

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 29/07/2017.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

DENISE CRUZ CAMBOIM

LENTIGO MALIGNO MICROINVASIVO

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Patologia.

Orientadora: Profa. Titular Dra. Mariângela Esther Alencar Marques

Coorientador: Prof. Titular Dr. Sílvio Alencar Marques

Botucatu

2016

Denise Cruz Camboim

Lentigo Maligno Microinvasivo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Patologia.

Orientadora: Profa. Titular Dra. Mariângela Esther Alencar Marques

Coorientador: Prof. Titular Dr. Sívio Alencar Marques

Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Camboim, Denise Cruz.

Lentigo maligno microinvasivo / Denise Cruz Camboim. -
Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Mariângela Esther Alencar Marques

Coorientador: Silvio Alencar Marques

Capes: 40105008

1. Fator de transcrição associado à microftalmia.
2. Sarda melanótica de Hutchinson. 3. Imunohistoquímica.

Palavras-chave: Imunohistoquímica; Lentigo maligno; MITF;
Melan-A; Microinvasão.

DEDICATÓRIAS

A meu esposo, Natalício, pela paciência, amor e apoio em todas as etapas dessa jornada.

Aos meus filhos, Felipe, Taciana e Gisele pelo estímulo, carinho e inestimável ajuda nas dificuldades.

Aos meus pais, Waldemir e Iolanda, pelo amor e presença constante.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, prof^a Mariângela Marques e prof. Silvio Marques, pela gentileza com que me acolheram, pela atenção dispensada durante os períodos de permanência em Botucatu. Serei eternamente grata pelo muito que aprendi.

À prof.^a Márcia Guimarães, prof. Nicodemos Teles (UFPE) e prof. Mário Ribeiro (UFPE) pelo empenho em tornar realidade o projeto de doutorado interinstitucional (DINTER) entre a FMB/UNESP e a UFPE, com apoio da CAPES, nos proporcionando essa oportunidade única de aprimoramento.

Aos professores do projeto DINTER pela boa vontade em se deslocar até Recife para ministrar as aulas e pela excelência do ensino.

À Vânia Soler, secretária da pós-graduação em Patologia da FMB, pela atenção e gentileza em resolver da melhor forma as dificuldades.

Aos funcionários do Dept^o de Patologia da FMB, da recepção, secretaria e laboratório, todos muito atenciosos, educados e empenhados em nos atender.

Às minhas sócias, Vivina e Rosângela, pela compreensão e ajuda durante os períodos de viagem à Botucatu.

Aos colegas de doutorado, pela amizade que se estabeleceu durante este período de convívio.

RESUMO

O uso da imuno-histoquímica pode aumentar a acurácia na detecção de melanócitos neoplásicos na derme. Com o objetivo de pesquisar microinvasão, cento e nove casos previamente diagnosticados como lentigo maligno (LM) foram resgatados dos arquivos do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista (FMB/UNESP) no período de 01/01/2002 a 01/01/2014. As lâminas histológicas de todos os casos foram revisadas pelos autores para confirmação do diagnóstico e seleção do bloco mais representativo para realização de estudo imuno-histoquímico com Melan-A e MITF. Em 25 casos (22,9%) foi observada invasão focal da derme por melanócitos neoplásicos claramente imunomarcados pelo Melan-A. Nos locais onde se evidenciou invasão foi realizada a medida da espessura de Breslow que variou de 0,1 a 0,45 mm. A coloração imuno-histoquímica com MITF evidenciou positividade focal na derme, porém a identificação das células coradas não permitiu a mesma segurança da coloração pelo Melan-A. Todas as lâminas de imuno-histoquímica foram contracoradas pelo Giemsa para diferenciar positividade para o anticorpo testado e melanina. O presente estudo permitiu identificar microinvasão dérmica em 22,9% dos casos de lentigo maligno, mostrando a possibilidade de estadiamento e tratamento inadequado quando utilizada a técnica de rotina. Os achados são um alerta para os patologistas e clínicos, especialmente em lesões de grandes dimensões e associadas com infiltrado linfocitário que obscurece os limites da mesma.

Palavras chave: lentigo maligno, microinvasão, imuno-histoquímica, Melan-A, MITF.

ABSTRACT

The use of immunohistochemistry can enhance the accuracy in detecting neoplastic melanocytes in the dermis. In order to search for microinvasion, one hundred and nine cases previously diagnosed as lentigo maligna (LM) were retrieved from the archives of the Department of Pathology, Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista (FMB / UNESP) in the period of 01/01 / 2002 to 01/01/2014. The histological slides of all cases were reviewed by the authors to confirm the diagnosis and selection of the most representative block for performing immunohistochemical study with Melan-A, and MITF. In 25 cases (22.9%) was observed focal dermal invasion by neoplastic melanocytes clearly immunostained for Melan-A. In these cases the Breslow thickness ranged between 0.1 and 0.45mm. Immunohistochemical staining showed MITF focal positivity in the dermis, but did not allow the same certainty of Melan-A staining. In order to distinguish melanin in macrophage cytoplasm from brown-staining melanocytes, the slides were counterstained by Giemsa. This study identified dermal microinvasion in 22.9% cases of lentigo maligna, showing the possibility of inadequate staging and treatment when using the routine technique. The findings are a warning for pathologists and clinicians, especially in large lesions and associated with lymphocytic infiltrate that obscures their limits.

Keywords: lentigo maligna, microinvasive, immunohistochemistry, Melan-A, MITF.

SUMÁRIO

Capítulo 1

Revisão de Literatura.....	10
Referências.....	25
Objetivos	39

Capítulo 2

Artigo de Investigação.....	41
Resumo.....	41
Abstract.....	42
Introdução.....	43
Material e Método.....	44
Resultados.....	46
Discussão.....	49
Conclusão.....	53
Referências	54
Anexos.....	58

CAPÍTULO 1

REVISÃO DA LITERATURA

Introdução

O conceito de Lentigo Maligno (LM) é geralmente atribuído a Hutchinson e Dubreuilh por artigos publicados entre 1890 e 1912. Foi descrito originalmente por Hutchinson, em 1890. Este autor fez diversas publicações a este respeito em anos subsequentes, sendo então denominada de “mácula melanótica de Hutchinson”¹⁻⁵. Naquela ocasião a lesão foi considerada de natureza infecciosa, devido ao crescimento lento e progressivo, originando a designação de “mácula senil infecciosa”.

Em 1894, Dubreuilh⁶ relatou quatro casos do assim denominado “lentigo maligno dos idosos”. Posteriormente, em 1912, Dubreuilh⁷ caracterizou esta lesão como “melanose precancerosa circunscrita”.

Atualmente, o Lentigo Maligno é considerado uma forma de melanoma “in situ”, ou seja, está confinado à epiderme e Lentigo Maligno Melanoma (LMM) quando se torna invasivo⁸.

Epidemiologia

O LM representa 4% a 15% de todos os melanomas malignos⁹⁻¹⁴ e 10% a 26% dos melanomas de cabeça e pescoço¹⁵⁻¹⁸.

