

Genética molecular del melanoma lentiginoso acral

Marcos Silva-Feistner¹, Elena Ortiz-Lazo¹ · Sergio González²

RESUMEN

En la última década se ha avanzado en la caracterización genética y mapeo molecular del melanoma cutáneo con el objetivo de identificar y comprender mejor los mecanismos patogénicos propios de cada subgrupo y así desarrollar tratamientos específicos. El melanoma lentiginoso acral (MLA) constituye un subtipo de melanoma con características clínicas, epidemiológicas, histopatológicas, pronósticas y terapéuticas distintivas y su perfil mutacional no es la excepción. A diferencia del melanoma ubicado en zonas fotoexpuestas, el MLA presenta una baja tasa de mutaciones BRAF (15%) y mayor frecuencia de amplificaciones y ganancias genéticas de KIT (15-30%), CCND1 (15-40%) y TERT (20%). En esta revisión se describen las características más relevantes del MLA con énfasis en el rol que cumplen los principales genes que participan en la patogenia del MLA.

Palabras clave: melanoma lentiginoso acral; perfil mutacional; KIT; CCND1; TERT

SUMMARY

Over the last decade, the genetic characterization and molecular mapping of cutaneous melanoma has been developed in order to identify and better understand the pathogenic mechanisms of each subgroup and to develop specific treatments. Acral lentiginous melanoma (ALM) is a melanoma subtype with distinctive clinical, epidemiological, histopathological, prognostic and therapeutic features and its mutational profile is not an exception. Unlike melanoma located in photoexposed areas, MLA has a low rate of BRAF mutations (15%) and a higher frequency of amplifications and genetic gains at KIT (15-30%), CCND1 (15-40%) and TERT (20%). In this review we will describe the most relevant characteristics of MLA with emphasis on the role of the main genes involved in its pathogenesis.

Key words: acral lentiginous melanoma; mutational profile; KIT; CCND1; TERT

El melanoma lentiginoso acral (MLA) fue descrito por Reed en 1976¹ y a pesar de los limitados estudios, más bien heterogéneos y de calidad variable, se ha demostrado que constituye un subtipo de melanoma que merece especial atención. Presenta un comportamiento biológico particular y características epidemiológicas, histopatológicas, genéticas y pronósticas distintivas, que se enumeran a continuación²⁻⁷:

- Corresponde al 60-70% de melanoma en afroamericanos, 50-58% en asiáticos, 15% en hispanicos y sólo 2-8% en caucásicos. Sin embargo, la incidencia global del MLA no sería muy distinta entre razas negra

y blanca, siendo raro en cualquier etnia y tendría una mayor incidencia relativa por disminución en la incidencia de los otros subtipos.

- En afroamericanos y asiáticos el MLA se presenta en personas más jóvenes (5° década) comparado con individuos caucásicos (7° década).

- La radiación ultravioleta (RUV) parece tener un rol escaso o nulo en su patogenia, por lo que factores como el trauma, inflamación crónica, nevo melanocítico acral y alteraciones mutacionales jugarían un rol más importante.

- Se localiza, por orden de frecuencia, en plantas, palmas y aparato subungueal.

¹Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago

²Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago

Correspondencia: Sergio González B.

Correo electrónico: sgonzale@med.puc.cl

Dirección: Depto. Anatomía Patológica. Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile Marcoleta 377, 10° piso, Santiago, Chile.



Figura 1
MLA del talón. Placa negruzca, de bordes irregulares y áreas de regresión.

