	Aumento do risco de câncer de mama, pâncreas e melanoma
APC	Subordinada	Polipose adenomatosa familiar (PAF)	Aumento do risco de câncer colorretal, hepatoblastoma, meduloblastoma, tireoide e melanoma
TERF2IP, ACD	Dominante	Síndromes emergentes de melanoma familiar	Melanoma cutâneo, dados limitados
NBN	Subordinada	Síndrome de câncer associada à NBN	Melanoma cutâneo, dados limitados
RAD50	Subordinada	Síndrome do Câncer Associado a RAD50	Aumento do risco de câncer de mama, ovário e melanoma
SMARCA4	Subordinada	SCCOHT	Risco sugerido de melanoma, câncer ovariano

Síndromes dominantes – o melanoma é o principal tipo de câncer nessa síndrome. Síndromes subordinadas – o risco de melanoma é elevado; no entanto, não é o tipo de câncer dominante. SNC, sistema nervoso central; FAMMM, síndrome de melanoma familiar atípico com múltiplos nevos; FMPC, síndrome de melanoma familiar e câncer pancreático; SCCOHT, carcinoma de pequenas células do ovário do tipo hipercalcêmico.

mais precoces, incluindo melanomas que não se assemelham aos típicos.[58]

Os principais achados dermatoscópicos em MIS e MF (fig. 3) incluem rede pigmentada irregular, rede negativa, glóbulos e pontos irregulares, estrias radiais, pigmentação irregular, áreas sem estrutura e ilhas dermatoscópicas (áreas bem circunscritas que mostram padrão dermatoscópico uniforme que difere do restante da lesão pigmentada).

O seguimento fotográfico com mapeamento corporal total e dermatoscopia digital também contribuiu para diagnósticos mais precoces de melanoma, evitando a remoção desnecessária de NM. É plausível que essa tendência para diagnósticos mais precoces continue a crescer, especialmente com a implementação da inteligência artificial em dermatologia.[59]

A biopsia inicial deve ser, sempre que possível, excisional, com margens mínimas (1 a 3 mm), para avaliação patológica completa da lesão e remoção da menor quantidade possível de pele não afetada, para evitar alterações na drenagem linfática local, com o eixo mais longo na mesma direção/paralelo aos vasos linfáticos.[46]

Em locais especiais com impacto estético ou funcional, como a face, extremidades e genitália, onde a ressecção completa inicial pode levar à mutilação, a biopsia incisional ou por *punch* pode ser realizada e guiada por dermatoscopia. A microscopia confocal pode auxiliar no diagnóstico de lesões desafiadoras e no direcionamento da biopsia, especialmente na face.[60]

Os desafios diagnósticos no MIS podem surgir da heterogeneidade entre as seções histológicas e da sobreposição com

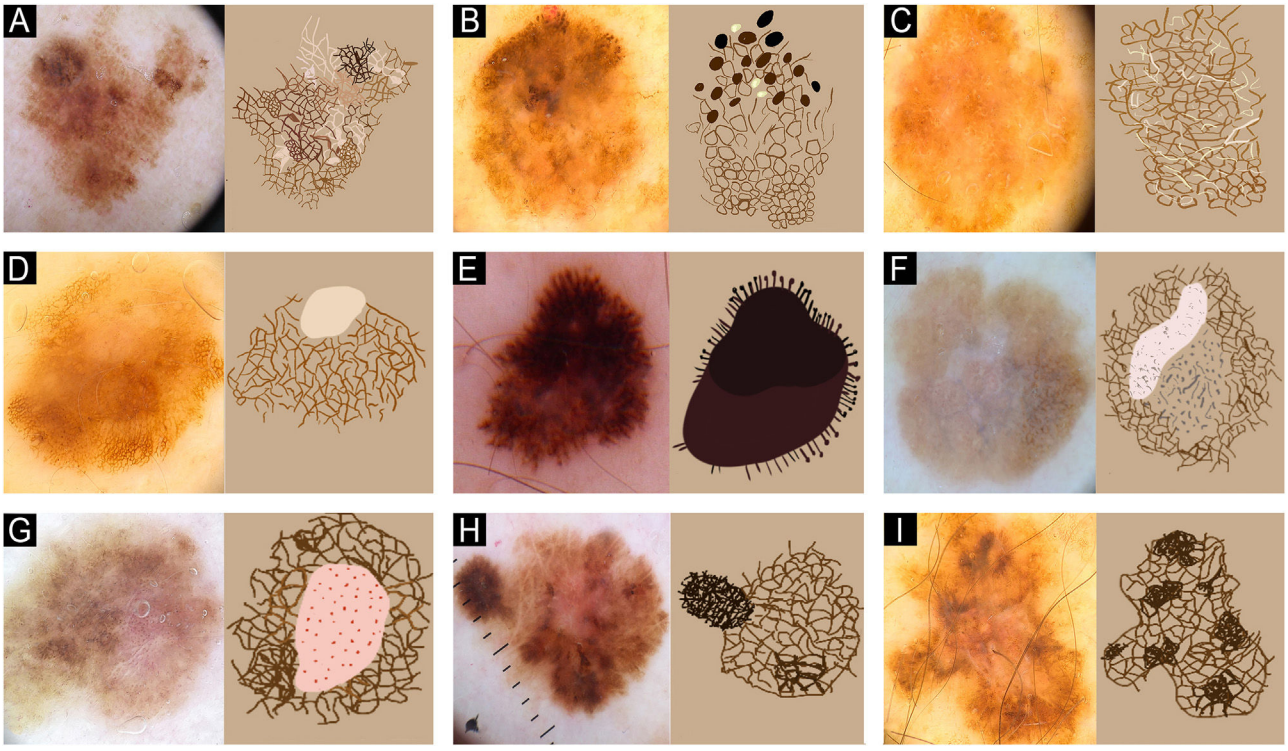

Figura 3 Características dermatoscópicas e suas representações esquemáticas em MIS e MF. (A) Rede pigmentada atípica. (B) Glóbulos e pontos irregulares. (C) Rede pigmentada negativa. (D) Áreas periféricas acastanhadas e sem estrutura. (E) Estrias radiais irregulares. (F) Regressão. (G) Vasos pontilhados. (H) Ilhas dermatoscópicas. (I) Pigmentação irregular.