A incidência anual foi estimada em 1,3: 100.000 na Austrália¹⁹ e a percentagem deste subtipo parece estar aumentando⁹. Este aumento tem sido atribuído à elevação da exposição à radiação ultravioleta. A exposição longa e acumulativa à radiação ultravioleta é o fator de risco mais amplamente aceito para o desenvolvimento de LM²⁰⁻²³. Na Austrália, o risco aumenta com o número de anos de permanência no país, com o aumento de horas de exposição à luz solar, intensidade de dano actínico e história de câncer de pele não-melanoma²¹. LM foi identificado nas

proximidades de carcinoma basocelular²⁴. Há também associação com a cor clara da pele²² e história de queimadura solar grave²⁵. Nos Estados Unidos, a incidência de LM é mais alta no Hawaii, intermediária nos estados da região central e sul, e mais baixa no norte²³. Além disso, na Austrália, as lesões ocorrem mais comumente no lado direito (lado do motorista) da cabeça e pescoço em homens e no lado esquerdo (lado do passageiro) em mulheres²⁶. De acordo com a base de dados de acidentes rodoviários da Austrália, a maioria dos motoristas australianos são homens e a maioria dos passageiros no banco da frente são mulheres, dessa forma explicando a preferência pelo lado direito e esquerdo, respectivamente.

O efeito da exposição à luz ultravioleta é regulado por polimorfismos em determinados genes que afetam a resposta defensiva da pele à luz ultravioleta e o risco de melanoma. A radiação ultravioleta causa alterações genéticas na pele, prejudica a função imune cutânea, aumenta a produção local de fatores de crescimento e induz a formação de espécies reativas de oxigênio que danificam o DNA e afetam queratinócitos e melanócitos^{27, 28}. O melanoma ocorre mais frequentemente após exposição intermitente ao sol e em pessoas com queimaduras solares frequentes. Observações epidemiológicas sugerem que exposições à luz ultravioleta crônica e de baixo grau induzem proteção contra dano ao DNA, enquanto a exposição intensa e intermitente causa dano genético²⁸.

Características clínicas e diagnóstico

Como o LM afeta mais comumente áreas expostas ao sol, a cabeça e o pescoço são os locais mais frequentes, com predileção pela região malar^{29,30}. O LMM é o subtipo de melanoma maligno mais comum na face²³. Constitui cerca de 10% de todos os melanomas⁸. Ocorre quase

exclusivamente em pessoas Caucásicas, raramente afetando asiáticos³¹. Pacientes com LM são geralmente mais velhos que 40 anos, com média de 65 anos de idade³⁰. Raramente, LM se desenvolve em pacientes na faixa de 20 e 30 anos^{3,32,33}. A incidência aumenta progressivamente com a idade, começando em torno dos 40 anos⁹ e alcançando um pico na sétima e oitava décadas¹¹. Os pacientes com LM tendem a ser mais velhos do que aqueles com melanoma maligno do tipo extensivo superficial ou com melanoma nodular^{12,19}. E há leve predomínio do sexo feminino, nos estudos de séries maiores³⁴.

Assim como com outras formas de melanoma, o LM mostra variação na cor, com áreas de pigmentação marrom, acastanhada, negra, rosa ou branca (significando regressão). Em alguns casos, há pigmentação mosqueada, com bordas mal definidas, particularmente em pacientes com pele exibindo dano actínico e lentigo solar. Raramente a lesão pode regredir espontaneamente^{35,36}. Em um de seus casos originais, Hutchinson descreveu uma área completamente livre de pigmento⁴.

Os principais diagnósticos diferenciais clínicos incluem: lentigo solar, ceratose actínica pigmentada e ceratose seborréica. Tipicamente, estes são menores, tem coloração mais uniforme, menos provavelmente contem pigmento negro, são mais circunscritos e, tanto a ceratose actínica, quanto a ceratose seborréica, são lesões elevadas³⁷.

A biópsia excisional é o método de amostragem mais preciso para diagnóstico de LM. Entretanto, devido à tendência de ser uma lesão grande, a excisão nem sempre pode ser realizada. Biópsias incisionais, tais como, múltiplas biópsias por punch, carregam o risco de erro de amostragem, falhando em alcançar focos de invasão. As biópsias por punch são rápidas e fáceis e devem ser realizadas nas áreas clinicamente mais suspeitas, tais como, focos palpáveis que podem corresponder à invasão. A seleção das áreas de maior risco para biópsia incisional é

intuitiva, tendo potencial para erro de amostragem, pois a correlação clínica e histológica no LM é um pressuposto que pode corresponder ou não a verdade, por exemplo, que o foco mais pigmentado mais provavelmente recobre áreas de invasão. Para diminuir o risco de erro de amostragem, alguns patologistas preferem áreas de superfície mais longa para exame. Superfícies maiores podem ser submetidas ao patologista realizando biópsias incisoinais fusiformes abrangendo o comprimento do centro do tumor³⁸.

Histopatologia e Imuno-histoquímica

Microscopicamente, observa-se uma lesão grande, mal circunscrita, situada em uma epiderme atrófica, algumas vezes com infiltrado linfocítico na derme. Elastose solar intensa está presente na maioria dos casos. No maior aumento, observa-se no LM, um maior número de melanócitos volumosos na camada basal da epiderme (proliferação contínua e contígua de melanócitos atípicos). Além de células isoladas, ninhos podem estar presentes (figura 1).

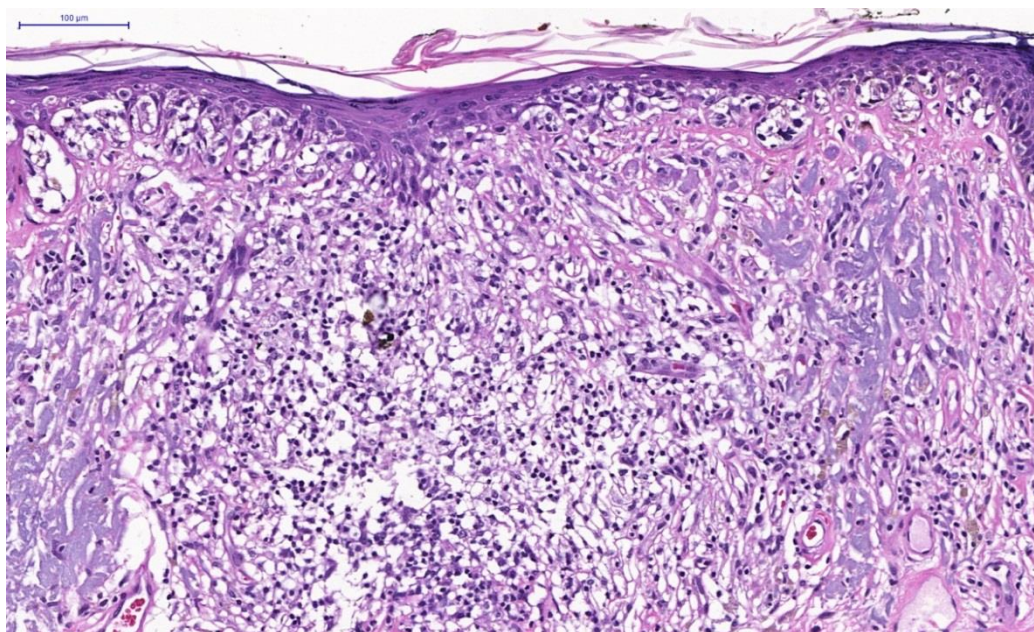


Figura 1: Caso 16. Lentigo maligno à coloração pela hematoxilina-eosina.