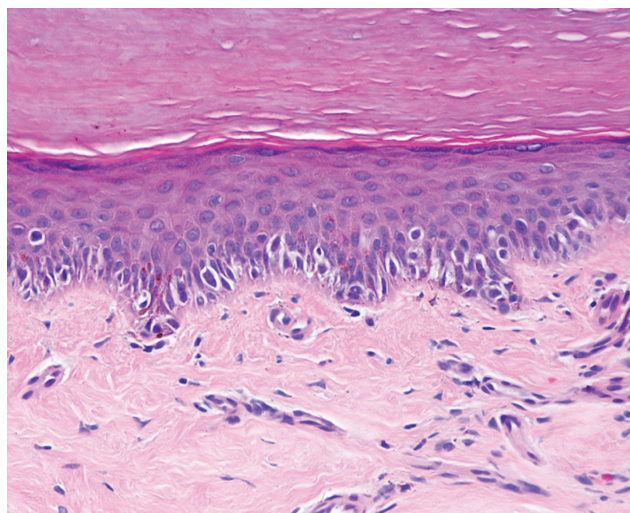


Figura 2
MLA in situ. Proliferación asimétrica de melanocitos dendríticos, atípicos con patrón lentiginoso en la unión dermo-epidérmica. HE, 200x.

- Se asocia a un alto porcentaje de presentación amelanótica, con series que reportan hasta 60% de los casos.
- El patrón histopatológico, denominado lentiginoso acral, se caracteriza por crecimiento radial lentiginoso sin elastosis solar y por muchos autores considerado único y exclusivo de zonas acrales lampiñas.
- Se asocia a un peor pronóstico y mayor mortalidad, diagnosticándose con menor frecuencia en estadios tempranos. El sexo masculino y la amelanosis clínica se asocian a mayor espesor de Breslow y peor pronóstico.
- Las recurrencias locales y metástasis en tránsito son comunes, hasta en el 25-30% de los casos y se explican principalmente por recurrencia loco-regional.
- A diferencia del melanoma en otras ubicaciones, el MLA se caracteriza por presentar con mayor frecuencia mutaciones de KIT (KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase; 15-30%) y porcentajes menores de alteraciones de BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; 10-20%).

En nuestro país, al igual que en el resto de Latinoamérica, existe escasa información respecto al MLA y se han publicado algunas cifras que sugieren que su incidencia es mayor a lo publicado en el resto de la literatura. En un estudio retrospectivo se encontró un 21% de MM acrales en población de piel oscura aten-

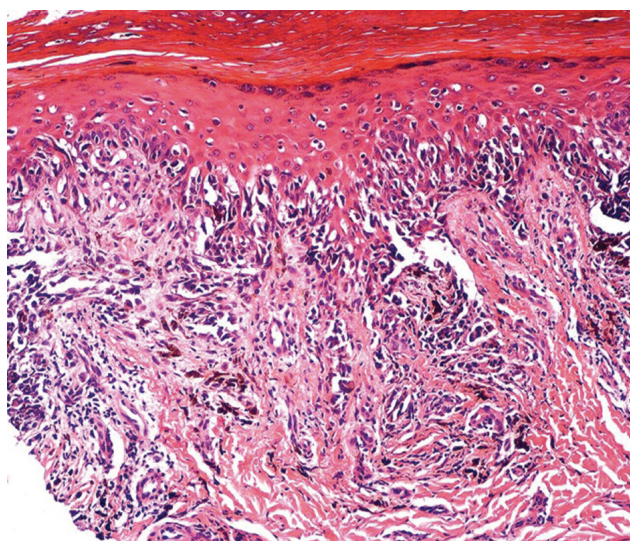


Figura 3
MLA invasor. Melanocitos atípicos ascendentes en epidermis con nidos alargados, poco circunscritos y con extensión hacia la dermis. HE, 200x.

dida en hospitales públicos chilenos⁸. Es por esto, que nos parece de gran relevancia conocer las principales características de este subtipo de melanoma con el objetivo de comprender su patogenia, haciendo hincapié en su perfil genético, y mejorar su enfrentamiento clínico y terapéutico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

E HISTOPATOLÓGICAS

Clínicamente, el MLA aparece como una mácula o parche café oscuro a negro, de bordes irregulares (Figura 1) y con áreas de regresión. En su variante amelanótica, se presenta como una mácula o nódulo rosado-eritematoso. Generalmente no se diagnostica en etapas iniciales, ya que muchas veces es asintomático o se confunde con lesiones benignas y a medida que progresa, aumenta de tamaño con áreas nodulares y ulceración^{2,3}.

