

Critérios histopatológicos para diagnóstico de melanoma maligno cutâneo: análise comparativa de sua frequência em lesões benignas e melanomas de pequena espessura (< 2 mm)

Primeira submissão em 14/02/06
Última submissão em 03/05/07
Aceito para publicação em 18/06/07
Publicado em 20/10/07

Histopathological criteria for cutaneous malignant melanoma: comparative analysis between benign and thin malignant lesions (< 2 mm)

Luiz Alberto Veronese¹; José Eduardo Corrente²; Mariangela Esther Alencar Marques³

unitermos	resumo
Melanoma	<p>Introdução: A histopatologia convencional continua sendo o padrão-ouro no diagnóstico dos melanomas cutâneos, apesar do progresso da imuno-histoquímica e da biologia molecular. Os critérios microscópicos existentes para esse diagnóstico são numerosos, porém nenhum deles é específico para se afirmar que uma determinada lesão é maligna quando ele está presente, ou é benigna na sua ausência. Alguns critérios têm uma relevância maior para o diagnóstico em relação a outros. Objetivo: Este estudo propõe uma análise daqueles critérios considerados mais importantes, comparando sua presença em lesões melanocíticas benignas e melanomas. Material e métodos: Foram estudadas 33 lesões melanocíticas benignas (nevo de Spitz: 13; nevo de Reed: 6; nevo displásico: 6; nevo congênito: 3; nevo adquirido: 3; nevo combinado: 1; nevo recorrente: 1), bem como 101 casos de melanomas extensivo/superficiais: 25 intra-epidérmicos e 76 invasivos de pequena espessura (< 2 mm). Resultados: Alguns critérios mostraram alta frequência em lesões benignas, apresentando pouca especificidade, enquanto outros tiveram menor positividade nas benignas, e alta frequência nas malignas, mostrando sua maior especificidade e importância no diagnóstico dos melanomas. Conclusão: Os cinco critérios que mostraram diferenças estatisticamente significativas na comparação com as lesões benignas foram (em ordem decrescente de frequência): 1. proliferação linear de células isoladas na camada basal; 2. início e fim da lesão com células isoladas; 3. melanócitos na camada granular; 4. disseminação pagetóide extensa; 5. nucléolos grandes, irregulares ou múltiplos. Os melanomas de pequena espessura não apresentam parte dos critérios considerados mais importantes, como falta de maturação, necrose e mitoses profundas.</p>
Critérios histopatológicos	
Diagnóstico diferencial	
Nevo de Spitz	

abstract

key words

Introduction: Conventional histopathology has been considered as the gold standard in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma, despite the progress of molecular biology and immunohistochemistry. There are many microscopic criteria for diagnosis of melanoma, however there is not a single one that can be useful to define malignancy. Aim: Our purpose is to analyse the criteria considered more important to the diagnosis of melanoma, comparing their presence in benign melanocytic lesions and melanomas. Material and methods: We studied 33 benign melanocytic lesions (Spitz nevi, 13; Reed nevi, 6; dysplastic nevi, 6; congenital nevi, 3; acquired nevi, 3; combined nevus, 1; recurrent nevus, 1) and 101 extensive/superficial melanomas (25 in situ and 76 invasive up to 2 mm thickness). Results: Some criteria showed high frequency in benign lesions, showing low-specificity, while others had low-positivity in the benign and high-frequency in malignant lesions, consequently high-specificity and greater importance in the melanoma diagnosis. Conclusion: The five criteria that presented statistically significant difference after comparison with benign lesions were: 1. linear proliferation of a single layer cells in basal layer; 2. single cells at periphery; 3. cells in the granular layer; 4. extensive pagetoid array; and 5. large, irregular and/or multiple nucleoli. Thin melanomas usually do not show many of important criteria, like lack of cell maturation, necrosis and deep mitoses.

Melanoma
Histopathological criteria
Differential diagnosis
Spitz nevus

1. Médico patologista em Araçatuba (SP); doutor em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB/UNESP); professor consultor do Departamento de Patologia da FMB/UNESP.