É característico das células do LM se estender para baixo, na camada basal do epitélio dos folículos pilosos e ductos sudoríparos. No centro da lesão, especialmente sobre áreas de invasão, pode haver formação de ninhos, com alguma disseminação pagetóide de células na epiderme. Mas, na periferia da lesão, as células são isoladas e de localização basal⁸.

Os melanócitos atípicos no LM podem se estender além das margens clínicas, o que contribui para a alta taxa de recorrência^{30, 39-42}. Em um paciente, uma lesão de 1,5x 0,7cm resultou em uma área de 5 x 12cm após remoção cirúrgica⁴². Em uma série de 45 pacientes, o tamanho médio da lesão era de 1,7x 1,7cm e o tamanho médio da área requerida para obter margens livres era de 4,2x 4,5cm³⁰. Esta hiperplasia melanocítica subclínica na periferia do LM é um dilema difícil e frustrante para clínicos, dermatopatologistas e pacientes. Se uma biópsia for realizada no lado da face oposto à lesão do paciente com LM, a hiperplasia melanocítica usualmente não está presente⁴³. Além disso, um estudo examinando melanócitos na pele normal 5cm distante de melanomas em áreas não expostas ao sol encontrou um número aumentado de melanócitos bizarros, pleomórficos em 7 de 12 casos⁴⁴. Alteração de melanócitos também foi encontrada na epiderme adjacente a outros tipos de tumores⁴⁵. Assim sendo, este fenômeno parece estar associado com o tumor e não é somente o resultado da exposição prolongada ao sol, o chamado “efeito de campo”. Muitos autores tem argumentado que é uma alteração de melanócitos da área resultante da exposição longa à radiação ultravioleta que responde por esse fenômeno e que as múltiplas recorrências podem representar, na verdade, uma doença multifocal⁴⁶⁻⁴⁹. Outra hipótese é o fenômeno de área de nervo (“nerve-field”), que pode resultar de autoestimulação de melanócitos por fator de crescimento do nervo^{46,50}.

O diagnóstico diferencial histológico do LM é amplo. Neoplasias melanocíticas benignas, tais como, nevo congênito, nevo recorrente, nevo nas áreas genital ou mamária, e nevo intradérmico em pacientes mais velhos podem mostrar uma hiperplasia melanocítica lentiginosa ao longo da camada basal³⁷. O exame da pele normal da pálpebra pode mostrar um número aumentado de melanócitos solitários ao longo da camada basal, como observado em espécimes de blefaroplastia^{51,52}. Na pele danificada pelo sol, os melanócitos estão em número aumentado^{53,54} e contém vacúolos intracitoplasmáticos que causam distorção do núcleo⁵⁵. As alterações epidérmicas e melanocíticas relacionadas à radiação ultravioleta descritas por Mitchell⁵³ são precisamente as alterações frequentemente presentes no LM, tornando o diagnóstico particularmente difícil.

A imuno-histoquímica do LM é semelhante à de outros melanomas malignos. Há numerosos anticorpos antimelanoma, mas nenhum é 100% sensível e 100% específico para o diagnóstico de melanoma^{56,57}. Em um estudo, HMB-45 foi 97% sensível e 100% específico para melanoma, quando comparado com lesões não melanocíticas⁵⁸. Entretanto, este anticorpo não é específico para melanoma, ele também cora nevos juncionais e o componente juncional de nevos compostos, bem como a maioria dos displásicos e de Spitz. Isto reflete o achado de que a expressão da proteína HMB-45 não é um indicador definitivo de proliferação melanocítica⁵⁹. Na maioria das séries, HMB-45 é mais específico e a proteína S-100 é mais sensível para o diagnóstico de melanoma⁶⁰⁻⁶². O HMB-45 falha em corar células fusiformes e melanoma desmoplásico, o qual é comumente associado com LM³⁷.

O uso de imuno-histoquímica é uma ferramenta auxiliar no diagnóstico de melanomas, na avaliação das margens de ressecção cirúrgica e de invasão⁶³⁻⁶⁷.

Microphthalmia Transcription Factor (MITF) é um fator de transcrição do gene tirosinase e uma proteína nuclear que tem papel vital no desenvolvimento, sobrevivência e diferenciação dos melanócitos. É codificado pelo gene da microftalmia localizado no cromossomo 3p14.1. A expressão do MITF está conservada na maioria das lesões melanocíticas benignas e malignas⁶⁸⁻⁷⁰.

Melanócitos benignos e malignos expressam MITF em um padrão nuclear (figura 2). O fator de transcrição da microftalmia é um marcador de melanócitos sensível. Sua expressão pode ser demonstrada na maioria, talvez em todos, os melanomas primários e metastáticos, inclusive casos que não expressam marcadores mais comuns, tais como, HMB-45 e proteína S-100⁷¹. O MITF discrimina entre tumores não melanocíticos de células fusiformes e melanomas com morfologia de células fusiformes, excluindo melanomas desmoplásicos/neurotrópicos⁶⁸.

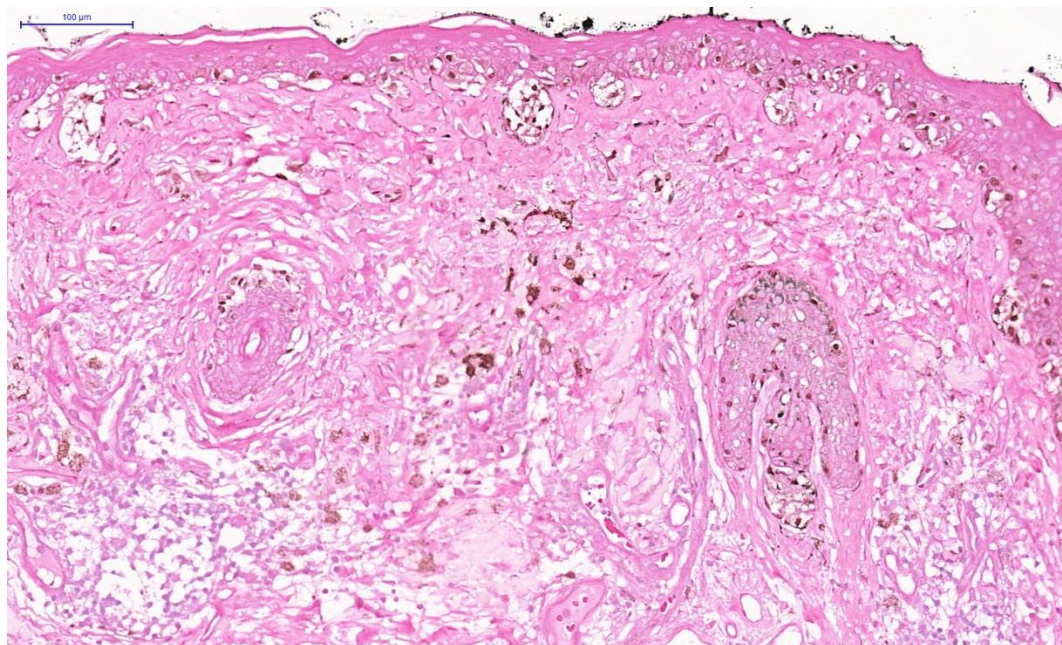


Figura 2: Caso 16. Imuno-histoquímica pelo MITF.