Histopatológicamente, el MLA se caracteriza por la proliferación asimétrica de melanocitos atípicos distribuidos en un patrón lentiginoso a lo largo de la unión dermo-epidérmica, lo que corresponde a su fase de crecimiento radial lenta (Figura 2). Estas células atípicas son melanocitos dendríticos o epiteloideos, hipercromáticos y con escaso citoplasma, aislados en la unión dermo-epidérmica. Al progresar, se forman nidos de unión más alargados, pobremente circunscritos y generalmente dispuestos en paralelo a la epidermis, con cantidades variables de melanocitos atípicos ascendentes en un patrón pagetoide (Figura 3). La extensión hacia estructuras anexas es común de observar y si existe extensión hacia la dermis, generalmente se configura como cordones o nidos de melanocitos fusiformes, atípicos en un estroma desmoplásico con infiltrado linfocítico^{3,4,7}. Otra característica importante, es que los MLA poseen un pronunciado efecto de campo, en el que melanocitos histológicamente normales, pueden poseer alteraciones genéticas en la piel circundante a la lesión (incluso más de un centímetro) y que impresiona clínicamente sana.³¹

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos más importantes en melanoma, incluido MLA, son el espesor de Breslow y la etapa TNM. Se han reportado para el MLA tasas de sobrevida específica a 5 y 10 años mayores para individuos de raza blanca no hispanicos (82,6% y 69,4%), mientras que las más bajas se encuentran en blancos hispanicos (72,8% y 57,3%) y asiáticos (70,2% y 54,1%)⁹. De hecho, se ha demostrado que las razas no caucásicas tienen mayor riesgo de presentar enferme-

dad tardía al momento del diagnóstico, con diseminación a linfonodos o a distancia⁴. En países latinoamericanos también se han identificado tasas de sobrevida menores. En Perú, se ha estimado una sobrevida acumulada de 41,8% a 5 años y de 25,9% a 10 años¹⁰, en Brasil una sobrevida de 40% a 5 años¹¹ y en Colombia de 54% a 5 años, encontrándose como predictor más potente de sobrevida a la etapificación clínica¹².

No se han encontrado resultados consistentes respecto a la ulceración como factor pronóstico en el MLA, a diferencia del melanoma en otras ubicaciones, planteándose que la ulceración estaría menos relacionada con la biología propia del tumor y, por lo tanto, el factor mecánico en áreas expuestas a trauma sería una posible explicación de esta diferencia³. Además, los datos actuales son insuficientes respecto al valor pronóstico del linfonodo centinela y del índice mitótico⁷.

El peor pronóstico del MLA se ha explicado clásicamente por la presentación atípica e inusual, en zonas no visibles, con el consiguiente retraso en el diagnóstico. En población afroamericana, la presentación en etapas avanzadas se ha atribuido a niveles socioeconómicos y educacionales más bajos, con peor acceso a atención en salud¹³. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que el MLA tiene peor sobrevida independiente de la etapificación, encontrándose que la ubicación acral tiene un efecto independiente y estadísticamente significativo en la sobrevida libre de enfermedad, lo que sugiere un comportamiento biológico y molecular más agresivo^{13,14}.

PERFIL MUTACIONAL

Como ya se ha expuesto, la información disponible en relación a los factores de riesgo para el MLA es controvertida, por lo que conocer su patogenia genética específica se ha convertido en foco de la investigación actual. Por este motivo, los factores genéticos tendrían aún mayor relevancia y, al conocerlos, se podrían desarrollar mejores estrategias de prevención y tratamiento de forma dirigida.

