

**MELANOMA EM COURO CABELUDO: CARACTERÍSTICAS
EPIDEMIOLÓGICAS, DERMATOSCÓPICAS,
HISTOPATOLÓGICAS E MOLECULARES**

ANA CAROLINA SOUZA PORTO MITSUNAGA

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Juliana Casagrande Tavoloni Braga

**Co-Orientadora: Dra. Tatiana Cristina Moraes Pinto
Blumetti**

São Paulo

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

M684m Mitsunaga, Ana Carolina Souza Porto
Melanoma em couro cabeludo: características epidemiológicas, dermatoscópicas, histopatológicas e moleculares / Ana Carolina Souza Porto Mitsunaga - São Paulo; 2021.
32p.
Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientadora: Juliana Casagrande Tavoloni Braga

Descritores: 1. Melanoma/Melanoma. 2. Couro Cabeludo/Scalp. 3. Neoplasias Cutâneas/epidemiologia/Skin Neoplasms/epidemiology.

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Este trabalho recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) através do auxílio à pesquisa nº 19 / 05098-5).

“O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia.”

(Robert Collier)

DEDICATÓRIA

Aos pacientes, que me mantêm uma entusiasta da ciência e me estimulam a ser sempre melhor no que faço.

À Laura e ao Thor, que alegram e dão sentido a minha vida.

Ao Jorge, amado marido, meu porto seguro, pelo apoio incondicional.

A minha mãe, pai (*in memoriam*) e irmãos por todo o apoio e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me permitir evoluir tanto nesta breve passagem.

Ao A.C.Camargo Cancer Center, por me oferecer, de maneira integrada, ensino, assistência e pesquisa, dentro do mais alto nível padrão de qualidade.

À Dra Juliana Casagrande por me incentivar diariamente, com seu exemplo, a ser uma profissional ética e competente. Agradeço as oportunidades criadas que acabaram por orientar meu caminho profissional e pessoal.

Ao Dr. João Duprat, pela confiança em mim depositada e pela oportunidade de realização de um sonho.

À Dra. Tatiana Blumetti pela orientação, dedicação e paciência. À Dra. Raquel, ao Dr. Ivan e ao Dr. Eduardo Bertolli, por se empenharem tanto em me ajudarem na coleta dos casos. A toda a equipe da oncologia cutânea do A.C.Camargo Cancer Center, meus sinceros agradecimentos pelo acolhimento e amizade. É um privilégio trabalhar neste grupo.

À Dra. Mariana Petaccia, Dra. Dirce Carraro, Dra. Giovana Torrezan, Dra. Rute Lellis e toda a equipe do departamento de Anatomia Patológica e do Biobanco, agradeço pela efetiva participação na seleção, processamento, análise dos casos e disponibilização do material biológico.

À Dra. Vima Martins e Dr. Victor Piana que acreditaram no nosso trabalho e viabilizaram, através do projeto INCITO, o passo inicial para que este projeto ocorresse.

A todos os professores e colegas do curso de Pós-graduação, assim como aos funcionários da biblioteca, ao Vinicius Calsavara pela assistência com as análises estatísticas; à Sra. Suely Francisco, pelo auxílio na revisão das normas e referências bibliográficas.

Ao meu esposo Jorge, meu amor, melhor amigo, meu companheiro de vida, pela cumplicidade, força e apoio diário; por sua disponibilidade e prontidão de sempre me ajudar, imprescindíveis para que eu prosseguisse.

À Laura, filha sonhada, planejada e muito amada, e ao Thor, que alegrem, colorem e fazem minha vida valer a pena.

A minha mãe, Maria Aparecida, por me incentivar e me mostrar, com seu exemplo de resiliência, a sempre persistir; ao meu pai, José Juaz (*in memoriam*), que partiu cedo, mas me deixou determinada a fazê-lo sentir-se orgulhoso do meu caminho; aos meus irmãos queridos Pablo, Simone e Paulo Henrique, pelo apoio e compreensão ao longo deste período; aos meus sobrinhos amados João, Bruno, Pedro, Yasmim e Felipe, alegrias da minha vida; a todos os meus tios e tias, pais de coração, em especial ao tio Socaso, que me proporcionou iniciar esse sonho.

RESUMO

Mitsunaga ACSP. **Melanoma em couro cabeludo: características epidemiológicas, dermatoscópicas, histopatológicas e moleculares.** [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

Introdução: O melanoma é um câncer de pele que tem origem nos melanócitos e pode aparecer em qualquer parte do corpo. Embora represente apenas 3% dos casos de câncer de pele no Brasil, é o tipo mais grave devido a sua alta possibilidade de provocar metástases. O prognóstico desse câncer pode ser considerado bom se detectado precocemente. O couro cabeludo é uma região frequentemente negligenciada durante o exame dermatológico e de difícil autoexame pelo paciente. O melanoma em couro cabeludo (MCC) representa 3-5% de todos os melanomas e historicamente é associado a pior prognóstico. O diagnóstico tardio devido à cobertura capilar e as dificuldades na interpretação dos achados dermatoscópicos são possíveis explicações para isso. É reconhecido que o melanoma é o câncer mais frequentemente mutado e o perfil mutacional associado ao MCC ainda não foi descrito. O conhecimento da apresentação usual do MCC pode ajudar a compreender as razões para seu pior prognóstico. **Materiais e métodos:** Através de prontuários eletrônicos, foram identificados os pacientes com melanoma diagnosticados entre 2008 e 2018. Foram comparadas as características clínicas e histopatológicas dos MCC com os melanomas em tronco / membros e cabeça e pescoço. Foram selecionados os MCC com imagens dermatoscópicas e lâminas histopatológicas do banco de dados do A.C.Camargo Cancer Center. As biópsias foram revisadas e os MCC foram classificados em termos de alopecia androgenética e dano actínico na área tumoral. O perfil genético usando DNA genômico dos tumores foi realizado para o painel de 14 genes e gene NF1. **Resultados:** 3.026 melanomas foram diagnosticados no período estudado. 453 (14,9%) localizavam-se na região da cabeça e pescoço, sendo 154 (5,1%) no couro cabeludo. MCC foi significativamente associado a sexo masculino, invasão perineural, ulceração e mitose. Quando comparado a tronco e membros, idade mais elevada é esperada para pacientes com MCC, maiores chances de serem invasivos do que in situ e, quando invasivos, apresentarem maior espessura de Breslow. Dos 154 MCC, 48 tinham imagem dermatoscópica e material histológico na instituição. Destes, 45,8% apresentavam alopecia androgenética moderada / grave e 54,1% elastose. MCC localizado em áreas com alopecia / elastose androgenética foi associado a idade

avançada ($p < 0,001$), dano solar crônico ($p < 0,001$), subtipo lentigo maligno ($p = 0,029$) e padrão dermatoscópico de fotodano ($p < 0,001$). 41 casos foram avaliados para o painel de 14 genes: 53,6% tinham mutações e 46,3% eram melanomas selvagens. A mutação *BRAF* (77%) foi mais comumente detectada, com *BRAF* V600K sendo mais frequente (47%) do que *BRAF* V600E (29,4%). 40 amostras foram avaliadas para o gene *NFI*: 20% eram mutadas para este gene. **Conclusões:** MCC foi mais frequente em homens idosos, diagnosticado com maior espessura de Breslow e associado à presença de invasão perineural, mitose e ulceração. Nossos achados sugerem que o MCC se apresenta de forma diferente em áreas cobertas por cabelo em comparação com áreas com alopecia. Maior espessura de Breslow em MCC sem alopecia pode ser resultante de diagnóstico tardio. A alta frequência de mutações prognósticas adversas também pode explicar o pior prognóstico do MCC.

Descritores: Melanoma. Couro Cabeludo. Neoplasias Cutâneas/epidemiologia

ABSTRACT

Mitsunaga ACSP. [Scalp melanoma: epidemiological, dermatoscopic, histopathological and molecular features]. [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

Introduction: Melanoma is a skin cancer that originates in melanocytes and can appear anywhere in the body. Although it represents only 3% of skin cancer cases in Brazil, it is the most serious type due to its high possibility of causing metastases. The prognosis of this cancer can be considered good if it is detected early. The scalp is a region that is frequently neglected during dermatological examination and is difficult for the patient to self-examine. Scalp melanoma (SM) represents 3-5% of all melanomas and it is historically associated with a worse prognosis. Late diagnosis due to capillary coverage and difficulties in interpreting dermoscopic findings are possible explanations for this. It is recognized that melanoma is the most frequently mutated cancer and the mutational profile associated with SM has not yet been described. Knowing the usual presentation of SM can help to understand the reasons for its worse prognosis. **Materials and methods:** Through electronic medical records, patients with melanoma diagnosed between 2008 and 2018 were identified. The clinical and histopathological characteristics of SM were compared with melanomas in the trunk / limbs and head and neck. Among the SM, those with dermoscopic images and histopathological slides from the A.C.Camargo Cancer Center database were selected. Biopsies were reviewed and SM were classified in terms of androgenetic alopecia and actinic damage in the tumor area. Genetic profiling using genomic DNA of tumors was performed for the 14 gene panel and the NF1 gene. **Results:** 3.026 melanomas were diagnosed during the study period. 453 (14.9%) were located in the head and neck region, with 154 (5.1%) in the scalp. SM was significantly associated with male sex, perineural invasion, ulceration and mitosis. When compared to trunk and limbs, older age is expected for patients with SM, greater chances of being invasive than in situ and, when invasive, presenting greater Breslow thickness. Of the 154 SM, 48 had dermoscopic imaging and histological material at the institution. Of these, 45.8% had moderate/severe androgenetic alopecia and 54.1% had elastosis. SM located in areas with androgenetic alopecia/elastosis was associated with older age ($p<0.001$), chronic solar damage ($p<0.001$), lentigo maligna subtype ($p=0.029$) and dermoscopic pattern of photodamage ($p<0.001$). 41 cases were evaluated for the 14 gene panel: 53.6% had mutations and 46.3% were wild melanomas. The BRAF mutation

(77%) was more commonly detected, with BRAF V600K being more frequent (47%) than BRAF V600E (29.4%). 40 samples were evaluated for the NF1 gene: 20% were mutated for this gene. **Conclusions:** SM was more often in elderly men, diagnosed with greater Breslow thickness and associated with the presence of perineural invasion, mitosis and ulceration. Our findings suggest that SM presents differently in areas covered by hair compared to areas with androgenetic alopecia. Greater Breslow thickness in SM without alopecia may result from late diagnosis. The high frequency of adverse prognostic mutations may also explain the worse prognosis of SM.

Key words: Melanoma. Scalp. Skin Neoplasms/epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Melanoma do tipo extensivo superficial oculto sob o cabelo.....	3
Figura 2	Melanoma do tipo nodular em paciente sexo masculino, 74 anos, com melanoma nodular em vértex couro cabeludo, espessura de Breslow 5,5mm ...	4
Figura 3	Melanoma do tipo desmoplásico em paciente sexo masculino, 71 anos, com melanoma desmoplásico com acometimento de toda espessura da pele e invasão da calota craniana ao diagnóstico.	5
Figura 4	Melanoma espesso e extenso exemplificando a dificuldade em obtenção de margens cirúrgicas adequadas	6
Figura 5	Melanomas do tipo lentigo maligno em pacientes do sexo masculino, com alopecia androgenética	7
Figura 6	Melanoma do tipo extensivo superficial de novo (espessura de Breslow 0,3mm no caso A/B e 0,9mm no caso C/D).	8
Figura 7	Melanoma do tipo extensivo superficial associados a nevo (A/B, espessura de Breslow 1,1mm e nevo intradérmico associado; C/D, in situ e nevo intradérmico).	9

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LM	Lentigo maligno
LMM	Lentigo maligno melanoma
MCC	Melanoma em couro cabeludo
MD	Melanoma desmoplásico
MÊS	Melanoma extensivo superficial
MN	Melanoma nodular
PDSC	Pele com dano solar crônico
SM	Scalp melanoma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Razões do estudo	1
1.2	Revisão da Literatura	10
1.2.1	Epidemiologia	10
1.2.2	Dermatoscopia.....	11
1.2.3	Patologia.....	13
1.2.4	Molecular	13
2	OBJETIVOS	16
3	ARTIGO 1	17
4	ARTIGO 2 (Apêndice 2)	25
4	CONCLUSÕES	27
5	REFERÊNCIAS	28

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Anexo 2 Características epidemiológicas de melanomas localizados no couro cabeludo.

APÊNDICES

Apêndice 1 Formulário de levantamento de dados

Apêndice 2 Artigo 2 (em revisão)

Apêndice 3 Quadro das estruturas dermatoscópicas melanoma específicas

Apêndice 4 Quadro das estruturas dermatoscópicas específicas melanomas em pele com dano solar crônico

Apêndice 5 Quadro da graduação da elastose

1 INTRODUÇÃO

1.1 RAZÕES DO ESTUDO

O melanoma cutâneo é problema de saúde pública, particularmente em populações de fototipos baixos. Trata-se de uma neoplasia complexa decorrente da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais; e exhibe também um padrão de desenvolvimento específico do local em que surge (Wood et al. 2020).

O couro cabeludo é uma região frequentemente negligenciada durante o exame dermatológico, além de ser de difícil autoexame pelo paciente. Associada a esses fatores, a ausência de sintomas em neoplasias iniciais contribui para o atraso no diagnóstico e pior prognóstico do melanoma nesta localização (Lachiewicz et al. 2008).

O couro cabeludo representa uma região anatômica especial, com características específicas tais como a alta concentração de folículos pilossebáceos, o rico suprimento vascular e linfático e a maior densidade de melanócitos. A quantidade média de melanócitos no couro cabeludo é de 1060 melanócitos/mm², ao passo que nas nádegas é de 565 e no abdome 578 melanócitos/mm². Os tumores melanocíticos originados neste local apresentam aspectos e comportamentos peculiares, como a alta predileção de nevos azuis para esta região e o fato de os melanomas do couro cabeludo (MCC) terem um pior prognóstico do que os melanomas em qualquer outro local, com taxas mais altas de mortalidade e de recorrência (Steck 2010).

As razões para esse pior prognóstico são ainda incertas e discutidas na literatura. Uma hipótese recorrente seria de que a cobertura pelo cabelo resultaria em diagnóstico mais tardio, visto que as lesões iniciais estariam ocultas e dificilmente acessíveis ao exame clínico (Zalaudek et al. 2004; Torres et al. 2010; Pereira et al. 2021) (Figura 1). O intrigante nessa hipótese é a alta incidência de MCC em pacientes calvos. Benati et al. (2017a) contrariando essa hipótese, descreveram 33 MCC nos quais a espessura de Breslow foi maior para os tumores localizados em áreas calvas do que para os tumores localizados em áreas cobertas por cabelo. Os autores especularam que a idade mais avançada no grupo de pacientes calvos poderia justificar o comportamento mais agressivo do tumor nesses pacientes e, adicionalmente, que os pacientes mais idosos são propensos a não procurarem atendimento médico e terem diagnóstico mais tardio.

Outra hipótese para o frequente diagnóstico de melanomas mais espessos nessa região seria a alta proporção de melanomas com rápido crescimento vertical, como melanomas nodulares (Figura 2) e desmoplásicos (Figura 3), subtipos reconhecidamente associados a dano solar crônico (Xie et al. 2017). O elevado fluxo sanguíneo e linfático (Pasquali et al. 2015) e a dificuldade de se obter margens adequadas (Dabouz et al. 2015) (Figura 3) são outras hipóteses levantadas para justificar o pior prognóstico do melanoma neste local.

O melanoma tem uma das taxas de mutação mais altas de todos os cânceres humanos, especialmente em pele cronicamente exposta ao sol, devido à exposição crônica aos raios ultravioleta (DeWane et al. 2019). O perfil genético do melanoma parece distinguir pacientes com baixo risco de recorrência metastática de pacientes com alto risco de recorrência. A presença da mutação *BRAF* V600K está associada a idade mais elevada, dano solar crônico e menor intervalo livre de doença (Menzies et al. 2012; Pires da Silva et al. 2019). A possível maior prevalência da mutação *BRAF* V600K no MCC pode ser outra explicação para seu pior prognóstico. Assim, o conhecimento do perfil mutacional do MCC poderá esclarecer o comportamento deste tumor, já descrito no passado como “assassino invisível” (Benmeir et al. 1995).

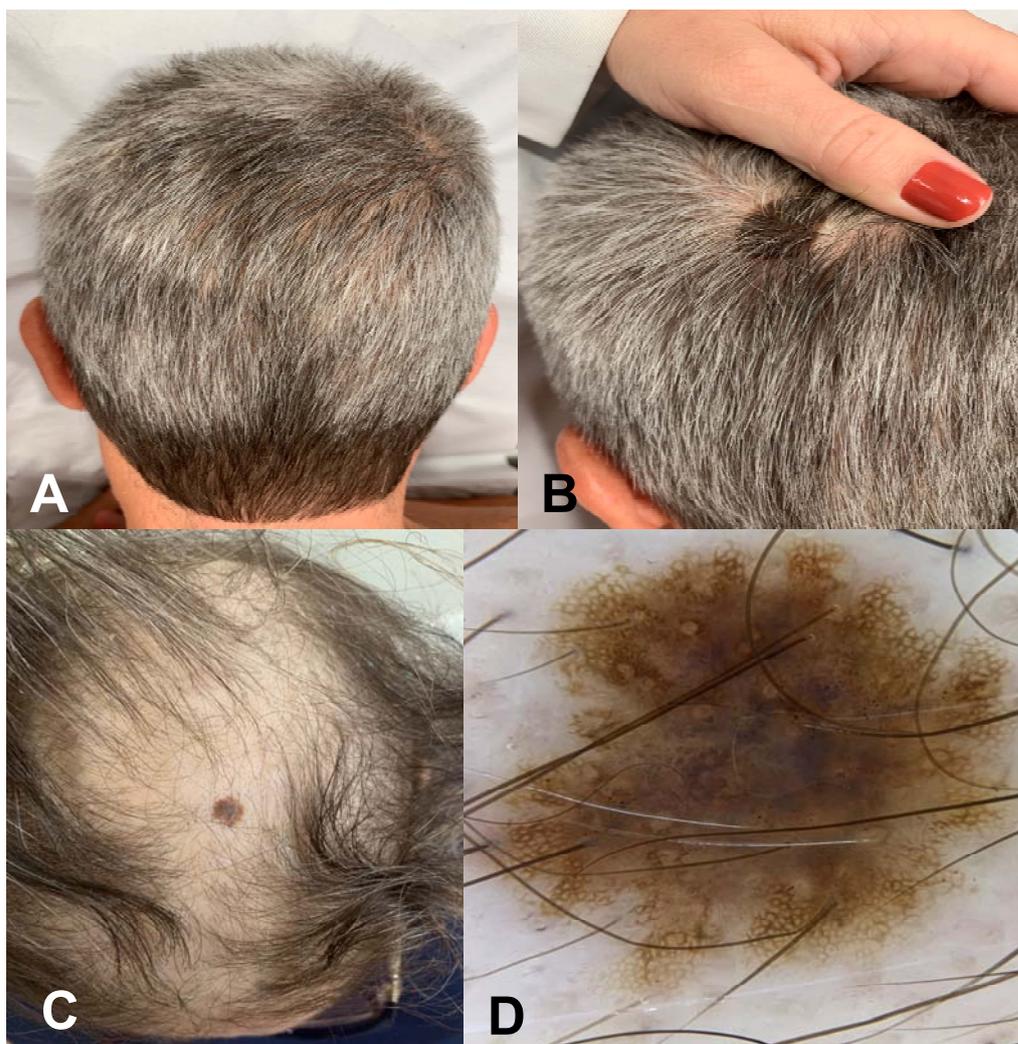


Figura 1 - Melanoma do tipo extensivo superficial oculto sob o cabelo. (A) Paciente do sexo masculino, 54 anos, com melanoma extensivo superficial, espessura de Breslow 0,4mm, oculto sob o cabelo. (B) Paciente do sexo feminino, 48 anos, com melanoma extensivo superficial, espessura de Breslow 0,4mm, que estava oculto sob o cabelo e tornou-se visível ao exame clínico após paciente apresentar queda de cabelo pela quimioterapia iniciada para câncer de mama. (C) À dermatoscopia, presença de rede atípica e regressão.