MART-1 (Melan-A) é um antígeno de diferenciação melanocítica reconhecido por células T citotóxicas autólogas (figura 3). É expresso em melanócitos normais, nevo benigno e melanomas^{72,73}. Diversos estudos atestam a maior sensibilidade e especificidade deste marcador em relação ao HMB-45 e proteína S-100^{74,75}.

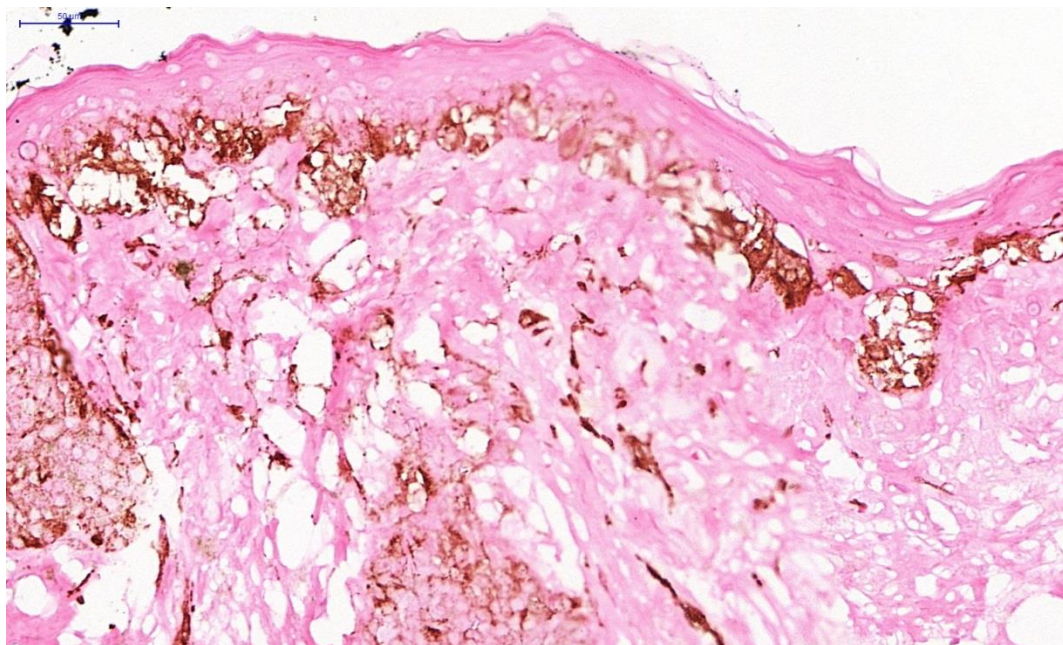


Figura 3: Caso 16. Imuno-histoquímica pelo Melan-A.

No LM, por definição, não há células tumorais na derme. Quando células da lesão, semelhantes àsquelas da epiderme, estiverem presentes na derme, usualmente associadas com resposta do hospedeiro, proliferação de fibroblastos e/ou presença de linfócitos, a lesão é considerada invasiva. Uma vez que a invasão esteja presente, o curso posterior e a patologia devem ser similares às outras formas de melanoma. Exceto que, a fase de crescimento vertical do LMM tem maior probabilidade de ser composta por células fusiformes, do que a forma mais comum de melanoma extensivo superficial⁸. O lentigo maligno e a progressão para uma forma invasiva têm sido estudados por diversos autores^{37,65,76-78}.

O risco de desenvolvimento de invasão foi estimado por análise estatística (com dados de incidência e prevalência conhecidos)⁷⁹. Os autores determinaram que o paciente com LM e idade de 45 anos teria um risco de 3,3% de LMM aos 75 anos e um risco durante a vida de 4,7%. O diagnóstico de LM aos 65 anos de idade ofereceria um risco de 1,2% de LMM aos 75 anos e 2,2% de risco durante a vida. Entretanto, não há um estudo longitudinal, prospectivo, em pacientes com LM, o que requereria observação do paciente, sem tratamento, e dessa forma, o risco verdadeiro ainda é desconhecido.

Acredita-se que a progressão de melanócitos normais para melanoma metastático seja um processo de múltiplos passos, envolvendo alterações em múltiplos genes e proteínas regulatórias. Clark et al⁸⁰ foram os primeiros a introduzir o conceito de progressão do melanoma maligno primário através de um padrão de crescimento bifásico: uma fase inicial de crescimento radial com baixo risco de metástase, seguida de uma fase de crescimento vertical com alto potencial metastático. Em geral, os LM classificados como nível I ou II de Clark (invasão para derme papilar) são considerados na fase de crescimento radial⁸⁰⁻⁸². As células do melanoma na fase de crescimento radial diferem, em cultura, daquelas da fase de crescimento vertical⁸¹. As células tumorais podem representar diferentes fenótipos antigênicos em diferentes estágios da progressão tumoral. A fase de crescimento radial, ou seja, a fase de LM pode durar 10 a 50 anos antes do desenvolvimento de LMM^{80,83-88}. O risco de LMM se eleva com o aumento do diâmetro lesional. Se o paciente relatava um nódulo, a probabilidade de invasão era 100% (15 de 15 casos). Mas em apenas um de três casos de LMM havia uma área ou nódulo palpável, o que argumenta fortemente para a indicação de remoção completa em todos os casos. Entretanto, há casos em que o LM pode progredir rapidamente para LMM⁸⁹⁻⁹⁴.

Mas, se a invasão acontece, o prognóstico do LMM é semelhante ao dos outros subtipos de melanoma cutâneo de mesma espessura. A maioria dos trabalhos, utilizando análises multivariadas revela que se for controlada a profundidade de invasão ou espessura, não há diferença na sobrevida^{11,13,15-17,95-97} ou na recorrência local entre melanoma maligno extensivo superficial, melanoma nodular e LMM¹⁰.

Tratamento

Uma grande variedade de terapias destrutivas e cirúrgicas tem sido empregada para tratar o LM. As modalidades destrutivas têm como principais desvantagens a falha em alcançar os melanócitos perianexiais profundos, inabilidade em detectar melanócitos atípicos além das margens clínicas e possibilidade de não detectar melanoma invasivo. LM pode recidivar quando melanócitos perianexiais são deixados, como demonstrado após dermoabrasão, quando melanócitos migram do folículo piloso para a epiderme⁹⁸. Quando possível, a excisão cirúrgica permanece o tratamento de escolha para o LM⁹⁹, pois oferece as menores taxas de recorrência¹⁰⁰. Ao longo dos anos, diversas técnicas cirúrgicas têm sido desenvolvidas e aplicadas para tratamento do LM. Estas incluem a: excisão cirúrgica padrão com margens, cirurgia micrográfica de Mohs e excisão cirúrgica em estágios. A tendência em desenvolver técnicas melhores pode ser atribuída ao esforço de controlar melhor as margens cirúrgicas clinicamente mal definidas da doença, enquanto poupam-se ao máximo os tecidos, pois muitas dessas lesões ocorrem em áreas cosmeticamente sensíveis. Agarwal-Antal et al⁶⁴ constataram que a recomendação padrão de margens de 5 mm só é adequada em menos de 50% dos casos de LM. Margens clínicas maiores que 5 mm podem ser necessárias para obter margens histológicas negativas em uma lesão grande de LM.