nevos displásicos gravemente atípicos, o que pode promover variabilidade interobservador quando os dermatopatologistas dependem apenas da coloração de Hematoxilina & eosina (HE). Isso é relevante em lesões melanocíticas com desordem arquitetural e atipia citológica, nas quais a diferenciação entre MIS e nevos displásicos é incerta mesmo para dermatopatologistas experientes.[15,38] As diretrizes diagnósticas atuais enfatizam que as colorações imuno-histoquímicas (IHQ) não são essenciais para o diagnóstico microscópico do melanoma e devem ser reservadas para casos selecionados em que a morfologia na HE seja insuficiente para o diagnóstico. A IHQ deve ser usada para apoiar, e não substituir, a avaliação histopatológica primária.[24,45,46,61,62]

A IHQ pode ser útil em casos desafiadores de MIS e MF nos quais o exame HE padrão é incerto ou quando a arquitetura da junção dermoepidérmica e as características citológicas se sobrepõem às proliferações melanocíticas benignas ou atípicas. Os painéis de IHQ incluem marcadores como S-100, SOX10, Melan-A/MART-1 e HMB-45 que aprimoram a identificação da linhagem melanocítica e podem identificar invasão dérmica mais profunda, que pode ser subestimada na HE. Os marcadores de IHQ podem apresentar resultados falso-positivos ou complicar a interpretação em lesões fortemente pigmentadas.[63]

Plataformas de diagnóstico molecular, como ensaios baseados na expressão gênica, sequenciamento baseado em DNA, análises citogenéticas e avaliação do número de cópias, podem auxiliar em casos selecionados de tumores melanocíticos de diagnóstico desafiador. Os ensaios de expressão gênica avaliam o perfil transcricional das células tumorais para distinguir proliferações melanocíticas benignas de malignas e estimar o risco metastático em contextos específicos. As técnicas de sequenciamento baseadas em DNA identificam mutações somáticas em vias oncogênicas (p. ex., *BRAF*, *NRAS*, *KIT*), fornecendo informações sobre a tumorigênese e potenciais alvos terapêuticos. As técnicas citogenéticas e de análise de número de cópias detectam ganhos, perdas ou rearranjos estruturais cromossômicos que são mais frequentemente associados ao melanoma do que aos nevos benignos.[45,50,54,64] Essas técnicas também não devem substituir os critérios histopatológicos estabelecidos para diagnóstico, tratamento e estadiamento. Tais métodos ainda não foram incorporados à prática clínica de rotina, necessitando de validação adicional antes de sua aplicação na estratificação de risco e no tratamento do melanoma.[24,44,45]

Os melanomas cutâneos são classificados de acordo com seu padrão de crescimento, características clínicas e histopatológicas em quatro subtipos de melanomas invasivos: disseminação superficial (DS), melanoma nodular (MN), lentiginoso acral (LA) e melanoma lentigo maligno (MLM).[37,65] O lentigo maligno (LM) é um subtipo de MIS que tem crescimento lento e pode evoluir para um componente invasivo (MLM). Esses subtipos não são incluídos como fatores prognósticos pelo AJCC.[65]

Após a confirmação histológica do melanoma, a excisão cirúrgica definitiva do tecido cicatricial ou da lesão residual, juntamente com o tecido adjacente, deve ser planejada e realizada. As diretrizes da NCCN 2025 para margens cirúrgicas dessa excisão definitiva devem ser baseadas na espessura de Breslow (tabela 2), e margens maiores que 2 cm não tive-

Tabela 2 Margens recomendadas para o tratamento cirúrgico de melanomas

Espessura do tumor	Margem cirúrgica
In situ	0,5 – 1 cm
≤ 1,00 mm	1 cm
> 1,00 a 2,00 mm	1 – 2 cm
> 2,00 – 4,0 mm	2 cm

ram impacto na recorrência local (RL) e na sobrevida.[46] Sempre que possível, a maior margem, de acordo com a espessura de Breslow do tumor, deve ser realizada, respeitando o valor máximo de 2 cm.[62,66]

A cirurgia com controle de margem intraoperatória (p. ex., Mohs modificada) associada ao uso de marcadores IHQ tem sido utilizada em alguns países com taxas de sobrevida semelhantes às da cirurgia padrão.[67] Cortes congelados regulares sem IHQ podem sofrer alterações por artefatos, dificultando a avaliação correta de lesões melanocíticas e não devem ser realizados, de acordo com as diretrizes da NCCN.[46]

A BL não deve ser realizada em MIS. O melanoma T1b (profundidade de Breslow < 0,8 mm com ulceração ou 0,8–1 mm com ou sem ulceração) deve ser avaliado para BL como decisão compartilhada e discutida em equipes multidisciplinares de tumores.[46,68]

A BL continua sendo fator crucial no estadiamento dos pacientes e importante fator prognóstico e preditor de sobrevida.[69] Permanece o teste mais sensível e específico para identificar metástases ocultas em LN, mas não deve ser realizado rotineiramente em MF.[70] A dissecção completa de LN não deve ser realizada, uma vez que não impacta a sobrevida do paciente.[71]

Para maior uniformidade, a maioria dos estudos utiliza o sistema AJCC, estadiando os tumores como *in situ*, de acordo com a espessura de Breslow, envolvimento de LN e presença de metástase (tabela 3). Os MIS, por definição, não ultrapassam a camada basal e não têm profundidade de Breslow, sendo estadiados como Tis. O estadiamento preciso dos pacientes por um dermatologista é obrigatório para que possam receber tratamento adequado, seguimento e exames de imagem quando necessário.