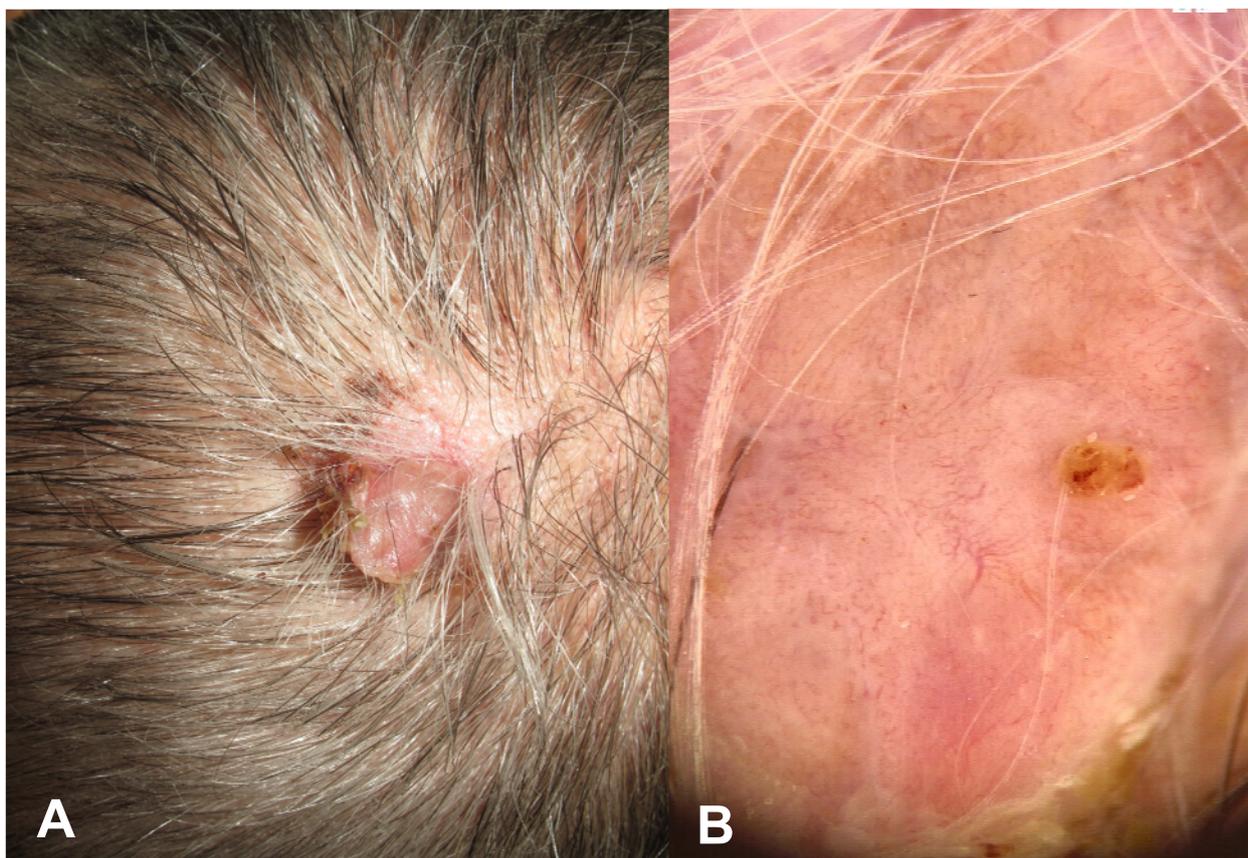


Figura 2 - Melanoma do tipo nodular em paciente sexo masculino, 74 anos, com melanoma nodular em vértex couro cabeludo, espessura de Breslow 5,5mm. (A) Pápula amelanótica de 7mm; (B) À dermatoscopia, presença de vasos polimorfos e ulceração.

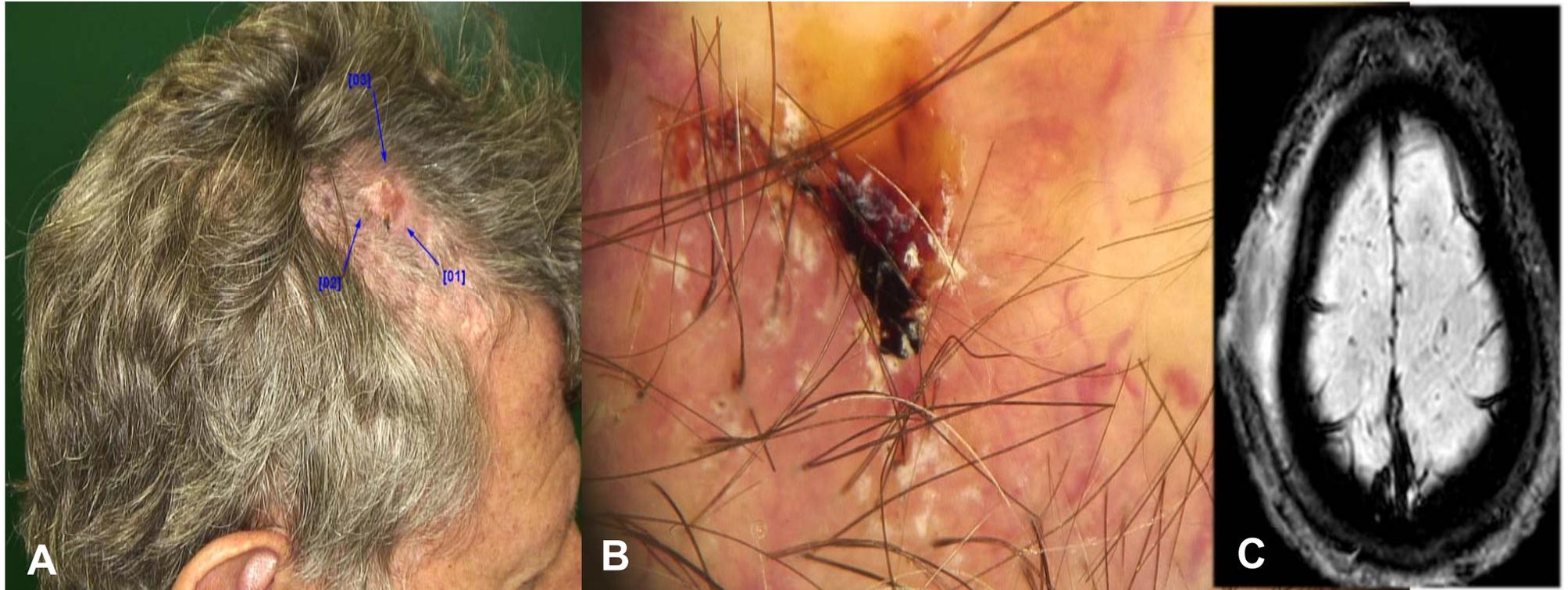


Figura 3 - Melanoma do tipo desmoplásico em paciente sexo masculino, 71 anos, com melanoma desmoplásico com acometimento de toda espessura da pele e invasão da calota craniana ao diagnóstico. (A) Placa amelanótica mal delimitada; (B) À dermatoscopia, presença de vasos polimorfos e ulceração. (C) Ressonância Magnética de crânio revelando invasão de calota craniana pelo tumor.



Figura 4 - Melanoma espesso e extenso exemplificando a dificuldade em obtenção de margens cirúrgicas adequadas. Paciente sexo masculino, 28 anos, com melanoma extensivo superficial espesso e extenso, exemplificando a dificuldade de margens cirúrgicas adequadas em couro cabeludo.

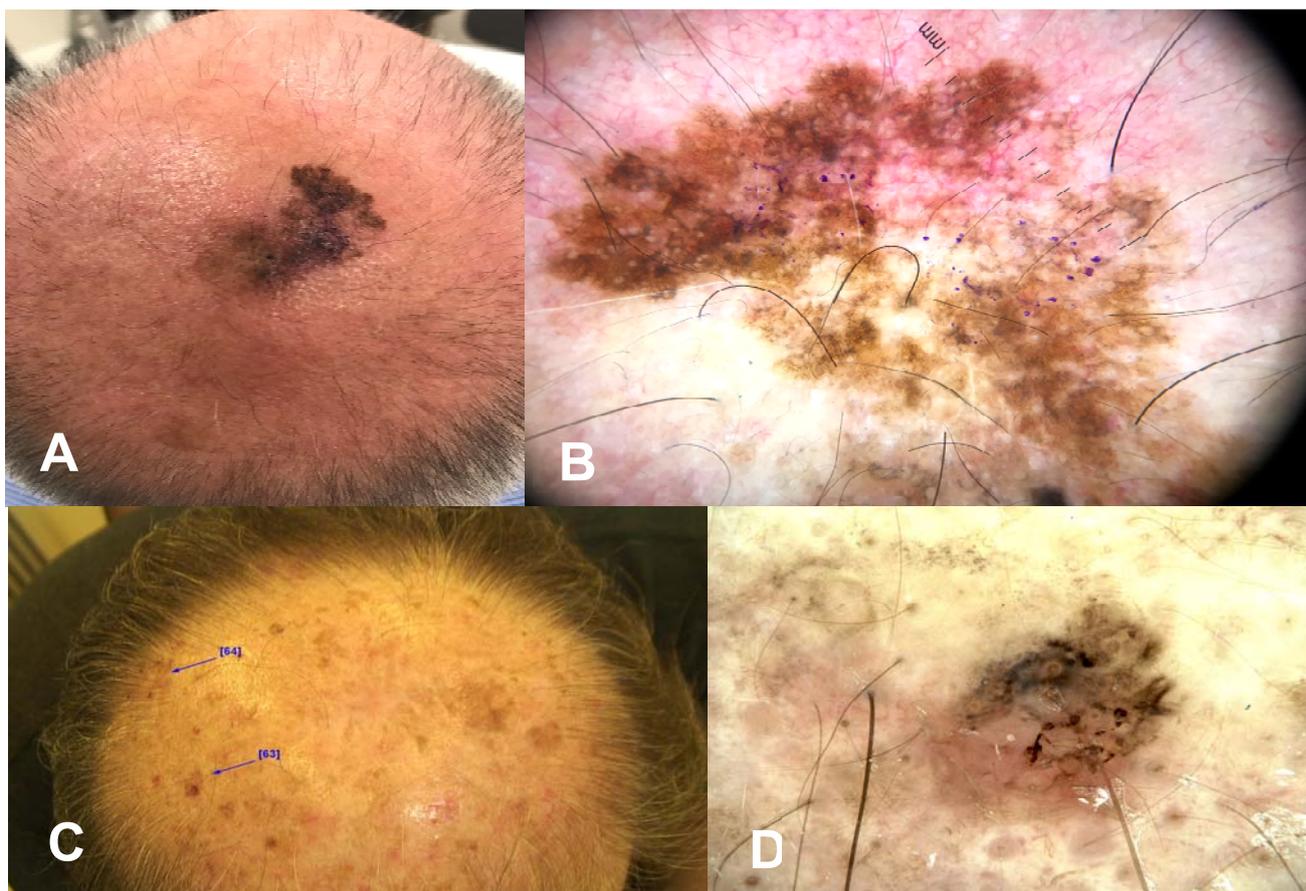


Figura 5 - Melanomas do tipo lentigo maligno em pacientes do sexo masculino, com alopecia androgenética. (A) Paciente 58 anos de idade, com extensa mácula acastanhada, bordas irregulares e mal delimitadas em couro cabeludo. (B) À dermatoscopia, pigmentação peri folicular irregular e acinzentada, áreas de regressão, estruturas romboidais;(C) Paciente com 77 anos de idade, com mácula enegrecida mal delimitada em região parietal direita; (D) À dermatoscopia, extensas áreas de regressão, pigmentação peri folicular acinzentada e irregular e granularidade peri folicular.

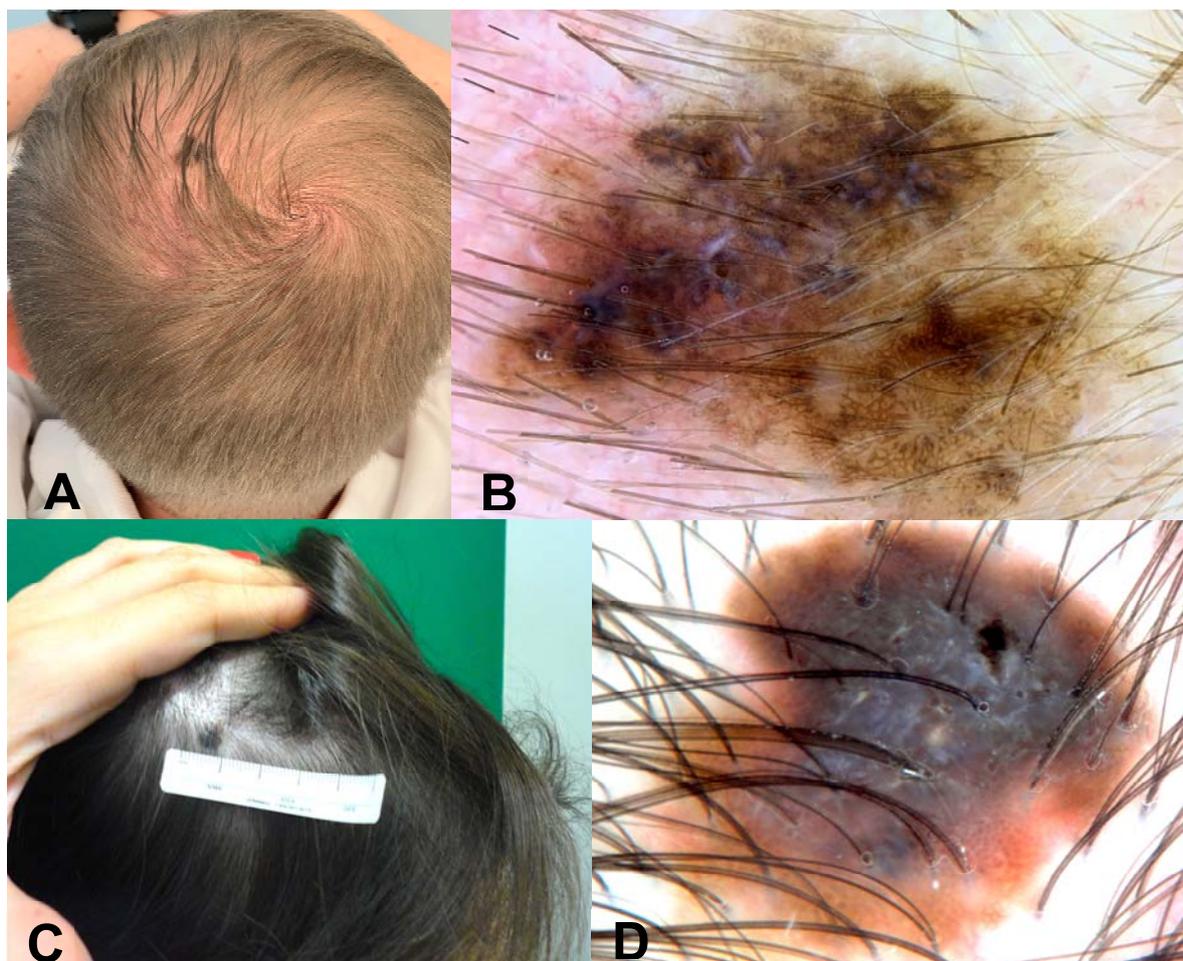


Figura 6 - Melanomas do tipo extensivo superficial de novo (espessura de Breslow 0,3mm no caso A/B e 0,9mm no caso C/D). (A) Paciente do sexo masculino, 45 anos, com mácula acastanhada e enegrecida, bordas irregulares em couro cabeludo. (B) À dermatoscopia, rede atípica, áreas de regressão, crisálidas e borrões assimétricos;(C) Paciente do sexo feminino, 50 anos com mácula enegrecida em região parietal direita; (D) À dermatoscopia, véu branco azulado, glóbulos irregulares e rede invertida.