Entretanto, cirurgia às vezes não é exequível devido a potencial impedimento estético ou funcional, comorbidade ou preferência do paciente¹⁰¹. A maior desvantagem de todos os métodos de tratamento não cirúrgico do LM é que a totalidade da lesão não pode ser submetida ao exame histológico e, portanto, invasão pode passar despercebida e as margens não podem ser verificadas⁹⁹.

Um substituto para cirurgia deve ser efetivo em alcançar uma profundidade de pelo menos 3 a 5 mm abaixo da superfície da pele para garantir tratamento de lesão perianexial e invasão subclínica¹⁰¹. Taxas de recorrência de modalidades superficialmente destrutivas, tais como, criocirurgia, radioterapia, eletrodessecação e curetagem, laser, 5-fluorouracil tópico e ácido azeláico variam amplamente^{37,102}.

A crioterapia com nitrogênio líquido tem sido usada no tratamento do LM, principalmente, quando a cirurgia é tecnicamente difícil e cosmeticamente indesejável. É um procedimento rápido, fácil e recomendado para uso em pessoas mais idosas ou debilitadas¹⁰⁰. Taxa de recorrência em cinco anos de 34% foi relatada¹⁰³. Entretanto, alguns documentaram sucesso se o tempo de tratamento for suficientemente longo¹⁰⁴⁻¹⁰⁹. A cicatrização pós-criocirurgia é mais demorada que a da cirurgia excisional, e os resultados cosméticos podem variar^{37,107,110}. A área pós-tratamento é frequentemente despigmentada e pode ser difícil saber se a lesão foi curada ou se permanece doença residual⁹⁹ e pode ser necessária uma biópsia para excluir recorrência¹¹¹.

Uma variedade de lasers tem sido usada como tratamento primário para LM, mas, até o momento, nenhuma série grande com seguimento de longo prazo foi relatada⁹⁹.

Terapia com radiação é largamente utilizada para tratamento de LM fora dos Estados Unidos⁹⁹. Um estudo germânico, no qual 42 pacientes com LM foram primariamente tratados com radioterapia, não mostrou recorrências com média de seguimento de 23 meses e mediana de 15

meses. Os resultados cosméticos foram bons a excelentes em todos os casos¹¹². Embora um seguimento mais longo seja necessário, a radioterapia pode ser uma opção de tratamento razoável para os pacientes com LM nos quais a cirurgia não é apropriada⁹⁹. Muitos fatores devem pesar na decisão de utilizar a radioterapia, ao invés da terapia cirúrgica, incluindo idade do paciente, comorbidades, objetivos do tratamento, localização e características da lesão e preferência do paciente. Uma equipe que inclua especialista em radioterapia oncológica é imperativa para garantir seleção adequada do paciente e seguimento com cuidados apropriados¹¹³.

O tratamento do LM com ácido azeláico foi descrito primeiro por Nazzaro-Porro e colaboradores em 1979¹¹⁴. Dependendo do tempo para remoção da lesão, um creme de 15 a 20% é aplicado duas vezes diariamente por duas semanas a 12 meses. Alguns relatam resultado bom a excelente¹¹⁴⁻¹¹⁹, outros nenhuma resposta¹²⁰, enquanto McLean¹²¹ descreveu um caso que progrediu para LMM durante o tratamento.

Tem havido interesse significativo com relação ao uso de imunoterapia. Revisão de casos de LM tratados com imiquimod mostra resposta cujas taxas variam de 66% a 100%, taxa média de 91%^{101,122}. Uma intensa reação inflamatória caracterizada por erosões exsudativas parece estar associada com uma boa resposta ao imiquimod, mas a frequência e duração da aplicação de imiquimod requerida para induzir erosões exsudativas variam de paciente para paciente¹²². Em uma série de casos, quatro dos seis que não responderam ao tratamento, não mostravam nenhuma reação inflamatória¹⁰¹.

O imiquimod tópico a 5%, como modalidade de tratamento primário, mostrou taxas de resposta clínica e histológica impressionantes. Em um estudo de 2003, Naylor e colaboradores¹²³ apresentaram uma taxa de 93% de clearance clínico e histológico após quatro semanas de tratamento, com 80% dos pacientes sem recorrências após um ano de

seguimento. Várias outras séries pequenas tem mostrado resultados similares, com taxas de resposta estimadas na literatura de 81% para clearance clínico e 85% para clearance histológico¹²⁴. Estas publicações sugerindo eficácia do imiquimod apresentam um seguimento inadequado e confiança no clearance clínico como indicador de clearance histológico. Estudos mais recentes lançam dúvida na confiabilidade destes relatos iniciais. Entre outras preocupações, permanece a questão de que alguns pacientes são totalmente não responsivos a terapia ou respondem clinicamente, mas não histologicamente ao tratamento. Em uma série publicada em 2004, por Fleming e colaboradores¹²⁵, um paciente teve resposta clínica completa, com desaparecimento da pigmentação da lesão; entretanto, histologicamente, não houve resposta ao tratamento. Este cenário pode ser extremamente perigoso, pois os clínicos podem confundir a perda da pigmentação com resolução, enquanto a lesão permanece intacta. Em outra publicação, feita em 2007, por Cotter et al¹²⁶, pacientes foram submetidos à excisão cirúrgica sequenciada, em estágios, para avaliação histológica das margens após terapia com imiquimod. Após um curso de tratamento completo, 25% dos pacientes apresentaram doença residual sendo que um tinha doença invasiva¹²⁶. Relato de recorrência está presente na literatura¹²⁴. Também foi observada doença invasiva com metástases satélites durante o tratamento com imiquimod¹²⁷.

Embora o tratamento com imiquimod se mostre promissor, ainda deve ser considerado experimental, devido ao pequeno número de pacientes estudados, testes não controlados e seguimento curto. Também, a tabela de doses, períodos de tratamento e o tamanho das margens da lesão são variáveis ou não especificados¹⁰¹.

Resultados variáveis a ruins foram obtidos com curetagem e eletrodessecação¹²⁸⁻¹³¹. A cauterização pode comprometer a interpretação histológica e retardar a cura.

O desafio é conseguir um equilíbrio entre riscos e benefícios de uma determinada abordagem terapêutica. O grande problema será sempre a garantia de se tratar de um melanoma “in situ”, ou seja, um Lentigo Maligno, com avaliação clínica sem exame histopatológico. Para correr esse risco em potencial, fatores como a idade, estado de saúde, preferência do paciente, e tamanho e localização da lesão devem ser levadas em consideração. O conhecimento das diferentes opções de tratamento permite que a escolha seja adaptada para determinado paciente¹³².