O termo MF é historicamente utilizado na literatura e em pesquisas e compreende tumores que têm índice de Breslow ≤ 1,0 mm. Até 2002, o AJCC definia MF como lesões ≤ 0,76 mm, e as mudanças nessa definição e no estadiamento ao longo dos anos dificultam os estudos de metanálise e, muitas vezes, não podem ser comparadas com os dados atuais.[72]

Atualmente, não há recomendação para o uso de tratamento neoadjuvante ou adjuvante para MIS e MF. Se esses pacientes progredirem para estágios metastáticos/avançados, eles podem se beneficiar de terapias anti-PD-1 (pembrolizumabe e nivolumabe), anti-CTLA-4 (ipilimumabe) e/ou terapias direcionadas a mutações (dabrafenibe/trametinibe, vemurafenibe/cobimetinibe, encorafenibe/binimetinibe), com resultados bem estabelecidos, de acordo com o estadiamento.[46]

A radioterapia continua indicada para tratamentos paliativos ou em casos inoperáveis, para o controle local da doença. O uso de medicamentos tópicos deve ser restrito a situações excepcionais e/ou casos paliativos nos quais a ressecção não seja viável ou desejável. Imiquimode (IMQ) tópico tem sido usado para MIS, particularmente LM, como terapia de primeira linha, segunda linha ou adjuvante, com altas taxas de cura clínica e histopatológica. A resposta do paciente à medicação tópica pode variar e há necessidade de estudos de longo prazo para validar ainda mais sua eficácia. Portanto, a decisão de usar IMQ deve ser tomada em conjunto com o paciente e discutida em reuniões de equipe multidisciplinar de tumores, nos casos em que a cirurgia não for viável.[46]

É necessário histórico completo e exame clínico minucioso, incluindo não apenas a área da cicatriz do melanoma para a detecção de RL, mas também toda a superfície corporal, com dermatoscopia realizada em todas as lesões pigmentadas e não pigmentadas. A dermatoscopia digital de corpo inteiro pode auxiliar na vigilância do paciente para novas neoplasias cutâneas.[73]

A palpação dos LN é obrigatória. Os exames de imagem devem ser realizados com base nos sinais e sintomas específicos do paciente.[46] O ultrassom com Doppler dos LN pode auxiliar os dermatologistas na avaliação de pacientes com exames físicos desafiadores (p. ex., obesidade, pregas inguinais) quando realizado por especialista treinado e experiente. A realização de exame clínico de alta qualidade é fundamental, destacando o papel do dermatologista no seguimento de pacientes com melanoma, uma vez que eles apresentam maior risco de desenvolver novos melanomas do que metástases.[46,62,65,66]

Não há necessidade de exames laboratoriais ou de imagem basais/de seguimento em MIS e MF; eles devem ser considerados em pacientes com Breslow > 0,8 mm. O seguimento clínico visa à detecção precoce de recorrência, melanomas primários subsequentes e educação.[46]

A educação do paciente sobre CEC, CBC e novos melanomas pode auxiliar no diagnóstico precoce e modificar os fatores de risco pessoais (fig. 2). Isso deve ser adaptado ao nível educacional do paciente, em linguagem simples e com foco no aconselhamento do paciente. Pacientes com MIS e MF não devem receber alta, pois apresentam risco aumentado de novas neoplasias, RL e metástase.

Existem algumas discrepâncias globais sobre a frequência com que pacientes com MIS e MF devem ser acompanhados. Geralmente, uma consulta dermatológica a cada quatro meses no primeiro ano após o diagnóstico, seguida de consultas a cada seis meses no segundo ano e anualmente depois disso, é suficiente para a maioria dos pacientes. O número de consultas pode ser modificado em virtude de fatores de risco e prognóstico do paciente ou por diretrizes específicas de saúde pública em cada país.[62,65,66,74,75]

Os primeiros cinco anos de seguimento são importantes porque cerca de 90% das metástases ocorrem durante esse período, com quase dois terços ocorrendo nos primeiros dois anos.[65,76] O risco de metástase tardia e recorrência deve ser levado em consideração, para que, se ocorrerem, o tratamento adequado não seja atrasado.

Apesar dos avanços nos últimos anos, o tratamento ainda é desafiador em pacientes com doença metastática, apresentando alta taxa de mortalidade quando diagnosticados em estágios avançados. Assim, a medida com maior impacto na redução da mortalidade baseia-se na detecção precoce de tumores iniciais, maximizando as taxas de sobrevida.[5,60]

Tabela 3 Sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer para pacientes em estágios I e II

T	Definição do tumor primário	N	M	Estágio clínico	Estágio patológico
Tis	Melanoma *in situ*	0	0	0	0
T1a	< 0,8 mm sem ulceração	0	0	IA	IA
T1b	< 0,8 mm com ulceração	0	0	IB	IA
	0,8–1,0 mm com OU sem ulceração				
T2a	> 1,0–2,0 mm sem ulceração	0	0	IB	IB
T2b	> 1,0–2,0 mm com ulceração	0	0	IIA	IIA
T3a	> 2,0–4,0 mm sem ulceração	0	0	IIA	IIA
T3b	> 2,0–4,0 mm com ulceração	0	0	IIB	IIB
T4a	> 4,0 mm sem ulceração	0	0	IIB	IIB
T4b	> 4,0 mm com ulceração	0	0	IIC	IIC

T, definição do tumor primário; N, características dos linfonodos regionais; M, metástase a distância. Reproduzido com permissão e adaptado de Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA, A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67:472-92.[30].