Las investigaciones moleculares han revelado que el melanoma ubicado en zonas fotoexpuestas presenta mayor frecuencia de mutaciones en genes como BRAF o NRAS (Neuroblastoma RAS virus homo-

Tabla 1

Principales diferencias en mutaciones genéticas entre melanomas de ubicación acral y SDSC

	MELANOMA ACRAL	MELANOMA SDSC
BRAF	15 %	45-50%
NRAS	15 %	20 %
PTEN	MENOS DEL 5%	10%-30%
KIT	15-30%	0-1%
CCND1	15-40%	0-1%
TERT MUTACION	7%	30-50%
TERTA AMPLIFICACION	20%	-

log); por el contrario, éstas son infrecuentes en melanoma de zonas no fotoexpuestas (piel acral, aparato ungueal y mucosas) y tienen mayor grado de aberraciones cromosómicas con aumento del número de copias de genes en pequeñas regiones genómicas, como lo son las amplificaciones en los genes CCND1 (Cyclin D1), TERT (Telomerase reverse transcriptase) o las mutaciones somáticas de KIT¹⁵⁻¹⁷. En el MLA las mutaciones de BRAF son infrecuentes encontrándose en 10-20% de los casos, mientras que en el melanoma de piel sin daño solar crónico (SDSC) en más del 50%¹⁶.

Las alteraciones genéticas de KIT se presentan típicamente en melanomas con patrón histopatológico de crecimiento lentiginoso, como lo son el MLA y de mucosas. Usando PCR (Polymerase chain reaction) cuantitativa, se han detectado mutaciones de KIT en el 23% de los melanomas acrales, 15,6% de los mucosos y 1,7% de otros sitios¹⁸. El melanoma de piel SDSC no presentan mutaciones de KIT y comúnmente muestra un patrón de crecimiento pagetoide. Amplificaciones y sobreexpresión del gen CCND1 se han identificado hasta en 44% del MLA comparado con un 10,5% y 5,6% del melanoma lentigo maligno y de extensión superficial, respectivamente¹⁹ (Tabla 1). El estudio molecular de KIT y de otros oncogenes propios del MLA adquiere particular relevancia, especialmente desde el punto de vista terapéutico, estimándose que aproximadamente 1/3 de los pacientes con MLA se beneficiarían de terapias dirigidas con inhibidores KIT.

A la fecha existen limitados estudios que correlacionan el estado mutacional completo (incluyendo otros genes como NRAS, BRAF, PTEN y TERT) con las características clinicopatológicas de los MLA. Las mutaciones de NRAS se han reportado hasta en el 17% de los MLA y los exones 2 y 1 son los más frecuentemente afectados²⁰. En el caso de BRAF, los exones 11 y 15 son los más alterados habitualmente y se ha encontrado que MLA con mutaciones de BRAF corresponde a pacientes caucásicos de sexo femenino y con menor edad al momento del diagnóstico²¹.

Mutaciones en los genes KIT y NRAS producen activación de las vías MAPK (Mitogen-activated protein kinase) y PI3K-Akt (Fosfatidilinositol¹⁻³ kinase), con la consiguiente estimulación de la proliferación y diferenciación celular, mientras que mutaciones en BRAF resultan en la activación de la vía MAPK de forma aislada. Otro mecanismo descrito de activación de la vía PI3K-Akt, es mediante la inactivación del gen supresor de tumores PTEN (cromosoma 10q23), lo que ocurre generalmente por mutación, delección o mecanismos epigenéticos; mutaciones de PTEN se han encontrado sólo en el 4% de los MLA en pacientes suecos, lo que sugiere que corresponde a una característica poco frecuente en estos tumores²¹. En un estudio brasileño con población predominante de raza negra, se analizó la activación de la vía MAPK mediante inmunohistoquímica en 16 MLA y se encontró reacción positiva en el 57,14% para BRAF y 7,69% para NRAS (un caso de MLA in situ)²², lo que sugiere que la vía MAPK en MLA se activa constitutivamente sin mutación de

NRAS necesariamente y las vías específicas son aún desconocidas.