O LM cresce lentamente, aumentando gradualmente de diâmetro até invadir a derme. Entretanto, não é possível distinguir clinicamente o LM do LMM ou prever o risco de LMM com base no resultado da biópsia. Em uma série de 85 lesões excisadas com diagnóstico clínico de LM, mais de 50% tinham invasão³⁴. Mesmo após remoção cirúrgica, microinvasão focal pode passar despercebida em 15% dos casos, particularmente quando há intensa reação inflamatória ou fibrose na derme papilar⁷⁸. Em mais de 10% dos casos, um pequeno componente invasivo pode ser identificado se múltiplas secções seriadas forem realizadas através do bloco¹³³. O encontro de microinvasão focal tem implicações para o tratamento do lentigo maligno em geral e os estudos mostram que o lentigo maligno melanoma não apresenta um prognóstico melhor quando comparado com outras formas de melanoma de mesma profundidade e localização corporal^{11,13,15-17,95-97}.

Sabe-se da dificuldade para identificação de focos de microinvasão, em secções de rotina coradas pela hematoxilina-eosina^{63,64}. Nestes casos, as células melanocíticas são difíceis de identificar, seja por apresentarem morfologia de células fusiformes, sendo indistinguíveis de células fibrohistiocíticas, seja porque as células invasivas são solitárias ou em pequenos grupamentos, ou porque há um infiltrado linfocitário que obscurece as células tumorais, ou ainda por serem difíceis de diferenciar

de possíveis melanófagos. O uso de imuno-histoquímica pode auxiliar nestas circunstâncias.

REFERÊNCIAS

1. Hutchinson J. Notes on the cancerous process and on new growths in general. Arch Surg (London). 1890;2:83-6.
2. Hutchinson J. On tissue dotage. Arch Surg (London). 1892;3:315-22.
3. Hutchinson J. On cancer. Arch Surg (London). 1893;4:61-3.
4. Hutchinson J. Lentigo-melanosis: a further report. Arch Surg (London). 1894;5:253-6.
5. Hutchinson J. President's address at the Third International Congress of Dermatology. Arch Surg (London). 1896;7:297-317.
6. Dubreuilh MW. Lentigo malin des vieillards. Ann Dermatol Syphil (Paris). 1894;5:1092-9.
7. Dubreuilh MW. De la mélanose circonscrite précancéreuse. Ann Dermatol Syphil. 1912;3:129-51,205-30.
8. Elder DE, Murphy GF. Melanocytic tumors of the skin. In: AFIP atlas of tumor pathology. Washington: AFIP; 2010 (Series 4, Fascicle 12).
9. Little JH, Holt J, David N. Changing epidemiology of malignant melanoma in Queensland. Med J Aust. 1980;1:66-9.
10. Urist MM, Balch CM, Soong S, Shaw HM, Milton GW, Maddox WA. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. Cancer. 1985;55:1398-402.
11. Koh HK, Michalik E, Sober AJ, Lew RA, Day CL, Clark W, et al. Lentigo maligna melanoma has no better prognosis than other types of melanoma. J Clin Oncol. 1984;2:994-1001.

12. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW, Farago GA. Is malignant melanoma arising in a Hutchinson's melanotic freckle a separate disease entity? *Histopathology*. 1980;4:235-42.
13. Cascinelli N, Morabito A, Bufalino R. Prognosis of stage I melanoma of the skin. *Int J Cancer*. 1980;26:733-9.
14. Popescu NA, Beard CM, Treacy PJ, Winkelmann RK, O'Brien PC, Kurland LT. Cutaneous malignant melanoma in Rochester, Minnesota: trends in incidence and survivorship, 1950 through 1985. *Mayo Clin Proc*. 1990;65:1293-302.
15. Donnellan MJ, Seemayer T, Huvos AG, Miké V, Strong EW. Clinicopathologic study of cutaneous melanoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1972;124(4):450-5.
16. Langford FPJ, Fisher SR, Molter DW, Seigler HF. Lentigo maligna melanoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 1993;103(5):520-4.
17. Huvos AG, Miké V, Donnellan MJ, Seemayer T, Strong EW. Prognostic factors in cutaneous melanoma of the head and neck. *Am J Pathol*. 1973;71(1):33-48.
18. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology*. 1970;2:85-98.
19. Holman CDJ, Mulroney CD, Armstrong BK. Epidemiology of pre-invasive and invasive malignant melanoma in western Australia. *Int J Cancer*. 1980;25:317-23.
20. Holman CDJ, Armstrong BK, Heenan PJ. A theory of the etiology and pathogenesis of human cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71:651-6.

21. Holman CDJ, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. *J Natl Cancer Inst.* 1984;73:75-82.
22. Ellwood JM, Gallagher RP, Worth AJ, Wood WS, Pearson JC. Etiological differences between subtypes of cutaneous malignant melanoma: Western Canada melanoma study. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78(1):37-44.
23. Newell GR, Sider JG, Bergfelt L, Kripke ML. Incidence of cutaneous melanoma in the United States by histology with special reference to the face. *Cancer Res.* 1988;48(17):5036-41.
24. Sina B, Samorodin C. Basal cell carcinoma surrounded by lentigo maligna. *Cutis.* 1989;44:81-2.
25. Holman CDJ, Armstrong BK, Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight exposure habits. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76:403-13.
26. Foley PA, Marks R, Dorevitch AP. Lentigo maligna is more common on the driver's side. *Arch Dermatol.* 1993;129:1211-2.
27. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005;365:687-701.
28. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999; 340:1341-8.
29. Pitman GH, Kopf AW, Bart RS, Casson PR. Treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1979;5(9):727-37.

30. Cohen LM, McCall MW, Hodge SJ, Freedman JD, Callen JP, Zax RH. Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs micrographic surgery aided by rush permanent sections. *Cancer*. 1994;73(12):2964-70.
31. Mishima Y. Melanosis circumscripta praecancerosa (Dubreuilh): a non-nevoid premelanoma distinct from junction nevus. *J Invest Dermatol*. 1960;34:361-75.
32. Grinspan D, Abulafia J. Lentigo maligno de Hutchinson (melanosis circunscrita precancerosa de Dubreuilh): caracteres clínicos, histopatológicos y diagnóstico diferencial. *Arch Argent Dermatol*. 1956;6:351-87.
33. Kuflik EG, Gage AA. Cryosurgery for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:75-8.
34. Wayte DM, Helwig EB. Melanotic freckle of Hutchinson. *Cancer*. 1968;21:893-911.
35. Mishima Y. Melanocytic and nevocytic malignant melanomas: cellular and subcellular differentiation. *Cancer*. 1967;20:632-49.
36. Grinspan D, Paz A, Abulafia J, Mosto S. Melanoma (léntigo maligno de Hutchinson) de regresión espontánea: caso de interés inmunológico. *Med Cután Ibero-Lat Am*. 1980;8:33-45.
37. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(6):923-36.
38. Johnson TM, Headington TJ, Baker SR. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the "square" procedure. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(Part 1):758-64.

