

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DO MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO: UMA REVISÃO



Mateus Rodrigues de Aguiar¹, Eduarda Klöckner², Gustavo Yano Callado³, Heitor Carvalho Gomes⁴, Renato Santos de Oliveira Filho^{5,A}

¹Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Brasil.

²Discente do Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicados à Regeneração Tecidual da UNIFESP e acadêmica de medicina na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS - Brasil.

³Acadêmico de Medicina da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein (FICSAE) - São Paulo - Brasil.

⁴Docente do Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicados à Regeneração Tecidual da UNIFESP - São Paulo - Brasil.

⁵Professor adjunto e coordenador do Setor de Melanoma e Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica da Unifesp, professor orientador e coordenador do Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicados à Regeneração Tecidual da Unifesp. Cirurgião Oncológico - São Paulo - Brasil.

RESUMO

O melanoma acral lentiginoso (MAL) é um tipo de melanoma cutâneo raro, que apresenta alta mortalidade na população geral. A apresentação clínica geralmente se dá pelo surgimento progressivo de uma mácula assimétrica de bordas irregulares e de coloração escura (variando entre o preto e o marrom) na pele. As partes do corpo mais acometidas são regiões de extremidades, como palmas das mãos e plantas dos pés, além do leito ungueal e das mucosas. Portanto, são áreas que não são comumente expostas ao sol, distanciando a influência da radiação ultravioleta no surgimento deste tipo de câncer. O diagnóstico é realizado através da história clínica do paciente, dermatoscopia, histopatologia da lesão e através de testes moleculares. Esse tipo de diagnóstico é considerado desafiador, principalmente nos estágios iniciais, período em que as alterações histopatológicas e clínicas são mínimas. De uma forma geral, o tratamento do MAL é semelhante ao dos outros melanomas cutâneos e consiste na ampla excisão da lesão para obter margens negativas adequadas e estadiamento apropriado, incluindo mapeamento do linfonodo sentinela e linfadenectomia seletiva, quando apropriado. Portanto, diante da importância deste tipo de melanoma, nosso grupo apresenta esta revisão da literatura, reunindo os aspectos referentes ao diagnóstico e ao tratamento do MAL que foram discutidos por diferentes centros de pesquisa nos últimos anos. O objetivo principal desta pesquisa é, portanto, contribuir para a discussão médica, compilando as informações mais aceitas e consolidadas sobre a doença.

ABSTRACT

Acral lentiginous melanoma (ALM) is a rare type of cutaneous melanoma, with high mortality in the general population. The clinical presentation is usually due to the progressive appearance of an asymmetrical macula with irregular borders and a dark color (ranging from black to brown) on the skin. The

^AAutor correspondente: Renato Santos de Oliveira Filho - E-mail: renato.filho@unifesp.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-973X>

most affected parts of the body are regions of the extremities, such as the palms of the hands and soles of the feet, in addition to the nail bed and mucous membranes. Therefore, they are areas that are not commonly exposed to the sun, distancing the influence of ultraviolet radiation on the appearance of this type of cancer. The diagnosis is made through the clinical history of the patient, dermoscopy, histopathology of the lesion and through molecular tests. This type of diagnosis is considered challenging, especially in the early stages, when histopathological and clinical changes are minimal. In general, the treatment of MAL is similar to that of other cutaneous melanomas and consists of wide excision of the lesion to obtain adequate negative margins and appropriate staging, including sentinel lymph node mapping and selective lymphadenectomy, when appropriate. Therefore, given the importance of this type of melanoma, our group presents this literature review, bringing together aspects related to the diagnosis and treatment of ALM that have been discussed by different research centers in recent years. The main objective of this research is, therefore, to contribute to the medical discussion, compiling the most accepted and consolidated information about the disease.

INTRODUÇÃO

O melanoma acral lentiginoso (MAL) é um tipo de melanoma cutâneo que, apesar de ser raro, possui alta mortalidade na população geral (Kolla *et al.*, 2021; Radovic-Kovacevic *et al.*, 1997). O MAL é diagnosticado, geralmente, após os 55 anos de vida e, apesar de acometer homens e mulheres em proporções semelhantes, existe uma associação entre o sexo masculino e menor sobrevida quando se trata desta doença em específico. (Ridgeway *et al.*, 1995; Wang *et al.*, 2021; Mejbek *et al.*, 2021, Lino-Silva *et al.*, 2019).

As partes do corpo comumente mais acometidas pelo MAL são regiões de extremidades, como as palmas das mãos, as plantas dos pés, os leitos ungueais, além das mucosas. A etiologia do MAL ainda não é clara na literatura. O fato de ele se desenvolver em regiões do corpo que sofrem exposição menos expressiva à luz solar faz com que se acredite que ele não está relacionado, pelo menos diretamente, à radiação ultravioleta (RUV) (Ridgeway *et al.*, 1995; Wang *et al.*, 2021; Mejbek *et al.*, 2021, Lino-Silva *et al.*, 2019).

Estudos epidemiológicos mostram que o MAL pode se desenvolver em pacientes de quaisquer etnias, embora ele seja mais comum em pessoas de origens asiática e africana e seja mais raro em pessoas de pele clara. (Huang *et al.*, 2020; Broly *et al.*, 2020; Goydos *et al.*, 2015; Mithcell *et al.*, 2020) Como nessas duas populações a incidência de melanomas tipicamente associados à exposição solar é menor em comparação com outros grupos de pele mais clara, reforça-se a ideia de que o MAL não está relacionado diretamente à RUV. É comprovado também que a evolução e os desfechos de pacientes negros tendem a ser piores do que o observado em pacientes brancos (Carter *et al.*, 2020).