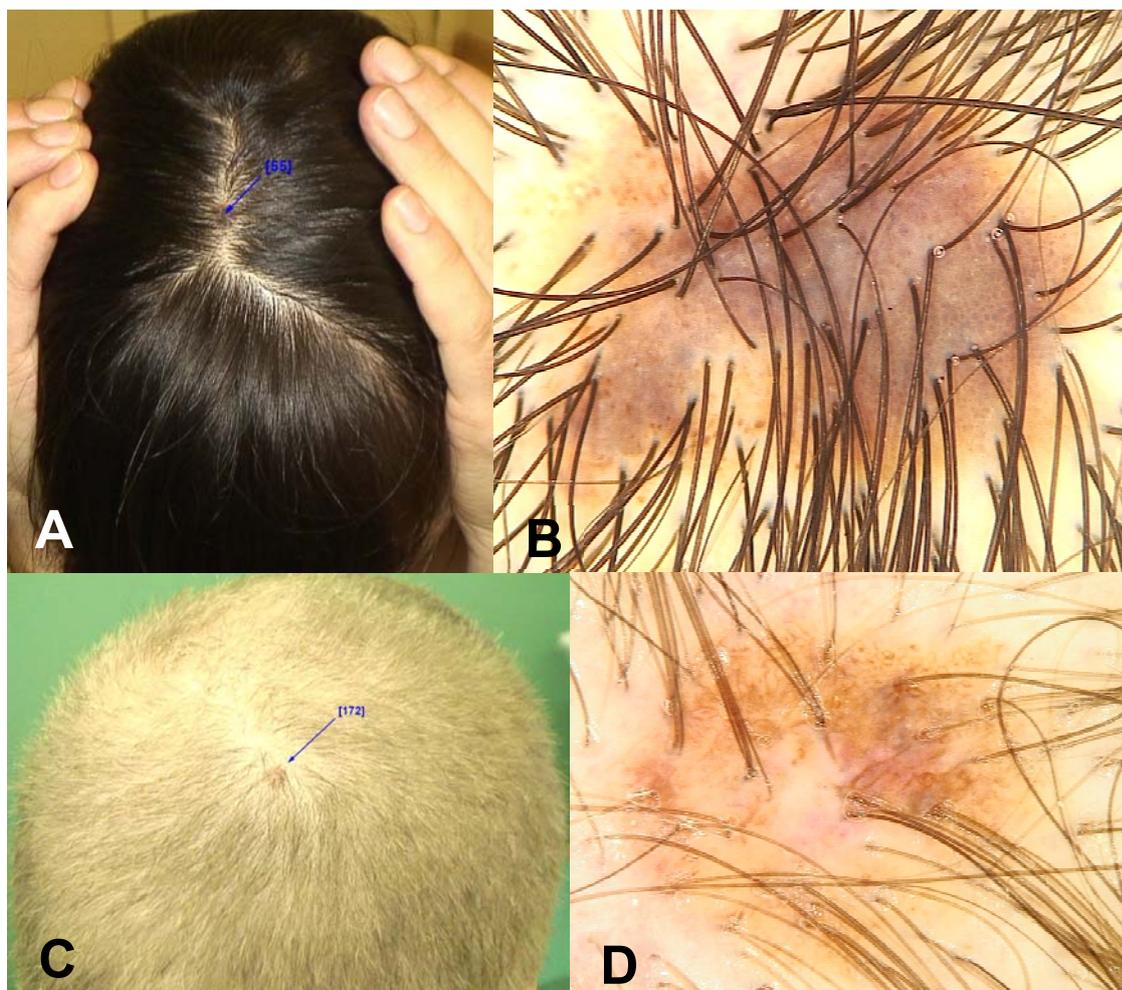


Figura 7 - Melanomas do tipo extensivo superficial associados a nevo (A/B, espessura de Breslow 1,1mm e nevo intradérmico associado; C/D, in situ e nevo intradérmico). (A) Paciente do sexo feminino, 27 anos, com mácula acastanhada com bordas irregulares em região inter parietal. (B) À dermatoscopia, rede invertida e glóbulos atípicos;(C) Paciente do sexo masculino, 43 anos com mácula acastanhada em couro cabeludo; (D) À dermatoscopia, rede atípica, glóbulos atípicos e áreas de regressão.

1.2 REVISÃO DA LITERATURA

1.2.1 Epidemiologia

A incidência mundial de melanoma cutâneo tem aumentado nas populações ocidentais nos últimos 30 anos, com algumas estimativas mostrando uma duplicação no número de casos nas últimas duas décadas (Arnold et al. 2014). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o melanoma representa 3% dos casos de cânceres de pele no Brasil, com 8.450 casos novos esperados para 2020, sendo 4.200 em homens e 4.250 em mulheres (Ministério da Saúde 2020).

Os melanomas localizados na região de cabeça e pescoço correspondem a aproximadamente 20% dos casos nos grandes coortes: 26,7% em um estudo regional francês (Dabouz et al. 2015); 18% dos melanomas invasivos nos EUA, de acordo com o programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (Lachiewicz et al. 2008); 15-24% de todos os melanomas em outras populações europeias (Garbe et al. 1995; Gillgren et al. 2000; Juzeniene et al. 2012).

Os melanomas em cabeça e pescoço merecem consideração especial por várias razões. Em primeiro lugar, são mais frequentes do que o esperado proporcionalmente à superfície desta área anatômica, com uma frequência estimada de 12–26% dos melanomas cutâneos concentrados em 9% de toda a superfície corporal. Em segundo lugar, ocorrem em pessoas mais velhas, e sua incidência pode aumentar consideravelmente com o aumento generalizado da expectativa de vida nos países desenvolvidos. Finalmente, vários estudos demonstraram que os melanomas localizados em cabeça e pescoço têm um prognóstico pior do que os melanomas em outros locais (Dabouz et al. 2015).

Os melanomas localizados em couro cabeludo, um subgrupo do melanoma de cabeça e pescoço, representam 35% dos casos de melanoma de cabeça / pescoço e 3-5% de todos os melanomas cutâneos em grandes coortes (De Giorgi et al. 2012). O MCC é mais comum em pacientes do sexo masculino, ocorre em média seis vezes mais em homens do que em mulheres (Gillgren et al. 2000); em pacientes em faixas etárias mais elevadas, idade média 65 anos, quase 10 anos mais velhos que pacientes com melanomas localizados em tronco e membros (idade média 55 anos) (Fadaki et al. 2013). A alopecia androgenética propicia maior exposição do couro cabeludo aos raios solares e é considerada um fator de risco para melanoma nesse local (Green et al. 2006; Li et al. 2016). Por ser mais comum no sexo masculino e em faixas etárias mais elevadas, pode ser uma justificativa para o MCC ocorrer com maior frequência em homens. História de dano solar crônico e antecedente de câncer de pele são comuns em pacientes com melanoma em couro cabeludo (Lesage et al. 2013). O MCC apresenta risco de

óbito aproximadamente 2 vezes maior do que os tumores localizados em extremidades, mesmo após o ajuste para a espessura de Breslow, idade, sexo e presença de ulceração (Lachiewicz et al. 2008; Sparks et al. 2017). Ozao-Choy et al. (2017) confirmaram que o MCC representa um fator independente preditor de pior sobrevida melanoma específico e sobrevida global. Esses autores concluem que o MCC representa uma entidade distinta e é responsável pelo pior prognóstico historicamente associado ao grupo de melanoma em cabeça e pescoço.

1.2.2 Dermatoscopia

O diagnóstico precoce e a subsequente excisão cirúrgica são os pontos-chaves para o prognóstico favorável do melanoma, independente da sua localização. A introdução da dermatoscopia, cujos primeiros artigos publicados datam de 1987, forneceu novas pistas morfológicas que aprimoraram o diagnóstico precoce desse tumor. Esta técnica de baixo custo e não invasiva desenvolveu-se ao longo dos últimos 20 anos, disseminou-se e tornou-se ferramenta indispensável ao dermatologista. Comparada ao exame a olho nu, a dermatoscopia aumenta a acurácia diagnóstica do melanoma em até 30% (Vestergaard et al. 2008).

Os padrões dermatoscópicos dessa neoplasia são afetados pela localização anatômica, pelo padrão de exposição solar e pelo perfil de mutações associadas ao tumor. Em geral, os melanomas em pele não glabra tendem a exibir uma ou mais das 10 estruturas específicas de melanoma ao exame dermatoscópico (Apêndice 3). Os melanomas localizados em face ou em áreas de pele com dano solar crônico (PDSC) tendem a exibir um padrão distinto de estruturas dermatoscópicas (Apêndice 4) (Jaimes e Marghoob 2013; Jaimes et al. 2015). Apesar dos avanços em entender as características do melanoma em face e tronco e sua relação com a espessura de Breslow, exposição solar e perfil molecular o padrão dermatoscópico do MCC tem sido pouco investigado (Zalaudek et al. 2004; Torres et al. 2010).

Em três relatos de casos de MCC, os autores observaram características de melanomas em face (Torres et al. 2010), de melanomas em tronco (Zalaudek et al. 2004) e tanto de melanomas em face quanto em tronco (Hofmann-Wellenhof 2013).

Em estudo multicêntrico da Sociedade Internacional de Dermatoscopia, Stanganelli et al. (2012) avaliaram 71 MCC. Os autores observaram características tanto de melanomas em face quanto de melanomas não faciais. Os melanomas finos foram associados a rede atípica ou pseudo-rede e regressão, ao passo que os espessos foram associados a véu branco azulado, borrões ou pontos irregulares, ou padrão inespecífico. Nem o padrão dermatoscópico e nem a espessura do melanoma mostraram correlação com a presença de alopecia androgenética. Embora o MCC seja frequentemente detectado em pacientes calvos com dano solar crônico, a

completa gama de características dermatoscópicas de melanoma em PDSC não foi avaliada neste estudo. Detectar melanoma em PDSC pode ser desafiador, visto que suas características frequentemente se sobrepõem às observadas em lesões benignas.

Garbarino et al. (2021) analisaram 97 melanomas planos em couro cabeludo; os subtipos lentigo maligno (LM) / lentigo maligno melanoma (LMM) foram os mais frequentes (64%), seguidos pelo subtipo melanoma extensivo superficial (MES) (33%). À dermatoscopia, a presença de pseudo rede, estruturas romboidais pigmentadas, folículos obliterados e padrão anular-granular foram associados aos diagnósticos de LM, enquanto o véu branco-azulado foi mais associado ao MES. Nesta série, o melanoma invasivo foi mais frequentemente do subtipo MES. Os autores levantam hipótese de os LM apresentarem lento crescimento e diagnóstico mais fácil por estarem expostos ao exame clínico.

Na série publicada por Benati et al. (2017b) os achados mais frequentes em 19 MCC estudados foram pseudo-rede atípica, estruturas de regressão e borrrões irregulares. Contudo, os autores não correlacionaram os achados dermatoscópicos com alopecia androgenética ou com espessura de Breslow.

Essa alta variabilidade dermatoscópica do MCC se deve provavelmente à possibilidade de encontrarmos na área do couro cabeludo uma variedade de subtipos histopatológicos de melanoma: LM (Figura 5) e LMM especialmente em pacientes calvos com PDSC; MES de novo (Figura 6) ou associado a nevo (Figura 7) em pacientes sem alopecia; melanoma nodular (MN). Além disso, um subtipo raro de melanoma, o melanoma desmoplásico (MD) é mais frequentemente encontrado na região da cabeça / pescoço (Licata et al. 2021).

O melanoma desmoplásico (MD) é uma variante incomum, representando 4% de todos os melanomas, embora no couro cabeludo possa ser responsável por até 20% dos casos (Xie et al. 2017). Mais da metade dos MD encontram-se em região de cabeça e pescoço, e este subtipo de melanoma é mais comum em homens idosos, associado a PDSC (Chen et al. 2013; Xu et al. 2018). O diagnóstico do MD é desafiador, ele apresenta-se clinicamente como um nódulo ou pápula amelanótica e à dermatoscopia com padrão vascular atípico, pontos acinzentados (Maher et al. 2017).

O melanoma nodular é responsável por aproximadamente 14% dos melanomas, embora seja responsável por mais de 50% dos óbitos por melanoma (Mar et al. 2012). MN caracteriza-se por rápido crescimento vertical se comparado ao subtipo extensivo superficial (0,49mm/mês x 0,13mm/mês de espessura) (Cicchello et al. 2016). É mais frequente em região cabeça e pescoço, em pacientes do sexo masculino e idosos. Frequentemente é amelanótico, simétrico, elevado e pequeno em diâmetro (Kalkhoran et al. 2010). Os MN frequentemente apresentam

padrão clínico e dermatoscópico inespecífico. A regra EGF “Elevation, Growth, Firmness” revela as características desse subtipo de tumor, que se apresenta elevado, endurecido e de rápido crescimento (Moscarella et al. 2017). A regra do preto-azulado, que inclui a presença de uma combinação de áreas pigmentadas em azul e preto envolvendo pelo menos 10% da superfície da lesão, permite aumentar a acurácia diagnóstica do MN com a dermatoscopia (Argenziano et al. 2011).

1.2.3 Patologia

Morfologicamente, a classificação do melanoma do couro cabeludo segue os subtipos de melanoma cutâneo encontrados em outras partes do corpo: extensivo superficial, lentigo maligno (LM), nodular (MN) ou lentiginoso acral. A morfologia não se relaciona diretamente com a sobrevivência, mas sim a espessura de Breslow. Os MCC são frequentemente diagnosticados mais espessos (Fisher 1989; Cappello et al. 2013; Saaiq et al. 2020). Os tumores de crescimento rápido parecem ter uma influência maior na espessura do tumor do que o diagnóstico tardio (Richard et al. 1999). Os melanomas nodulares e desmoplásicos ocorrem com maior frequência no couro cabeludo e são subtipos associados a maior espessura de Breslow, faixas etárias elevadas e dano solar crônico. Ambos são comumente amelanóticos e caracterizados por rápido crescimento (De Giorgi et al. 2012; Xie et al. 2017).

Embora os pacientes com melanomas finos ($\leq 1\text{mm}$ de espessura de Breslow) apresentem baixo risco de óbito por melanoma (em torno de 1,5%), esse risco é 6 vezes maior se o melanoma fino for localizado em couro cabeludo (Claeson et al. 2020).

A satelitose, seja microssatélites ou satélites detectáveis clinicamente, está associada à menor sobrevida livre de doença, altas taxas de metástases nodais e altas taxas de recorrência local (Bartlett et al. 2014). A satelitose é uma característica associada a tumores mais espessos e tem uma forte associação com MCC (Terakedis et al. 2014).

Os MCC também são associados a altas taxas mitóticas, envolvimento linfo vascular e neurotropismo, características histológicas comuns em tumores mais espessos e com piores prognósticos (Baer et al. 1995; Kashani-Sabet et al. 2001; Shen et al. 2014).

1.2.4 Molecular

O melanoma é uma doença fenotípica e molecularmente heterogênea. A descoberta das anormalidades moleculares associadas a esse tumor tem revolucionado o tratamento da doença avançada: inicialmente, com testes genéticos únicos para a mutação em *BRAF* para indicação de terapia alvo; e hoje com painéis mais amplos que permitem avaliar mutações adicionais

capazes de prever falha terapêutica. Adicionalmente, os testes moleculares podem complementar a histopatologia no diagnóstico de lesões melanocíticas ambíguas, e contribuir para entender as diferenças biológicas e clínicas observadas entre os diferentes subtipos de melanoma (Whiteman et al. 2011).

É reconhecido também que o melanoma é o câncer mais frequentemente mutado, com mutações predominantemente causadas pelo efeito mutagênico da radiação ultravioleta. A carga e as consequências da radiação ultravioleta recebida por um indivíduo variam significativamente de acordo com o tipo de exposição solar (Howard et al. 2019). Por este motivo, os distintos padrões de exposição solar determinaram uma nova classificação do melanoma em três grupos: melanoma em PDSC, melanoma em pele intermitentemente exposta ao sol e melanoma em pele não exposta ao sol. Esta nova classificação tem sido usada em substituição à tradicional classificação em quatro grupos (melanoma extensivo superficial, melanoma nodular, lentigo maligno e melanoma lentiginoso acral) (Bastian 2014; DeWane et al. 2019).

Melanomas em pele intermitentemente exposta ao sol, tais como tronco e extremidades, desenvolvem-se mais frequentemente em idades mais precoces e estão associados à alta contagem de nevos e poucos cânceres de pele não melanoma. São geralmente do tipo extensivo superficial e apresentam forte associação com mutação do gene *BRAF* (Bastian 2014). Melanomas em PDSC surgem mais frequentemente em indivíduos acima de 60 anos de idade, predominantemente em face, orelha, pescoço e extremidades inferiores; não se associam à número aumentado de nevos, mas sim a sinais de alta exposição solar cumulativa. Mutações no gene *BRAF* são infrequentes, ao passo que mutações no gene *KIT* e *NRAS* são mais observadas (Whiteman et al. 2011; Sakaizawa et al. 2015).

Os melanomas em pele não exposta ao sol incluem os melanomas acrais e os localizados em mucosas. Nos primeiros, a mutação em *BRAF* ocorre em até 15% dos casos ao passo que nos segundos é ausente. Mutações em *KIT* ocorrem em 15 a 40% e em *NRAS* em 15% tanto para os melanomas acrais quanto para os de mucosa (Bastian 2014).

Recentemente, foi proposta uma classificação do melanoma baseada em subtipos genômicos, com a descrição de 4 grupos designados como: *BRAF*, *RAS*, *NFI* e triplo negativo (Cancer et al. 2016).

A mutação no gene *BRAF* pode ser encontrada em 35% a 50% dos melanomas e é mais frequente em pele sem fotodano crônico. Até mais que 80% das mutações são V600E, seguidas pela mutação V600K em 10 a 20% dos casos (Pires da Silva et al. 2019). O melhor fator preditor isolado para melanoma-*BRAF* mutado é a idade. Pacientes abaixo de 55 anos de idade têm alta

probabilidade de terem melanoma-*BRAF* mutado (Bradish e Cheng 2014). Além da idade, há fatores dermatoscópicos, histopatológicos e achados à microscopia confocal consistentemente associados ao melanoma-*BRAF* mutado (Urvanegia et al. 2017). O efeito da mutação no gene *BRAF* na sobrevida é ainda discutido mas há evidência de que os pacientes com melanomas mutados em *BRAF* V600K tenham sobrevida livre de doença menor. A mutação em V600K é mais associada com elastose solar na pele com o tumor; é mais comum em idosos com até mais de 40% dos pacientes com mais de 70 anos de idade (Bradish e Cheng 2014).

As mutações em *NFI* (neurofibromatosis 1) ocorrem em 10 a 15% dos melanomas e parecem interagir colaborativamente com a mutação no gene *BRAF*. As mutações em *NFI* são mais comuns em PDSC, em pacientes mais idosos e do sexo masculino. São associadas a melanomas com alta carga mutacional, selvagens para mutação *BRAF* e *NRAS* e certos subtipos clínico-patológicos, especificamente melanoma desmoplásico (Kiuru e Busam 2017). Os melanomas-*NFI* mutados são associados a pior sobrevida específica por doença e a pior sobrevida global, mesmo após ajuste para idade, sexo e subtipo histológico do tumor (Cirenajwis et al. 2017).

