



**Politécnico  
Castelo Branco**

Escola Superior de Saúde  
Dr. Lopes Dias

## **Melanoma Nodular: Fatores de risco, Histopatologia e Abordagens terapêuticas**

Ana Elísia Fonseca Oliveira Pinho  
Aluna nº20211446

**Orientadora**  
Professora Doutora Carina Alexandra Pereira Valente

Trabalho de Projeto apresentado à Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias do Instituto Politécnico de Castelo Branco, para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Licenciada em Ciências Biomédicas Laboratoriais, realizada sob a orientação científica da Professora Adjunta Doutora Carina Valente, do Instituto Politécnico de Castelo Branco.

**Junho 2025**



## **Composição do júri**

### **Presidente do júri**

Professor Doutor, Francisco Rodrigues  
Professor Adjunto, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias

### **Vogais**

Professora Doutora, Cláudia Marcos (arguente)  
Professora Adjunta, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias

Professora Doutora, Carina Valente (orientadora)  
Professora Adjunta, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias



## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer à Professora Carina Valente, pela orientação e disponibilidade que demonstrou ao longo da realização deste projeto.

Quero agradecer aos meus pais, pelo apoio incondicional ao longo destes quatro anos, ao meu irmão, por todos os conselhos e suporte, e aos meus avós, pelo amor e incentivo.

Agradeço ao Gonçalo, por ter sido o meu porto de abrigo neste último ano, e à Adriana e à Joana, por terem tornado esta jornada mais leve, a vossa presença foi fundamental ao longo deste percurso académico.



## **Resumo**

O melanoma nodular (MN) é o segundo subtipo mais comum de melanoma cutâneo (MC), apresentando o pior prognóstico devido ao seu padrão de crescimento vertical, elevada espessura de Breslow, ulceração e elevada taxa mitótica. A apresentação clínica pode imitar lesões benignas, dificultando o diagnóstico precoce.

O MN pode envolver fatores genéticos e ambientais, como pele clara, presença de sardas e cabelo claro. O MN metastático está associado a características como sexo masculino, estado civil solteiro ou divorciado, tumor localizado anatomicamente no tronco e tumor no estágio N1 de desenvolvimento.

Histopatologicamente, caracteriza-se pela ausência de fase de crescimento radial, presença de melanócitos neoplásicos atípicos, mitoses melanocíticas abundantes, um padrão de crescimento exofítico, ulceração, inflamação, células plasmáticas e necrose celular.

O tratamento preferencial para o MC primário é a excisão cirúrgica, no entanto, para casos metastáticos, os inibidores do ponto de controle imunológico e a terapia alvo representam alternativas terapêuticas inovadoras.

Neste contexto, esta revisão integrativa da literatura visa reunir e sintetizar informação científica sobre o MN, com foco nos fatores de risco, histopatologia e abordagens terapêuticas. Especificamente, pretende-se identificar fatores de risco genéticos e ambientais associados ao MN e à sua metastização, expor características histopatológicas e descrever abordagens terapêuticas atuais.

## **Palavras chave**

Melanoma nodular, melanoma cutâneo, fatores de risco, histopatologia, abordagens terapêuticas.



## **Abstract**

Nodular melanoma (NM) is the second most common subtype of cutaneous melanoma (CM), presenting the worst prognosis due to its vertical growth pattern, increased Breslow thickness, ulceration, and high mitotic rate. Its clinical presentation may mimic benign lesions, hindering early diagnosis.

NM may involve genetic and environmental factors, such as fair skin, presence of freckles, and light-colored hair. Metastatic NM is associated with characteristics such as male sex, single or divorced marital status, anatomically trunk-located tumors, and tumors in stage N1 of development.

Histopathologically, it is characterized by the absence of a radial growth phase, presence of atypical neoplastic melanocytes, abundant melanocytic mitoses, an exophytic growth pattern, ulceration, inflammation, plasma cells, and cellular necrosis.

The preferred treatment for primary CM is surgical excision, however, in metastatic cases, immune checkpoint inhibitors and targeted therapy represent innovative therapeutic alternatives.

In this context, this integrative literature review aims to gather and synthesize scientific information on NM, focusing on its risk factors, histopathology, and therapeutic approaches. Specifically, it seeks to identify genetic and environmental risk factors associated with NM and its metastasis, highlight histopathological characteristics, and describe current therapeutic strategies.