Ainda, algumas pesquisas, na busca por possíveis estimuladores do desenvolvimento do MAL, encontraram uma relação entre trauma prévio e o surgimento posterior de melanoma da área. (Bormann *et al.*, 2006; Lesage *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2014). Com isso, surge a necessidade de maior atenção clínica a alterações anormais em cicatrizes traumáticas.

A apresentação clínica do MAL geralmente se dá pelo surgimento progressivo na pele de uma mácula assimétrica de bordas irregulares de coloração escura, variando entre o preto

e o marrom. No entanto, já foram registrados casos de tumores amelanóticos. (Okhovat *et al.*, 2019; Cantwell *et al.*, 2019) Nestes casos, o diagnóstico clínico é dificultado.

Na histologia, o achado mais comum indicador de MAL é a proliferação de melanócitos atípicos e assimétricos na junção dermoepidérmica em padrão de crescimento pagetoide. O MAL costuma ter uma progressão mais rápida em comparação com os outros tipos de melanoma. Além disso, apresenta-se, em muitos casos, já em seus estágios avançados de desenvolvimento, piorando o prognóstico e diminuindo a taxa de sucesso do tratamento (Darmawan *et al.*, 2019; Breuninger *et al.*, 1994).

A progressão do MAL dá-se de maneira mais rápida do que acontece em outros tipos de melanoma, como o superficial disseminado e o lentigo maligno, o que reforça a necessidade de rastreamento em novas e persistentes manchas, verrugas ou hematomas. Atualmente, sabe-se que o MAL, assim como os demais tipos de cânceres de pele, tem altas chances de cura quando diagnosticado em fase inicial (INCA, 2016).

Alguns estudos encontraram uma maior ocorrência de mutações em KIT, NRAS, KRAS em casos de MAL em comparação com casos de outros melanomas. Isso levanta a necessidade de maior atenção ao longo da terapêutica e abre caminho para possíveis pesquisas de tratamento (Curtin *et al.*, 2016; Zheng *et al.*, 2020).

Diante da importância deste tipo de melanoma, nosso grupo apresenta esta revisão da literatura, reunindo os aspectos referentes ao diagnóstico e ao tratamento do MAL que foram discutidos por diferentes centros de pesquisa nos últimos anos. O objetivo principal desta pesquisa é, portanto, contribuir para a discussão médica, compilando as informações mais aceitas e consolidadas sobre a doença.

METODOLOGIA

Este artigo propõe-se a apresentar uma revisão de literatura sobre o melanoma acral lentiginoso (MAL) e aspectos de relevância relacionados. Dentre esses aspectos, destacamos o diagnóstico e o tratamento deste tipo de melanoma. Os seguintes descritores na língua inglesa foram utilizados na busca por artigos: “melanoma acral lentiginoso” e “incidência” e “letalidade” e “diagnóstico” e

“tratamento” e “molecular”. As correspondentes traduções para o idioma inglês foram empregadas na busca por artigos nesta língua. Todos os artigos foram avaliados por, pelo menos, dois autores participantes desta revisão de literatura, aplicando-se os critérios de inclusão e de exclusão abaixo descritos:

- Critérios de inclusão: artigos que abordam características epidemiológicas, biológicas e patológicas do melanoma acral lentiginoso publicados em inglês ou português entre os anos de 1990 e 2022.

- Critérios de não inclusão: artigos publicados em outros idiomas que não o inglês ou o português publicados fora do período estipulado.

Feita a seleção, procedeu-se à leitura criteriosa das publicações. Os dados conseguidos foram organizados em uma ficha de análise abrangendo os itens: título do artigo, autores, periódico de publicação, abordagem, tipo do estudo, objetivos, resultados, discussão e conclusões. Com isto feito, foi redigida a presente revisão com os tópicos considerados mais importantes para se compreender as recentes pesquisas de avanço de métodos diagnósticos e tratamentos para o melanoma acral lentiginoso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quanto ao diagnóstico e estadiamento do melanoma acral

lentiginoso (MAL): O diagnóstico do melanoma acral lentiginoso é considerado desafiador, principalmente nos estágios iniciais, período em que as alterações histopatológicas e clínicas são mínimas (Han et al., 2020). Este fato acarreta um atraso diagnóstico estimado em torno de sete meses ou mais, contribuindo para um desfecho desfavorável ao paciente. Os principais fatores envolvidos nesse atraso diagnóstico incluem: apresentação clínica incomum, despreparo dos profissionais para firmar o diagnóstico, localização oculta das lesões e estado cognitivo dos pacientes. (Csányi et al., 2020).

a) Diagnóstico Clínico:

O MAL desenvolve-se frequentemente em regiões da pele sem pêlos, especialmente na região plantar e palmar, podendo haver também o acometimento ungueal (Imagem A). No acometimento não ungueal, surge inicialmente uma mácula hiperpigmentada e, à medida que progride e se estende, há evolução vertical e surgimento de placa ou nódulo dentro da mácula e, por vezes, associado à ulceração (Imagem B). Nos casos subungueais, pode haver pigmentação desigual da banda longitudinal da unha até a borda ungueal (sinal de Hutchinson), podendo estender-se para a pele digital próxima e causar destruição da lâmina ungueal com o desenvolvimento. (Nakamura et al., 2018)

IMAGEM A: Lesão de melanoma acral lentiginoso em leito ungueal; **IMAGEM B:** Lesão de melanoma acral lentiginoso com acometimento extra-ungueal.