Recorrência local e metástase

O diagnóstico precoce e o tratamento cirúrgico adequado para o MIS e o MF são os fatores mais importantes para a sobrevida do paciente. Apesar do bom prognóstico, visto que este é o maior número de pacientes com melanoma, um número expressivo de pacientes apresentará RL ou metástase, o que deve ser prontamente diagnosticado por dermatologistas.

Há falta de uniformidade na definição de RL na literatura. A maioria dos autores considera a RL o reaparecimento do tumor na cicatriz ou adjacente ao procedimento cirúrgico inicial. Alguns estudos utilizam a nomenclatura recorrência à distância para o envolvimento de LN ou metástase.[76–79] A taxa de RL no MIS é variável, de 0,3% a 9%; a maioria dos estudos apresenta um pequeno número de indivíduos. No MF, a taxa de recorrência local varia de 2% a 11,3%, dependendo do desenho do estudo e do tempo de seguimento. A tabela 4 resume os achados de RL e metástase em MIS e MF na literatura.[25,80–86] Metástases são definidas como a invasão do tumor em um órgão ou tecido; o melanoma é uma neoplasia com disseminação linfática e hematogênica (fig. 4). Estima-se que em até dois terços dos casos elas sejam locorregionais, afetando a pele ou o sistema linfático adjacente.[76] Em quase metade dos melanomas metastáticos, apenas um órgão é afetado; a pele é responsável por cerca de 20% dos casos, e os pulmões, fígado e cérebro por 50%.[37]

Essas metástases regionais podem ser classificadas como satelitose, em trânsito ou nodal (envolvimento de LN), de acordo com a distância do tumor primário.[37] Satelitoses são pápulas/nódulos metastáticos que aparecem a menos de 2 cm do tumor primário. Elas podem estar adjacentes à cicatriz cirúrgica e seu diagnóstico clínico diferencial com a RL pode ser difícil, sendo necessário destacar seu componente dérmico na histologia. Metástases em trânsito representam a invasão do tumor na pele ou no tecido subcutâneo e estão localizadas a 2 cm além do local primário e da drenagem dos LN.[37] Metástases nodais são mais comuns no local de drenagem linfática do tumor primário, porém também podem ser encontradas em drenagens linfáticas discordantes e inesperadas. Em cerca de 3% dos pacientes com metástases, o local primário não é encontrado.[65]

A presença de metástases durante o seguimento de pacientes com MIS levanta a questão sobre a profundidade do tumor primário não detectada pelo patologista e a possível presença de outro melanoma espesso ou desconhecido que pode ser a origem da doença metastática. Estudos que relatam metástase nesse grupo são escassos, com taxas variando de 0,24% a 1,8%.[25,81,85,87]

A taxa de metástase em pacientes com MF é raramente relatada, se excluirmos estudos de envolvimento de LN, variando de 1,6% a 6,8%, de acordo com a espessura de Breslow e o desenho do estudo.[25,77,88,89]

A recorrência tardia é geralmente definida pela maioria dos estudos como a recrudescência da doença após dez anos (alguns autores consideram tardia após cinco anos), e a recorrência precoce quando ocorre antes desse período. A incidência de recorrência tardia pode chegar a 6,9%, variando de acordo com a população estudada.[78,79] Esses dados mostram que pacientes com melanoma apresentam taxa de RL mesmo após longos períodos de seguimento.

Alguns autores afirmam que os melanomas podem permanecer quiescentes por décadas em indivíduos, até o desenvolvimento de RL ou metástase. Em uma análise de 2.766 melanomas classificados nos estágios I a IV, de 1960 a 1996, Tsao et al. encontraram um período de 18,1 anos para recorrência regional e 19 anos para metástase a distância, mostrando que a recorrência ultratardia (mais de 15 anos após o diagnóstico) pode ocorrer e sem fatores de risco identificáveis no estudo.[79]

A taxa de progressão de MIS para melanoma invasivo não é conhecida, mas a raridade da RL e as mortes excepcionais desses pacientes por metástases sugerem que nem todas as lesões de MIS seriam precursoras de tumores invasivos e podem permanecer sem crescimento vertical ou invasivo. O MIS pode ser considerado fator de risco para o desenvolvimento de um segundo melanoma, que pode apresentar comportamento agressivo e invasivo.[7]

Uma limitação dos estudos de longo prazo é que pacientes que morreram por causas diferentes de melanoma podem ter morrido de metástase oculta e não são contabilizados. A incidência de metástases ocultas só pode ser verificada por meio de autópsia, um procedimento de difícil acesso e que, em alguns países, tem requisitos legais rigorosos.