39. Lewis JE. Lentigo maligna presenting as an eczematous lesion. *Cutis*. 1987;40:357-9.
40. Grande DJ, Koranda FC, Whitaker DC. Surgery of extensive, subclinical lentigo maligna. *J Dermatol Surg Oncol*. 1982;8:493-6.
41. Michaelsen C, Breuninger H, Rassner G, Dietz K. Der sub-klinische anteil im randbereich der lentigo maligna und des lentigo-maligna-melanoms. *Hautarzt*. 1990;41:142-5.
42. Dhawan SS, Wolf DJ, Rabinovitz HS, Poulos E. Lentigo maligna: the use of rush permanent sections in therapy. *Arch Dermatol*. 1990;126(7):928-30.
43. Herman KL, Shrager JD. Amelanotic lentigo maligna melanoma: a unique case and review of the literature. *Cutis*. 1989;44:45-8.
44. Wong CK. A study of melanocytes in the normal skin surrounding malignant melanomata. *Dermatologica*. 1970;141:215-25.
45. Cochran AJ. Studies of the melanocytes of the epidermis adjacent to tumors. *J Invest Dermatol*. 1971;57:38-43.
46. Kelly RI, Cook MG, Mortimer PS. Aggressive amelanotic lentigo maligna. *Br J Dermatol*. 1994;131:562-5.
47. Cramer SF, Kiehn CL. Sequential histologic study of evolving lentigo maligna melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1982;106:121-5.
48. Fallowfield ME, Cook MG. Epidermal melanocytes adjacent to melanoma and the field change effect. *Histopathology*. 1990;17:397-400.
49. Cramer SF. Management of lentigo maligna [Letter]. *Arch Dermatol*. 1993;129:46.

50. Ichinose H, Byers JF. Sequential histologic study of evolving lentigo maligna melanoma [Letter]. *Arch Pathol Lab Med*. 1982;106:651-2.
51. LeBoit PE, editor. Malignant melanoma and melanocytic neoplasms. Philadelphia: Hanley and Belfus; 1994.
52. Ackerman AB, Guo Y, Vitale PA. Clues to diagnosis in dermatopathology. II. Chicago: ASCP Press; 1993. p.186-7.
53. Mitchell RE. The effect of prolonged solar radiation on melanocytes of the human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1963; 41:199-212.
54. Gilchrest BA, Blog FB, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol*. 1979; 73:141-3.
55. Montagna W, Kirchner S, Carlisle K. Histology of sun-damage skin. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21:907-18.
56. Thomson W, MacKie RM. Comparison of five antimelanoma antibodies for identification of melanocytic cells on tissue sections in routine dermatopathology. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:1280-4.
57. MacKie RM, Campbell I, Turbitt ML. Use of NK1C3 monoclonal antibody in the assessment of benign and malignant melanocytic lesions. *J Clin Pathol*. 1984;37:367-72.
58. Esclamado RM, Gown AM, Vogel AM. Unique proteins defined by monoclonal antibodies specific for human melanoma: some potential clinical applications. *Am J Surg*. 1986;152:376-85.
59. Smoller BR, Hsu A, Krueger J. HMB-45 monoclonal antibody recognizes an inducible and reversible melanocyte cytoplasmic protein. *J Cutan Pathol*. 1991; 18:315-22.

60. Wick MR, Swanson PE, Rocamora A. Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. *J Cutan Pathol.* 1988;15:201-7.
61. Ordóñez NG, Sneige N, Hickey RC, Brooks TE. Use of monoclonal antibody HMB-45 in the cytologic diagnosis of melanoma. *Acta Cytol.* 1988;32:684-8.
62. Skelton HG, Smith KJ, Barrett TL, Lupton GP, Graham JH. HMB-45 staining in benign and malignant melanocytic lesions: a reflection of cellular activation. *Am J Dermatopathol.* 1991;13(6):543-50.
63. Salvio AG, Marques MEA. Imuno-histoquímica para identificação de células neoplásicas no infiltrado ativo de melanomas finos. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(2):143-8.
64. Salvio AG, Ribeiro DA, Marques MEA. Identification of neoplastic cells in the lymphocytic infiltrate associated with thin melanomas. *Histopathology.* 2007;50:939-961.
65. Agarwal-Antal N, Bowen GM, Gerwels JW. Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections: implications regarding current guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5):743-8.
66. Ruitter DJ, Van Dijk MCRF, Ferrier CM. Current diagnostic problems in melanoma pathology. *Semin Cutan Med Surg.* 2003;22(1):33-41.
67. Jaffer S, Bleiweiss I. Beyond hematoxylin and eosin - the role of immunohistochemistry in surgical pathology. *Cancer Invest.* 2004;22(3):445-65.
68. King R, Googe PB, Weilbaecher KN, Mihm MC Jr, Fisher DE. Microphthalmia Transcription Factor Expression in Cutaneous Benign, Malignant Melanocytic and Nonmelanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(1):51-7.

69. Xu X, Chu AY, Pasha TL, Elder DE, Zhang PJ. Immunoprofile of MITF, Tyrosinase, Melan-A and MAGE-1 in HMB45-negative Melanomas. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(1):82-7.
70. Stranahan D, Cherpelis BS, Glass LF, Ladd S, Fenske NA. Immunohistochemical stains in Mohs surgery: a review. *Dermatol Surg.* 2009;35:1023-34.
71. King R, Weilbaecher KN, McGill G, Cooley E, Mihm M, Fisher DE. Microphthalmia transcription factor. A sensitive and specific melanocyte marker for melanoma diagnosis. *Am J Pathol.* 1999;155(3):731-8.
72. Mangini J, Li N, Bhawan J. Immunohistochemical markers of melanocytic lesions. A review of their diagnostic usefulness. *Am J Dermatopathol.* 2002;24(3):270-81.
73. Busam KJ, Chen YT, Old LJ, Stockert E, Iversen K, Coplan KA, et al. Expression of melan-A (MART 1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:976-82.
74. Zalla MJ, Lim KK, DiCaudo DJ, Gagnot MM. Mohs micrographic excision of melanoma using immunostains. *Dermatol Surg.* 2000;26(8):771-84.
75. Albertini JG, Elston DM, Libow LF, Smith SB, Farley MF. Mohs micrographic surgery for melanoma: a case series, a comparative study of immunostains, an informative case report, and a unique mapping technique. *Dermatol Surg.* 2002;28:656-65.
76. Tannous ZS, Lerner LH, Duncan LM, Mihm MC Jr, Flotte TJ. Progression to invasive melanoma from malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Human Pathology.* 2000;31(6):705-8.