Os melanomas com mutações em *NRAS* representam 10 a 25% dos casos, são mais comuns em PDSC, mais espessos ao diagnóstico e apresentam maior taxa mitótica e pior prognóstico se comparados aos melanomas-*BRAF* mutados (Jenkins e Sullivan 2016). Devido à sua localização, o couro cabeludo é particularmente suscetível a dano solar crônico e às mutações associadas (Lee et al. 2011). Jiveskog et al. (1998) compararam a incidência de mutações *NRAS* entre áreas expostas ao sol, como couro cabeludo, cabeça e pescoço, e áreas do corpo protegidas pelo sol, e descobriram que *NRAS* estava mutado em 32% dos melanomas de cabeça e pescoço, mas apenas 7% dos melanomas em áreas sem fotoexposição apresentavam essa mutação.

As mutações no gene *KIT* são encontradas em 5 a 10% melanomas, mas podem ser vistas em até 28% melanomas em pele com fotodano crônico (Gutiérrez-Castañeda et al. 2020).

2 OBJETIVOS

- 1 Descrever as características epidemiológicas de melanomas localizados no couro cabeludo e compará-las com o melanoma de tronco, membros e demais locais cabeça e pescoço.
- 2 Descrever as características dermatoscópicas de melanomas em áreas expostas no couro cabeludo de pacientes calvos e comparar com aquelas observadas nas neoplasias que ocorrem em áreas cobertas por cabelo.
- 3 Descrever as características histopatológicas das lesões: subtipo histológico do melanoma, presença e grau de elastose solar, presença de nevo associado, a espessura de Breslow e a densidade de folículos pilosos na pele acometida pela neoplasia.
- 4 Avaliar se o perfil de mutações genéticas (mutações nos genes *BRAF*, *KIT*, *NF1* e *NRAS*) são diferentes entre os calvos e não calvos e se se correlacionam com algum dos critérios clínicos, dermatoscópicos ou histopatológicos avaliados.

2 ARTIGO 1

> [PLoS One](#). 2020 Oct 23;15(10):e0240864. doi: 10.1371/journal.pone.0240864. eCollection 2020.

Primary cutaneous melanoma of the scalp: Patterns of clinical, histological and epidemiological characteristics in Brazil

Ana Carolina Porto¹, Tatiana Pinto Blumetti¹, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho¹, Vinicius Fernando Calsavara², João Pedreira Duprat Neto¹, Juliana Casagrande Tavoloni Braga¹

Affiliations: [collapse](#)

Affiliations

- 1 Cutaneous Oncology Department, A.C.Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil.
- 2 Center for Epidemiology and Statistics in Cancer, A.C.Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil.

PMID: 33095773 PMCID: [PMC7584174](#) DOI: [10.1371/journal.pone.0240864](#)
[Free PMC article](#)

FULL TEXT LINKS
[OPEN ACCESS TO FULL TEXT](#)



ACTIONS



SHARE




PAGE NAVIGATION
[< Title & authors](#)

Ana Carolina Porto^{1*}, Tatiana Pinto Blumetti¹, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho¹, Vinicius Fernando Calsavara², João Pedreira Duprat Neto¹, Juliana Casagrande Tavoloni Braga¹

¹ Cutaneous Oncology Department, A.C.Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil,

² Center for Epidemiology and Statistics in Cancer, A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

Address correspondence to: Cutaneous Oncology Department, A.C.Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil. Rua Pires da Mota, 1.167, Aclimação, São Paulo; carolsporto1@hotmail.com; phone and fax number: (55) 11 2189 5000. <http://www.accamargo.org.br>

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

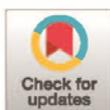
RESEARCH ARTICLE

Primary cutaneous melanoma of the scalp: Patterns of clinical, histological and epidemiological characteristics in Brazil

Ana Carolina Porto^{1*}, Tatiana Pinto Blumetti¹, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho¹, Vinicius Fernando Calsavara², João Pedreira Duprat Neto¹, Juliana Casagrande Tavoloni Braga¹

1 Cutaneous Oncology Department, A.C. Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil, **2** Center for Epidemiology and Statistics in Cancer, A.C. Camargo Cancer Center, Sao Paulo, Brazil

* carolsporto1@hotmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Porto AC, Pinto Blumetti T, Oliveira Santos Filho IDoA, Calsavara VF, Duprat Neto JP, Tavoloni Braga JC (2020) Primary cutaneous melanoma of the scalp: Patterns of clinical, histological and epidemiological characteristics in Brazil. PLoS ONE 15(10): e0240864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240864>

Editor: Paula Soares, Universidade do Porto Faculdade de Medicina, PORTUGAL

Received: June 17, 2020

Accepted: October 3, 2020

Published: October 23, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240864>

Copyright: © 2020 Porto et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Abstract

Background/Objectives

Scalp melanoma is a subgroup of melanomas on the head and neck, historically associated with worst prognosis. Knowledge of the usual presentation of scalp melanoma can help to understand the reasons for the poor outcomes of treatment. This is the first publication to describe the clinical, histopathological and epidemiological profile of patients with scalp melanoma in a Latin American population.

Methods

A cross-sectional study was performed of all primary cutaneous melanoma seen by the A.C. Camargo Cancer Center between 2008 and 2018, using an electronic health records to access clinical and pathology data.

Results

When compared to trunk and limbs, increasing age is expected for patients with scalp melanoma (10.865; CI (95%) = [8.303; 13.427]). Regarding risk of invasion, scalp melanomas have a higher chance to be invasive than in situ (OR = 1.783; CI (95%) = [1.196; 2.657]) and present with higher Breslow thickness (OR = 3.005; CI (95%) = [2.507; 3.601]). Scalp site was significantly associated with male sex (OR = 3.750; CI (95%) = [2.533; 5.554]), perineural invasion (OR = 13.739; CI (95%) = [5.919; 31.895]), ulceration (OR = 2.311; CI (95%) = [1.488; 3.588]), and mitosis (OR = 2.366; CI (95%) = [1.701; 3.292]), when compared to trunk and limbs melanoma.

Conclusion

In the present study, head and neck melanomas represented 14.9% of all melanomas, a frequency slightly lower than that described in the literature and the mean age of melanoma on the scalp found was lower than that reported in the literature. These results could be explained by the demographic characteristics of Brazil, which has a population with a lower

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

life expectancy compared to the European and North American population. Scalp melanomas occurred in older men, were diagnosed with greater Breslow thickness and were associated with the presence of perineural invasion, mitosis and ulceration.

Introduction

Twenty percent of melanomas are located on the head and neck [1], a higher frequency than expected, considering that this area represents only 9% of the body surface [2]. Melanomas on this location occur in older patients [3] and a higher incidence is expected with the increase in life expectancy of the population. Historically, they are associated with a greater risk of disease progression and death from melanoma than melanomas located elsewhere [4–7].

Melanomas located on the scalp are a subgroup that represent 35% of cases of head and neck melanomas, and are responsible for 5% of all melanomas. Scalp melanomas are characterized by a risk of death approximately 2 times greater than that of tumors located in the extremities, even after adjusting for Breslow thickness, age, sex and presence of ulceration [3,5,8]. Ozao-Choy *et al* showed that scalp location was an independent risk factor for worse overall survival and specific melanoma survival and concluded that scalp melanoma is a distinct entity and it is responsible for the worst prognosis associated with the head and neck melanoma group [2].

The reasons are uncertain [9], but some hypotheses cited to justify the worse prognosis of melanoma on this location are: hair coverage would result in a later diagnosis, high proportion of melanomas with rapid vertical growth, such as nodular and desmoplastic melanomas [10], higher blood and lymph flow [11,12] and the difficulty of obtaining adequate therapeutic surgical margins [2].

The gene profile signature in primary cutaneous melanoma appears to distinguish patients with low risk of metastatic recurrence from patients with high risk of recurrence. The presence of *BRAF* V600K mutation is associated with higher age, higher degrees of chronic sun damage and lower disease-free interval [13]. The possibly higher prevalence of V600K in scalp melanoma can be another explanation for its worst prognosis, but there is a lack of studies proving this association [10].

Knowledge of the usual presentation of scalp melanoma can help to understand the reasons for the worse prognosis on this location.

This study aimed to describe the clinical and histopathological profile of patients with melanoma on the scalp and to compare it with other areas of the head and neck, trunk and limbs.

Methods

This is an observational, cross-sectional and retrospective study carried out at A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil, a tertiary clinical reference center. The study was determined to be exempt from needing informed consent and it was approved by the A.C. Camargo Cancer Center institutional Research Ethics Committee (2379/17). The study was conducted according to the Helsinki ethical principles.

In the retrospective review of the electronic medical records from A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil, from January 2008 to December 2018, we identified all patients who had a histopathological diagnosis of melanoma.

Patients originated from public and private outpatient clinics in the skin cancer nucleus of A.C. Camargo Cancer Center, including non-referred and referred patients with a suspected or biopsy proven skin cancer.

The anatomical sites of primary cutaneous melanomas were classified into the following subgroups: scalp melanoma (SM), other areas in the head and neck region melanoma except scalp (HNM), trunk / limbs melanoma (TLM). For all patients, the following data were collected: sex, age at diagnosis, histopathological subtype of melanoma, presence of ulceration, mitosis, perineural invasion and association with nevus.

Descriptive analysis was performed to assess the clinical and histopathological characteristics of melanomas diagnosed in the studied period. Summary measures of position and dispersion, such as mean and standard deviation (SD), median and minimum and maximum, were considered for quantitative variables and absolute and relative frequencies (%) were used for qualitative variables.

To assess a possible association between two qualitative variables, the chi-square test was applied to the data. In order to compare the distribution of data for quantitative variables in relation to the three groups, the Kruskal-Wallis non-parametric test was used followed by multiple comparison (with Bonferroni correction) when the null hypothesis is rejected.

In order to identify if topography is an independent factor that explains the clinical and histopathological characteristics of melanoma, simple linear and logistic regression models were fitted to the data depending on the outcome variable. To assess if topography affects the Breslow thickness, a generalized linear model with Gamma distribution and log link function was fitted to the dataset. For the logistic regression the measure of association of interest is given by the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI (95%)). For all hypothesis tests, the level of significance was set at 5%. Thus, results from which p-values were less than 0.05 were considered statistically significant. IBM SPSS version 24 software was used in all data analyzes.

Results

From January 2008 to January 2018, 3026 patients were diagnosed with melanoma at the institution. Of these, 453 (14.9%) were located on the head and neck region, including 154 (5.1%) located on the scalp. The clinical and histopathological characteristics of the melanomas diagnosed in the studied period and the results are described in [Table 1](#).

Scalp melanomas occurred in significantly older patients (mean = 62 years, SD = 16 years) compared to trunk and limb melanoma (mean = 52 years, SD 15 = years), but at a similar age to patients with melanoma on other head and neck areas (mean = 59 years, SD 18 years).

Through the association test, we observed that topography is associated with sex ($p < 0.0001$). Males represent 78.6% of patients with melanoma on the scalp, 49.6% of patients with melanoma on the trunk and limbs, 61.5% of patients with melanoma in the other head and neck areas.

A greater proportion of invasive melanomas was observed on the scalp (78.8%) in comparison to trunk and limbs (67.6%) and other head and neck areas (51.8%). When in situ melanomas were excluded, invasive melanomas on the scalp were significantly thicker than melanomas in the other groups (SM mean = 4.36mm, SD = 5.89mm; TLM mean = 1.45mm, SD = 2.29mm; HNM mean = 1.24mm, SD = 1.35mm). The desmoplastic and nodular histopathological subtypes, the presence of ulceration and perineural invasion were significantly associated with scalp location ($p < 0.001$).

According to estimates from the fitted linear regression model ([Table 2](#)), patients with SM are on average 10.8 years older than patients with TLM (10.865; CI (95%) = {8.303; 13.427}). Patients with HNM are on average 7.6 years older than TLM patients (7.692; CI (95%) = [5.805; 9.579]).

From the simple logistic regression, scalp site was significantly associated with male sex (OR = 3.750; CI (95%) = [2.533; 5.554]), as well as others areas in the head and neck region (OR = 1.637; CI (95%) = [1.280; 2.092]), compared to trunk / limbs.

Table 1. Clinical and histopathological characteristics of melanoma in relation to the scalp, head and neck and trunk/limbs.

Variable		SM (n = 154)	HNM (n = 299)	TLM (n = 2567)	Value p*	Multiple comparison	
						Group	Value p* adjusted
Sex—n (%)	Female	33 (21.5)	115 (38.5)	1298 (50.6)	<0.0001*		
	Male	121 (78.6)	184 (61.5)	1269 (49.4)			
Age (years)—mean (SD)		62.48 (15.87)	59.31(18.08)	51.62 (15.46)	< 0.0001*	TLM vs SM	< 0.0001**
						TLM vs HNM	< 0.0001**
						SM vs HNM	0.141**
Breslow thickness—n (%)	In situ	32 (21.2)	144 (48.2)	830 (3.4)	<0.0001*		
	Invasive	119 (78.8)	155 (51.8)	1731 (67.6)			
Invasive Breslow thickness (mm)	Mean (SD)	4.36 (5.89)	1.24 (1.35)	1.45 (2.29)	<0.0001*	TLM vs SM	< 0.0001**
	Median (min—max)	1.98 (0.22–40)	0.75 (0.1–8)	0.7 (0.1–26)		TLM vs HNM	0.999(m**
						SM vs HNM	< 0.0001**
Histopathological n (%)	Superficial spreading	78 (52.7)	167 (65)	1979 (86.2)	< 0.001*		
	Lentiginous	16 (10.8)	65 (25.3)	102 (4.4)			
	Nodular	22 (14.9)	9 (3.5)	131 (5.7)			
	Desmoplastic	12 (8.1)	1 (0.4)	2 (0.1)			
	Spitzoid	2 (1.4)	7 (2.7)	33 (1.4)			
	Others	18 (12.2)	8 (3.1)	49 (2.1)			
Ulceration—n (%)	Present	27 (18.5)	16 (5.5)	222 (8.9)	< 0.001*		
Neurotropism -n (%)	Present	10 (6.8)	3 (1.1)	13 (0.5)	< 0.001*		
Mitosis n (%)	Present	77(51)	69 (23.8)	762 (30.5)	< 0.001*	TLM vs SM	< 0.0001**
						TLM vs HNM	0.034**
						SM vs HNM	< 0.0001**
Nevus—n (%)	Present	18 (12.5)	51 (18.4)	540 (22.4)	< 0.001*		

*Teste de Kruskal-Wallis.

** Multiple comparison with Bonferroni correction.

SM, scalp melanoma; HNM, head and neck melanoma; TLM, trunk/limb melanoma; standard deviation (SD); min, minimum; max, maximum

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240864.t001>

SM have a higher chance to present ulceration in relation to TLM (OR = 2.311; CI (95%) = [1.488; 3.588]), while there were no difference in the occurrence of ulcerations on HNM in relation to TLM (OR = 0.595; CI (95%) = [0.353; 1.003]). SM have lower chance of being associated with nevi (OR = 0.495; CI (95%) = [0.299; 0.818]), while there were no difference in the association with nevi between HNM and TLM (OR = 0.782; CI (95%) = [0.568; 1.075]).

The SM have higher chance to present with mitosis (OR = 2.366; CI (95%) = [1.701; 3.292]) and perineural invasion (OR = 13.739; CI (95%) = [5.919; 31.895]), while HNM have a lower chance to present with mitosis (OR = 0.710; CI (95%) = [0.535; 0.943]) and no difference in the presence of perineural invasion (OR = 2.002; CI (95%) = [0.567; 7.070]), when compared to TLM.

Regarding Breslow thickness, SM have higher chance to be invasive (OR = 1.783; CI (95%) = [1.196; 2.657]) and, when invasive, to present with increased Breslow thickness (OR = 3.005; CI (95%) = [2.507; 3.601]). However, HNM have a higher chance to be in situ (OR = 0.516; CI (95%) = [0.405; 0.657]) and, when invasive, to present with lower Breslow thickness (OR = 0.858; CI (95%) = [0.732; 1.008]).

Discussion

We describe one of the largest series of cases of scalp melanoma and its clinical and pathological characteristics, compared with melanomas located in other regions of the head and neck

Table 2. Estimates of the parameters from simple linear, logistic and generalized regression models.

Linear regression model					
Outcome	Topography	Coefficient	95% CI		Value p
			Lower	Upper	
Age	TLM	Ref			
	SM	10.865	8.303	13.427	<0.0001
	HNM	7.692	5.805	9.579	<0.0001
Intercept		51.616	51.006	52.225	<0.0001
Simple Logistic Regression Model					
Outcome	Topography	OR	95% CI		p
			Lower	Upper	
Gender-Male	TLM	Ref			<0.0001
	SM	3.750	2.533	5.554	<0.0001
	HNM	1.637	1.280	2.092	<0.0001
Ulceration-Yes	TLM	Ref			<0.0001
	SM	2.311	1.488	3.588	<0.0001
	HNM	0.595	0.353	1.003	0.051
Nevus-Yes	TLM	Ref			0.009
	SM	0.495	0.299	0.818	0.006
	HNM	0.781	0.568	1.075	0.129
Perineural invasion-Yes	TLM	Ref			<0.0001
	SM	13.739	5.919	31.895	<0.0001
	HNM	2.002	0.567	7.070	0.281
Invasive Melanoma (Breslow > 0mm)-Yes	TLM	Ref			<0.0001
	SM	1.783	1.196	2.657	0.004
	HNM	0.516	0.405	0.657	<0.0001
Mitosis-Yes	TLM	Ref			<0.0001
	SM	2.33	1.701	3.292	<0.0001
	HNM	0.710	0.535	0.943	0.018
Generalized linear model—Gamma distribution					
Outcome	Topography	OR	95% CI		p
			Lower	Upper	
Breslow thickness	TLM	Ref			
	SM	3.005	2.507	3.601	<0.0001
	HNM	0.859	0.732	1.008	0.062
Intercept		1.453	1.387	1.521	<0.0001

SM, scalp melanoma; HNM, head and neck melanoma; TLM, trunk/limb melanoma; standard deviation (SD); OR, odds ratio.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240864.t002>

and melanomas on the trunk / limbs. In the present study, head and neck melanomas represented 14.9% of all melanomas, a frequency slightly lower than that described in the literature: 26.7% in a French regional study [2], 18% of invasive melanomas in the USA according to Surveillance, Epidemiology and End Results program [3], 15–24% of all melanomas in other European populations [1,14,15]. These results could be explained by the demographic characteristics of Brazil, which has a population with a lower life expectancy compared to the European and North American population [16].