A



B

Imagem A e B: Imagens de melanomas acrais lentiginosos, evidenciando o acometimento de toda a região ungueal com extensão para demais regiões próximas. Nota-se a destruição do leito ungueal com o desenvolvimento da lesão (Fonte: Acervo Pessoal).

Para realizar a triagem do Melanoma Acral lentiginoso, a regra sintetizada pelo mnemônico “ABCDE” (que consiste na presença de lesões assimétricas, bordas irregulares, coloração variada, diâmetro maior que 6 mm e evolução da lesão) nem sempre é eficaz na diferenciação de quadros benignos e malignos. Assim, devido essas lesões localizarem-se nas regiões plantar e/ou palmar,

naturalmente, elas podem apresentar aparência assimétrica e contornos irregulares, ainda que se tratando de lesões benignas. (Basurto-Lozada et al., 2021)

Dessa forma, a fim de facilitar a análise de lesões suspeitas especificamente no pé ou nas unhas, foi proposta a sigla “CUBED” (colored, uncertain, bleeding, enlarged, delay). Tal sigla engloba as

lesões coloridas (C) ou sangrantes (B) de diagnóstico incerto (U) que apresentam crescimento (E) ou deterioradas com cicatrização retardada (D). As lesões que apresentarem duas ou mais dessas características requerem avaliação adicional e encaminhamento para especialista. (Darmawan et al., 2019; Basurto-Lozada et al., 2021)

b) Dermatoscopia:

A dermatoscopia é crucial para o diagnóstico precoce do MAL, pois permite a visualização detalhada dos padrões pigmentados. Assim, permite a observação do padrão de cristas paralelas (PRP) e da pigmentação difusa irregular (IDP) do cinza ao preto, típicas do melanoma acral lentiginoso.

O PRP é o padrão primário em lesões precoces de melanoma acral e pode ser definido como a pigmentação em faixa proeminente nas cristas das linhas dermatoglíficas. (Han et al., 2020) Apresenta coloração marrom clara nas lesões iniciais e marrom escura a preta nos estágios mais avançados (Darmawan et al., 2019) e possui sensibilidade em torno de 86% e especificidade de 99% para o diagnóstico de MAL. (Nakamura et al., 2018) Além disso, esse padrão também pode ser observado na melanose atípica do pé. Por conseguinte, estudos feitos em biópsias confirmaram a evolução dessa lesão para melanoma acral in situ, classificando-a em lesão inicial de melanoma acral precoce (Darmawan et al., 2019; Han et al., 2020).

Os melanomas acrais in situ diferem daqueles invasivos na forma de apresentação. Geralmente apresentam frequência de cores entre vermelho, azul e branco e padrões atípicos vasculares, véu branco-azulado e úlceras. (Darmawan et al., 2019) Ademais, podem apresentar outras características malignas, como pontos e glóbulos irregulares e padrão fibrilar irregular. Dessa forma, é necessária uma investigação dos padrões dermatoscópicos para além da clássica apresentação do PRP, principalmente nas lesões pequenas. (Han et al., 2020)

Para os casos de MAL subungueal, a dermatoscopia também se mostra útil, revelando fundo de coloração marrom e presença de linhas irregulares longitudinais. Além disso, o achado da forma triangular da banda, em virtude do alargamento da borda proximal da linha longitudinal melanoníquia, é específico para o melanoma subungueal. (Nakamura et al., 2018)

A fim de facilitar o diagnóstico, Saida e Koga (2007) propuseram um algoritmo em três etapas para facilitar a identificação e o tratamento das lesões melanocíticas de localização acral. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.081> O primeiro passo consiste na observação da presença ou não do padrão típico PRP. Se houver PRP, deve-se descartar lesões benignas que o apresentam, como síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Laugier-Hunziker, nevo melanocítico congênito, nevo de Spitz acral. (Basurto-Lozada et al., 2021) Caso não haja evidência de causas benignas para o padrão PRP, a biópsia é recomendada de forma imediata.

Nos casos em que a lesão não apresentar o padrão PRP, deve-se avaliar a existência de padrões benignos típicos, como sulco paralelo, treliçado, fibrilar regular. Na presença desses padrões,

a lesão é benigna e não é necessário tratamento adicional. No entanto, caso contrário, a lesão é dita como padrão atípico e outros aspectos malignos devem ser avaliados, dentre eles IDP, assimetria, pontos e glóbulos irregulares, padrão fibrilar irregular, véu azul-branco ou padrões vasculares atípicos. Para esses casos o exame histopatológico deve ser recomendado. (Han et al., 2020)

Se as características malignas estiverem ausentes, o tamanho da lesão deve ser considerado. Assim, lesões com diâmetro maior que 7 mm devem ser biopsiadas e lesões ≤ 7 mm devem ser monitoradas clinicamente. (Han et al., 2020; Darmawan et al., 2019)

Entretanto, em 2011 foi removida a recomendação de acompanhamento clínico das lesões dos nevos acrais com dermatoscopia benigna, haja vista que os melanomas acrais costumam surgir espontaneamente e não associados a um nevo acral. Dessa forma, exclui-se do paciente a preocupação de fazer acompanhamento de uma lesão benigna. (Darmawan et al., 2019)