La caracterización genómica de 17 MLA primarios en Barcelona, demostró que alteraciones en la vía MAPK estaban presentes en el 87,5% de los casos. No se identificaron mutaciones de BRAF pero sí ganancias de NRAS (1p13.2) en el 25% de las muestras, de CCND1 (11q13) y TERT (5p15.33) en el 31,2% respectivamente y de AURKA (20.q13.3) en el 37,5%²⁰. La sobreexpresión de AURKA (Serine/threonine protein kinase aurora-A) promueve la sobrevida de células cancerígenas y activa la vía PI3K-Akt. En este estudio, las ganancias en AURKA y CCND1 fueron mutuamente excluyentes y las ganancias en NRAS frecuentemente se asociaron a amplificaciones de TERT. Por lo tanto, se plantea que las alteraciones de estos genes podrían jugar un papel similar pero independiente como promotores de la disregulación celular en el MLA, constituyendo tres probables subgrupos: MLA con ganancias de AURKA, MLA con ganancias de CCND1 y MLA con ganancias de NRAS (frecuentemente asociada a mutaciones de TERT)²⁰.

En un reciente estudio brasileño de 48 MLA se encontró un perfil mutacional similar a lo reportado en la literatura internacional. Las mutaciones de KIT se encontraron en el 16,7% de los casos (50% en exon 11 y resto en 9, 13 y 17), de BRAFV600E en el 10,6% (exon 15), de NRAS en el 6,3% (codones 12/13 y 61) y mutación del promotor de TERT en el 9,3%²³. También se buscaron mutaciones del gen PDGFRA (Platelet-derived growth factor receptor), perteneciente a la familia de los receptores tirosina kinasa y cuyas alteraciones se han identificado hasta en el 6,8% del MLA¹⁵. PDGFRA fue el segundo gen más mutado luego de KIT, encontrándose en el 12,5% de los casos (60% en exon 12 y resto en 14 y 18). A pesar de lo reportado internacionalmente, los autores no encontraron casos con amplificación de KIT y, además, observaron correlación significativa entre los casos con mutaciones de KIT y estadios avanzados de Clark²³. Esto tendría implicancias terapéuticas dado que pacientes con mutaciones en KIT/PDGFRA (sin amplificaciones) podrían beneficiarse de terapias con inhibidores tirosina kinasa como imatinib, crenolanib o nilotinib.

A continuación, detallaremos las características más relevantes de los genes involucrados en MLA.

KIT

Es un oncogén que codifica para el receptor de tirosina-kinasa tipo III c-kit cuya activación modula la proliferación, diferenciación, apoptosis, adhesión y migración de distintos tipos celulares, incluidos el melanocito. La regulación de la vía molecular es compleja y depende del contexto celular o microambiente en el que se active, por lo tanto, el rol en el desarrollo y progresión del melanoma aparentemente dependería de la ubicación anatómica. A diferencia del MLA, en melanoma SDSC KIT se inactiva por hipermetilación, lo que sugiere que tendría un rol supresor de tumores²⁴. En MLA las mutaciones de KIT más comúnmente reportadas corresponden a amplificaciones y/o ganancias genéticas de distribución heterogénea a lo largo del gen y se encuentran en los exones 11 en el 70% y 13 en el 13% de los casos. Estas alteraciones se han correlacionado con sensibilidad a inhibidores KIT. También se han detectado mutaciones, en orden de frecuencia, en los exones 17, 18 y 9¹⁶⁻¹⁸. En distintas publicaciones de MLA, el estudio de la expresión proteica de c-kit mediante inmunohistoquímica (IHQ) ha reportado frecuencias de 37 a 81%^{16,25}. El rol de la IHQ aún no está bien establecido dado que no se ha demostrado una correlación directa entre la expresión proteica y el estado mutacional del gen. De hecho, hasta un tercio de MLA sin mutación de KIT también muestra positividad en la IHQ²⁵. Por lo tanto, se ha postulado que esta discrepancia se podría explicar por diferencias en los protocolos y/o calidad de la técnica IHQ, por la presencia de proteínas inmaduras que no necesariamente significan activación del receptor c-kit y/o por otros mecanismos aún desconocidos distintos de las mutaciones genéticas, como amplificación de otros genes o participación de factores epigenéticos^{25,26}.