The mean age of melanoma on the scalp found in our study was lower than that described in the literature (62 vs. 65 years, respectively) [17], a fact also justified by the lower life expectancy in the Brazilian population [16]. Patients with scalp melanoma were almost 11 years

older than patients with melanomas located on the trunk and limbs (62 vs. 51 years), but only 3 years older than patients with melanomas located on the other head and neck areas (62 vs. 59 years). These results are in agreement with other population studies, in which head and neck melanomas are more frequent in the elderly than in young people. Scalp melanomas occurred predominantly in males, six times more commonly in men than in women, which is consistent with other reports in the literature [10,18].

Scalp melanomas were more frequently invasive and associated with greater mean Breslow thickness than melanomas elsewhere in the head and neck and in the trunk and limbs (78.6% and 4.36mm; 51.8% and 1.24mm; 67.6% and 1.45mm, respectively), a finding reported in other studies [5]. Late diagnosis due to the fact that the tumor is hidden under the hair has been a justification often described for this greater Breslow thickness. Interestingly, androgenetic alopecia is highly prevalent in patients with scalp melanoma and Benati *et al* found thicker melanomas in bald patients compared to patients with hair, a fact that weakens the above justification [17].

Rapidly growing tumors appear to have a greater influence on tumor thickness than delayed diagnosis [19]. Nodular and desmoplastic melanomas are subtypes associated with rapid growth and some previous reports have shown that they occur more frequently on the scalp. Both are often amelanotic, more common in older age groups and diagnosed with greater Breslow thickness [5,10]. Nodular melanoma grows 0.49 mm/month of thickness and it accounts for nearly 50% of all melanomas thicker than 2 mm [20]. In our study, 14.9% of melanomas on the scalp were nodular, a proportion significantly higher than that observed in other areas. Desmoplastic melanoma is an uncommon type of melanoma, representing less than 5% of all melanomas, and it has a different clinical behavior, which includes a higher recurrence rate, and less propensity to metastasize to the regional lymph nodes [21]. Additionally, desmoplastic melanoma has a high frequency of *NFI* mutations, distinct from conventional melanoma [22]. In our study, 8.1% were desmoplastic melanoma, a proportion significantly higher than that observed in other head and neck areas and trunk and limb sites.

Compared with head/neck and trunk/limb melanomas, scalp melanomas were associated with greater Breslow thickness, mitosis, ulceration and perineural invasion, histological features associated with more aggressive tumors and a worse prognosis.

Limitations

This study has some limitations, it is a retrospective observational analysis, so important data such as the presence of alopecia, some clinical characteristics and the pattern of sun exposure have not been evaluated. Knowledge of the pattern of sun exposure and the molecular profile of melanoma on the scalp will likely contribute to understanding the unique behavior of this subgroup of melanomas.

Strengths

This is the first publication to describe scalp melanomas in a Latin American population. We believe that our study will contribute to the literature and that additional studies, which include the molecular profile of melanoma on the scalp, will be necessary to understand the unique behavior of this subgroup of melanomas.

Conclusion

Melanoma on the scalp has distinct clinical and histopathological characteristics compared to melanoma from other head and neck areas and melanoma on the trunk / limbs. Scalp melanomas are more frequently invasive and diagnosed with greater Breslow thickness, presence of

ulceration, mitosis and perineural invasion. These characteristics may justify the more aggressive behavior of the tumor at that location. As it is associated with higher rates of mortality and recurrence, careful examination of the scalp should be part of the routine dermatological examination.

Supporting information

SI Data.
(XLSX)

Acknowledgments

The authors would like to thank A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo, Brazil), Department of Cutaneous Oncology.

Author Contributions

Conceptualization: Ana Carolina Porto, Tatiana Pinto Blumetti, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho.

Data curation: Ana Carolina Porto, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho.

Formal analysis: Ana Carolina Porto, Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho.

Funding acquisition: Ana Carolina Porto.

Investigation: Ana Carolina Porto, Tatiana Pinto Blumetti.

Methodology: Ana Carolina Porto, Tatiana Pinto Blumetti, Vinicius Fernando Calsavara.

Project administration: Ana Carolina Porto, Vinicius Fernando Calsavara.

Resources: Ana Carolina Porto, Vinicius Fernando Calsavara.

Software: Ana Carolina Porto, Vinicius Fernando Calsavara.

Supervision: Ana Carolina Porto, Juliana Casagrande Tavoloni Braga.

Validation: Ana Carolina Porto, João Pedreira Duprat Neto, Juliana Casagrande Tavoloni Braga.

Visualization: Ana Carolina Porto, João Pedreira Duprat Neto, Juliana Casagrande Tavoloni Braga.

Writing – original draft: Ana Carolina Porto.

Writing – review & editing: Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho, João Pedreira Duprat Neto, Juliana Casagrande Tavoloni Braga.

References

1. Garbe C, Buttner P, Bertz J et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer*. 1995; 75: 2492–8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950515\)75:10<2492::aid-cnrcr2820751015>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950515)75:10<2492::aid-cnrcr2820751015>3.0.co;2-w) PMID: 7736393
2. Dabouz F, Barbe C, Lesage C, Le Clairche A, Arnoult G, Higon 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. <https://doi.org/10.1111/bjd.13489> PMID: 25333719
3. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 515–21. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.4.515> PMID: 18427046

4. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, et al. Head and neck melanoma in 534 clinical Stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Ann Surg*. 1984; 200: 769–75. <https://doi.org/10.1097/0000658-198412000-00017> PMID: 6508408
5. de Giorgi V, Rossari S, Gori A, Grazzini M, Savarese I, Crocetti E, et al. The prognostic impact of the anatomical sites in the "head and neck melanoma": scalp versus face and neck. *Melanoma Res*. 2012; 22: 402–5. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3283577b96> PMID: 22922466
6. Tseng WH, Martinez SR. Tumor location predicts survival in cutaneous head and neck melanoma. *Journal of Surgical Research*. 2011. pp. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.10.006> PMID: 21176922
7. Huisman AM, Haydu LE, Shannon KF, Quinn MJ, Saw RPM, Spillane AJ, et al. Primary melanoma location on the scalp is an important risk factor for brain metastasis: a study of 1,687 patients with cutaneous head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 3985–91. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3629-9> PMID: 24912613
8. Sparks DS, Read T, Lonne M, Barbour AP, Wagels M, Bayley GJ, et al. Primary cutaneous melanoma of the scalp: Patterns of recurrence. *J Surg Oncol*. 2017; 115: 449–454. <https://doi.org/10.1002/jso.24535> PMID: 28035664
9. Tas F, Erturk K. Scalp melanoma is associated with high mitotic rate and is a poor prognostic factor for recurrence and outcome. *Melanoma Res*. 2017; 27: 387–390. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000351> PMID: 28234768
10. Xie C, Pan Y, McLean C, Mar V, Wolfe R, Kelly JW. Scalp melanoma: Distinctive high risk clinical and histological features. *Australas J Dermatol*. 2017; 58: 181–188. <https://doi.org/10.1111/ajd.12437> PMID: 26766190
11. Pasquali S, Montesco MC, Ginanneschi C, Baroni G, Miracco C, Urso C, et al. Lymphatic and blood vasculature in primary cutaneous melanomas of the scalp and neck. *Head Neck*. 2015; 37: 1596–602. <https://doi.org/10.1002/hed.23801> PMID: 24931916
12. Fadaki N, Li R, Parrett B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, et al. Is Head and Neck Melanoma Different from Trunk and Extremity Melanomas with Respect to Sentinel Lymph Node Status and Clinical Outcome? <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2977-7> PMID: 23649930
13. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K BRAF-Mutant Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012; 18: 3242–3249. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0052> PMID: 22535154
14. Gillgren P, Månsson-Brahme E, Frisell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U. A prospective population-based study of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2000; 110: 1496–504. <https://doi.org/10.1097/00005537-200009000-00017> PMID: 10983950
15. Juzeniene A, Micu E, Porojnicu AC, Moan J. Malignant melanomas on head/neck and foot: differences in time and latitudinal trends in Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26: 821–7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04162.x> PMID: 21707773
16. World Health Organization. WHO. Available: <https://www.who.int>
17. Benati E, Longo C, Bombonato C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Baldness and scalp melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: e528–e530. <https://doi.org/10.1111/jdv.14395> PMID: 28602049
18. Terakedis BE, Anker CJ, Leachman SA, Andtbacka RHI, Bowen GM, Sause WT, et al. Patterns of failure and predictors of outcome in cutaneous malignant melanoma of the scalp. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 435–42. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.028> PMID: 24373782
19. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Thirion X, Wolkenstein P, et al. Melanoma and Tumor Thickness. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1–6. <https://doi.org/10.1001/archderm.135.3.269> PMID: 10086447
20. Cicchiello M, Lin MJ, Pan Y, McLean C, Kelly JW. An assessment of clinical pathways and missed opportunities for the diagnosis of nodular melanoma versus superficial spreading melanoma. *Australas J Dermatol*. 2016; 57: 97–101. <https://doi.org/10.1111/ajd.12416> PMID: 26563931
21. Maher NG, Solinas A, Scolyer RA, Puig S, Pellacani G, Guitera P. Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 2016–2024. <https://doi.org/10.1111/jdv.14381> PMID: 28573666
22. Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, Arcila M, Halpern AC, Hollmann T, et al. NF1 Mutations Are Common in Desmoplastic Melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39: 1357–62. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000451> PMID: 26076063

3 ARTIGO 2

Scalp melanoma: a cross-sectional study of clinical, dermoscopic, histopathological and molecular patterns in scalp with or without androgenetic alopecia

Submetido para publicação em 18 de julho de 2021 no “The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology”

Status 08 de novembro de 2021: “awaiting decision”(minor revisions)

AC Porto¹, T Pinto Blumetti¹, VF Calsavara², Giovana Tardin Torrezan^{3,4}, CA Andrade de Paula³, R Lellis⁵, J Pedreira Duprat Neto¹, DM Carraro^{3,4}, J Casagrande Tavoloni Braga^{1*}.

¹Cutaneous Oncology Department, A.C.Camargo Cancer Center, Rua Pires da Mota, 1167, São Paulo, SP CEP: 01529-001, Brazil

²Department of Epidemiology and Statistics, A.C.Camargo Cancer Center, Brazil

³Genomics and Molecular Biology group, A.C.Camargo Cancer Center, Rua Taguá, 440, São Paulo, SP CEP: 0508-010, Brazil

⁴National Institute of Science and Technology in Oncogenomics and Therapeutic Innovation, A.C.Camargo Cancer Center, Rua Professor Antonio Prudente, 211

⁵Department of Pathology, A.C.Camargo Cancer Center, Brazil, Rua Professor Antonio Prudente, 211

Address correspondence to: Cutaneous Oncology Department, A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil. Rua Pires da Mota, 1.167, Aclimação, São Paulo; carolsporto1@hotmail.com; telephone and fax number: (55) 11 2189 5000. <http://www.accamargo.org.br>

Funding: GTT and DMC were funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, grant number 2014/50943-1, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, grant number 465682/2014-6 and CAPES - 88887.136405/2017-00. JCTB was funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (grant number 19/05098-5). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

5 CONCLUSÕES

1. Os MCC são diagnosticados mais frequentemente já invasivos e com maior espessura de Breslow, presença de ulceração, mitose e invasão perineural. Essas características podem justificar o comportamento mais agressivo do tumor neste local.
2. O MCC em áreas com alopecia androgenética e elastose ocorre com mais frequência em pacientes idosos e com dano solar crônico; apresenta-se como subtipo lentigo maligno, com padrão dermatoscópico de fotodano, com menor espessura de Breslow, ausência de mitose e de mutação *BRAF* V600E.
3. A menor espessura de Breslow em MCC com alopecia androgenética pode ser devida à visualização mais fácil do tumor e ao diagnóstico precoce, em contraste com os tumores escondidos sob o cabelo. Por estar associado a maiores taxas de mortalidade e recorrência, o exame cuidadoso do couro cabeludo deve ser parte mandatório no exame dermatológico de rotina.
4. Os MCC apresentam perfil molecular distinto: alta frequência das mutações *BRAF* V600K e *NF1*, que são marcadores prognósticos adversos. Isso pode também explicar o comportamento único desse subgrupo de melanomas. Mais estudos são necessários para validar esses achados.
5. Dadas as evidências, podemos compreender dois comportamentos distintos dos MCC: em primeiro lugar, são biologicamente mais agressivos; em segundo lugar, as lesões no couro cabeludo tendem a permanecer não reconhecidas por longos períodos de tempo antes de serem detectadas pelo paciente ou outra pessoa. Ambos os fatores parecem ser os principais responsáveis pela maior espessura primária dos MCC.

6 REFERÊNCIAS

- Argenziano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant J-Y, Lallas A, et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol*. 2011; 165:1251–5.
- Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28:1170–8.
- Baer SC, Schultz D, Synnestvedt M, Elder DE. Desmoplasia and neurotropism. Prognostic variables in patients with stage I melanoma. *Cancer*. 1995; 76:2242–7.
- Bartlett EK, Gupta M, Datta J, Gimotty PA, Guerry D, Xu X, et al. Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:1016–23.
- Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9:239–71.
- Benati E, Longo C, Bombonato C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Baldness and scalp melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017a; 31:e528–e30.
- Benati E, Longo C, Piana S, Moscarella E. Preliminary evaluation of reflectance confocal microscopy features of scalp melanoma. *Australas J Dermatol*. 2017b; 58:312–16.
- Benmeir P, Baruchin A, Lusthaus S, Weinberg A, Ad-El D, Nahlieli O, et al. Melanoma of the scalp. *Plast Reconstr Surg*. 1995; 95:496–500.
- Bradish JR, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: Changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Hum Pathol*. 2014; 45:1315–26.
- Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015 Jun 18;161(7):1681-96.
- Cappello ZJ, Augenstein AC, Potts KL, McMasters KM, Bumpous JM. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor in patients with melanoma of the scalp. *Laryngoscope*. 2013; 123:1411–5.
- Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68:825–33.
- Cicchello M, Lin MJ, Pan Y, McLean C, Kelly JW. An assessment of clinical pathways and missed opportunities for the diagnosis of nodular melanoma versus superficial spreading

melanoma. *Australas J Dermatol*. 2016; 57:97–101.

Cirenajwis H, Lauss M, Ekedahl H, Törngren T, Kvist A, Saal LH, et al. NF1-mutated melanoma tumors harbor distinct clinical and biological characteristics. *Mol Oncol*. 2017; 11:438–51.

Claeson M, Baade P, Brown S, Soyer HP, Smithers BM, Green AC, et al. Clinicopathological factors associated with death from thin (≤ 1.00 mm) melanoma. *Br J Dermatol*. 2020; 182:927–31.

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.

De Giorgi V, Rossari S, Gori A, Grazzini M, Savarese I, Crocetti E, et al. The prognostic impact of the anatomical sites in the “head and neck melanoma”: scalp versus face and neck. *Melanoma Res*. 2012; 22:402–5.

DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels JM. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81:823–33.

Fadaki N, Li R, Parrett B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, et al. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:3089–97.

Fisher SR. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 1989; 99:822–36.

Garbe C, Buttner P, Bertz J Et al., Stroebe W. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer*. 1995; 75:2492–8.

Gillgren P, Månsson-Brahme E, Frisell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U. A prospective population-based study of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2000; 110:1498–504.

Green AC, Kimlin M, Siskind V, Whiteman DC. Hypothesis: hair cover can protect against invasive melanoma on the head and neck (Australia). *Cancer Causes Control*. 2006; 17:1263–6.

Gutiérrez-Castañeda LD, Nova JA, Tovar-Parra JD. Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: a systemic review. *Melanoma Res*. 2020; 30:62–70.

Hofmann-Wellenhof R. Special criteria for special locations 2. scalp, mucosal, and milk line. *Dermatol Clin*. 2013; 31:625–36.

- Howard MD, Wee E, Wolfe R, McLean CA, Kelly JW, Pan Y. Anatomic location of primary melanoma: Survival differences and sun exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81:500–9.
- Jaimes N, Marghoob AA. The morphologic universe of melanoma. *Dermatol Clin*. 2013; 31:599–613, viii–ix.
- Jaimes N, Marghoob AA, Rabinovitz H, Braun RP, Cameron A, Rosendahl C, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of melanomas on nonfacial chronically sun-damaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72:1027–35.
- Jenkins RW, Sullivan RJ. NRAS mutant melanoma: an overview for the clinician for melanoma management. *Melanoma Manag*. 2016; 3:47–59.
- Juzeniene A, Micu E, Porojnicu AC, Moan J. Malignant melanomas on head/neck and foot: differences in time and latitudinal trends in Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:821–7.
- Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I, Puig S, Malvey J, Kelly JW, et al. Historical, clinical, and dermoscopic characteristics of thin nodular melanoma. *Arch Dermatol*. 2010; 146:311–8.
- Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest*. 2017; 97:146–57.
- Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol*. 2008; 144:515–21.
- Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, Elder DE, Hulley B, Minghetti P, et al. MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science*. 2006; 313:521–2.
- Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011; 164:776–84.
- Lesage C, Barbe C, Le Clainche A, Lesage F-X, Bernard P, Grange F. Sex-related location of head and neck melanoma strongly argues for a major role of sun exposure in cars and photoprotection by hair. *J Invest Dermatol*. 2013; 133:1205–11.
- Li W-Q, Cho E, Han J, Weinstock MA, Qureshi AA. Male pattern baldness and risk of incident skin cancer in a cohort of men. *Int J Cancer* 2016; 139:2671–8.
- Licata G, Scharf C, Ronchi A, Pellerone S, Argenziano G, Verolino P, et al. Diagnosis and management of melanoma of the scalp: a review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021; 14:1435–47.
- Maher NG, Solinas A, Scolyer RA, Puig S, Pellacani G, Guitera P. Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol*

Venereol. 2017; 31:2016–24.

Mar V, Roberts H, Wolfe R. Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia *J Am Dermatol*. 2012; 68:568–75.

Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012; 18:3242–9.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020-Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa>. Acesso em: 12 jan. 2021.

Moscarella E, Lallas A, Longo C, Zalaudek I, Caccavale S, Gambardella A, et al. Performance of the “if in doubt, cut it out” rule for the management of nodular melanoma. *Dermatol Pract Concept*. 2017; 7:1–5.