Como alguns melanomas acrais não apresentam PRP à dermatoscopia, o algoritmo BRAAFF melhora a precisão diagnóstica. Trata-se de um sistema de pontuações composto por quatro quesitos positivos e dois negativos. Pontuam positivamente: assimetria de estruturas (1 ponto), manchas irregulares (1 ponto), assimetria de cores (1 ponto) e padrão PRP (3 pontos). Já a presença de padrão de sulco paralelo e o padrão fibrilar pontuam, negativamente, um ponto cada. Assim, qualquer lesão que pontuar ≥ 1 ponto deve ser avaliada para o diagnóstico de melanoma acral. (Darmawan et al., 2019; Basurto-Lozada et al., 2021)

c) Diagnóstico Molecular:

Os estudos envolvendo os aspectos moleculares do melanoma acral lentiginoso são bastante escassos dada a complexidade da patologia. (Basurto-Lozada et al., 2021) No entanto, sabe-se que os principais genes moleculares envolvidos nas mutações do melanoma acral são: KIT, BRAF, NR3K3, CDKN2A, CCND1, TERT, NRAS e ALK. (Teixido et al., 2021) Os melanomas acrais lentiginosos destacam-se dos outros tipos de melanomas por englobarem variantes estruturais, incluindo duplicações, inversões, deleções e translocações. (Basurto-Lozada et al., 2021)

Outro estudo associou a ciclina D1 a uma função oncogênica em melanomas, estando sua presença mais associada aos melanomas acrais do que a outros tipos de melanoma cutâneos. (Basurto-Lozada et al., 2021; Darmawan et al., 2019) A CCND1 codifica a ciclina D1, que atua na transição G1/S no ciclo celular e essa ação pode ser responsável por explicar o padrão PRP do melanoma acral. (Basurto-Lozada et al., 2021)

A hibridização in situ por fluorescência (FISH) permite detectar, nas fases iniciais, a superexpressão de CCND1 nos melanócitos em proliferação, bem como a amplificação demasiada de CCND1 pode ser detectada nos melanócitos isolados ao redor de uma lesão de melanoma acral. Para o diagnóstico de melanoma acral, o ensaio FISH de quatro sondas é bastante útil. Os alvos do ensaio são: 6p25 (gene da proteína 1 de ligação ao elemento responsivo [RREB1]), centrômero do gene do cromossomo 6 (CEP6), 6q23

e 11q13 (ciclina D1 [CCND1]). Esse tipo de ensaio pode ser usado para lesões com achados sutis e/ou indeterminados e aumentam a precisão diagnóstica de melanoma acral nos casos em que o PRP está presente mesmo com a ausência de achados histológicos diagnósticos. Por fim, a sensibilidade do ensaio pode ser aumentada à medida que novas sondas genéticas são adicionadas e pesquisadas. (Darmawan et al., 2019)

O KIT é um gene que, quando ativado, confere vantagens migratórias para os melanócitos mutantes. Acredita-se que as alterações frequentes do KIT nos melanomas acrais e de mucosa são responsáveis pela variada apresentação clínica e histológica do melanócitos ao longo da junção dermo-epidérmica. Essa ativação é um evento precoce e seguida de alterações genética que determinam a formação de lesões detectáveis. (Merkel et al., 2017)

As mutações envolvendo o TERT estão presentes em cerca de metade dos melanomas. Esse gene codifica uma enzima fundamental na manutenção dos telômeros e na integridade dos genes ao longo dos ciclos de replicação. (Merkel et al., 2017; Basurto-Lozada et al., 2021)

d) Diagnóstico Histológico:

Apesar de a biópsia excisional ser o método padrão para análise lesões melanocíticas, dá-se preferência para a biópsia por incisão ou por punção para análise de melanomas acrais devido ao tamanho menor da incisão e também ao fato de a região acometida apresentar dificuldades para ser fechada posteriormente. (Darmawan et al., 2019)

Para a realização da biópsia incisional, recomenda-se que as incisões sejam perpendiculares aos dermatoglíficos. Já quando for realizada por punção, aconselha-se realizar várias biópsias de punção em lesões maiores a fim de investigar adequadamente as alterações patológicas. A amostra da biópsia, para que seja considerada adequada, deve incluir a área mais pigmentada, pois é a região com maiores probabilidades de apresentarem achados patológicos. Quando houver discordância entre a clínica e os resultados patológicos, uma biópsia adicional ou um acompanhamento clínico minucioso devem ser recomendados. (Darmawan et al., 2019)

As principais características a serem avaliadas na amostra colhida para o diagnóstico precoce de melanoma acral podem ser divididas em citológicas e arquitetônicas. As citológicas englobam o tamanho e formato dos melanócitos e a cromasia. As características arquitetônicas são: tendência dos melanócitos em se proliferar sozinhos ou em ninhos, distribuição dos melanócitos e disseminação destes nas camadas superiores da epiderme. Além dessas, deve ser avaliado o grau de inflamação na derme papilar. (Darmawan et al., 2019; Fernandez-Flores et al., 2017)

Dentre as alterações citológicas, na análise da atipia e cromasia celular, avaliam-se os núcleos dos melanócitos e dos queratinócitos. Nos casos em que os núcleos dos melanócitos apresentarem-se hiper cromáticos e maiores que os dos queratinócitos, deve-se considerar o diagnóstico de melanoma

in situ (C). Quanto à forma dos melanócitos, a presença de núcleos dispostos verticalmente e angulados, bem como dendritos espessos, alongados e irregulares, formando teias em volta dos queratinócitos, (Darmawan et al., 2019) são sinais sugestivos de malignidade. (Fernandez-Flores et al., 2017)

IMAGEM C: Cortes histológicos de melanoma acral lentiginoso.