CCND1

Es un oncogén que codifica para la proteína ciclina D1 que juega un importante rol en la proliferación celular. Las ciclinas tipo D son sintetizadas en la fase G1 precoz del ciclo celular y se unen a CDK4/CDK6 (Kinasas dependientes de ciclina) activándolas y con ello, regulan la función de la proteína Rb (retinoblas-

toma, gen supresor de tumores), que mediante fosforilación provoca la liberación de la detención del ciclo celular. Por lo tanto, las ciclinas juegan un importante rol en la progresión de tumores y la aparición periódica en distintas fases del ciclo celular sugiere que pudiesen utilizarse como marcadores pronósticos. En varios estudios la amplificación del gen CCND1 participa en la progresión del ciclo celular, contribuyendo al desarrollo y progresión de tumores.

En MLA existiría al menos una amplificación genética y la más común es la amplificación de la región cromosómica 11q13 (que contiene al gen CCND1), detectándose en 23-47% de los casos^{17,19}. Otras regiones cromosómicas como 22q11-22q13 (40%), 5p15 (20%), 4q12 y 12q14 también se han encontrado amplificadas, pero se desconoce si éstas se presentan en MLA que carece de amplificación de CCND1^{17,19,27}. De forma similar a lo que ocurre con el estudio IHQ de c-kit, hasta el 50% de los casos de MLA sin alteración genética de CCND1, presentan aumento de la expresión de ciclinas en la IHQ. Se plantea también que esta positividad no siempre es posible explicarla por amplificaciones genéticas, por lo que otros mecanismos podrían participar en la regulación post-transcripcional, como traslocaciones o mutaciones río arriba de la vía MAPK.

TERT

Es un gen que codifica para la subunidad catalítica/proteica de la transcriptasa reversa telomerasa (TERT) del complejo ribonucleoproteico telomerasa, encargada de estabilizar la longitud del telómero y, por lo tanto, es esencial para la supervivencia y proliferación celular. Junto con otros componentes, TERT elonga el telómero al agregar secuencias de ADN repetitivas, manteniendo la integridad y estabilidad genómica. El acortamiento del telómero resulta en inestabilidad al inducir la resección del final del cromosoma. El aumento de actividad de la telomerasa se ha demostrado en la mayoría de los cánceres humanos, encontrándose hasta en 70% de melanomas, pero en ningún nevo melanocítico, por lo que se cree que la mantención de la estabilidad del telómero tiene un rol crítico en la oncogénesis²⁸. La región promotora de TERT se con-

sidera el elemento más importante para la expresión de la telomerasa y las mutaciones han sido reportadas hasta en el 50% de los melanomas. Estas transformaciones corresponden al patrón de mutaciones inducidas por RUV (C>T o CC>TT), indicando que la exposición a RUV sería el principal mecanismo para la generación de éstas. Además, se ha sugerido que las mutaciones del promotor de TERT tienen efecto sinérgico con la activación de mutaciones BRAF o NRAS²⁸. En el MLA la información al respecto es escasa y se ha encontrado una baja frecuencia de mutaciones del promotor de TERT, en 6-7% de los casos²⁹, lo que sería concordante con la supuesta relación de estas mutaciones con la RUV y apoyaría el planteamiento de que los diversos tipos de melanoma tienen diferente patogenia según ubicación y niveles de exposición solar.