## **Keywords**

Nodular melanoma, cutaneous melanoma, risk factors, histopathology, therapeutic approaches.



# Índice geral

Resumo .....	VII
Abstract .....	IX
Índice geral .....	XI
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....	XIII
<b>1. Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Metodologias .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Revisão da literatura .....</b>	<b>2</b>
<b>3.1. Fatores de risco .....</b>	<b>3</b>
<b>3.2. Histopatologia.....</b>	<b>4</b>
<b>3.3. Abordagens terapêuticas .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Discussão .....</b>	<b>7</b>
<b>5. Conclusão .....</b>	<b>9</b>
<b>6. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>10</b>



## **Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos**

BRAF – B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

DSC – Dano solar crónico

LSNB – Linfadenectomia seletiva do linfonodo sentinela

MAPK – Mitogen-activated protein kinase

MC – Melanoma cutâneo

MEK – Mitogen-activated protein kinase kinase

MES – Melanoma extensivo superficial

MHC-II – Complexo major de histocompatibilidade de classe II

MLA – Melanoma lentiginoso acral

MLM – Melanoma lentiginoso maligno

MN – Melanoma nodular

PD-1 – Proteína de morte celular programada 1

PD-L1 – Ligando de morte celular programada 1

SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results



## 1. Introdução

O melanoma cutâneo (MC) é um cancro altamente heterogêneo, composto por diversos subtipos histológicos distintos, variando entre si de acordo com as suas características, como as suas células de origem, o seu padrão de mutações oncogénicas e tipo de crescimento histológico (1).

Apesar de características gerais, como o tamanho, poderem indicar um possível prognóstico, as características histopatológicas e a histopatologia continuam a ser ferramentas críticas e as metodologias padrão para a avaliação e diagnóstico do melanoma cutâneo (2,3).

Dentre os subtipos histopatológicos descritos, os mais comuns são o melanoma extensivo superficial (MES), o melanoma nodular (MN) e o melanoma lentigo maligno (MLM), sendo o MN o subtipo que apresenta um pior prognóstico. Saber identificar o subtipo histológico exato de melanoma é de extrema importância, já que este pode desempenhar um papel prognóstico preponderante na sua recorrência (1,2).

O MN é o segundo subtipo mais comum de MC, sendo responsável por uma proporção substancial das fatalidades por esta patologia. O MN, no geral, apresenta características tumorais de pior prognóstico, incluindo maior espessura de Breslow, ulceração, maior taxa mitótica e lesões satélite mais frequentes, estando ainda associado a um crescimento vertical e a uma tendência de crescimento mais rápida. (1,3).

O MN pode surgir por diversas vias, nomeadamente, por dano solar crónico (DSC), por não DSC e por lesões precursoras, possuindo diversos fatores de risco. Esta patologia apresenta maior risco de metástase em comparação com outros subtipos, pelo que a deteção precoce e o diagnóstico preciso são essenciais para melhorar o prognóstico (3,4).

Neste sentido, técnicas complementares como a imunohistoquímica, a citogenética e análises moleculares têm vindo a ser utilizadas como métodos auxiliares no diagnóstico do MN. Alguns estudos demonstraram que os MN apresentam uma frequência estatisticamente significativa mais elevada de mutações NRAS quando comparados com os MES. Além disso, verificou-se que os MN apresentam, em geral, uma menor prevalência global de genes mutados (5).

As diretrizes publicadas oferecem diferentes recomendações de abordagens terapêuticas, com base no subtipo de MC. Após o diagnóstico, o estadiamento correto do tumor é essencial para o tratamento cirúrgico, terapias sistémicas e vigilância adicional (3).

Na última década, abordagens terapêuticas que incluíam inibidores do ponto de controle imunológico e terapia direcionada, revolucionaram o tratamento do MC metastático. No entanto, não está claro se o subtipo histológico primário MN afeta a eficácia da imunoterapia e da terapia direcionada, pois o seu perfil mutacional exato permanece inconclusivo (1).

Neste contexto, o objetivo geral desta revisão integrativa é reunir e sintetizar informação científica disponível sobre o MN, com especial atenção aos seus fatores de risco, histopatologia e abordagens terapêuticas. Como objetivos específicos,

pretende-se identificar os fatores de risco genéticos e ambientais associados ao desenvolvimento do MN, com ênfase nos que influenciam a ocorrência de metástases, expor as principais características histopatológicas deste subtipo de MC e descrever algumas das abordagens terapêuticas atualmente utilizadas no tratamento do MN, nomeadamente a imunoterapia com anti-PD-1 e o tratamento com inibidores de BRAF/MEK.