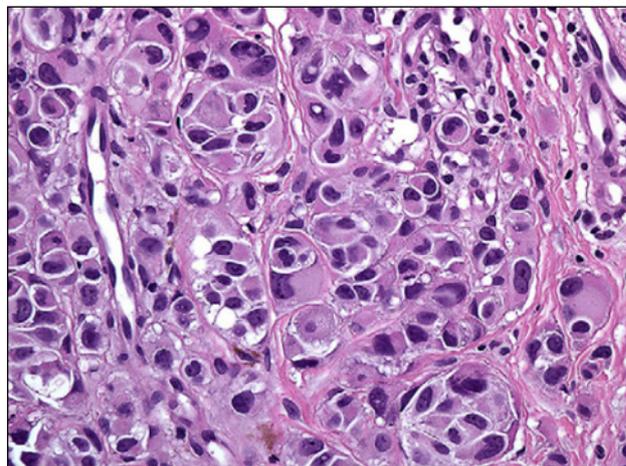


Imagem C: Imagem em alta resolução dos melanócitos dérmicos mostrando núcleos grandes e atípicos (Fonte: Piliang, 2011).

Em relação às alterações arquitetônicas, a predominância de ninhos melanocíticos em detrimento de unidades individuais é sugestivo de benignidade. As lesões malignas, por sua vez, frequentemente são compostas por crescimento de células isoladas. (Fernandez-Flores et al., 2017) Sendo assim, um dos primeiros sinais perceptíveis nos melanomas acrais é a proliferação difusa dos melanócitos como única unidade. Quando ocorre o agrupamento dessas células, o ninho formado tende a apresentar variações de tamanho, coesão e limites indefinidos. Essa proliferação na crista profunda é bastante sugestiva de melanoma acral e é útil para o diagnóstico nos estágios iniciais. (Darmawan et al., 2019)

Quanto à regularidade na distribuição dos melanócitos, o padrão uniforme com melanócitos equidistantes é característico de proliferações benignas, enquanto a proliferação celular única e com distâncias diferentes requer atenção especial. (Fernandez-Flores et al., 2017) A disseminação pagetoide pode estar ausente no estágio inicial (Brazen et al., 2020) e pode ocorrer em mais de 1/3 dos nevos acrais benignos, sendo denominados nevos acrais melanocíticos com ascensão intraepidérmica de células (MANIAC) (D). Com isso, a simples presença de melanócitos pagetoide é insuficiente para o diagnóstico de melanoma acral in situ. (Darmawan et al., 2019) Nas proliferações malignas, a ascensão ocorre principalmente nas cristas, enquanto que, nos nevos benignos, ocorre pelos sulcos. Dessa forma, o padrão paralelo de crista é mais comumente visto nos melanomas. (Fernandez-Flores et al., 2017) e por isso as seções perpendiculares aos sulcos é essencial para diferenciar entre o melanoma acral lentiginoso e o

nevo melanocítico. (Nakamura et al., 2018)

IMAGEM D: Cortes histológicos de nevo lentiginoso acral.

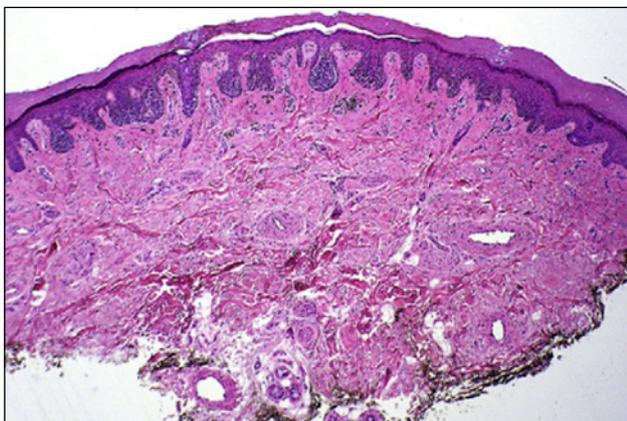


Imagem D: Nevo acral melanocítico bem circunscrito com proliferação de melanócitos principalmente aninhados na junção dermoepidérmica com disseminação pagetóide de baixo nível (Fonte: Piliang, 2011).

A distribuição do pigmento também pode contribuir para o diagnóstico do melanoma acral in situ à medida que se sabe que nos melanomas é encontrada principalmente nas áreas confluentes do estrato córneo, assim como também é comum a presença de células inflamatórias, especialmente linfócitos, visto que nos nevos acrais benignos a inflamação dérmica é ausente. (Darmawan et al., 2019; Fernandez-Flores et al., 2017)

Nos casos de melanoma acral lentiginoso subungueal, o diagnóstico precoce é baseado no aumento do número de melanócitos. O melanoma acral lentiginoso geralmente apresenta mais de 30 células tumorais em 1 mm de largura da epiderme além de que podem não apresentar atipia ou ascensão celular, assim como é típicos nos outros melanomas acrais lentiginosos de localização não subungueal. (Nakamura et al., 2018).

e) Estadiamento:

O estadiamento dos melanomas é baseado no Manual de Estadiamento do Câncer do Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC). As lesões são classificadas em quatro estágios, baseados na classificação TNM. São esses estágios:

Estágio 1: lesões primárias T1a, T1b, T2a sem metástases nodais, regionais ou distantes.