2. Professor-adjunto do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (IBB/UNESP).

3. Professora-assistente doutora do Departamento de Patologia da FMB/UNESP.

Trabalho realizado no Departamento de Patologia da FMB/UNESP como parte do doutorado do autor.

Introdução

O diagnóstico microscópico de algumas lesões melanocíticas permanece sendo uma das maiores dificuldades para o patologista cirúrgico. A despeito do desenvolvimento da imuno-histoquímica e das técnicas de biologia molecular e da citogenética, ainda não se conseguiu separar com segurança as lesões benignas das malignas, utilizando-se essas técnicas. O método da histopatologia convencional com cortes corados pela hematoxilina-eosina continua sendo o padrão-ouro no diagnóstico dessas lesões e a sua confiabilidade, quase sempre, depende dos conhecimentos e da experiência do patologista. Portanto, ainda hoje a diferenciação entre maligno e benigno nas lesões melanocíticas se baseia nos critérios histopatológicos descritos na literatura, a maior parte deles com muitas décadas de existência.

A dificuldade diagnóstica descrita deriva, fundamentalmente, do fato de não haver um só critério que seja exclusivo e definitivo de malignidade. Numerosos critérios para o diagnóstico histopatológico de melanoma são descritos na literatura, contudo todos podem estar presentes, em graus variados de frequência, também em lesões benignas. Trabalhos diversos mostram a presença de critérios para diagnóstico de melanoma em lesões sabidamente benignas^(3, 4, 8, 13, 14, 18, 19, 21), tornando difícil a sua diferenciação em benigno e maligno. O exemplo clássico dessa dificuldade são as chamadas "lesões spitzóides"^(2, 6, 7, 12, 16, 17, 24).

Tentou-se neste trabalho, num estudo retrospectivo tipo corte transversal e comparativo, uma análise desses critérios da literatura, verificando sua frequência nas lesões benignas e malignas finas (< 2 mm), e classificando-os em grupos conforme sua relevância.

Objetivo

Este estudo objetivou avaliar a presença de alguns desses critérios em lesões malignas e benignas, comparando-as para verificar se algum critério poderia ou deveria ser considerado mais relevante para o diagnóstico de melanoma cutâneo com espessura inferior a 2 milímetros.

Material e métodos

Dos numerosos critérios microscópicos descritos para o diagnóstico de melanoma, foram selecionados aqueles considerados de maior importância para a diferenciação entre lesões benignas e melanomas de tipo extensivo/superficial,

os quais são os mais frequentes (cerca de 75% dos casos de melanoma)⁽⁸⁾. A seleção dos critérios foi baseada em citações da literatura^(1, 5, 8, 9) e na experiência pessoal dos autores (trabalho de revisão publicado previamente⁽²³⁾).

Os critérios selecionados foram assimetria, falta de delimitação, ninhos dérmicos maiores que os epidérmicos, presença de áreas de regressão extensas ou focais, confluência de ninhos juncionais, falta de maturação, borda da lesão de padrão *pushing*, zonas de necrose, presença de infiltrado linfocitário dérmico (leve ou intenso), melanina situada profundamente, extremidades da lesão com células isoladas, proliferação linear de células isoladas na camada basal, melanócitos na camada granular, disseminação pagetóide (extensa ou focal); núcleos grandes e de forma irregular; nucléolos grandes, irregulares ou múltiplos; e mitoses anormais e nas camadas superficiais e/ou profundas.

Foram selecionados 101 casos de melanoma do tipo extensivo/superficial, obtidos dos arquivos do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB/UNESP) e dos arquivos de serviços particulares de patologia cirúrgica. Do total de melanomas selecionados, 25 casos apresentavam nível I de Clark (*in situ*) e 76 tinham nível de Clark maior ou igual a II, desde que a espessura do tumor (índice de Breslow) não ultrapassasse 2 mm. Essa restrição foi necessária, pois os melanomas mais espessos geralmente não oferecem dificuldade diagnóstica maior devido à abundância de critérios existentes.