Tabela 4 Estudos que avaliaram a recorrência local e a metástase em melanomas iniciais

Autor	Período de tempo	Número de indivíduos – n (incluindo o estadiamento)	Taxa de recorrência	Taxa de metástase	Tempo médio de seguimento	Sobrevida
Gontijo et al.[25]	1997–2020	1122 (580 MIS e 542 MF)	2,4% MIS; 1,3% MF	0,3% MIS; 2,2% MF	79,5 meses MIS; 77,1 meses MF	
Gimotty et al.[88]	1988–2002	26736 (MF)		1,60%	97 meses	89,1% a 99% (20 anos)
Leiter et al.[92]	1976–2007	23842 (estágio I)	7,1%		53 meses	89% (sem recorrência em 10 anos)
Lamb et al.[93]	1980–2015	10928 (MF)		4,5% (LN somente)		
Claeson et al.[32]	1995–2014	1613 (MF)		1,5%		
Kunishige et al.[82]	1982–2008	1072 (MIS)	0,30%	0,2%	56 meses	
Durham et al.[89]	2005–2015	512 (0,75 a 0,99 mm)		6,8%	48 meses (média)	
Hou et al.[94]	1995–2005	407 (LM)	4,49%	0		7,9 anos
Joyce et al.[81]	2008–2014	410 (MIS)	2,20%	0,24%	26 meses	
Bricca et al.[87]	1980–2002	331 (MIS) e 294 (invasivos)	0	0,7% MIS e 1,9% MF	58 meses	99,2% para MIS e 100% MF (5 anos)
Akhtar et al.[84]	2001–2009	192 (MIS)	2,9%	0	31 meses	
Bene et al.[83]	12 years	167 (MIS)	1,8%	0	63 meses	
Huilgol et al.[80]	1993–2002	165 (MF e MIS)	2%		38 meses	
Murali et al.[95]	1983–2003	178 (com metástases) e 178 controles	3,20%		79 meses	
Moura et al.[85]	2009–2014	155	9%	1,8%	36 meses	
Nosrati et al.[86]	1978–2015	662	4,07%			92%–94% (5 anos)

LN, linfonodos; LM, lentigo maligno; MF, melanoma fino; MIS, melanoma *in situ*.

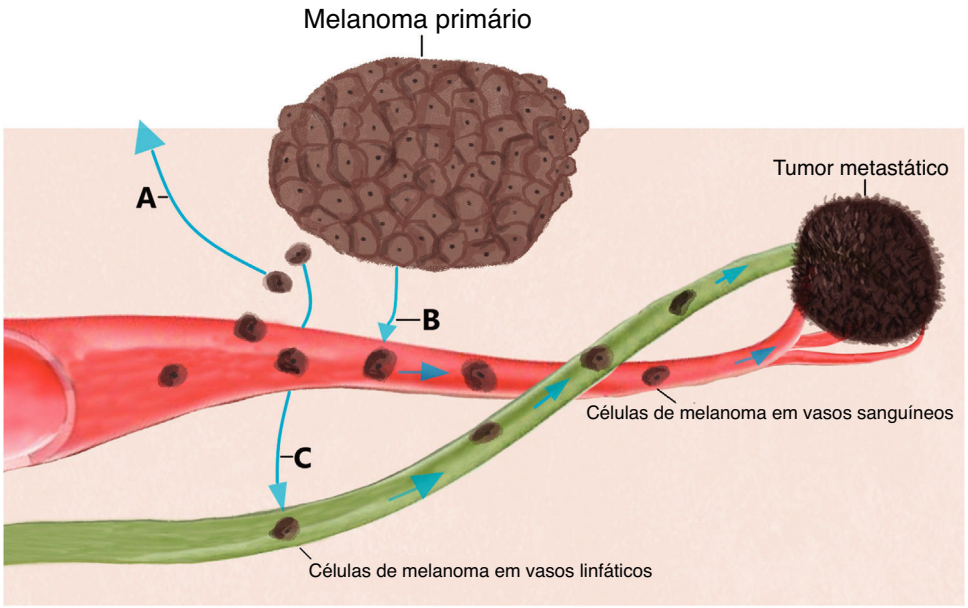

Figura 4 Vias de disseminação do melanoma. As células tumorais podem se espalhar através da pele adjacente (A), vasos sanguíneos (B) e vasos linfáticos (C). Sua disseminação pode ocorrer simultaneamente ou individualmente e levar à recorrência local, satelitose e metástase à distância.

Outro possível viés na interpretação de RL e metástase é a falta de uniformidade em grandes bancos de dados. Um estudo de dados do SEER revelou que, em um centro de dados, um quarto dos MF apresentava erros na profundidade de Breslow. Esses tumores foram reclassificados como Breslow > 1,0 mm, incluindo 96% das mortes associadas a MF.[90]

Quando diagnosticados em estágios iniciais (T1a), os pacientes têm taxa de sobrevida de cinco anos de 99% e taxa de sobrevida de dez anos de 98%. À medida que esses tumores progridem, a sobrevida de cinco anos cai para 82% e a sobrevida de dez anos para 75% em pacientes T4b N0.

Como o MIS e o MF representam até 83% dos novos diagnósticos de melanoma, mesmo uma taxa de letalidade de 2% representa um número enorme de pacientes morrendo de doença em estágio inicial, representando atualmente mais de 30% de todas as mortes por melanoma.[9] Na Austrália, atualmente há mais mortes relacionadas a MF do que a melanomas espessos; esses tumores representam uma fração substancial da carga total de melanomas letais nessa população de alta incidência.[91]

É preciso ter muita cautela ao aconselhar pacientes com MIS e MF sobre seu diagnóstico, seguimento e fatores de risco. Não se deve afirmar que pacientes com MIS ou MF estão livres da doença (''curados'') e não precisam de seguimento. Dados robustos atuais comprovam que esses pacientes têm risco de RL e metástase e provavelmente desenvolverão um melanoma secundário, CBC ou CEC. As ferramentas prognósticas atuais não permitem estratificar quais pacientes têm maior risco de pior desfecho. Como os melanomas iniciais representam a maioria dos diagnósticos de melanoma, isso oferece à dermatologia uma oportunidade para educação do paciente, rastreamento e facilitação da prevenção secundária. Uma conduta agressiva em relação a MIS e MF, com exames e imagens dispendiosos, também pode não ser a abordagem correta para um grande número de pacientes, impondo ônus econômico e psicológico a eles.