Estágio 2: lesões primárias T2b, T3a, T3b, T4a, T4b sem metástases nodais, regionais ou à distância.

Estágio 3: Qualquer lesão primária com metástases nodais regionais ou em trânsito.

Estágio 4: Qualquer lesão primária com metástases à distância. (Hall et al., 2022)

Quanto ao tratamento do MAL:

De uma forma geral, o tratamento do MAL é semelhante ao

dos outros melanomas cutâneos e consiste na ampla excisão da lesão para obter margens negativas adequadas e estadiamento apropriado, incluindo mapeamento do linfonodo sentinela e linfadenectomia seletiva, quando apropriado (Egger et al., 2012; Goydos et al., 2016).

A terapia cirúrgica constitui importante modalidade de tratamento do MAL. Nesse aspecto, é importante obter margens de ressecção adequadas, dependendo da espessura da neoplasia (Proietto et al., 2013). A profundidade de excisão sugerida é para a fáscia ou tecido adiposo profundo, dependendo da localização. As diretrizes da Academia Americana de Dermatologia (AAD) e Comitê Conjunto Americano de Estadiamento de Câncer (AJCC) sugerem margens clínicas e cirúrgicas variáveis, dependendo da profundidade de Breslow (Hall et al., 2022).

Lesões in situ: margens clínicas de 0,5 a 1 cm.

Profundidade de Breslow menor que 1 mm: margem clínica de 1 cm.

Breslow profundidade entre 1,01 a 2 mm: margem clínica de 1 a 2 cm.

Profundidade de Breslow maior que 2 mm: margem clínica de 2 cm.

Em contraponto, alguns autores, recomendam que se faça ampla excisão cirúrgica associada a biópsia do linfonodo sentinela até mesmo para aqueles casos em que a espessura não é superior a 1 mm (Proietto et al., 2013).

Para que se faça a excisão ampla das lesões primárias, geralmente é preciso proceder com amputação de dígitos, especialmente nos casos de melanoma subungueal. No entanto, tenta-se ao máximo preservar os dedos dos pacientes ao mesmo tempo em que se realiza uma excisão adequada do tumor, utilizando técnicas reconstrutivas com a ajuda de cirurgiões plásticos e cirurgiões especialistas em mão. Além de evitar a amputação, essas técnicas têm como objetivo evitar a perda de função e a rigidez articular, além de manter sensibilidade do membro e proporcionar uma cobertura indolor do local onde a lesão foi retirada (Sureda et al., 2011; Goydos et al., 2016).

Dessa forma, a excisão de grandes lesões implica, muitas vezes, na necessidade de realizar enxerto de pele ou reconstrução com retalho. Assim, o fechamento primário proporciona melhores resultados, já que permite manutenção da função do membro, além de cicatrizar mais rápido. No entanto, alguns casos são passíveis de fechamento por segunda intenção (Roh et al., 2010).

Além do tratamento cirúrgico, o uso off label de imiquimod tópico foi estudado. Porém, diversos empecilhos têm barrado o seu uso, como o alto custo do tratamento, a persistência de lesões in situ, a falha na detecção de lesões invasivas por falta de excisão, a progressão das lesões (Hall et al., 2022).

Um estudo que avaliou 2.245 paciente com MAL verificou que, na análise univariável, aqueles pacientes com idade mais avançada, pertencentes ao sexo masculino e que apresentavam outras comorbidades foram significativamente associados com pior sobrevida. Esses pacientes apresentaram maior espessura tumoral, geralmente com ulceração, maior incidência de invasão linfocelular, linfonodos positivos e metástases. A amputação

do membro acometido pelo MAL resultou em pior sobrevida quando comparado aos pacientes que realizaram apenas excisão local, sendo ela ampla ou não. Esse mesmo estudo associou a imunoterapia com melhor sobrevida, enquanto que a radioterapia não foi significativa (Bien et al., 2021).

Em relação à radioterapia, atualmente ela não é muito utilizada para o tratamento do MAL. Isso ocorre porque os melanócitos não são radiosensíveis ao ponto dessa terapia ser altamente eficaz. Mas, por vezes, a radioterapia é utilizada como tratamento adjuvante, principalmente para pacientes paliativos e para pacientes que apresentam doença recorrente (Hall et al., 2022).

Quanto aos pacientes metastáticos, cada vez mais novas abordagens terapêuticas estão sendo propostas e direcionadas às vias de sinalização ativadas por mutações específicas, como por exemplo mutações no genes BRAF, NRAS, PTEN. A ressalva encontra-se no fato de que essas terapias são, na maioria das vezes, testadas em pacientes com outros tipos de melanoma ou com câncer de pele não melanoma, sendo, portanto, difícil poder extrapolar os resultados obtidos para estes grupos (Naidoo et al., 2014; Goydos et al., 2016).

Todavia, já se sabe que se as metástases forem detectadas clinicamente, por palpação de leitos de linfonodos locais ou por biópsia de linfonodo sentinela, o tratamento sistêmico com agentes quimioterápicos ou com terapia mutacional direcionada ou ainda com inibidores de checkpoint imunológico pode ser indicado (Hall et al., 2022). Terapias direcionadas usando imatinibe ou sunitinibe já foram testadas em pacientes com MAL metastático, mas os autores sugerem que mais estudos e pesquisas são necessários para confirmar realmente a eficácia desta terapia nos casos de MAL (Goydos et al., 2016; Minor et al., 2012).