Dos 101 casos de melanoma estudados, 66 pacientes eram do sexo feminino e 34 do masculino, com idades variando entre 23 e 84 anos. Em um caso não constavam informações clínicas.

Os locais mais frequentes das lesões foram:

- tronco ($n = 44$; 43,6%);
- membros superiores ($n = 23$; 22,8%);
- membros inferiores ($n = 14$; 13,8%);
- cabeça e pescoço ($n = 13$; 12,9%);
- ombro ($n = 6$; 5,9%)
- 1 não especificado ($n = 1$; 0,9%).

Para estudo comparativo com os melanomas foram separados 33 casos de lesões melanocíticas benignas, assim distribuídos: nevo de Spitz: 13; nevo de Reed: 6; nevo displásico: 6; nevo adquirido: 3; nevo congênito: 3; nevo recorrente: 1; e nevo combinado: 1.

Os casos estudados, tanto os malignos como os benignos, tiveram seu diagnóstico confirmado pela opinião unânime de

três especialistas da área. Em cada um dos 101 casos malignos e dos 33 casos benignos observou-se presença ou ausência dos critérios selecionados e relatados anteriormente.

As proporções dos critérios avaliados foram obtidas separadamente nos casos malignos e benignos. Para comparação dessas proporções utilizou-se o teste qui-quadrado (χ^2) de homogeneidade, em níveis de 5% e 1% de probabilidades.

Resultados

Após o estudo microscópico de cada caso anteriormente descrito, os dados foram organizados numa tabela na qual foram inseridos, em ordem decrescente de frequência, os critérios estudados, o número de casos em que eles estavam presentes e a porcentagem dos critérios observados naquele grupo (**Tabela**). Também foi realizada a análise estatística para comparação dos resultados.

Tabela Comparação entre proporção de maligno e benigno para os critérios estudados

Critérios avaliados	Maligno		Benigno		% de maligno/benigno	valor de p	Significância
	n = 101	(%)	n = 33	(%)			
Início e fim com células isoladas	91	90,09	8	24,24	65,85	0	**
Disseminação pagetóide extensa	66	65,34	0	0	65,34	0	**
Melanócitos na camada granular	76	75,24	3	9,09	66,15	0	**
Proliferação linear de células isoladas	91	90,09	2	6,06	84,03	0	**
Núcleos de forma irregular	101	100	19	57,57	42,43	0	**
Núcleos grandes	90	92,07	22	66,66	25,41	0,0059	**
Nucléolos grandes, irregulares ou múltiplos	87	86,13	13	39,39	46,74	0	**
Assimetria	97	96,03	17	51,51	44,52	0	**
Falta de delimitação	83	82,17	13	39,39	42,78	0	**
Infiltrado inflamatório intenso	41	40,59	1	3,03	37,56	0,0001	**
Borda da lesão de padrão <i>pushing</i>	31	30,69	1	3,03	27,66	0,0027	**
Confluência de ninhos juncionais	61	60,39	8	24,24	36,15	0,0007	**
Ninhos dérmicos > ninhos epidérmicos	46	44,55	2	6,06	38,49	0,0001	**
Falta de maturação	25	24,75	1	3,03	21,72	0,0129	*
Infiltrado inflamatório leve	49	48,51	14	42,42	6,09	0,6835	NS
Disseminação pagetóide ocasional	35	34,65	11	33,33	1,32	0,8897	NS
Áreas de regressão focais	15	14,85	0	0	14,85	0,0422	*
Mitoses superficiais	38	37,62	2	6,06	31,56	0,0013	**
Melanina situada profundamente	32	31,68	6	18,18	13,5	0,2036	NS
Mitoses anormais	10	9,9	0	0	9,9	0,1343	NS
Mitoses profundas	20	18,81	0	0	18,81	0,0128	*
Áreas de regressão extensas	22	20,79	0	0	20,79	0,0078	**
Necrose	6	5,94	0	0	5,94	0,3432	NS

Significância: (*) significativo a 5%; (**) significativo a 1%; NS: não-significativo

Discussão

Ao analisar os dados obtidos, foi possível separar grupos de critérios que possuem características diferentes, na comparação da sua proporção, em casos malignos e benignos.