## 2. Metodologias

A metodologia usada neste projeto inclui uma revisão integrativa da literatura relevante, utilizando artigos publicados entre 2015 e 2025. A base de dados utilizada foi a PubMed.

Na pesquisa, foram utilizadas combinações de palavras-chave específicas e operadores booleanos como “*nodular melanoma AND risk factors*”, “*nodular melanoma AND histopathology*” e “*nodular melanoma AND treatment*”, tendo sido realizada uma pré-seleção inicial de artigos cujo título incluísse “melanoma cutâneo”, “melanoma nodular” ou títulos relacionados com os fatores de risco, histopatologia e abordagens terapêuticas do melanoma nodular. Posteriormente, foi feita a seleção de entre os artigos selecionados anteriormente, através da leitura do *abstract* e utilizando como critérios de inclusão, artigos que abordassem como tema principal o melanoma cutâneo e, o melanoma nodular em particular, e artigos que possuíssem o texto completo gratuito na plataforma PubMed.

Para realizar o tópico da discussão, foi utilizada ainda a combinação “*Immunotherapy AND anti-PD-1*” como palavras-chave, tendo sido selecionados, através do título e da leitura do *abstract*, os artigos que tratassem especificamente do tratamento de cancros com imunoterapia com anti-PD-1.

As referências bibliográficas e as citações foram submetidas através da plataforma Mendeley de acordo com as normas de referência Vancouver.

## 3. Revisão da literatura

O melanoma nodular (MN) é o segundo subtipo mais comum e caracteriza-se por um padrão de crescimento atípico, que pode imitar lesões benignas como pápulas rosas ou mosqueadas. Esse comportamento contribui para um diagnóstico frequentemente tardio e desafiador, agravado pela sua rápida progressão e pela limitada eficácia dos métodos de triagem convencionais na deteção precoce e identificação de metástases. Assim sendo, este subtipo tende a apresentar-se mais espesso na altura do diagnóstico, contribuindo para que seja o mais letal dentre todos os subtipos (3,4).

### 3.1. Fatores de risco

Compreender os principais fatores que influenciam o aparecimento e a progressão do MN é fundamental para determinar as estratégias ideais de tratamento. O MN pode desenvolver-se por meio de diversas vias, como através de dano solar crônico (DSC), em ausência de DSC ou a partir de lesões precursoras (3,4).

Estudos demonstraram que a exposição a níveis altos vs níveis baixos intermitentes de exposição solar estão geralmente correlacionados com todos os subtipos de MC, incluindo com o MN. No entanto, episódios anteriores de queimaduras solares não apresentam uma correlação estatística significativa com o MN, quando comparados com outros subtipos histológicos. Por outro lado, a presença de características fenotípicas como pele clara, numerosas sardas e cabelos de cor mais clara, foram associados a um risco significativamente mais elevado de desenvolver este subtipo de melanoma (3).

Esta patologia apresenta maior risco de metástase em comparação com outros subtipos de MC, pelo que é de extrema importância, para além de conhecer os fatores que predispõem ao aparecimento e progressão do MN enquanto lesão primária, conhecer também os fatores de risco que predispõem ao desenvolvimento de MN metastático (3,4).

Recentemente, um estudo baseado em dados obtidos através do banco de dados norte-americano SEER, que envolveu 4727 pacientes diagnosticados com MN entre os anos de 2010 e 2015, analisou e identificou diferentes fatores de risco associados à ocorrência de metástases à distância. Através de algoritmos de inteligência artificial, que demonstraram uma elevada precisão e sensibilidade, foi possível estimar o risco de metastização (4).

Neste estudo, os fatores de risco identificados como significativamente associados a um maior risco de metástases são, ser do género masculino, estado civil solteiro ou divorciado (em comparação com os casados), tumor localizado anatomicamente no tronco (em comparação com tumores localizados nos membros superiores) e tumor no estágio N1 de desenvolvimento, isto é, tumor com presença de metástases em gânglios linfáticos regionais. Além disso, ausência de cirurgia radical do tumor primário, radioterapia, quimioterapia e tratamento sistémico, demonstraram estar relacionados com um pior prognóstico e com um risco acrescido de metastização (4).