El mecanismo más frecuente de activación de TERT es la amplificación del gen, encontrándose hasta en el 30% de los MLA y provocando aumento de la supervivencia y proliferación celular. La región cromosómica 5p15.33 es la más frecuentemente afectada y si bien, el valor pronóstico de su amplificación ha sido demostrado en otros cánceres como el carcinoma pulmonar no células pequeñas. En MLA esta asociación es poco clara^{17,20,30}. La correlación entre alteraciones de TERT y peor supervivencia es controvertida, con estudios que no encuentran asociación^{23,28} y un estudio con 43 casos de MLA invasor que encontró con análisis multivariado que las amplificaciones de TERT y el índice de Breslow se asociaban significativamente con menor supervivencia total³⁰. En este estudio se identificó con FISH (Fluorescence in situ hybridization) que el 20,9% de MLA presentaba amplificación de TERT (5p15.33) y el 23,3% amplificación de CCND1 (11q13), siendo ambas alteraciones mutuamente excluyentes y sugiriendo que existen diferentes vías oncogénicas en MLA.

CONCLUSIONES

Aún falta bastante por dilucidar respecto a la patogenia del MLA y con ello desarrollar herramientas diagnósticas y terapéuticas definitivas. El MLA es poco frecuente en todas las poblaciones y tiene característi-

cas distintivas, tales como: su predominio en razas no caucásicas, diagnóstico tardío, patrón histopatológico lentiginoso acral, peor pronóstico, nula asociación con la RUV como factor pronóstico y especialmente, un perfil mutacional propio.

Las investigaciones moleculares actuales han demostrado que MLA, a diferencia del melanoma de áreas fotoexpuestas, se caracteriza por una baja tasa de mutaciones BRAF y un mayor grado de alteraciones de KIT, CCND1 y TERT, principalmente amplificaciones y/o ganancias genéticas.

El MLA representa un subgrupo particular de melanoma cutáneo con patogenia genética específica, cuya identificación adquiere cada vez más relevancia para y desarrollar terapias dirigidas.