O primeiro grupo é aquele que mostra diferença estatisticamente significativa a 1% ($p < 0,01$) entre a frequência desses critérios nas lesões malignas, em comparação com as benignas, em que se pode citar em ordem decrescente de frequência: 1. proliferação linear de células isoladas na camada basal (**Figura 1**); 2. início e fim da lesão com células isoladas; 3. melanócitos na camada granular; 4. disseminação pagetóide extensa (**Figura 2**); 5. nucléolos grandes, irregulares ou múltiplos; 6. assimetria; 7. falta de delimitação; 8. núcleos de forma irregular (**Figura 3**); 9. ninhos dérmicos maiores que os ninhos epidérmicos; 10. infiltrado inflamatório intenso; 11. confluência de ninhos juncionais; 12. mitoses superficiais; 13. borda da lesão de padrão *pushing*; 14. núcleos grandes; 15. áreas de regressão extensas (**Figura 4**).

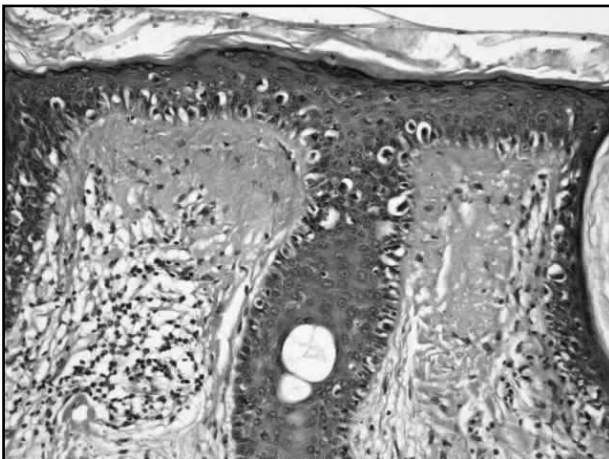


Figura 1 – Proliferação linear de células isoladas na camada basal

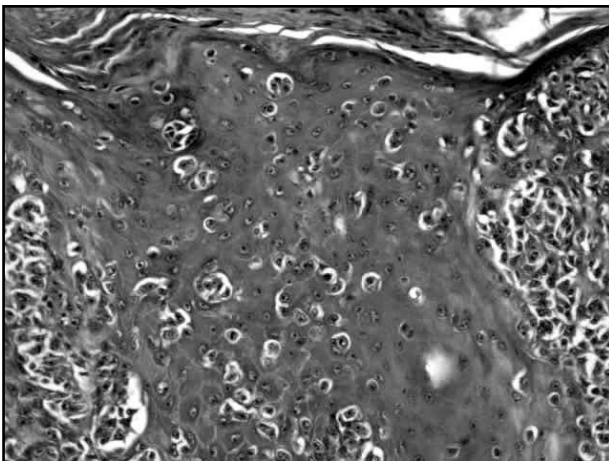


Figura 2 – Disseminação pagetóide extensa e intensa

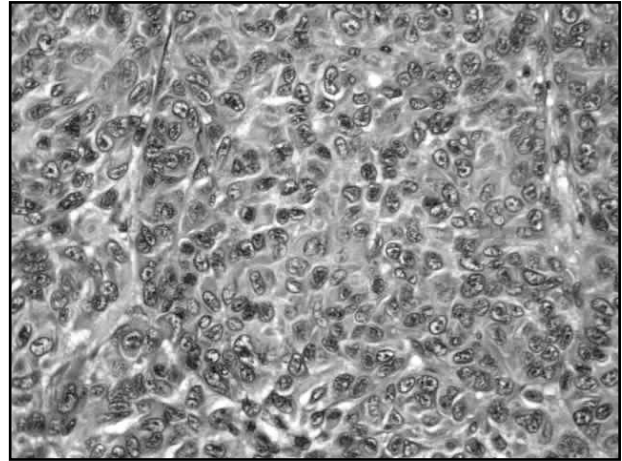


Figura 3 – Núcleos de forma irregular

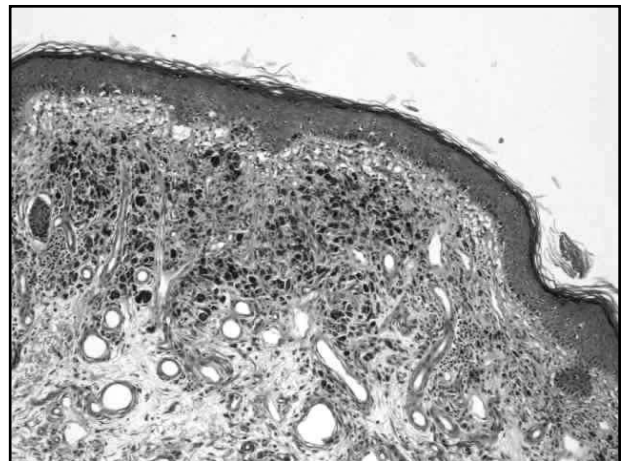


Figura 4 – Áreas de regressão

O segundo grupo é o que mostra diferença estatisticamente significativa a 5% ($p < 0,05$), em ordem decrescente de frequência: 1. falta de maturação; 2. mitoses profundas; 3. áreas de regressão focais.

Já o terceiro grupo é composto por critérios que não mostraram diferença de frequência estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre melanomas e lesões benignas, sendo eles: 1. disseminação pagetóide ocasional; 2. infiltrado inflamatório leve; 3. melanina situada profundamente; 4. mitoses anormais; 5. áreas de necrose.

Pode causar surpresa a inclusão desses critérios como não-significativos, porém é necessário esclarecer que a disseminação pagetóide ocasional é uma característica inespecífica, que pode ser encontrada em melanomas, mas também pode se apresentar em diversas lesões benignas, como nevo de Spitz, nevo de Reed, nevo acral, nevo vulvar, nevo congênito e nevo recorrente⁽¹³⁾.