O melanoma cutâneo, incluindo o subtipo nodular, pode apresentar recorrência ou metástases mesmo vários anos após o diagnóstico inicial, o que reforça a importância de uma vigilância clínica prolongada. Por esse motivo, torna-se essencial acompanhar a evolução da doença ao longo do tempo, bem como manter um seguimento rigoroso dos pacientes (6).

Diversos estudos identificaram e confirmaram, de forma independente, que a espessura tumoral (espessura de Breslow), a ulceração, a presença de doença locorregional e a identificação de micrometástases no gânglio sentinela constituem também importantes marcadores prognósticos (6).

No entanto, os padrões gerais de correlação entre os diversos fatores de risco, as características dos tumores e os perfis individuais dos pacientes continuam a

não estar totalmente estabelecidos, o que justifica a necessidade contínua de desenvolver projetos de investigação nesta área (6).

Do ponto de vista genético, o MN apresenta características genómicas heterogêneas, refletindo provavelmente o seu potencial de se desenvolver por meio de vários caminhos diferentes. Vários estudos identificaram no MN mutações BRAF e NRAS, estando estas aberrações genómicas associadas principalmente ao local anatómico do tumor. Outras mutações, como CDK2NA, KRAS e STK11, também foram identificadas no MN, sendo estas menos frequentes. Para além disso, o MN tem sido associado à subexpressão de mais de 200 genes relacionados com a via imunológica, incluindo o aumento da sinalização do Complexo Major de Histocompatibilidade II (MHC-II) e do Ligando de Morte Programada (PD-L1) (3).

### 3.2. Histopatologia

O MN foi definido pelo Dr. Wallace H. Clark Jr., como um diagnóstico de exclusão, significando que tal diagnóstico era estabelecido quando a lesão não preenchia os requisitos de disseminação superficial, MLM ou MLA (5).

De acordo com os critérios da OMS, o MN é, por definição, tumorigénico, isto é, não apresenta fase de crescimento radial evidente (5).

O diagnóstico clínico do MN pode, por vezes, ser bastante desafiador, especialmente nos casos de lesões mais finas, sem variações de cor, irregularidades nas bordas e assimetrias, que são prototípicas de outros subtipos de MC (3).

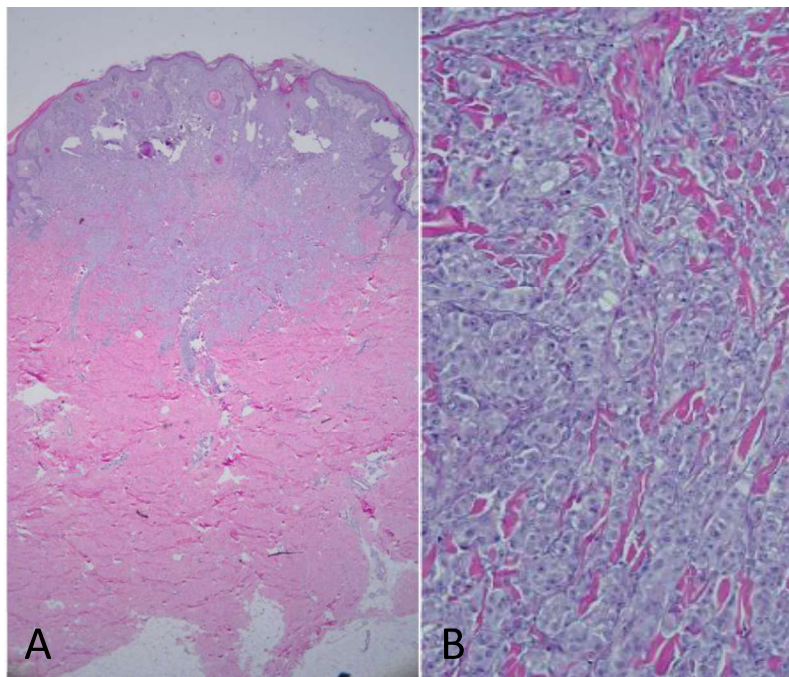
Este subtipo de melanoma, pode estar presente tanto em áreas expostas como em áreas protegidas do sol. Normalmente, o exame clínico revela uma pápula ou nódulo firme, sendo uma lesão frequentemente simétrica em formato, com superfície lisa e bem circunscrita, de diâmetro lateral pequeno, com pigmentação variável, podendo apresentar variantes muito escuras até hipomelanóticas e amelanóticas, de aspeto potencialmente ulcerado em estágios mais avançados, apresentando ainda um histórico de crescimento rápido, dor e sangramento. Uma série de exames realizados especificamente a MN de espessura fina (<1,3 mm) confirmou que a presença de um véu azul-esbranquiçado, áreas sem estrutura e estruturas vasculares atípicas, são achados muito úteis em lesões iniciais (Figura 1A, 1B e 1C) (3,5).