Conclusão

MIS e MF apresentam incidência e importância crescentes, representando uma parte substancial da prática dermatológica. A estratificação individual de risco, o diagnóstico precoce e a informação ao paciente sobre prevenção são essenciais para reduzir a incidência e a mortalidade. O seguimento clínico rigoroso facilitará o diagnóstico oportuno de recorrências, metástases, melanomas secundários e outras neoplasias cutâneas, reforçando a necessidade de seguimento contínuo em longo prazo desses pacientes. Novos tratamentos e ferramentas diagnósticas possivelmente serão incorporados ao tratamento futuro desses pacientes por dermatologistas, tornando essencial a sua atualização.

ORCID ID

Flávia Vasques Bittencourt: 0000-0003-0087-6806, Jacob H. Nelson: 0000-0002-6336-4210, Lucas Campos Garcia: 0000-0002-7883-5986, Sancy A. Leachman: 0000-0001-9140-0648

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

João Renato Vianna Gontijo: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante e aprovação da versão final do manuscrito.

Flávia Vasques Bittencourt: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante e aprovação da versão final do manuscrito.

Jacob H. Nelson: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante e aprovação da versão final do manuscrito.

Lucas Campos Garcia: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante e aprovação da versão final do manuscrito.

Sancy A. Leachman: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica de conteúdo intelectual relevante e aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

1. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. Lancet. 2023;402:485–502. Erratum in: Lancet. 2023;402:450.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2016 [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda (MD): National Institutes of Health. 2019 [acesso em 10 out. 2025]. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
3. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and risk factors of melanoma. Surg Clin North Am. 2020;100:1–12.
4. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The rapid rise in cutaneous melanoma diagnoses. N Engl J Med. 2021;384:72–9.
5. Muzumdar S, Lin G, Kerr P, Grant-Kels JM. Evidence concerning the accusation that melanoma is overdiagnosed. J Am Acad Dermatol. 2021;85:841–6.
6. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health. 2025 [acesso em 11 out. 2025]. Disponível em: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html.
7. Wei EX, Qureshi AA, Han J, Li TY, Cho E, Lin JY, et al. Trends in the diagnosis and clinical features of melanoma in situ (MIS) in US men and women: a prospective, observational study. J Am Acad Dermatol. 2016;75:698–705.
8. SEER*Stat databases:, SEER., november 2022 submission [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute. 2023 [acesso em 3 out. 2025]. Disponível em: https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2022/.