Alguns estudos examinaram as taxas de sobrevivência específicas de pacientes com diferentes tipos de melanoma. Verificaram que pacientes com MAL possuem pior prognóstico geral, possuindo apenas 67,5% a 80,3% de chance de sobrevivência em mais de cinco anos, quando comparados a 87,5% a 91,3% nos demais tipos de melanoma (Goydos et al., 2016).

CONCLUSÃO

O melanoma acral lentiginoso (MAL) tem pior prognóstico do que os outros subtipos de melanoma, mesmo quando controlado pela espessura do tumor. Várias são as razões que explicam este fenômeno, quais sejam: o comportamento biológico inerente do melanoma acral; a dificuldade em identificar e diagnosticar esses tumores; a saúde geral dos pacientes afetados que geralmente são idosos e, portanto, apresentam outras comorbidades.

Essa diferença de prognóstico entre MAL e outros melanomas cutâneos enfatiza a necessidade de uma melhor triagem e abordagem dos pacientes durante exames físicos, além de maior esforço na educação do paciente visando especialmente populações vulneráveis, para que essas lesões possam ser detectadas e tratadas o mais cedo possível.

Atualmente, a terapia cirúrgica é a base do tratamento do

MAL. No entanto, novos métodos terapêuticos estão sendo desenvolvidos para o tratamento de outros tipos de melanoma e espera-se que novos estudos sejam realizados em pacientes com MAL para descobrir outras formas de tratá-los também. Permitindo, com isso, melhor sobrevida.

REFERÊNCIAS

- Basurto-Lozada P, Molina-Aguilar C, Castaneda-Garcia C, Vázquez-Cruz ME, Garcia-Salinas OI, Álvarez-Cano A et al. Acral lentiginous melanoma: Basic facts, biological characteristics and research perspectives of an understudied disease. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021 Jan;34(1):59-71. doi: 10.1111/pcmr.12885. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32330367; PMCID: PMC7818404.
- Bian SX, Hwang L, Hwang J, Ragab O, In GK, Peng D, Lin E. Acral lentiginous melanoma-Population, treatment, and survival using the NCDB from 2004 to 2015.
- Bormann G, Marcsh WC, Haerting J, Helmbold P. Concomitant traumas influence prognosis in melanomas of the nail apparatus, *British Journal of Dermatology*, 2006. 155, (1), 76–80, doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07235.
- Brazen BC, Gray T, Farsi M, Miller R. Acral Lentiginous Melanoma: A Rare Variant With Unique Diagnostic Challenges. *Cureus.* 2020 Jun 3;12(6):e8424. doi: 10.7759/cureus.8424. PMID: 32642340; PMCID: PMC7336622.
- Breuninger H, Kohler C, Drepper H, Bastian B, Brocker EV, Gohl J et al. Ist das akrolentiginöse Melanom (ALM) maligner als das superfiziell spreitende Melanom (SSM) in einer High-risk-Lokalisation? . *Hautarzt.* 1994. 45, 529–531. doi.org/10.1007/s001050050120.
- Brolu M, Alsibai KD, Cenciu B, Guevara H, Fayette J, Neidhardt EV et al. Clinical and histological characteristics, and management of melanoma in French Guiana, 2007–2018. *International Journal of Dermatology.* 2020 (59); 997-999. doi.org/10.1111/ijd.14961.
- Cantwell P, Van-Dam H. Acral Amelanotic Melanoma Mimicking a Non-Healing Arterial Ulcer. *Case Reports in Dermatology.* 2019;11:77-81. doi: 10.1159/000499155.
- Carter TM, Strassle PD, Ollila DW, David W, Stitzenberg KB, Meyers MO et al. Does acral lentiginous melanoma subtype account for differences in patterns of care in Black patients? *The American Journal of Surgery.* 221 (4), 706-711.DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.12.040.
- Csányi I, Houshmand N, Szűcs M, Ócsai H, Kemény L, Oláh J et al. Acral lentiginous melanoma: a single-centre retrospective review of four decades in East-Central Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Sep;34(9):2004-2010. doi: 10.1111/jdv.16227. Epub 2020 Mar 20. PMID: 31989672.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian B. Somatic Activation of KIT in Distinct Subtypes of Melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2016. 24 (6), 4340-4346. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2984.
- Darmawan CC, Jo G, Montenegro S, Kwak Y, Cheol L, Cho KH et al. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019. 81 (3),

805-812. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.01.081.

Egger ME, McMasters KM, Callender GG, Quillo AR, Martin RC 2nd, Stromberg AJ et al. Unique prognostic factors in acral lentiginous melanoma. *Am J Surg.* 2012 Dec;204(6):874-9; discussion 879-80. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.013. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23022254.

Fernandez-Flores A, Cassarino DS. Histopathological diagnosis of acral lentiginous melanoma in early stages. *Ann Diagn Pathol.* 2017 Feb;26:64-69. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.08.005. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27601330.

Goydos JS, Shoen SL. Acral Lentiginous Melanoma. *Cancer Treat Res.* 2016;167:321-9. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_14. PMID: 26601870.

Hall KH, Rapini RP. Acral Lentiginous Melanoma. 2022 Jul 25. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.* PMID: 32644539.

Han B, Hur K, Ohn J, Lim SS, Mun JH. Acral lentiginous melanoma in situ: dermoscopic features and management strategy. *Sci Rep.* 2020 Nov 25;10(1):20503. doi: 10.1038/s41598-020-77425-z. PMID: 33239715; PMCID: PMC7688656.