Histologicamente, o tumor pode apresentar alta densidade celular, contendo células pleomórficas, presença de melanócitos neoplásicos atípicos sem maturação e presença de numerosas mitoses melanocíticas, um padrão de crescimento exofítico, a presença de ulceração excessiva, inflamação liquenóide, células plasmáticas infiltrantes de tumor (Figura 2A e 2B) e necrose de células únicas abundante. Geralmente, as células atípicas são epitelióides com núcleos vesiculares e citoplasma abundante e irregularmente delineado, e menos frequentemente apresenta fenótipo de células fusiformes (Figura 3C e 3D). MN são habitualmente associados a um colar epidérmico (Figura 3A e 3B) (3,5).

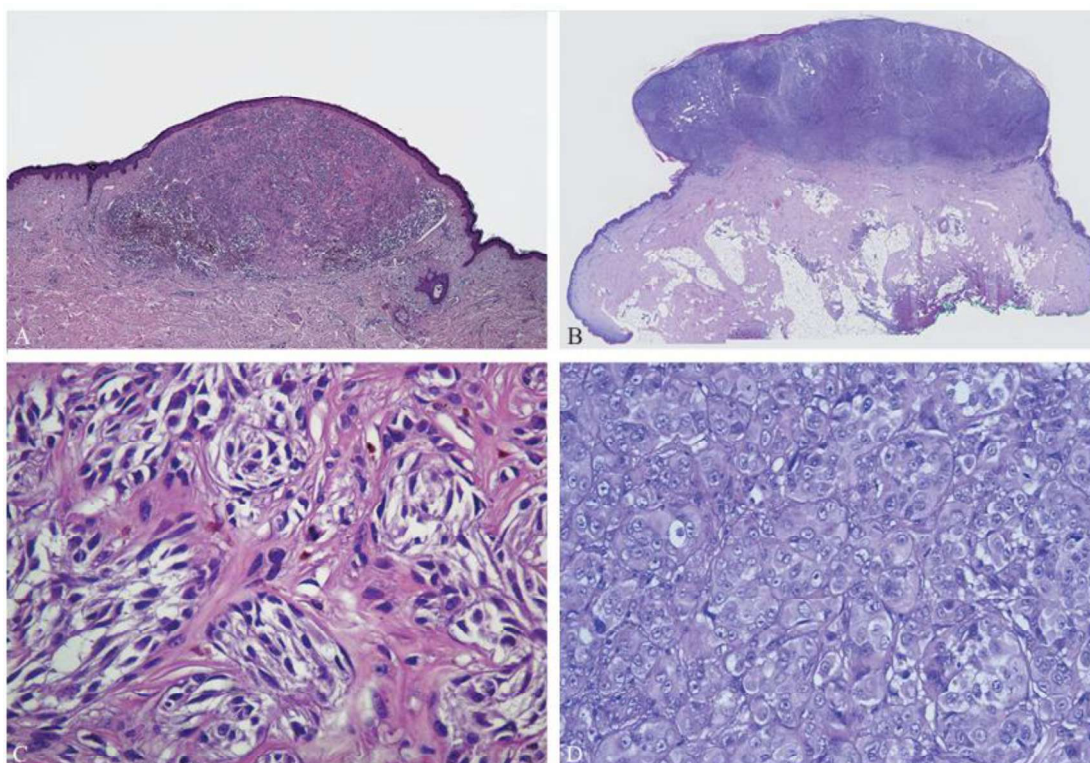
No infiltrado, as células plasmáticas podem ser proeminentes (5).



**Figura 1** - (A) - MN apresentando-se como uma lesão nodular bem delimitada de 1,0 cm de cor vermelha escura com ulceração focal na bochecha de uma mulher de 92 anos; (B) Melanoma nodular apresentando-se como um nódulo preto bem definido de 9 mm com uma crosta escamosa espessa nas costas de um homem de 36 anos; (C) MN apresentando-se como uma lesão nodular bem definida de 1,7 cm de cor vermelha variegada com erosão sobrejacente na parte superior do braço de uma mulher de 51 anos (3).