O infiltrado inflamatório leve também não é específico, pois lesões névicas, como nevo displásico, nevo de

Spitz, nevo halo, nevo traumatizado, entre outras, podem exibi-lo. Já os demais critérios desse terceiro grupo, como mitoses anormais, melanina situada profundamente e áreas de necrose, são características relevantes para o diagnóstico de melanoma, porém sua presença é tanto maior quanto mais profundo é o tumor⁽²⁰⁾. Como a amostragem de melanomas do nosso estudo foi restrita a uma profundidade máxima de 2 mm, já se esperava a sua ausência ou escassez.

Por outro lado, os critérios de maior significância confirmaram ser aqueles de maior frequência nos melanomas e que, quando presente em lesões benignas, devem alertar o patologista para considerar um diagnóstico diferencial mais cuidadoso. A proliferação linear de células isoladas na camada basal é, sem dúvida, um forte indício de malignidade devido a sua raridade em lesões benignas. Nos nevos lentiginosos, em alguns nevos displásicos e raros nevos congênitos, podem ser encontradas células juncionais isoladas regularmente distribuídas por toda a lesão⁽¹⁵⁾. Nos melanomas, as células juncionais isoladas são comuns, porém irregularmente dispersas e, às vezes, contíguas. Essa característica é mais frequentemente encontrada em melanomas extensivo/superficiais de pequeno tamanho⁽¹⁰⁾.

Quando as células isoladas predominam na borda do tumor e se estendem além do último ninho juncional, há dificuldade para se determinar com clareza o ponto em que começa ou termina o tumor. Embora seja um critério importante para o diagnóstico do melanoma, alguns nevos podem apresentar essa característica, como os nevos lentiginoso, displásico⁽¹¹⁾ e acral⁽²²⁾.

A presença de melanócitos na camada granular é outro critério de extrema relevância e costuma estar associado à disseminação pagetóide extensa, que também quase só é vista em melanomas. Ao contrário da disseminação pagetóide focal já relatada, que é relativamente freqüente em algumas lesões benignas.