Paschoal FM, Lage D. Fundamentos da dermatoscopia. In: Rezze GG, Paschoal FM, Hirata SH, editores. 2ª ed. Atlas de dermatoscopia aplicada. São Paulo: Lemar; 2014. p.15-8.

Pasquali S, Montesco MC, Ginanneschi C, Baroni G, Miracco C, Urso C, et al. Lymphatic and blood vasculature in primary cutaneous melanomas of the scalp and neck. *Head Neck* 2015; 37:1596–602.

Pereira AR, Collgros H, Guitera P, Benati E, Longo C, Argenziano G, et al. Melanomas of the scalp: is hair coverage preventing early diagnosis? *Int J Dermatol*. 2021; 60:340–6.

Pires da Silva I, Wang KYX, Wilmott JS, Holst J, Carlino MS, Park JJ, et al. Distinct Molecular Profiles and Immunotherapy Treatment Outcomes of V600E and V600K BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2019; 25:1272–9.

Rezze GG, Ferreira JASLB. Os critérios dermatoscópicos. In: Rezze GG, Paschoal FM, Hirata SH, editores. Atlas de dermatoscopia aplicada. 2ª ed. São Paulo: Lemar, 2014. p.19-25.

Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Thirion X, Wolkenstein P, et al. Melanoma and tumor thickness: challenges of early diagnosis. *Arch Dermatol*. 1999; 135:269–74.

Saaïq M, Zalaudek I, Rao B, Lee Y, Rudnicka L, Czuwara J, et al. A brief synopsis on scalp melanoma. *Dermatol Ther*. 2020; 33:e13795.

Sakaizawa K, Ashida A, Uchiyama A, Ito T, Fujisawa Y, Ogata D, et al. Clinical characteristics associated with BRAF, NRAS and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci*. 2015; 80:33–7.

Shen S, Wolfe R, McLean CA, Haskett M, Kelly JW. Characteristics and associations of high-mitotic-rate melanoma. *JAMA Dermatol*. 2014; 150:1048–55.

Sparks DS, Read T, Lonne M, Barbour AP, Wagels M, Bayley GJ, et al. Primary cutaneous

- melanoma of the scalp: Patterns of recurrence. *J Surg Oncol*. 2017; 115:449–54.
- Steck JH. Melanoma de cabeça e pescoço. In: Belfort FA, Wainstein AJA, editores. *Melanoma: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Lemar; 2010. p.293-306.
- Terakedis BE, Anker CJ, Leachman SA, Andtbacka RHI, Bowen GM, Sause WT, et al. Patterns of failure and predictors of outcome in cutaneous malignant melanoma of the scalp. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70:435–42.
- Torres F, Fabbrocini G, Hirata SH, Yamada S, De Vita V, Annunziata MC, et al. Dermoscopy of scalp melanoma: report of three cases. *Cancers (Basel)*. 2010; 2:1597–601.
- Urvanegia AC, Tavoloni Braga JC, Shitara D, Fregnani JH, Neves JI, Pinto CA, et al. Reflectance confocal microscopy features of BRAF V600E mutated thin melanomas detected by immunohistochemistry. *PLoS One* 2017; 12:e0179745.
- Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008; 159:669–76.
- Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011; 24:879–97.
- Wood RP, Heyworth JS, McCarthy NS, Mauguen A, Berwick M, Thomas NE, et al. Association of Known Melanoma Risk Factors with Primary Melanoma of the Scalp and Neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020; 29:2203–10.
- Xie C, Pan Y, McLean C, Mar V, Wolfe R, Kelly JW. Scalp melanoma: Distinctive high risk clinical and histological features. *Australas J Dermatol*. 2017; 58:181–8.
- Xu Z, Yibulayin F, Shi P, Feng L. Desmoplastic melanoma versus spindle cell melanoma: Incidence and survival, 1973 to 2017. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97:e11563.
- Zalaudek I, Leinweber B, Soyer HP, Petrillo G, Brongio S, Argenziano G. Dermoscopic features of melanoma on the scalp. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:S88-90.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERÍSTICAS DERMATOSCÓPICAS E DA MICROSCOPIA CONFOCAL DAS LESÕES PIGMENTADAS ISOLADAS DO COURO CABELUDO COMO PREDITORAS DO MELANOMA

Pesquisador: Juliana Casagrande Tavoloni Braga

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 68684217.9.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.125.988

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo, com amostragem não aleatória e consecutiva.

Este trabalho tem por justificativa comparar os achados dermatoscópicos com as alterações celulares observadas no exame de microscopia confocal das lesões pigmentadas isoladas do couro cabeludo, para permitir a distinção de características específicas de cada lesão (queratose actínica pigmentada, queratose seborreica, queratose liquenóide, carcinoma basocelular pigmentado, lentigo, nevo melanocítico e melanoma), comparar com os achados do exame anatomopatológico, com a finalidade de auxiliar no diagnóstico precoce e acurado do melanoma.

MATERIAL

Neste estudo, serão incluídas em banco de dados as lesões pigmentadas isoladas do couro cabeludo avaliadas de pacientes atendidos nos ambulatórios do Núcleo de Câncer de Pele do A.C. Camargo Cancer Center, submetidos ao exame de microscopia confocal de junho de 2017 a junho de 2018. Espera-se um número total de 10 melanomas do couro cabeludo, 10 lentigos solares, 10 queratoses actínicas pigmentadas, 10 carcinomas basocelulares pigmentados, 10 nevos, 10 queratoses seborreicas e 10 queratoses liquenóides.

As lesões com diagnóstico clínico e dermatoscópico de nevo melanocítico, queratose seborreica, queratose liquenóide e lentigos solares cujas características à microscopia confocal sejam

suficientes para descartar melanoma, não serão excisadas por apresentarem caráter benigno, conduta já de rotina do Núcleo de Câncer de Pele do A.C. Camargo Cancer Center. Ao passo que as lesões suspeitas dermatoscopicamente ou à microscopia confocal para diagnóstico de melanoma, CBC pigmentado ou queratose actínica pigmentada serão encaminhadas para confirmação histopatológica, conduta também de rotina do departamento.

O algoritmo dermatoscópico utilizado no Núcleo de Câncer de Pele do A.C. Camargo Cancer Center é o de análise de padrões. Os critérios a serem avaliados à dermatoscopia e suas definições estão detalhados bem como suas correspondências à microscopia confocal no Quadro 1. As características dermatoscópicas a serem avaliadas estão detalhadas no Anexo 1.

O exame de microscopia confocal será reavaliado, de maneira cega para os dados do paciente, para a dermatoscopia e para o exame histopatológico. Serão avaliados os critérios da microscopia confocal, descritos no Anexo 2.

Serão ainda coletados os dados histopatológicos, junto ao Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center, das lesões que foram suspeitas e que foram excisadas cirurgicamente.

Objetivo da Pesquisa:

Tem por objetivo descrever as neoplasias pigmentadas isoladas do couro cabeludo (queratose actínica pigmentada, lentigo solar, queratose seborreica, queratose liquenóide, nevo melanocítico, carcinoma basocelular pigmentado e melanoma) avaliadas com dermatoscopia e microscopia confocal no Núcleo de Câncer de Pele do A.C. Camargo Cancer Center, contribuindo para aprimorar o diagnóstico precoce do melanoma particularmente localizado no couro cabeludo. Os objetivos específicos são:

- 1 Identificar e classificar os padrões dermatoscópicos das lesões pigmentadas isoladas do couro cabeludo e descrever os padrões morfológicos celulares e arquiteturais observados no exame de microscopia confocal in vivo.
- 2 Analisar as frequências dos achados da microscopia confocal in vivo, características dermatoscópicas e histológicas em cortes convencionais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos



São Paulo, 01 de novembro de 2018.

À

Dra. Juliana Casagrande Tavoloni Braga.
Aluna: Ana Carolina Souza Porto (Mestrado).

Ref. Projeto de Pesquisa nº. 2379/17

“Melanoma do couro cabeludo: diferenças epidemiológicas, dermatoscópicas, histopatológicas e moleculares entre o melanoma localizado em área coberta por cabelo e o melanoma em área exposta de pacientes calvos.”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **23/10/2018**, **analisaram e aprovaram** os seguintes documentos:

- Mudança de título para: “*Melanoma do couro cabeludo: diferenças epidemiológicas, dermatoscópicas, histopatológicas e moleculares entre o melanoma localizado em área coberta por cabelo e o melanoma em área exposta de pacientes calvos*”, em folha de rosto datada de 01 de outubro de 2018.
- Emenda ao projeto em carta datada de 01 de outubro de 2018.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caires Serrano
2ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 -Características epidemiológicas de melanomas localizados no couro cabeludo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, com grande importância para a prática clínica. E com benefícios para os pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados satisfatoriamente.

Recomendações:

não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Nota: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_922154.pdf	22/05/2017 21:13:09		Aceito
Outros	publicacao_dados.pdf	22/05/2017 21:12:05	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	curriculo.pdf	22/05/2017 21:10:53	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	material_biologico.pdf	22/05/2017 21:09:19	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	dados_coletados.pdf	22/05/2017 21:06:26	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso.pdf	22/05/2017 21:04:08	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	comprometimento.pdf	22/05/2017 21:01:42	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	compromisso.pdf	22/05/2017 21:01:10	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	22/05/2017 20:37:57	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	estrutura.pdf	22/05/2017 20:35:39	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	22/05/2017 09:20:01	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Ausência	TCLE.pdf	22/05/2017 09:20:01	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MCC.doc	21/05/2017 20:38:11	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	Submissao.pdf	21/05/2017 20:31:44	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Outros	recrutamento.pdf	21/05/2017 20:18:30	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Cronograma	crono.pdf	21/05/2017 20:15:20	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	21/05/2017 20:02:42	Juliana Casagrande Tavoloni Braga	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 19 de Junho de 2017

Assinado por:
Jefferson Luiz Gross
(Coordenador)

Apêndice 1 – Formulário de levantamento de dados

- 1- Número prontuário _____
- 2- Idade: |_|_| anos
- 3- Sexo: 0. masc. 1. fem.|_|
- 4- Fototipo: 1. tipo I 2. tipo II 3. tipo III 4. tipo IV 5. tipo V 6. tipo VI e 7. tipo VII..|_|
- 5- Histórico pessoal de melanoma 0. não 1. sim.....|_|
- 6- Histórico familiar de melanoma 0. não 1. sim.....|_|
- 7- Histórico pessoal de dano solar crônico (antecedente pessoal de câncer de pele não melanoma ou ceratoses actínicas) 0. não 1. sim.....|_|
- 8- Presença de múltiplos nevos (mais de 50) 0. não 1. sim.....|_|
- 9- Sub-localização da lesão dentro do couro cabeludo – 1. frontal, 2. temporal, 3. parietal, 4. vértex, 5. nugal, 6. occipital, 7. sem dados

Apêndice 1 – Artigo 2

Title: Scalp melanoma: a cross-sectional study of clinical, dermoscopic, histopathological and molecular patterns in scalp with or without androgenetic alopecia

Keywords: scalp melanoma, dermoscopy, skin cancer, descriptive patterns

Manuscript word count: 2807

Figures: 2

Table: 1

Names of authors: AC Porto¹, T Pinto Blumetti¹, VF Calsavara², Giovana Tardin Torrezan^{3,4}, CA Andrade de Paula³, R Lellis⁵, J Pedreira Duprat Neto¹, DM Carraro^{3,4}, J Casagrande Tavoloni Braga^{1*}.

¹Cutaneous Oncology Department, A.C.Camargo Cancer Center, Rua Pires da Mota, 1167, São Paulo, SP CEP: 01529-001, Brazil

²Department of Epidemiology and Statistics, A.C.Camargo Cancer Center, Brazil

³Genomics and Molecular Biology group, A.C. Camargo Cancer Center, Rua Taguá, 440, São Paulo, SP CEP: 0508-010, Brazil

⁴National Institute of Science and Technology in Oncogenomics and Therapeutic Innovation, A.C. Camargo Cancer Center, Rua Professor Antonio Prudente, 211

⁵ Department of Pathology, A.C.Camargo Cancer Center, Brazil, Rua Professor Antonio Prudente, 211

***Corresponding author:**

E-mail address: juliana.braga@accamargo.org.br

Address: Rua Pires da Mota, 1167, São Paulo, SP CEP: 01529-001, Brazil

Phone: +55 11 2189 5000

Funding sources: GTT and DMC were funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, grant number 2014/50943-1, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, grant number 465682/2014-6 and CAPES - 88887.136405/2017-00. JCTB was funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (grant number 19/05098-5). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Declaration of interests: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Abstract

Background: Scalp melanoma has a worse prognosis than melanoma located elsewhere. Late diagnosis due to hair coverage, difficulties in interpreting dermoscopy findings, and the molecular profile are possible explanations for this.

Objectives: To describe the clinical, histopathological, molecular, and dermoscopic patterns of scalp melanoma, and its relation to androgenetic alopecia and elastosis in the tumor area.

Methods: We performed a retrospective cross-sectional study of scalp melanomas at the A. C. Camargo Cancer Center. Through electronic medical records, we identified all patients with scalp melanoma diagnosed between 2008 and 2018. Those with dermoscopic images and histopathological slides in the Skin Center database (A. C. Camargo Cancer Center, Brazil) were selected.

Biopsies were reviewed by an experienced dermatopathologist, and the cases were classified in terms of androgenetic alopecia and actinic damage in the tumor area. Genetic profiling using genomic DNA from the tumors was performed for 14-genes and *NF1*-gene panels – which comprise melanoma gene mutation hotspots.

Results: 48 scalp melanoma cases were analyzed: moderate/severe androgenetic alopecia comprised 45.8% and elastosis made up 54.1%. Scalp melanoma in areas with androgenetic alopecia/elastosis was associated with older age ($p<0.001$), chronic sun damage ($p<0.001$), lentigo maligna subtype ($p=0.029$) and photodamage dermoscopic pattern ($p<0.001$).

41 cases were evaluated for 14 -genes panel: 53.6% had mutations and 46.3% were wild melanomas. *BRAF* mutation (77%) was most commonly detected, with *BRAF*

V600K being more frequent (47%) than *BRAF V600E* (29.4%). Forty samples were evaluated for *NF1* gene: 20% had mutations.

Conclusions: Our findings imply that scalp melanoma presents differently in areas covered by hair compared to areas with androgenetic alopecia. Higher Breslow thickness in scalp melanomas without alopecia is possible due to late diagnosis attributed to hair concealment of lesions. The high frequency of adverse prognostic mutations can also explain the prognosis of scalp melanoma.

Introduction

Melanomas on the scalp account for 5% of all melanomas.¹⁻⁴ Historically, they are associated with a greater risk of disease progression and death than melanomas located elsewhere.⁵⁻¹⁰ Some hypotheses are cited to justify its worse prognosis: hair coverage resulting in later diagnosis,¹¹⁻¹³ high proportion of melanomas with rapid vertical growth,^{4,9} presence of melanomas in an area of higher blood and lymph supply^{14,15} and inadequate therapeutic surgical margins.¹⁶ Genetic profiling can determine risk of recurrence in patients with cutaneous melanoma.¹⁷ The presence of the *BRAF* V600K mutation is associated with a lower disease-free interval.¹⁸ The poor prognosis of scalp melanoma patients could be due to the higher prevalence of *BRAF* V600K mutation, however studies on *BRAF* V600K scalp melanomas are lacking.

Regardless of the location, early diagnosis and subsequent surgical excision are key factors for the favorable prognosis of melanoma. Dermoscopy increases the diagnostic accuracy of melanoma by up to 30%¹⁹, and although dermoscopic patterns are affected by anatomical location, few studies have described the dermoscopic pattern of scalp melanoma.²⁰⁻²² Knowledge of the usual presentation of scalp melanoma can help understand the reasons for its poor prognosis. This study describes the clinical, dermoscopic, histopathological, and molecular profiles of patients with scalp melanoma.

Methods

This was an observational, cross-sectional, and retrospective study carried out at the A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil. The project was approved by the AC Camargo Cancer Center Institutional Research Ethics Committee (2379/17). The patients in this manuscript have given written informed consent to the publication of their case details.

We retrieved the electronic medical records of patients seen at the A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil, from January 2008 to December 2018. We identified all patients diagnosed with scalp melanoma. We included patients whose dermoscopic images and histopathological data were available in the Skin Center database (A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil).

Clinical data

We collected the following data of the scalp melanoma patients: sex, age at diagnosis, skin phototype, chronic sun-damage to skin (defined by a personal history of non-melanoma skin cancer or actinic keratoses), personal history of melanoma, family history of melanoma, and exact anatomical site of occurrence.

Dermoscopy

The melanoma images had been obtained using a dermatoscope with polarized light (Dermlitell ProHR) attached to a digital camera. Dermoscopic criteria were selected for assessment based on existing literature. We evaluated ten melanoma-specific structures (classic dermoscopic pattern) in the lesions and ten melanoma structures seen in facial and non-facial sun damaged skin (photodamaged skin pattern).^{23–25}

The presence of androgenetic alopecia in the skin affected by melanoma was checked by the following dermoscopic characteristics: hair shaft thickness heterogeneity, brown peripilar sign, white peripilar sign, yellow dots, pinpoint white dots, focal atrichia and scalp pigmentation.²⁶ Dermoscopic images were evaluated by three independent investigators (J.C.T., T.P.B., A.C.P.), blinded to the histopathological diagnosis. For statistical analysis, we considered two groups for classification: (1) without androgenetic alopecia for those patients with a mild or no androgenetic alopecia and (2) with androgenetic alopecia for those with moderate to severe androgenetic alopecia.

Histopathology

Experienced dermatopathologist subtyped the histological melanoma specimens based on Breslow thickness, presence of ulceration, mitosis, perineural invasion, and associated nevus.

The presence of androgenetic alopecia in the skin affected by melanoma was estimated by the following microscopic characteristics: number of follicles and terminal threads, follicular miniaturization, and fibrous tracts below the miniaturized threads. The histopathological evaluation of androgenetic alopecia was compared with the dermoscopic evaluation of androgenetic alopecia, and the classification was made based on consensus when discordant.

Chronic solar damage (CSD) was measured according to the degree of solar elastosis of the skin affected by melanoma, using criteria previously published by Landi *et al.*²⁷ The classification described 11 sun damage intensity criteria based on the evaluation of solar elastosis. We considered CSD level 2- to 0 as the absence and 2 to 3+ as the presence of solar damage/elastosis.