**Figura 2** – (A) MN demonstrando uma coleção difusa e invasiva de melanócitos dérmicos com perda de maturação, padrão de crescimento exófito e hiperplasia epidérmica reativa. A profundidade de Breslow deste caso foi de 6,5 mm (hematoxilina e eosina, ampliação original×20); (B) MN demonstrando fascículos densos e irregulares de melanócitos pleomórficos com mitoses abundantes (hematoxilina e eosina, ampliação original×200) (3).



**Figura 6** - MN: A, B) MN com melanócitos fusiformes (C) e grandes melanócitos epitelioides (D).

### 3.3. Abordagens terapêuticas

A abordagem terapêutica preferencial para o MC primário é, geralmente, a remoção completa por excisão cirúrgica (5).

A biópsia excisional com margens de 1 a 3 mm, que inclua a totalidade da lesão, é a técnica de amostragem preferencial para lesões altamente suspeitas de melanoma. Embora uma raspagem profunda (*deep shave*) ou saucerização possa ser considerada para lesões mais finais, é provável que haja um risco acrescido de seccionamento incompleto da base no caso do MN, uma vez que estes são frequentemente invasivos para além dos 2 mm. As distâncias entre o tumor e as margens periféricas ou profundas devem, sempre que possível, ser registadas nos espécimes de excisão de melanoma, já que a presença de uma margem profunda positiva na biópsia pode implicar uma alteração do estágio do tumor ou em recomendações terapêuticas diferentes (3,5).

Após o diagnóstico definitivo, o MC deve ser reexcisado cirurgicamente, com margens determinadas pela profundidade de Breslow. No caso do MN, isso requer frequentemente margens cirúrgicas de 1 a 2 cm, o que pode ser desafiador tanto do ponto de vista funcional como anatómico, especialmente devido à elevada proporção de casos de MN localizados na cabeça e no pescoço. Nestes casos, pode ser vantajoso a utilização de cirurgias conservadoras como a cirurgia micrográfica de Mohs, embora sejam necessários mais dados para se alcançar um consenso relativamente a este tema (3).

Para além da excisão cirúrgica, em algumas casos, os indivíduos podem ser sujeitos a outros tipos de terapêuticas, como é o exemplo das terapias sistêmicas. No caso do MN metastático, em particular, na última década, a chegada dos inibidores do ponto de controle imunológico e da terapia direcionada, revolucionaram o cenário das abordagens terapêuticas utilizadas nestes casos. Apesar disso, a eficácia da imunoterapia é menor em pacientes cujo subtipo de melanoma apresente uma menor taxa de mutação. Atualmente, ainda não se sabe o significado exato do perfil mutacional do MN, pelo que não está claro se este subtipo afeta ou não a eficácia da imunoterapia e da terapia direcionada (1).

## 4. Discussão

No que diz respeito aos fatores de risco, atualmente, os resultados obtidos em diversos estudos demonstram uma estreita ligação entre a espessura de Breslow, a idade, os achados da LSNB (linfadenectomia seletiva do linfonodo sentinela), fenótipo da pele e o prognóstico em pacientes com MC primário. Uma possível explicação que justifica a cor de pele clara como fator de risco, é o potencial mais duradouro de danos ultravioleta em áreas expostas ao sol ao longo do tempo neste fenótipo de pele (6).

O MC fino tende a correlacionar-se levemente com a idade, em contraste com o MC espesso, mostrando uma prevalência maior em pacientes mais velhos, independentemente do sexo. Além disso, estudos demonstram que pacientes mais jovens (entre os 40 e 54 anos), com espessura de Breslow mais elevada, apresentam maior margem de segurança no procedimento cirúrgico (6).

Relativamente aos fatores de risco que predispõem para a ocorrência de metástases à distância de MN em particular, foram identificados o estado civil, género, cirurgia, radiação, quimioterapia, manejo sistémico e estadiamento N. Pacientes com mais de 60 anos, tumores múltiplos, estado civil solteiro, pacientes não submetidos a cirurgia radical, tumores em estadiamento avançado, com metástases em linfonodos ou em tratamento com quimioterapia, terapia sistémica e radioterapia apresentam prognósticos mais desfavoráveis (4).