Os três casos de melanócitos na camada granular, em lesões benignas do nosso estudo, foram encontrados em dois nevos de Spitz de crianças e em um nevo recorrente. Não observamos nenhum caso de lesão melanocítica benigna com disseminação pagetóide extensa.

A atipia nuclear é, sem dúvida, o critério que mais impressiona o patologista quando presente em uma lesão melanocítica. Como demonstra este estudo, as alterações nucleares (núcleos grandes, irregulares e com nucléolos grandes, irregulares ou múltiplos) são mais freqüentes nos melanomas que nos nevos. Apesar de relevantes, esses

critérios, ou qualquer outro, não devem ser levados em conta isoladamente na decisão diagnóstica.

Neste estudo, diversos nevos mostraram atipias nucleares em graus variados, às vezes presentes em 66,6% dos casos, mas não foram considerados malignos.

Para os demais critérios observados no primeiro grupo, destacamos que, embora nem sempre presente nos melanomas, vários deles são pouco freqüentes em lesões benignas, como borda da lesão de padrão *pushing*, infiltrado inflamatório intenso e presença de ninhos dérmicos maiores que os ninhos epidérmicos.

O segundo grupo de critérios mostrou-se estatisticamente significativo a 5% ($p < 0,05$). Isso se deve principalmente ao fato de que dois dos três critérios desse grupo tiveram sua avaliação bastante restrita, pois o estudo sobre a falta de maturação e a presença de mitoses em áreas profundas só é possível realizar em lesões mais profundamente invasivas. A amostragem de 101 melanomas neste estudo incluiu 25 casos *in situ*, sendo 37 casos microinvasivos e apenas 39 invasivos. Entretanto, esses últimos ainda foram restritos à espessura máxima de 2 mm. O terceiro critério, nominado áreas de regressão focais, apesar de não ter sido observado em nenhuma das lesões benignas avaliadas, foi pouco freqüente nos melanomas.

Conclusão

Cada critério histopatológico para diagnóstico de melanoma tem sua importância modificada conforme a lesão melanocítica a ser estudada. Vários desses critérios podem ser observados em lesões benignas, inclusive até com frequência alta. Por outro lado, outros critérios muito importantes podem não estar presentes em lesões malignas finas. Pelos resultados deste estudo, os critérios considerados de maior importância para o diagnóstico de melanomas extensivo/superficiais (intra-epidérmicos ou invasivos até 2 mm) são os do primeiro grupo, pelo fato de se apresentarem com maior frequência nos melanomas e com baixa frequência nas lesões benignas, com diferença estatisticamente significativa em torno de 1% de probabilidade. Isso não significa que os demais critérios não devam ser pesquisados, mas apenas alerta para o fato de que, com frequência, eles poderão não estar presentes e, nesse caso, não deverá causar surpresa, pois a lesão pode ser maligna mesmo assim.

No entanto, devemos lembrar que todo esforço deve ser feito quando se examina uma lesão desse tipo. Primei-

ramente utilizando os métodos mais simples e práticos, porém sem nunca abandonar a possibilidade do uso da imuno-histoquímica, da biologia molecular e de uma consulta com especialista da área.

Os resultados aqui demonstrados poderão ser modificados com estudos posteriores, nos quais o número de casos avaliados deverá ser maior e a restrição à espessura do melanoma modificada.