9. SEER*Stat databases:, SEER., november 2021 submission [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute. 2022 [acesso em 4 out 2025]. Disponível em: https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2021/.
10. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA. 2022 [acesso em 4 out 2025]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil.
11. Landow SM, Gjelsvik A, Weinstock MA. Mortality burden and prognosis of thin melanomas overall and by subcategory of thickness SEER registry data, 1992-2013. J Am Acad Dermatol. 2017;76:258–63.
12. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Melanoma: genetic abnormalities, tumor progression, clonal evolution and tumor initiating cells. Med Sci (Basel). 2017;5:28.
13. Wang M, Fukushima S, Sheen YS, Ramelyte E, Pacheco NC, Shi C, et al. The genetic evolution of acral melanoma. bioRxiv [Preprint]. 2023, 2023.10.18.562802.
14. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In Vivo. 2014;28:1005–11.
15. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: prevalence and practical implications. J Am Acad Dermatol. 2017;77:45–938, e4.
16. Dabouz F, Barbe C, Lesage C, Le Clainche A, Arnoult G, Hibon E, et al. Clinical and histological features of head and neck melanoma: a population-based study in France. Br J Dermatol. 2015;172:707–15.
17. Ettl T, Irga S, Müller S, Rohrmeier C, Reichert TE, Schreml S, et al. Value of anatomic site, histology and clinicopathological parameters for prediction of lymph node metastasis and overall survival in head and neck melanomas. J Craniomaxillofac Surg. 2014;42:e252–8.
18. Xie C, Pan Y, McLean C, Mar V, Wolfe R, Kelly J. Impact of scalp location on survival in head and neck melanoma: a retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2017;76:8–494, e2.
19. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. Arch Dermatol. 2010;146:265–72.
20. Lyth J, Falk M, Maroti M, Eriksson H, Ingvar C. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma – from the population-based Swedish melanoma register. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:1468–74.
21. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland. Australia. J Clin Oncol. 2012;30:1462–7.
22. Chiaravalloti AJ, Jinna S, Kerr PE, Whalen J, Grant-Kels JM. A deep look into thin melanomas: what's new for the clinician and the impact on the patient. Int J Womens Dermatol. 2018;4:119–21.
23. Ransohoff KJ, Jaju PD, Tang JY, Carbone M, Leachman S, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: increased melanoma risk. J Am Acad Dermatol. 2016;74:423-34; quiz 435-6. Erratum in: J Am Acad Dermatol. 2016;74:1290.
24. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. Cancer Metastasis Rev. 2017;36:77–90.
25. Gontijo JRV, Nelson JH, Diehl K, Korcheva VB, Bittencourt FV, Leachman SA. Thin and in situ melanomas of unfavorable prognosis: a retrospective observational analysis of local recurrence, metastasis, and death in early-stage disease. J Am Acad Dermatol. 2025;92:325–7.
26. Wei EX, Li X, Nan H. Having a first-degree relative with melanoma increases lifetime risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2019;81:489–99.
27. van der Leest RJ, Flohil SC, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:1053–62.
28. Pastor-Tomas N, Martinez-Franco A, Banuls J, Peñalver JC, Traves V, García-Casado Z, et al. Risk factors for the development of a second melanoma in patients with cutaneous melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2295–302.
29. Conic RRZ, Ko J, Damiani G, Funchain P, Knackstedt T, Vij A, et al. Predictors of sentinel lymph node positivity in thin melanoma using the national cancer database. J Am Acad Dermatol. 2019;80:441–7.
30. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. 2017;67:472–92.
31. Varey AH, Lo SN, Williams GJ, Cust AE, Ollila D, Scolyer RA, et al. Analysis of the long-term survival of patients with thin melanomas using comprehensive, population-based Australian data. EJC Skin Cancer. 2024;2:100073.
32. Claeson M, Baade P, Brown S, Soyer HP, Smithers BM, Green AC, et al. Clinicopathological factors associated with death from thin (</=1.00mm) melanoma. Br J Dermatol. 2020;182:927–31.
33. Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, Kopf AW, Bart RS. Breslow thickness and Clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. Cancer. 2000;88:589–95.
34. Wilkinson MJ, Gyorki DE. Extent of ulceration in cutaneous melanoma: is this biomarker ready for primetime? Br J Dermatol. 2021;184:192–3.
35. Elder DE. Thin melanoma. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:342–6.
36. Portelli F, Galli F, Cattaneo L, Cossa M, De Giorgi V, Forte G, et al. The prognostic impact of the extent of ulceration in patients with clinical stage I–II melanoma: a multicentre study of the Italian Melanoma Intergroup (IMI). Br J Dermatol. 2021;184:281–8.
37. Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: clinical presentations. Cancer Treat Res. 2016;167:107–29.
38. Cartron AM, Aldana PC, Khachemoune A. Reporting regression with melanoma in situ: reappraisal of a potential paradox. Arch Dermatol Res. 2021;313:65–9.
39. Mansson-Brahme E, Carstensen J, Erhardt K, Lagerlöf B, Ringborg U, Rutqvist LE. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. Cancer. 1994;73:2324–32.
40. El Sharouni MA, Aivazian K, Witkamp AJ, Sigurdsson V, van Gils CH, Scolyer RA, et al. Association of histologic regression with a favorable outcome in patients with stage 1 and stage 2 cutaneous melanoma. JAMA Dermatol. 2021;157:166–73.
41. Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, Fraker DL, Blackwood-Chirchir A, Ming ME, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. Cancer. 2006;107:2436–45.
42. Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Yalamanchi P, Gimotty P, Elder DE, Xu X, et al. Association between patient age and lymph node positivity in thin melanoma. JAMA Dermatol. 2017;153:866–73.
43. Garbe C, Ellwanger U, Tronnier M, Brocker EB, Orfanos CE. The New American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma: a critical analysis based on data of the German central malignant melanoma registry. Cancer. 2002;94:2305–7.
44. Leachman SA, Mengden Koon S, Korcheva VB, White KP. Assessing genetic expression profiles in melanoma diagnosis. Dermatol Clin. 2017;35:537–44.
45. Kashani-Sabet M, Leachman SA, Stein JA, Arbiser JL, Berry EG, Celebi JT, et al. Early detection and prognostic assessment of cutaneous melanoma: consensus on optimal practice and the role of gene expression profile testing. JAMA Dermatol. 2023;159:545–53.
46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma: cutaneous. version 2.2025 [Internet]. 2025 [acesso 4 out. 2025]. Disponível em: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
47. van den Hurk K, Niessen HE, Veeck J, van den Oord JJ, van Steensel MA, Zur Hausen A, et al. Genetics and epigenetics of cutaneous malignant melanoma: a concert out of tune. Biochim Biophys Acta. 2012;1826:89–102.
48. Gu F, Chen TH, Pfeiffer RM, Fargnoli MC, Calista D, Ghiorzo P, et al. Combining common genetic variants and non-genetic risk factors to predict risk of cutaneous melanoma. Hum Mol Genet. 2018;27:4145–56.
49. Claeson M, Tan SX, Lambie D, Brown S, Walsh MD, Baade PD, et al. The association between BRAF-V600E mutations and death from thin ($\leq$ 1.00 mm) melanomas: a nested case-case study from Queensland, Australia. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:e1168–72.
50. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. Lancet. 2018;392:971–84.
51. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. N Engl J Med. 2015;373:1926–36.
52. Spathis A, Katoulis AC, Damaskou V, Liakou AI, Kottaridi C, Leventakou D, et al. BRAF mutation status in primary, recurrent, and metastatic