No estudo realizado, o maioria dos pacientes era do sexo masculino, o que reflete a prevalência de metástases à distância em pacientes deste sexo. No que diz respeito à idade, geralmente, a idade avançada serve como indicador de pior prognóstico em todos os subtipos histológicos de melanoma. Essa tendência pode ser atribuída ao aumento de doenças subjacentes, à diminuição da função física e à maior carga tumoral em paciente mais velhos. Especula-se que, esta condição associada ainda ao estado civil solteiro, apresenta um pior prognóstico devido, provavelmente, a piores circunstâncias financeiras dos pacientes e ao acesso limitado a cuidados adequados (4).

Além disso, também foi averiguado, em paciente com MN submetidos à quimioterapia, terapia sistémica e radioterapia, um pior prognóstico, potencialmente associado a estágios mais avançados da doença e à ocorrência de metástases à distância. Relativamente à localização do tumor, o tronco foi o local mais comum de MN presente no estudo realizado. As razões para as diferenças prognósticas nos pacientes com MN nos diferentes locais não são totalmente explicadas, mas

acredita-se que envolvam fatores complexos como a drenagem linfática regional e características do tumor (4).

Nestes casos, a cirurgia é tida como um fator prognóstico crítico para a sobrevida global dos pacientes, sendo que os pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas apresentam prognósticos significativamente melhores em comparação com aqueles que não foram submetidos (4).

Ao nível do diagnóstico histopatológico, o MN foi definido como um diagnóstico de exclusão, ou seja, o diagnóstico de MN é atribuído apenas nos casos em que a lesão em questão não preencha os requisitos de disseminação superficial, MLM ou MLA. Isto deve-se principalmente ao facto do diagnóstico clínico do MN ser, geralmente, bastante desafiador, especialmente em casos de lesões clinicamente mais finas, em lesões que não demonstram variações de cor, irregularidades nas bordas e assimetrias, características que são prototípicas de outros subtipo de MC (3,5).

A abordagem terapêutica preferencial para o MC primário continua a ser, na maioria dos casos, a remoção completa da lesão por excisão cirúrgica. No entanto, com o avanço do tratamento do MC metastático na última década, a introdução dos inibidores do ponto de controlo imunológico e da terapia direcionada revolucionou o panorama terapêutico desta patologia. Apesar destes progressos, a eficácia da imunoterapia é geralmente inferior em subtipos de melanoma com baixa taxa de mutações, como poderá ser o caso do MN, cujo perfil mutacional exato permanece ainda pouco esclarecido, não sendo claro se este influencia a resposta a estas terapias (1,3,5).

A imunoterapia com anti-PD-1 e o tratamento com inibidores de BRAF/MEK são exemplos de abordagens terapêuticas utilizadas no tratamento do MN avançado (1).

A imunoterapia emergiu recentemente como uma nova abordagem, ao restaurar a atividade do sistema imunitário. A interação entre PD-1 (proteína de morte celular programada 1) e PD-L1 (ligando da morte programada 1), transmite um sinal inibitório aos linfócitos T, promovendo a sua apoptose, reduzindo a sua ativação e inibindo a resposta imunitária. Em condições normais, essa interação evita respostas imunitárias exacerbadas, no entanto, em tumores, permite a evasão do sistema imunitário. Anticorpos monoclonais podem bloquear essa interação, o que resulta na reativação da resposta citotóxica (7).

A imunoterapia com anti-PD-1, ou seja, a utilização de anticorpos contra PD-1 e PD-L1, ativa os linfócitos T para destruir células tumorais via reconhecimento de pontos de controlo imunitário, o que resulta na supressão do crescimento tumoral através da restauração da citotoxicidade dos linfócitos T. As proteínas PD-1 e PD-L1 desempenham um papel fundamental na supressão da atividade citotóxica dos linfócitos T. O PD-L1 está frequentemente sobreexpresso em vários tipos de células cancerígenas, levando à evasão imunitária (7).

O tratamento com inibidores de BRAF/MEK demonstrou ser um grande avanço no tratamento do melanoma metastático. A inibição farmacológica da sinalização da MAPK (proteína quinase ativada por mitógenos) em doentes com melanoma e com a mutação BRAF V600E, foi associada a uma sobrevivência prolongada e a uma sobrevivência livre de progressão, respetivamente, em ensaios clínicos envolvendo doente com melanoma não previamente tratado (8).