Somatic mutation analysis

Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues containing at least 30% of tumor cells were selected, and genomic DNA was extracted using a QIAamp DNA FFPE Tissue Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) following the standard protocol prescribed in the A. C. Camargo Cancer Center Biobank. Targeted next-generation sequencing (NGS) was performed using two custom Ion Ampliseq Panels (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). The first panel covers hotspot regions of 14 genes frequently mutated in melanomas (*BRAF*, *EGFR*, *ERBB2*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *MET*, *NRAS*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, and *ROS1*). The second customized panel covers 97.4% of the coding region of *NF1*. For each panel, 20 ng of DNA were treated with UDG enzyme (Thermo Fisher Scientific)²⁸ and submitted to multiplex amplification using the Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 (Thermo Fisher Scientific) and sequenced on the Ion Proton platform (Thermo Fisher Scientific), according to the manufacturer's instructions. Sequencing reads were mapped and variant calling was performed using Torrent Suite Browser and Torrent Variant Caller (TVC) software (Thermo Fisher Scientific). Somatic mutations were defined as variant alleles present in more than 2% of the reads, with a minimum coverage depth of 100X.

Statistical analysis

To evaluate a possible association between two qualitative variables, the independence test (Fisher's exact test or chi-square test) was applied. Comparison between two means (independent groups) was performed with the Student's *t*-test when the assumption of normality of data distribution was satisfied. Otherwise, the nonparametric Mann-Whitney U test was applied. The Shapiro-Wilk test was used to check the sample distribution. In addition, we fitted a generalized linear model (GLM)

with Poisson and negative binomial distributions and a log link function to the dataset to evaluate the effect of independent variables on the outcomes of classic dermoscopic patterns and photodamage dermoscopic patterns, respectively. Statistical analyses were performed using R software version 3.5 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). $p < 0.05$ was set as significance level for all tests.

Results

From January 2008 to January 2018, 154 patients were diagnosed with scalp melanoma at our institution (A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil). Of these, 48 had dermoscopic images and histopathological data of 48 of these patients were available at Skin Center (A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil). The characteristics of the included patients related to the presence or absence of androgenetic alopecia and elastosis are summarized in Table 1.

Table 1: Clinical and histopathological characteristics of scalp melanoma in relation to presence of androgenetic alopecia

Variável		Alopecia (não)	Alopecia (sim)	p	Elastose (nao)	Elastosis (sim)	P
Sexo - n (%)	Masculino 0	18 (69.2)	20 (90.9)	0.084*	13 (59.1)	25 (96.2)	0.003*
	Feminino 1	8 (30.8)	2 (9.1)		9 (40.9)	1 (3.8)	
Idade (anos)	Média ± SD	52.27 ± 17.20	73.18 ± 9.03	<0.001**	50.81 ± 18.16	71.19 ± 9.89	<0.001**
	Mediana (min-max)	56.50 (20.0-78.0)	74.50 (57.0-86.0)		55 (20.0-86.0)	73 (45-86)	
Dano solar crônico - n (%)	Não	19 (76)	2 (9.1)	<0.001****	15 (71.4)	6 (23.1)	0.003****
	Sim	6 (24)	20 (90.9)		6 (28.6)	20 (76.9)	
Antecedente pessoal melanoma - n (%)	Não	18 (69.2)	17 (77.3)	0.765*****	14 (63.6)	21 (80.8)	0.315*****
	Sim	8 (30.8)	5 (22.7)		8 (36.4)	5 (19.2)	
Antecedente familiar melanoma - n (%)	Não	21 (80.8)	21 (95.5)	0.199*	17 (77.3)	25 (96.2)	0.081*
	Sim	5 (19.2)	1 (4.5)		5 (22.7)	1 (3.8)	
Fototipo - n (%)	1	0 (0)	1 (4.8)	0.617*	0 (0)	1 (4.2)	0.999*
	2	18 (75)	14 (66.7)		15 (71.4)	17 (70.8)	
	3	6 (25)	6 (28.6)		6 (28.6)	6 (25)	
Localização - n (%)	Parietal	12 (48)	13 (65)	0.045*	10 (47.6)	15 (62.5)	0.200*
	Frontal	0 (0)	4 (20)		1 (4.8)	3 (12.5)	
	Vértex	6 (24)	2 (10)		5 (23.8)	3 (12.5)	
	Occipital	3 (12)	1 (5)		1 (4.8)	3 (12.5)	
	Nucal	1 (4)	0 (0)		1 (4.8)	0 (0)	
Temporal	3 (12)	0 (0)	3 (14.3)	0 (0)			
Subtipo histológico - n (%)	Extensivo superficial	23 (88.5)	11 (52.4)	0.001*	20 (90.9)	14 (56.0)	0.003*
	Nodular	1 (3.8)	1 (4.8)		0 (0)	2 (8.0)	
	Lentigo maligno	0 (0)	7 (33.3)		0 (0)	7 (28.0)	
	Desmoplásico	1 (3.8)	0 (0)		1 (4.5)	0 (0)	
	Outros	1 (3.8)	2 (9.6)		1 (4.5)	2 (8.0)	
Espessura de Breslow (mm)	Média ± SD	1.53 ± 2.09	1.34 ± 2.75	0.186***	1.65 ± 2.45	1.27 ± 2.38	0.190***
	Mediana (min-max)	0.6 (0-7.1)	0 (0-9.6)		0.7 (0-9.6)	0.15 (0-9)	
Nevo associado - n (%)	Não	21 (80.8)	17 (77.3)	0.999*	16 (72.7)	22 (84.6)	0.47*
	Sim	5 (19.2)	5 (22.7)		6 (27.3)	4 (15.4)	
Ulceração - n (%)	Não	23 (88.5)	21 (95.5)	0.614*	20 (90.9)	24 (92.3)	0.999*
	Sim	3 (11.5)	1 (4.5)		2 (9.1)	2 (7.7)	
Mitoses - n (%)	Não	17 (65.4)	18 (81.8)	0.202*****	14 (63.6)	21 (80.8)	0.183*****
	Sim	9 (34.6)	4 (18.2)		8 (36.4)	5 (19.2)	
Invasão perineural - n (%)	Não	26 (100)	20 (90.9)	0.205*	21 (95.5)	25 (96.2)	0.999*
	Sim	0 (0)	2 (9.1)		1 (4.5)	1 (3.8)	
Elastose - n (%)	Não	20 (76.9)	2 (9.1)	<0.001*****			
	Sim	6 (23.1)	20 (90.1)				
Padrão dermatoscópico clássico	Média ± SD	2.54 (1.28)	2.5 (1.70)	0.828***	2.55 (1.27)	2.5 (1.64)	0.81***
	Mediana (min-max)	2 (1-5)	2 (0-6)		2 (1-5)	2 (0-6)	
Padrão dermatoscópico fotodano	Média ± SD	1.04 ± 1.75	2.95 ± 1.93	<0.001***	0.55 ± 0.99	3.04 ± 2.03	<0.001***
	Mediana (min-max)	0 (0-7)	2.5 (0-8)		0 (0-4)	3 (0-8)	
BRAF V600K	Não	15 (75)	15 (83.3)	0.697*	13 (81.2)	17 (77.3)	0.999*
	Sim	5 (25)	3 (16.7)		3 (18.8)	5 (22.7)	
BRAF V600E	Não	15 (75)	18 (100)	0.048*	11 (68.8)	22 (100)	0.009*
	Sim	5 (25)	0 (0)		5 (31.2)	0 (0)	
KIT	Não	19 (95)	17 (94.4)	0.999*	15 (93.8)	21 (95.5)	0.999*
	Sim	1 (5)	1 (5.6)		1 (6.2)	1 (4.5)	
NFI	Não	10 (66.7)	19 (90.5)	0.103*	8 (61.5)	21 (91.3)	0.073*
	Sim	5 (33.3)	2 (9.5)		5 (38.5)	2 (8.7)	
NRAS	Não	20 (100)	16 (88.9)	0.218*	16 (100)	20 (90.9)	0.499*
	Sim	0 (0)	2 (11.1)		0 (0)	2 (9.1)	

Clinical data

The mean age of patients was 61.8 years, on an average patients with androgenetic alopecia (mean 73.18) and elastosis (mean 71.19) were older than patients without androgenetic alopecia (mean 52.26) and without elastosis (mean 50.81). Although majority of the included patients were male (79.16%), scalp melanomas with androgenetic alopecia ($p=0.084$) occurred at similar frequencies in both sexes, and higher frequency of males showed elastosis ($p=0.003$). Fitzpatrick skin II was the most common skin phototype in this study, both for patients with (66.7%) and without androgenetic alopecia (75.0%) and with (71.4%) and without elastosis (71.4%). Scalp melanomas were predominantly located in the parietal area (55.6%). There was no difference in locations of elastosis ($p=0.200$) in the melanoma patients studied here, although the location of androgenetic alopecia differed ($p=0.045$).

CSD was significantly more common in patients with androgenetic alopecia and elastosis than in patients without androgenetic alopecia and elastosis ($p<0.001$ and $p=0.003$, respectively). A personal and family history of melanoma occurred with similar frequency in all patients, irrespective of androgenetic alopecia and elastosis status.

Histopathology reveals that scalp melanoma subtypes were associated with hair loss and elastosis

Histopathological evaluation revealed 20 in situ and 28 invasive melanomas. Eight (40%) of the in situ melanomas were of the lentigo maligna subtype. Breslow thickness was slightly higher in patients without androgenetic alopecia than in patients

with androgenetic alopecia (mean \pm SD; 1.53 \pm 2.09 mm vs. 1.34 \pm 2.75 mm, respectively). Patients without elastosis had higher Breslow thickness than patients with elastosis (mean \pm SD; 1.65 \pm 2.45 mm vs. 1.27 \pm 2.38 mm, respectively), although the difference was not significant (P =0.186 and P =0.190, respectively). Ulceration, mitosis, perineural invasion, and associated nevus occurred at similar frequencies in patients with or without androgenetic alopecia and elastosis. Histopathological classification revealed superficial spreading (75%), lentigo maligna (16.6%), nodular (4.3%), desmoplastic (2.0%), and unclassifiable melanoma (2.0%). The frequency of these scalp melanoma subtypes was significantly associated with androgenetic alopecia and elastosis status; while frequency of lentigo maligna type was strongly associated with presence of androgenetic alopecia and elastosis.

Somatic mutation analysis revealed that *BRAF* mutations are predominant in scalp melanomas

Somatic mutations were investigated in 50 melanoma samples from 48 patients; five samples were excluded due to low quality of NGS data. In 36 samples, we obtained results for the 14-hotspot gene panel and *NF1* complete gene panel; in 5 samples, only the 14 gene panel was evaluated and in 4 samples only the *NF1* panel. Of 41 samples evaluated for the 14 genes panel, 22 (53.6%) had at least one mutation detected and 19 were wild-type melanomas (46.3%). In mutated melanomas, 17 (77%) were *BRAF*, 2 (9%) *NRAS*, 2 (9%) *KIT*, 1 (4,5%) *MET*, 1 (4,5%) *IDH1*, 1 (4,5%) *PIK3CA* mutation. Most patients harbored mutations in only one gene, but 8 (36.3%) patients presented mutations in more than one gene.

BRAF mutations were detected in 17 melanomas, of which 47% were valine (V) to lysine (K) substitutions in codon 600, 29.4% V to glutamic acid (E) in codon 600, and 17.6% others *BRAF* mutations. *BRAF* V600E only occurred in the absence of androgenetic alopecia ($p=0.048$) and elastosis ($p=0.009$). *BRAF* V600K occurred at a similar frequency in the scalp with or without androgenetic alopecia ($p=0.697$) and elastosis ($p=0.999$).

NRAS mutations occurred in two melanomas, both in the scalp with androgenetic alopecia and elastosis. *NF1* mutations occurred in eight melanomas.

Dermoscopic results indicate that Breslow thickness of scalp melanomas is associated with presence of hair in the affected region

The dermoscopic characteristics of scalp melanoma are summarized in Supplement 1. The criteria of classic dermoscopic pattern were present irrespective of androgenetic alopecia ($p=0.828$) or elastosis ($p=0.81$) status. Whereas the criteria for photodamage dermoscopic pattern were significantly more frequent in patients with androgenetic alopecia and elastosis ($p<0.0001$). In patients with androgenetic alopecia, the most common features were regression structures (66.7%), perifollicular granularity (61.1%) and diffuse/multifocal hypopigmentation (61.1%); while in patients without androgenetic alopecia, the most common features were regression structures (45.2%), atypical vessels (41.9%) and atypical network (38.7%). Thin melanomas (Breslow thickness <1 mm) were more frequently associated with regression structures (58.3%), atypical networks (47.2%), diffuse/multifocal hypopigmentation (44.4%), and perifollicular granularity (44.4%), whereas thick melanomas (Breslow thickness >1 mm)

were more associated with atypical vessels (53.8%), regression structures (38.5%), and bluish white veils (30.8%).

According to the simple generalized linear model estimates (Supplement 2), patients with androgenetic alopecia had a mean photodamage pattern score almost three times higher than that of patients without androgenetic alopecia (2.823; 95% CI = 1.487–5.357). The mean photodamage pattern score was almost 4% higher in older patients (1.038; 95% CI = 1.016–1.062). For each 0.1 mm increase in the Breslow thickness, there was almost a 20% reduction in the photodamage pattern score (0.817; 95% CI = 0.668–0.999). The presence of mitosis also reduced the mean score by 76 % (CI = 0.233; 95% CI = 0.089–0.612). Moreover, the presence of classic dermoscopic criteria does not depend on age, sex, presence of androgenetic alopecia, mitosis, perineural invasion, associated nevus, Breslow thickness, or gene profile.

Discussion

In this study, the mean age of patients with scalp melanoma was 61.85 years. This result is in agreement with other population studies, in which scalp melanomas are more frequent in the elderly. Scalp melanoma occurs predominantly in males and is associated with chronic sun damage. There was no association with skin phototype and personal or family history of melanoma, which is also consistent with the literature.^{4,29,30}

As most scalp melanoma studies are retrospective, a precise diagnosis of androgenetic alopecia is not always feasible. Additionally, the patient may have severe androgenetic alopecia and yet develop melanoma in areas covered by hair that are not exposed to chronic sun damage (Fig. 1). For these reasons, we evaluated histopathological criteria suggestive of androgenetic alopecia and elastosis in the skin area of the tumor, aiming to assess whether it is an area of chronic solar damage. According to this evaluation, 45.8% of patients had moderate to severe androgenetic alopecia, and 54.1% had moderate to severe elastosis in the tumor area (Fig. 2). Previous studies proposed that the hair shaft provides physical scalp protection against UV³¹, and we observed that androgenetic alopecia was significantly associated with elastosis and with a dermoscopic pattern of photodamage, as seen by dermoscopic evaluation.

Scalp melanomas are frequently diagnosed with higher Breslow thickness⁶ and one explanation is late diagnosis since the tumor is hidden under the hair. Nevertheless, androgenetic alopecia is highly prevalent in scalp melanoma patients^{4,31} and we observed moderate to severe androgenetic alopecia in almost half of the patients. Androgenetic alopecia is more frequent in males, but it curiously occurs with

an equal frequency in scalp melanoma patients of both genders, reinforcing its importance as a risk factor for this tumor. In our study, scalp melanomas were slightly thicker in patients without androgenetic alopecia, strengthening the hypothesis of the highest Breslow thickness due to the tumor being hidden under the hair.

Another justification for the greater mean Breslow thickness of scalp melanoma is the higher proportion of aggressive subtypes.^{32,33} We found 4.1% nodular melanomas and 2% desmoplastic melanoma, which is within the expected proportions for melanoma elsewhere.³⁴⁻³⁷

BRAF-mutant melanoma represents approximately 50% of all melanomas and is associated with younger patient age, lack of elastosis at the tumor site, and truncal location.^{18,38} Generally, scalp melanomas comprise head and neck melanomas and are associated with solar elastosis and less frequently with *BRAF* mutations^{39,40}. Despite this, we found that 41.5% of the scalp melanomas in our cohort were *BRAF* mutated. In general, the *BRAF* V600 gain-of-function mutation is most common in V to E (70%), V to K (10-30%), or V to R (5%),⁴¹. But, here, scalp melanomas presented with different frequencies: 47% being V to K, 29.4% V to E, and 17.6% other less common *BRAF* mutation locations. Patients with V600K mutations are older and have been exposed to more chronic sun damage.⁴² There is some evidence that these patients have a significantly shorter disease-free interval and possibly a shorter overall survival,¹⁸ and the high frequency of *BRAF* V600K mutations observed in scalp melanoma can help to understand the unique behavior of this subgroup of melanomas.

KIT mutations are reported in 3% of melanomas, and are more common in acral and mucosal sites and in sun-exposed skin melanomas. *NRAS* mutations are associated

with congenital melanocytic nevi.³⁸ *KIT* and *NRAS* mutations occur similarly in 4.8% of scalp melanomas.

NF1 is a tumor suppressor gene and loss of its function has been described in up to 10%-15% of melanomas, being more common in chronically sun-exposed skin, in older male patients.⁴³ *NF1*-mutation is associated with poor survival outcomes in melanoma and also to worse prognosis in other cancers, such as breast cancer and head and neck cell carcinoma.⁴⁴ Although identification of mutations in *NF1* has been challenging due to the large size and complexity of the gene, we observed that 20% of scalp melanomas had mutations in this gene, which could also be an explanation for the worst prognosis of scalp melanomas.

Regardless of location, early diagnosis with dermoscopy increases the chances of a favorable prognosis for melanoma. Identifying melanomas hidden under the hair or intermingling with other benign pigmented lesions in chronically sun-damaged bald scalp is challenging.

Until 2012, only two case reports described dermoscopic patterns of scalp melanoma; the first case referred to a similar pattern of trunk and limb melanomas²⁰, while the second referred to a similar pattern of facial melanoma²¹. In 2012, Stanganelli *et al.* described the dermoscopic patterns of 71 scalp melanomas: regression and atypical pseudo-networks were more common in thin melanomas, while irregular pigmented blotches and unspecific patterns were more common in thick lesions. These authors did not find a correlation between dermoscopic pattern and androgenetic alopecia. In our study, the most frequent dermoscopic finding was regression structures (53%), followed by atypical network, diffuse or multifocal hypopigmentation, and perifollicular granularity (38.7%); however, we observed that

androgenetic alopecia was associated with one specific pattern, the photodamage dermoscopic pattern.