Referências

1. ACKERMAN, A.B.; JACOBSON, M.; VITALE, P. *Clues to diagnosis in dermatopathology*. Chicago: ASCP Press, 1991. 3 volumes.
2. BINDER, S. et al. The histopathology and differential diagnosis of Spitz nevus. *Semin Diag Pathol*, v. 10, p. 36-46, 1993.
3. BUSAM, K.J.; BARNHILL, R.L. Pagetoid Spitz nevus: intraepidermal Spitz tumor with prominent pagetoid spread. *Am J Surg Pathol*, v. 19, n. 9, p. 1061-7, 1995.
4. CERRONI, L.; KERL, H. Tutorial on melanocytic lesions. *AJ Dermatopathol*, v. 23, n. 3, p. 237-41, 2001.
5. COCHRAN, A.J. et al. *Melanocytic tumors a guide to diagnosis – biopsy interpretation series*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
6. CROTTY, K.A. et al. Malignant melanoma in childhood: a clinicopathologic study of 13 cases and comparison with Spitz nevi. *World J Surg*, v. 16, n. 2, p. 179-85, 1992.
7. CROTTY, K.A. Spitz nevus: histological features and distinction from malignant melanoma. *Austral J Dermatol*, v. 38(suppl. 1), p. 49-53, 1997.
8. CROWSON, A.N.; MAGRO, C.M.; MIHM, M.C. *The melanocytic proliferations: a comprehensive textbook of pigmented lesions*. New York: Wiley-Liss, 2001.
9. EDWARDS, S.L.; BLESSING, K. Problematic pigmented lesions: approach to diagnosis. *J Clin Pathol*, v. 53, n. 6, p. 409-18, 2000.
10. ELDER, D.E.; MURPHY, G.F. *Melanocytic tumors of the skin*. Atlas of Tumor Pathology. AFIP, 1990. 3ª série.
11. GARCÍA, S. Pseudomalignidades névicas. *Arch Argent Dermatol*, v. 40, n. 4, p. 275-87, 1990.
12. GURBUZ, Y. A current dilemma in histopathology: atypical Spitz tumor or spitzoid melanoma? *Pediatr Dermatol*, v. 19, n. 2, p. 99-102, 2002.
13. HAUPT, H.M.; STERN, J.B. Pagetoid melanocytosis: histological features in benign and malignant lesions. *Am J Pathol*, v. 19, n. 7, p. 792-7, 1995.
14. KLEIN, L.J.; BAAR, R.J. Histologic atypia in clinically benign nevi: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*, v. 2, n. 2, p. 275-82, 1990.
15. MAIZE, J.C. *Neoplasms of melanocytes in cutaneous pathology*. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 1998. p. 641-714.
16. MOOI, W.J. Histopathology of Spitz naevi and "Spitzoid" melanomas. *Curr Top Pathol*, v. 94, p. 65-77, 2001.
17. MOOI, W.J. Spitz nevus and its histologic simulators. *Adv Anat Pathol*, v. 9, n. 4, p. 209-21, 2002.
18. OKUM, M. R. Histological demarcation of lateral borders: an unsupportable criterion for distinguishing malignant melanoma from Spitz nevus and compound naevus. *Histopathology*, v. 3, n. 2, p. 158-62, 1998.
19. OKUM, M.R. Silhouette symmetry: an unsupportable histologic criterion for distinguishing Spitz nevi and compound nevi from malignant melanoma. *Arch Pathol Lab Med*, v. 121, n. 1, p. 48-53, 1997.
20. RAMSAY, J.A. et al. MIB1 proliferative activity is a significant prognostic factor in primary thick cutaneous melanomas. *J Invest Dermatol*, v. 105, n. 1, p. 22-6, 1995.
21. RUHOY, S.M. et al. Malignant melanoma with paradoxical maturation. *Am J Surg Pathol*, v. 24, n. 12, p. 1600-14, 2000.
22. SIGNORETTI, S. et al. Melanocytic nevi of palms and soles: a histologic study according to the plane of section. *Am J Surg Pathol*, v. 23, p. 283-7, 1999.
23. VERONESE, L.A.; MARQUES, M.E.A. Critérios anátomo-patológicos para melanoma maligno cutâneo: análise qualitativa de sua eficácia e revisão da literatura. *J Bras Patol Med Lab*, v. 40, n. 2, p. 99-112, 2004.
24. WALSH, N. et al. Spitz nevus versus spitzoid malignant melanoma: an evaluation of the current distinguishing histopathologic criteria. *Human Pathol*, v. 29, p. 1105-12, 1998.

Endereço para correspondência

Luiz Alberto Veronese
Rua Duque de Caxias, 1387 – Araçatuba-SP
CEP 16015-520
e-mail: lveronese@terra.com.br