Huang K, Fan JI, Misra S. Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival in the United States, 2006-2015, an Analysis of the SEER Registry. *Journal of Surgical Research.* 2020 (251), 329-339. DOI: 10.1016/j.jss.2020.02.010.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Informativo Detecção Precoce. Câncer de pele. Nº 3, 2016. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/informativos/informativo-deteccao-precoce-no-3-2016-cancer-de-pele>.

Kolla AM, Vitiello GA, Friedman EB, Sun J, Potdar A et al. Melanoma Lentiginoso Acral: Uma Análise de Sobrevivência de Subestágio Multicêntrico dos Estados Unidos. *Controle do Câncer.* 2021;28. doi: 10.1177/10732748211053567.

Lesage C, Journet-Tollhupp J, Bernard P, Grange F. Mélanome acral post-traumatique : une réalité sous-estimée ? Post-traumatic acral melanoma: An underestimated reality? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2012. 139 (11), 727-731. DOI: 10.1016/j.annder.2012.06.034.

Lino-Silva L, Zepeda-Najar C, Martinez-Said H, Salcedo-Hernandez R. Acral Lentiginous Melanoma: Survival Analysis of 715 Cases. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2019;23(1):38-43. doi:10.1177/1203475418800943.

Mejbel HA, Torres-Cabala CA, Milton DR, Ivan D, Feldmeyer L, Namikawa K et al. Prognostic significance of acral lentiginous histologic type in T1 melanoma. *Modern Pathology.* 2021; 34(3), 572–583. doi.org/10.1038/s41379-020-0641-x.

Merkel EA, Gerami P. Malignant melanoma of sun-protected sites: a review of clinical, histological, and molecular features. *Lab Invest.* 2017 Jun;97(6):630-635. doi: 10.1038/labinvest.2016.147. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28092366.

Minor DR, Kashani-Sabet M, Garrido M, O'Day SJ, Hamid O, Bastian BC. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. *Clin Cancer Res.* 2012 Mar 1;18(5):1457-63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1987. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22261812.

Mitchell TC, Karakousis G, Schuchter L. Melanoma. *Abeloff's Clinical Oncology.* 2020 (6). 1034-1051. doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00066-9.

Naidoo J, Page DB, Wolchok JD. Immune modulation for cancer therapy. *Br J Cancer.* 2014 Dec 9;111(12):2214-9. doi: 10.1038/bjc.2014.348. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25211661; PMCID: PMC4264429.

Nakamura Y, Fujisawa Y. Diagnosis and Management of Acral Lentiginous Melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2018 Jun 27;19(8):42. doi: 10.1007/s11864-018-0560-y. PMID: 29951919.

Okhovat JP, Tahan SR, Kim CC. A pink enlarging plaque on the plantar foot: amelanotic acral lentiginous melanoma. *Dermatol Online J.* 2019;25(1). DOI: 10.5070/D3251042617.

Radovic-Kovacevic V, Pekmezovic T, Adanja B, Jarebinski M, Marinkovic J, Tomin R. Analiza prezivljavanja bolesnika s malignim melanomom kože [Survival analysis in patients with cutaneous malignant melanoma]. *Srp Arh Celok Lek.* 1997;125(5-6):132-137.

Piliang MP. Acral lentiginous melanoma. *Clin Lab Med.* 2011 Jun;31(2):281-8. doi: 10.1016/j.cll.2011.03.005. PMID: 21549241.

Proietto G, Giaculli E, De Biasio F, Guarneri GF, Rampino Cordaro E, Parodi PC. Conservative surgical treatment of a thin acral lentiginous melanoma of the thumb with no recurrences: a case report. *Dermatol Ther.* 2013 May-Jun;26(3):260-2. doi: 10.1111/j.1529-8019.2013.01550.x. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23742286.

Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG, Kim, DK, Das Gupta TK. Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg.* 1995;130(1):88-92. doi:10.1001/archsurg.1995.01430010090019.

Roh MR, Kim J, Chung KY. Treatment and outcomes of melanoma in acral location in Korean patients. *Yonsei Med J.* 2010 Jul;51(4):562-8. doi: 10.3349/ymj.2010.51.4.562. PMID: 20499423; PMCID: PMC2880270.

Sureda N, Phan A, Poulalhon N, Balme B, Dalle S, Thomas L. Conservative surgical management of subungual (matrix derived) melanoma: report of seven cases and literature review. *Br J Dermatol.* 2011 Oct;165(4):852-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10477.x. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21812768.

Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells.* 2021 Sep 5;10(9):2320. doi: 10.3390/cells10092320. PMID: 34571969; PMCID: PMC8469294.

Zhang N, Wang L, Zhu GN, Sun DJ, He H, Luan Q et al. The association between trauma and melanoma in the Chinese population: a retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology y Venereology.* 2014. 28 (5), 597-603. DOI: 10.1111/jdv.12141.

Zheng AW, Jia DD, Zhou CC, Li T. Mutational profiling of melanomas in patients from the southeast coast of China. *Translational Cancer Research.* 2020. 9 (8). DOI: 10.21037/tcr-20-1871.

Wang L, Wu J, Dai Z, Ji S, Jiang R. Clinical characteristics and prognosis of acral lentiginous melanoma: a single-center series of 211 cases in China. *International Journal of Dermatology.* 2021; 60 (12), 1504-1509. doi.org/10.1111/ijd.15642.