REFERENCIAS

1. Reed RJ. New Concepts in Surgical Pathology of the Skin. New York: John Wiley & Sons, 1976
2. Durbec F, Martin L, Derancourt C, Grange F. Melanoma of the hand and foot: epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):727-39
3. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):311-8
4. Stubblefield J, Kelly B. Melanoma in non-caucasian populations. *Surg Clin North Am*. 2014 Oct;94(5):1115-26, ix. doi: 10.1016/j.suc.2014.07.008. Epub 2014 Aug 19. Review
5. Bravo Puccio F, Chian C. Acral junctional nevus versus acral lentiginous melanoma in situ: a differential diagnosis that should be based on clinicopathologic correlation. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:847-52
6. Piliang MP. Acral lentiginous melanoma. *Clin Lab Med*. 2011 Jun;31(2):281-8. doi: 10.1016/j.cll.2011.03.005. Review
7. Curtin J.A., Busam, K., Pinkel, D., Bastian, B.C. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol*. 2006. 24, 4340e4346
8. Zemelman V, Roa J, Ruiz Tagle SR, Valenzuela CY. Malignant Melanoma in Chilean unusual distribution of primary sites in men from low socioeconomic strata. *Clin Exp Dermatol* 2006, 31(3):335-338
9. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML et al. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol* 2009; 145:427-34
10. Zegarra R. Situación de Melanoma Maligno Cutáneo en el Hospital Militar Central de Lima 1985-2007. *Dermatol Perú* 2008; 18(3): 267-283
11. Brandao FV, Pereira AF, Gontijo B, Bittencourt FV. Epidemiological aspects of melanoma at a university hospital dermatology center over a period of 20 years. *Ann Bras Dermatol*. 2013;88(3):344-53
12. Duarte CA, Flórez JP, López HG, Meneses MX, de Vries E. Survival of acral lentiginous melanoma in the National Cancer Institute of Colombia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug 12
13. Park S, Marchand L, Wilkens L, et al. Risk factors for malignant melanoma in white and non-white/Non-African American populations; the multiethnic cohort. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:423-34
14. Bello DM, Chou JF, Panageas KS, et al. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3618-3625
15. Curtin, J.A., Fridlyand, J., Kageshita, T., Patel, H.N., Busam, K.J., Kutzner, H., Cho, K.H., Aiba, S., Brocker, E.B., LeBoit, P.E., Pinkel, D., Bastian, B.C. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2005. 353, 2135e2147
16. Curtin J.A., Busam, K., Pinkel, D., Bastian, B.C. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol*. 2006. 24, 4340e4346
17. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T, Moore DH 2nd, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D: Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res* 2000, 60:1968e1973
18. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6821-8
19. Sauter E, Yeo UC, von Stemm A, et al. Cyclin D1 is a candidate oncogene in cutaneous melanoma. *Cancer Res* 2002;62:3200-6
20. Puig-Butillé JA, Badenas C, Ogbah Z, Carrera C, Aguilera P, Malvey J, Puig S: Genetic alterations in RAS-regulated pathway in acral lentiginous melanoma. *Exp Dermatol* 2013, 22:148e150
21. Zebary A, Omholt K, Vassilaki I, Höiom V, Lindén D, Viberg L, Kanter-Lewensohn L, Johansson CH, Hansson J. KIT, NRAS, BRAF and PTEN mutations in a sample of Swedish patients with acral lentiginous melanoma. *J Dermatol Sci*. 2013 Dec;72(3):284-9
22. Fernandes JD, Hsieh R, de Freitas LA, Brandao MA, Lourenço SV, Sanguenza M, Nico MM. MAP Kinase Pathways: Molecular Roads to Primary Acral Lentiginous Melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2015 Dec;37(12):892-7
23. Vazquez Vde L, Vicente AL, Carloni A, Berardinelli G, Soares P, Scapulatempo C, Martinho O, Reis RM. Molecular profiling, including TERT promoter mutations, of acral lentiginous melanomas. *Melanoma Res*. 2016 Apr;26(2):93-9
24. Dahl C, Abildgaard C, Riber-Hansen R et al. (2014) KIT is a frequent target for epigenetic silencing in cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 135:516-24
25. Torres-Cabala CA, Wang W-L, Trent J et al. Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/ mucosal type. *Mod Pathol* 2009; 22: 1446-56

26. Kang XJ, Shi XH, Chen WJ, Pu XM, Sun ZZ, Halifu Y, Wu XJ, Yu SR, Liu WX, Liang JQ, Luo D, Ren DY. Analysis of KIT mutations and c-KIT expression in Chinese Uyghur and Han patients with melanoma. Clin Exp Dermatol. 2016 Jan;41(1):81-7
27. Glatz-Krieger K, Pache M, Tapia C, Fuchs A, Savic S, Glatz D, Mihatsch M, Meyer P: Anatomic site-specific patterns of gene copy number gains in skin, mucosal, and uveal melanomas detected by fluorescence in situ hybridization. Virchows Arch 2006, 449:328e333
28. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. Science 2013; 339:959–961
29. Liao JY, Tsai JH, Jeng YM, Chu CY, Kuo KT, Liang CW. TERT promoter mutation is uncommon in acral lentiginous melanoma. J Cutan Pathol. 2014 Jun;41(6):504-8
30. Liao JY, Tsai JH, Jeng YM, Chu CY, Kuo KT, Liang CW. TERT promoter mutation is uncommon in acral lentiginous melanoma. J Cutan Pathol. 2014 Jun;41(6):504
31. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, Bastian BC. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. PLoS Med. 2008; 5:e120