77. Reed JA, Shea CR. Lentigo maligna. Melanoma in situ on chronically sun-damage skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:838-41.
78. Penneys NS. Microinvasive lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(4):675-80.
79. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. 1987;116:303-10.
80. Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM Jr, Reed RJ. The developmental biology of primary human malignant melanoma. *Semin Oncol*. 1975;2(2):83-103.
81. Herlyn M, Thurin J, Balaban G, Bannicelli JL, Herlyn D, Elder DE, et al. Characteristics of cultured human melanocytes isolated from different stages of tumor progression. *Cancer Res*. 1985;45:5670-6.
82. Reed RJ. The histological variance of malignant melanoma: the interrelationship of histological subtype, neoplastic progression and biological behavior. *Pathology*. 1985;17:301-12.
83. Clark WH Jr, Mihm MC Jr. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Am J Pathol*. 1969;55:39-54.
84. Jackson R, Williamson GS, Beattie WG. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Can Med Assoc J*. 1966;95:846-51.
85. Knudsen EA, Thomsen HK. Lentigo maligna melanoma. *Ugeskr Laeger* 1994;156:4251-2.
86. Austin WE. Melanotic freckle as a precursor of malignant melanoma: report of a case. *Can J Surg*. 1963;6:363-6.
87. Sulzberger MB, Kopf AW, Witten VH. Pigmented nevi, benign juvenile melanoma and circumscribed precancerous melanosis. *Postgrad Med*. 1959;26:617-31.

88. Costello MJ, Fisher SB, DeFeo CP. Melanotic freckle. *Arch Dermatol.* 1959;80:753-71.
89. Davis J, Pack GT, Higgins GK. Melanotic freckle of Hutchinson. *Am J Surg.* 1967;113:457-63.
90. Knudsen EA, Osterlind ALGW. Lentigo maligna. *Ugeskr Laeger.* 1994;156:4221-3.
91. Stucker FJ. Lentigo maligna melanoma. *Otolaryngology.* 1978; 86:743-6.
92. Albert LS, Fewkes J, Sober AJ. Metastatic lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16:56-8.
93. Michalik EE, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Rapid progression of lentigo maligna to deeply invasive lentigo maligna melanoma: report of two cases. *Arch Dermatol.* 1983;119:831-5.
94. Kelly JW. Following lentigo maligna may not prevent the development of life-threatening melanoma. *Arch Dermatol.* 1992;128:657-60.
95. Balch CM, Murad TM, Soong S-J, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg.* 1978;188(6):732-42.
96. Drzewiecki KT, Andersen PK. Survival with malignant melanoma: a regression analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1982;49:2414-9.
97. Wanebo HJ, Cooper PH, Young DV, Harpole DH, Kaiser DL. Prognostic factors in head and neck melanoma. *Cancer.* 1988;62:831-7.

98. Staricco RG. Mechanism of migration of the melanocytes from the hair follicle into the epidermis following dermabrasion. *J Invest Dermatol.* 1961;36:99-104.
99. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/Lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg.* 2006;32:493-504.
100. Stevenson O, Ahmed I. Lentigo maligna: prognosis and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:151-64.
101. Rajpar SF, Marsden JR. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2006;155:653-6.
102. Johnson TM, Headington TJ, Barker SR. Usefulness of staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the "square procedure". *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:758-64.
103. Zalaudek I, Horn M, Richtig E. Local recurrence in melanoma in situ: influence of sex, age, site of involvement and therapeutic modalities. *Br J Dermatol.* 2003;148:703-8.
104. Kuflik EG, Gage AA. Cryosurgery for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:75-8.
105. Collins P, Rogers S, Goggin M, Manning W. Cryotherapy of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16(6):433-5.
106. Lorenz E. Cryosurgery for lentigo maligna (short communication). *Dermatol Times.* 1983;4:29.
107. Zacarian SA. In: *Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders.* St Louis, MO: Mosby 1985;199-214.

108. Bohler-Sommeregger K, Schuller-Petrovic S, Neumann R, Muller E. Cryosurgery for lentigo maligna. *Plast Reconstr Surg.* 1992;90(3):436-40.
109. Dawber RPR, Wilkinson JD. Melanotic freckle of Hutchinson: treatment of macular and nodular phases with cryotherapy. *Br J Dermatol.* 1979;101:47-9.
110. Mahendran R, Newton-Bishop JA. Survey of UK current practice in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2001;144:71-6.
111. Bohler-Sommeregger K, Schuller-Petrovic S, Knobler R, Neumann PR. Reactive lentiginous hyperpigmentation after cryosurgery for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(4):523-6.
112. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:477-82.
113. Bosbous MW, Dzwierzynski WW, Neuburg M. Lentigo maligna: Diagnosis and Treatment. *Clin Plastic Surg.* 2010;37:35-46.
114. Nazzaro-Porro M, Passi S, Balus L, Breathnach A, Martin B, Morpurgo G. Effect of dicarboxylic acids on lentigo maligna. *J Invest Dermatol.* 1979;72(6):296-305.
115. Nazzaro-Porro M, Passi S, Zina G, Bernengo A, Breathnach A, Gallagher S et al. Effect of azelaic acid on human malignant melanoma. *Lancet.* 1980;1(8178):1109-11.
116. Nazzaro-Porro M, Passi S, Breathnach AS, Zina G. Ten years observations on the effect of azelaic acid on lentigo maligna. *J Invest Dermatol.* 1986;87:438.

117. Nazzaro-Porro M, Passi S, Zina G, Breathnach AS. Ten years experience of treating lentigo maligna with topical azelaic acid. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1989;143:49-57.
118. Breathnach AS, Nazzaro-Porro M, Passi S. Azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1984;111:115-20.
119. Prieto MAR, Lopez PM, Gonzalez IR, Suarez D. Treatment of lentigo maligna with azelaic acid. *Int J Dermatol.* 1993;32(5):363-4.
120. Pitman GH, Kopf AW, Bart RS, Casson PR. Treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1979;5(9):727-37.
121. McLean DI, Peter KK. Apparent progression of lentigo maligna to invasive melanoma during treatment with topical azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1986;114:685-9.
122. Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR, Hunger RE. Imiquimod treatment of lentigo maligna: an open-label study of 34 primary lesions in 32 patients. *Arch Dermatol.* 2008;144:943-5.
123. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, Teaque K, Garcia C, Mackinnis C, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol.* 2003;149(Suppl 66):66-70.
124. Van Meurs T, van Doorn R, Kirtschig G. Recurrence of lentigo maligna after initial complete response to treatment with 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg.* 2007;33(5):623-7.
125. Fleming CJ, Bryden AM, Evans A, Dawe RS, Ibbotson SH. A pilot study of treatment of lentigo maligna with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):485-8.

126. Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM. Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision. *Dermatol Surg.* 2007;34(2):147-51.
127. Fisher GH, Lang PG. Treatment of melanoma in situ on sun-damage skin with topical 5% imiquimod cream complicated by the development of invasive disease. *Arch Dermatol.* 2003;139:945-7.
128. Costello MJ, Fisher SB, DeFeo CP. Melanotic freckle. *Arch Dermatol.* 1959;80:753-71.
129. Coleman WP 3rd, Davis RS, Reed RJ, Kremenz ET. Treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1980;6(6):476-9.
130. Klaunder JV, Beerman H. Melanotic freckle (Hutchinson), melanoses circonscrite precancereuse (Dubreuilh). *Arch Dermatol.* 1955;71:2-10.
131. Miescher G. Uber klinik und therapie der melanoma. *Arch Dermatol Syphil.* 1955;200:215-38.
132. Smalberger GJ, Siegel DM, Khachemoune A. *Dermatologic Therapy.* 2008;21:439-46.
133. Weedon D. A reappraisal of melanoma in situ. *J Dermatol Surg Oncol.* 1982;8:774-5.