malignant melanoma and its relation to histopathological parameters. Dermatol Pract Concept. 2019;9:54–62.
53. Leong SP, Aktipis A, Maley C. Cancer initiation and progression within the cancer microenvironment. Clin Exp Metastasis. 2018;35:361–7.
54. Grossman D, Okwundu N, Bartlett EK, Marchetti MA, Othus M, Coit DG, et al. Prognostic gene expression profiling in cutaneous melanoma: identifying the knowledge gaps and assessing the clinical benefit. JAMA Dermatol. 2020;156:1004–11.
55. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J Clin. 1985;35:130–51.
56. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA. 2004;292:2771–6.
57. Tsao H, Olazagasti JM, Cordoro KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, et al. American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma; Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. J Am Acad Dermatol. 2015;72:717–23.
58. Menzies SW. Evidence-based dermoscopy. Dermatol Clin. 2013;31:521–4, vii.
59. von Schuckmann L, Banney L, Soyer HP. Melanoma imaging and diagnosis: what does the future hold? Aust J Gen Pract. 2024;53:633–4.
60. Blundo A, Cignoni A, Banfi T, Ciuti G. Comparative analysis of diagnostic techniques for melanoma detection: a systematic review of diagnostic test accuracy studies and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2021;8:637069.
61. Xavier-Júnior JCC, Coelho KMPA, 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.
62. 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.
63. Voiculescu VM, Popescu AI, Costache M. Immunohistochemistry for skin cancers: new insights into diagnosis and treatment of melanoma. Cancers. 2025;17:1769.
64. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Melanoma: genetic abnormalities, tumor progression, clonal evolution and tumor initiating cells. Med Sci (Basel). 2017;5:28.
65. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. part 1: diagnostics: update 2022. Eur J Cancer. 2022;170:236–55.
66. Grupo Brasileiro de Melanoma. Recomendação para o tratamento do melanoma cutâneo [Internet]. 2023 [acesso 4 out. 2025]. Disponível em: https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Cartilha_Recomendacoes_GBM_maio23.pdf.
67. Heath M, Woody M, Leitenberger J, Latour E, Bar A. Invasive melanoma and melanoma in situ treated with modified Mohs micrographic surgery with en face permanent sectioning: a 10-year retrospective review. Dermatol Surg. 2020;46:1004–13.
68. Shannon AB, Sharon CE, Straker RJ, 3rd, Carr MJ, Sinnamon AJ, Bogatch K, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with T1a cutaneous malignant melanoma: a multicenter cohort study. J Am Acad Dermatol. 2023;88:52–9.
69. Quintanilla-Dieck MJ, Bichakjian CK. Management of early-stage melanoma. Facial Plast Surg Clin North Am. 2019;27:35–42.
70. Rosko AJ, Vankoevering KK, McLean SA, Johnson TM, Moyer JS. Contemporary management of early-stage melanoma: a systematic review. JAMA Facial Plast Surg. 2017;19:232–8.
71. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med. 2017;376:2211–22.
72. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol. 2001;19:3635–48.
73. Barcaui C, Bakos RM, Paschoal FM, Bittencourt FV, Sá BCS, Miot HA. Total body mapping in the follow-up of melanocytic lesions: recommendations of the Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2021;96:472–6.
74. Castro LG, Bakos RM, Duprat Neto JP, Bittencourt FV, Di Giacomo TH, Serpa SS, et al. Brazilian guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of primary cutaneous melanoma – part II. An Bras Dermatol. 2016;91:49–58.
75. Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, Barker CA, Bateni S, Baumgartner J, et al. NCCN Guidelines(R) insights: melanoma: cutaneous, version 2.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22:290–8.
76. Tas F, Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors. Melanoma Res. 2017;27:134–9.
77. Richetta AG, Bottoni U, Paolino G, Clerico R, Cantisani C, Ambrifi M, et al. Thin melanoma and late recurrences: it is never too thin and never too late. Med Oncol. 2014;31:909.
78. Faries MB, Steen S, Ye X, Sim M, Morton DL. Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. J Am Coll Surg. 2013;217:27–34, discussion 34-6.
79. Tsao H, Cosimi AB, Sober AJ. Ultra-late recurrence (15-years or longer) of cutaneous melanoma. Cancer. 1997;79:2361–70.
80. Huilgol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL, Gramp A, et al. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. Arch Dermatol. 2004;140:1087–92.
81. Joyce KM, Joyce CW, Jones DM, Donnellan P, Hussey AJ, Regan PJ, et al. An assessment of histological margins and recurrence of melanoma in situ. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2015;3:e301.20150306.
82. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. J Am Acad Dermatol. 2012;66:438–44.
83. Bene NI, Healy C, Coldiron BM. Mohs micrographic surgery is accurate 95.1% of the time for melanoma in situ: a prospective study of 167 cases. Dermatol Surg. 2008;34:660–4.
84. Akhtar S, Bhat W, Magdum A, Stanley PR. Surgical excision margins for melanoma in situ. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014;67:320–3.
85. Moura FS, Homer LE, McKirdy SW. Histological peripheral margins and recurrence of melanoma in situ treated with wide local excision. J Skin Cancer. 2020;2020:8813050.
86. Nosrati A, Berliner JG, Goel S, McGuire J, Morhenn V, de Souza JR, et al. Outcomes of melanoma in situ treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. JAMA Dermatol. 2017;153:436–41.
87. Bricca GM, Brodland DG, Ren D, Zitelli JA. Cutaneous head and neck melanoma treated with Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol. 2005;52:92–100.
88. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. J Clin Oncol. 2007;25:1129–34.
89. Durham AB, Schwartz JL, Lowe L, Zhao L, Johnson AG, Harms KL, et al. The natural history of thin melanoma and the utility of sentinel lymph node biopsy. J Surg Oncol. 2017;116:1185–92.
90. Gimotty PA, Shore R, Lozon NL, Whitlock J, He S, Vigneau FD, et al. Miscoding of Melanoma thickness in SEER: research and clinical implications. J Invest Dermatol. 2016;136:2168–72.
91. Whiteman DC, Baade PD, Olsen CM. More people die from thin melanomas ($\leq$ 1mm) than from thick melanomas (> 4 mm) in Queensland. Australia. J Invest Dermatol. 2015;135:1190–3.
92. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. J Am Acad Dermatol. 2012;66:37–45.
93. Cordeiro E, Gervais MK, Shah PS, Look Hong NJ, Wright FC. Sentinel lymph node biopsy in thin cutaneous Melanoma: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2016;23:4178–88.
94. Hou JL, Reed KB, Knudson RM, Mirzoyev SA, Lohse CM, Frohm ML, et al. Five-year outcomes of wide excision and Mohs micrographic surgery for primary lentigo maligna in an academic practice cohort. Dermatol Surg. 2015;41:211–8.
95. Murali R, Haydu LE, Long GV, Quinn MJ, Saw RP, Shannon K, et al. Clinical and pathologic factors associated with distant metastasis and survival in patients with thin primary cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol. 2012;19:1782–9.