Stanganelli *et al.* did not find a correlation between androgenetic alopecia and Breslow thickness, while Benati *et al.* found thicker melanomas in bald patients compared to patients with hair.²⁹ Conversely, in our study, melanomas in patients with androgenetic alopecia and elastosis were associated with lower Breslow thickness. Our findings suggest that greater mean Breslow thickness in scalp melanoma can be related to late diagnosis and to the tumor being hidden under the hair.

Conclusion

Scalp melanoma has distinct clinical, dermoscopic, histopathological, and molecular profiles in areas with or without androgenetic alopecia. Scalp melanomas in areas with androgenetic alopecia and elastosis, compared to scalp melanomas in areas without these, occur more frequently in elderly patients with chronic sun damage, presenting as lentigo maligna subtype, and with *BRAF* V600E mutation. A simple generalized linear model showed that scalp melanomas in areas with androgenetic alopecia and elastosis are more likely to present with photodamaged dermoscopic patterns, have lower Breslow thickness, and absence of mitosis.

The lower Breslow thickness in scalp melanomas with androgenetic alopecia may be due to easier tumor visualization and earlier diagnosis, in contrast to tumors hidden under the hair. Thus, proactive screening of scalp areas should be encouraged.

Scalp melanomas also have a distinct molecular profile: high frequency of *BRAF* V600K and *NF1* mutations, which are adverse prognostic markers, can explain the unique behavior of this subgroup of melanomas. Further studies are necessary to validate these findings.

Acknowledgments

The authors would like to thank A. C. Camargo Cancer Center (São Paulo, Brazil), Department of Cutaneous Oncology, and the A.C. Camargo biobank for sample processing. The patients in this manuscript have given written informed consent to the publication of their case details.

Data Availability

All relevant data are within the manuscript and supporting Information files are available on request from the corresponding author, [JCTB].

References

1. Garbe C, Buttner P, Bertz J et al., Stroebel W. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995;**75**:2492–8.
2. Dabouz F, Barbe C, Lesage C, et al. Clinical and histological features of head and neck melanoma: a population-based study in France. *Br J Dermatol* 2015;**172**:707–15doi:10.1111/bjd.13489.
3. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Arch Dermatol* 2008;**144**:515–21doi:10.1001/archderm.144.4.515.
4. Xie C, Pan Y, McLean C, Mar V, Wolfe R, Kelly JW. Scalp melanoma: Distinctive high risk clinical and histological features. *Australas J Dermatol* 2017;**58**:181–8.
5. Urist MM, Balch CM, Soong SJ, et al. Head and neck melanoma in 534 clinical Stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1984;**200**:769–75doi:10.1097/00000658-198412000-00017.
6. de Giorgi V, Rossari S, Gori A, et al. The prognostic impact of the anatomical sites in the “head and neck melanoma”: scalp versus face and neck. *Melanoma Res* 2012;**22**:402–5.
7. Tseng WH, Martinez SR. Tumor location predicts survival in cutaneous head and neck melanoma. *Journal of Surgical Research* 2011;**167**:192–8.
8. Huismans AM, Haydu LE, Shannon KF, et al. Primary melanoma location on the scalp is an important risk factor for brain metastasis: a study of 1,687 patients with cutaneous head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol* 2014;**21**:3985–91doi:10.1245/s10434-014-3829-9.
9. Tas F, Erturk K. Scalp melanoma is associated with high mitotic rate and is a poor prognostic factor for recurrence and outcome. *Melanoma Res* 2017;**27**:387–90doi:10.1097/CMR.0000000000000351.
10. Claeson M, Baade P, Brown S, et al. Clinicopathological factors associated with death from

thin (≤ 1.00 mm) melanoma. *Br J Dermatol* 2020;**182**:927–31.

11. Shumate CR, Carlson GW, Giacco GG, Guinee VF, Byers RM. The prognostic implications of location for scalp melanoma. *Am J Surg* 1991;**162**:315–9doi:10.1016/0002-9610(91)90139-5.

12. Benmeir P, Baruchin A, Lusthaus S, et al. Melanoma of the Scalp. *Plast Reconstr Surg* 1995;**95**:496–500doi:10.1097/00006534-199503000-00009.

13. Pereira AR, Collgros H, Guitera P, et al. Melanomas of the scalp: is hair coverage preventing early diagnosis? *Int J Dermatol* 2021;**60**:340–6.

14. Pasquali S, Montesco MC, Ginanneschi C, et al. Lymphatic and blood vasculature in primary cutaneous melanomas of the scalp and neck. *Head Neck* 2015;**37**:1596–602doi:10.1002/hed.23801.

15. Fadaki N, Li R, Parrett B, et al. Is Head and Neck Melanoma Different from Trunk and Extremity Melanomas with Respect to Sentinel Lymph Node Status and Clinical Outcome ? *Lvi*.

16. Pannucci CJ, Collar RM, Johnson TM, Bradford CR, Rees RS. The role of full-thickness scalp resection for management of primary scalp melanoma. *Ann Plast Surg* 2012;**69**:165–8doi:10.1097/SAP.0b013e31822592e7.

17. Cancer T, Atlas G, Atlas G, Office P. HHS Public Access. *Dep Heal Hum Serv* 2016;**161**:1681–96.

18. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K BRAF-Mutant Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;**18**:3242–9doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0052.

19. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008;**159**:669–76.

20. Zalaudek I, Leinweber B, Soyer HP, Petrillo G, Brongio S, Argenziano G. Dermoscopic features of melanoma on the scalp. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51** 2 Suppl:S88-90doi:10.1016/j.jaad.2003.12.024.

21. Torres F, Fabbrocini G, Hirata SH, *et al.* Dermoscopy of scalp melanoma: report of three cases. *Cancers (Basel)* 2010;**2**:1597–601.
22. Stanganelli I, Argenziano G, Sera F, *et al.* Dermoscopy of scalp tumours: A multi-centre study conducted by the international dermoscopy society. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012;**26**:953–63.
23. Jaimes N, Marghoob AA. The morphologic universe of melanoma. *Dermatol Clin* 2013;**31**:599–613, viii–ix.
24. Jaimes N, Marghoob AA, Rabinovitz H, *et al.* Clinical and dermoscopic characteristics of melanomas on nonfacial chronically sun-damaged skin. *J Am Acad Dermatol* 2015;**72**:1027–35.
25. Hofmann-Wellenhof R. Special Criteria for Special Locations 2. Scalp, Mucosal, and Milk Line. *Dermatol Clin* 2013;**31**:625–36doi:10.1016/j.det.2013.07.003.
26. Hu R, Xu F, Han Y, *et al.* Trichoscopic findings of androgenetic alopecia and their association with disease severity. *J Dermatol* 2015;**42**:602–7doi:10.1111/1346-8138.12857.
27. Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, *et al.* MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science* 2006;**313**:521–2.
28. Berra CM, Torrezan GT, de Paula CA, Hsieh R, Lourenço S V, Carraro DM. Use of uracil-DNA glycosylase enzyme to reduce DNA-related artifacts from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues in diagnostic routine. *Appl Cancer Res* 2019;**39**:7doi:10.1186/s41241-019-0075-2.
29. Benati E, Longo C, Bombonato C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Baldness and scalp melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;**31**:e528–30doi:10.1111/jdv.14395.
30. Terakedis BE, Anker CJ, Leachman SA, *et al.* Patterns of failure and predictors of outcome in cutaneous malignant melanoma of the scalp. *J Am Acad Dermatol* 2014;**70**:435–42doi:10.1016/j.jaad.2013.10.028.
31. Li W-Q, Cho E, Han J, Weinstock MA, Qureshi AA. Male pattern baldness and risk of incident skin cancer in a cohort of men. *Int J cancer* 2016;**139**:2671–8doi:10.1002/ijc.30395.

32. Porto AC, Pinto Blumetti T, Oliveira Santos Filho ID de A, Calsavara VF, Duprat Neto JP, Tavoloni Braga JC. Primary cutaneous melanoma of the scalp: Patterns of clinical, histological and epidemiological characteristics in Brazil. *PLoS One* 2020;**15**:e0240864doi:10.1371/journal.pone.0240864.
33. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, *et al.* Melanoma and tumor thickness: challenges of early diagnosis. *Arch Dermatol* 1999;**135**:269–74doi:10.1001/archderm.135.3.269.
34. Cicchiello M, Lin MJ, Pan Y, McLean C, Kelly JW. An assessment of clinical pathways and missed opportunities for the diagnosis of nodular melanoma versus superficial spreading melanoma. *Australas J Dermatol* 2016;**57**:97–101doi:10.1111/ajd.12416.
35. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I, *et al.* Historical, clinical, and dermoscopic characteristics of thin nodular melanoma. *Arch Dermatol* 2010;**146**:311–8doi:10.1001/archdermatol.2009.369.
36. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2013;**68**:825–33doi:10.1016/j.jaad.2012.10.041.
37. Xu Z, Yibulayin F, Shi P, Feng L. Desmoplastic melanoma versus spindle cell melanoma: Incidence and survival, 1973 to 2017. *Medicine (Baltimore)* 2018;**97**:e11563doi:10.1097/MD.00000000000011563.
38. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014;**9**:239–71doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104658.
39. Sakaizawa K, Ashida A, Uchiyama A, *et al.* Clinical characteristics associated with BRAF, NRAS and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci* 2015;**80**:33–7doi:10.1016/j.jdermsci.2015.07.012.
40. Pracht M, Mogha A, Lespagnol A, *et al.* Prognostic and predictive values of oncogenic BRAF, NRAS, c-KIT and MITF in cutaneous and mucous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;**29**:1530–8doi:10.1111/jdv.12910.
41. van Kempen LC, Redpath M, Robert C, Spatz A. Molecular pathology of cutaneous

melanoma. *Melanoma Manag* 2014;1:151–64doi:10.2217/mmt.14.23.

42. Bradish JR, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: Changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Hum Pathol* 2014;45:1315–26doi:10.1016/j.humpath.2014.04.001.

43. Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest* 2017;97:146–57.

44. Cirenajwis H, Lauss M, Ekedahl H, *et al.* NF1-mutated melanoma tumors harbor distinct clinical and biological characteristics. *Mol Oncol* 2017;11:438–51.

Figures legend



Figure 1: (a) and (b); clinical image of a 54 year-old man with a melanoma hidden in hairy area, without androgenetic alopecia or chronic sun damage; (c): Dermoscopic image of this lesion revealed atypical network and globules, off-center blotch, regression structures and atypical vessels; (d), Histopathological examination showed a superficial spreading melanoma, Breslow thickness 0.4mm, without elastosis or signs of androgenetic alopecia.

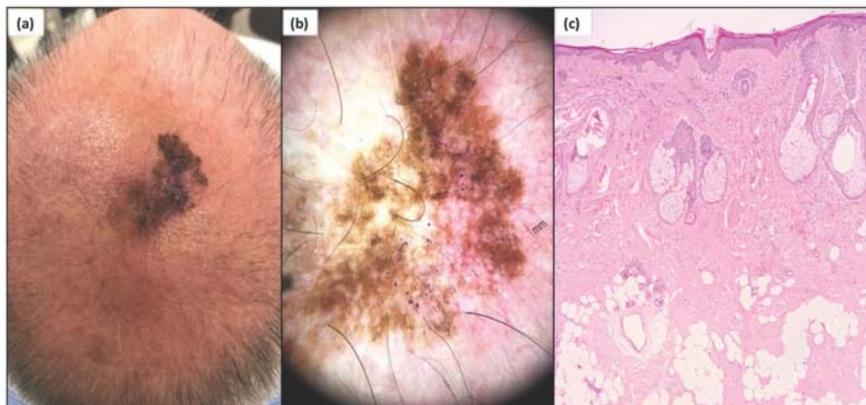


Figure 2: (a). Clinical image of a 58 year-old man with severe androgenetic alopecia and with an atypical melanocytic lesion in areas without hair; (b), Dermoscopic image revealed classic melanoma dermoscopic pattern (regression structures and peripheral tan structureless areas) and photodamage melanoma dermoscopic pattern (as

perifollicular granularity, asymmetric gray perifollicular openings, polygonal and rhomboidal structures, follicle obliteration, circle within a circle and angulated lines); (c), Histopathological examination showed a lentigo maligna, with severe degree of elastosis and signs of androgenetic alopecia on the tumor surface.

Apêndice 3 - Quadro das estruturas dermatoscópicas melanoma específicas

Critério dermatoscópico	Definição
Rede pigmentada atípica	Variabilidade maior na largura das linhas de rede, na sua cor e distribuição. O tamanho dos orifícios também tem variabilidade aumentada e pode terminar abruptamente na periferia.
Rede pigmentada negativa	Linhas hipopigmentadas serpiginosas que circundam estruturas pigmentadas de forma irregular que se assemelham a glóbulos curvilíneos alongados. Pode ser visto de forma difusa e assimétrica ao longo da lesão ou localizado focalmente.
Estrias (pseudópodes ou estrias radiais)	Projeções radiais localizadas na periferia da lesão, que se estendem do tumor em direção à pele normal circundante. A presença de estrias irregulares, assimétricas e focalmente distribuídas é altamente sugestiva de melanoma. Os Pseudópodes são projeções em forma de dedo, com pequenos bulbos nas suas pontas, enquanto as estrias radiais indicam as mesmas estruturas sem os bulbos.
Estruturas Cristalinas	Estrias lineares brancas brilhantes que geralmente são orientadas paralelamente ou ortogonalmente entre si. Também conhecidas como estrias ou linhas brancas brilhantes.
Glóbulos ou pontos atípicos	Os pontos são estruturas pequenas e redondas que podem ser pretas, castanhas e / ou azuis-cinzas. No melanoma, os pontos variam em tamanho, cor e distribuição; tendem a estar localizados na periferia da lesão; e não estão associados à rede pigmentada. Glóbulos consistem em 3 a 5 ou mais estruturas agrupadas, bem demarcadas, redondas a ovais, que podem ser castanhas, pretas, azuis e brancas, maiores do que pontos. No melanoma, eles geralmente são múltiplos, de diferentes tamanhos, forma e cor, e podem estar distribuídos assimétrica e / ou focalmente dentro da lesão.
Borrões excêntricos ou múltiplos borrões de localização assimétrica.	De marrom escuro a preto, usualmente são áreas homogêneas de pigmento que obscurecem a visualização de qualquer outra estrutura. No melanoma, os borrões estão assimétrica e / ou focalmente localizados na periferia da lesão ou podem apresentar-se como múltiplos borrões. A hiperpigmentação periférica excêntrica é frequentemente encontrada no melanoma.
Estruturas de regressão (despigmentação cicatricial branca, granularidade azul-acinzentada)	Consiste em granularidade (também conhecida como "pimenta") e áreas similares a cicatrizes. Quando ambos estão presentes juntos, dá a aparência de um véu azul-branco sobre uma área macular. No melanoma, eles tendem a estar localizados assimetricamente e geralmente envolvem mais de 50% da lesão.
Véu branco-azulado	Pigmentação azul confluyente com uma neblina branca de "vidro moído", que tende a estar assimetricamente localizada ou difusa ao longo da lesão, e com diferentes tons.
Estruturas vasculares atípicas	Vasos em ponto: sobre fundo vermelho leitoso sugere melanoma / Spitz. Vasos em serpentina (lineares irregulares). Vasos polimorfos: duas ou mais morfologias vasculares dentro da mesma lesão. Vasos em saca-rolhas: geralmente observados em melanoma nodular ou desmoplásico e metástases de melanoma
Áreas periféricas sem estruturas	Áreas sem estruturas marrons claras, localizadas na periferia da lesão, mais largas que 10% da lesão.

Fonte: Adaptado de Paschoal e Lage (2014) e Rezze e Ferreira (2014)

Apêndice 4 - Quadro das estruturas dermatoscópicas específicas melanomas em pele com dano solar crônico

Critério dermatoscópico	Definição
Granularidade Perifolicular/pseudo-rede atípica	Pontos agregados assimetricamente em torno do folículo, formando uma pigmentação Perifolicular assimétrica
Aberturas perifoliculares acinzentada	Pigmentação acinzentada em torno do folículo em distribuição assimétrica
Ilhas periféricas pigmentadas	Ilhas de rede atípicas localizadas na periferia da lesão de maneira desorganizada, intercaladas com áreas hipopigmentadas e uma área central semelhante a cicatriz.
Circulo dentro de círculo (padrão isóbar)	Anéis concêntricos e pigmentados rodeando um ao outro
Obliteração folicular	Estruturas romboidais se tornam mais amplas, obliterando os folículos pilosos
Linhas anguladas	Linhas retas acinzentadas ou marrons ou bordas de pigmentos reunidos em ângulos.
Estruturas rombóides	Listras marrons e cinzas hiperpigmentadas ao redor dos folículos pilosos
Estruturas poligonais (zig-zag lines)	Pontos e linhas cinzas de cor marrom a azulada organizados em um padrão linear angulado
Áreas sem estrutura e granulosidade	Granularidade sobre um fundo marrom sem estrutura
Hipopigmentação difusa ou multifocal	Áreas sem estruturas e com hipopigmentação difusa ou multifocal

Fonte: Adaptado de Jaimes e Marghoob (2013) e Jaimes e Marghoob (2015)

Apêndice 5 - Quadro da graduação da elastose

Graduação da elastose	Definição
Grau 0	0: Ausência de fibras elastóticas
Grau 0 (+)	Raras fibras elastóticas apenas visualizada a 200x
Grau 1 (-)	Raras e isoladas fibras elastóticas dispostas individualmente. Ausência de agrupamentos de fibras
Grau 1	Moderada quantidade de fibras elastóticas dispostas individualmente. Ausência de agrupamentos de fibras
Grau 1 (+)	Grande quantidade de fibras elastóticas dispostas individualmente. agrupamentos de fibras
Grau 2 (-)	Agrupamentos de fibras presente, porém fibras individuais predomina
Grau 2	Agrupamentos de fibras presente, e predominam
Grau 2 (+)	Confluência maiores de Agrupamentos de fibras, porém é possível ver o delineamento das fibras individuais. Ausência de depósitos amorfos.
Grau 3 (-)	Presença de depósitos amorfos focais de material azul-acinzentado, com perda da textura das fibras
Grau 3	Moderada quantidade de depósitos amorfos de material azul-acinzentado, com perda da textura das fibras.
Grau 3 (+)	Grande aglomerado de depósitos amorfos de material difuso basofílico.

Fonte: Adaptado de Landi et al. (2006)