O melanoma com a mutação BRAF V600E, apresenta uma ativação anormal da via de sinalização MAPK, que promove o crescimento celular descontrolado. Os inibidores de BRAF, bloqueiam a proteína BRAF mutada, enquanto que os inibidores de MEK, atuam na inibição da MEK. Esta abordagem combinada visa interromper a via MAPK em dois pontos estratégicos, aumentando a eficácia do tratamento (8).

## 5. Conclusão

O presente trabalho, permitiu compreender que o MN é um subtipo de MC agressivo, cuja evolução clínica rápida, associada ao seu crescimento vertical característico e à ausência de fase de crescimento radial, dificulta a realização de um diagnóstico precoce, resultando numa proporção substancial de fatalidades por esta patologia. O MN apresenta-se frequentemente como pápulas ou nódulos de aspeto benigno, o que contribui para uma maior espessura de Breslow e uma taxa mitótica mais elevada no momento do diagnóstico (1,3,5).

A análise dos fatores de risco, confirmou a associação entre o MN e características fenotípicas como pele clara, presença de sardas e cabelo claro. Além disso, fatores como idade avançada, género masculino, estado civil solteiro ou divorciado, bem como a localização anatómica do tumor no tronco, mostraram-se fatores preditivos de maior risco de ocorrência de metástases à distância. A ausência de cirurgia radical, quimioterapia ou radioterapia também foram identificados como fatores de pior prognóstico (4,6).

Do ponto de vista histopatológico, o MN foi descrito como um diagnóstico de exclusão, sendo caracterizado por uma alta densidade celular, contendo células pleomórficas, melanócitos neoplásicos atípicos, numerosas mitoses melanocíticas e um padrão de crescimento exofítico, acompanhado muitas vezes por ulceração, inflamação, necrose e células plasmáticas infiltrantes (3,5).

Ao nível das abordagens terapêuticas utilizadas no tratamento do MN, a excisão cirúrgica continua a ser a intervenção padrão para o MN primário. Para pacientes com doença em fase metastática, terapias inovadoras como os inibidores do ponto de controlo imunológico, como é o exemplo dos anti-PD-1, e os inibidores de BRAF/MEK representam avanços importantes. No entanto, a baixa carga mutacional do MN levantam dúvidas quanto à eficácia destas terapias neste subtipo histológico (3,4).

Assim, conclui-se que o MN permanece como um subtipo de MC desafiante, tanto ao nível do diagnóstico como ao nível do tratamento. A complexidade da sua patogénese e a diversidade dos seus fatores de risco, reforçam a necessidade de desenvolver estratégias de rastreio mais eficazes, visando realizar diagnósticos mais precoces e precisos, e uma investigação continua, com o objetivo de desenvolver novas abordagens terapêuticas, mais personalizadas e eficazes para o tratamento desta patologia.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Rauwerdink DJW, van Doorn R, van der Hage J, Van den Eertwegh AJM, Haanen JBAG, Aarts M, et al. Systemic Therapy in Advanced Nodular Melanoma versus Superficial Spreading Melanoma: A Nation-Wide Study of the Dutch Melanoma Treatment Registry. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 1;14(22).
2. Green AC, Viros A, Hughes MCB, Gaudy-Marqueste C, Akhras V, Cook MG, et al. Nodular melanoma: A histopathologic entity? Vol. 98, *Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta D-V*; 2018. p. 460–2.
3. Gronbeck C, Kerr PE. Nodular melanoma. *Clin Dermatol [Internet]*. 2025 Jan;43(1):64–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X2500032X>
4. Xu C, Yu X, Ding Z, Fang C, Gao M, Liu W, et al. Artificial intelligence-assisted metastasis and prognosis model for patients with nodular melanoma. *PLoS One*. 2024 Aug 1;19(8 AUGUST).
5. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: A 2021 update. Vol. 156, *Italian Journal of Dermatology and Venereology. Edizioni Minerva Medica*; 2021. p. 300–21.
6. Cazzaniga S, Zahn CA, Seyed Jafari SM, Hunger RE. Melanoma Prognosis and Associated Risk Factors: A Retrospective Cohort Study Using Semantic Map Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2023;103.
7. Córdova-Bahena L, Velasco-Velázquez MA. Anti-PD-1 And Anti-PD-L1 Antibodies as Immunotherapy Against Cancer: A Structural Perspective. Vol. 73, *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion. NLM (Medline)*; 2020. p. 008–16.
8. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *New England Journal of Medicine*. 2012 Nov;367(18):1694–703.