СЪВРЕМЕННА КЛАСИФИКАЦИЯ И ГЕНЕТИЧЕН ПРОФИЛ НА МАЛИГНЕНИЯ КОЖЕН МЕЛАНОМ

Лиляна Петкова

*Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,
Факултет медицина, Медицински университет – Варна*

CONTEMPORARY CLASSIFICATION AND GENETIC PROFILE OF MALIGNANT SKIN MELANOMA

Lilyana Petkova

*Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Съвременната класификация на меланомите се базира не само на клиничко-морфологичните им модели, но и на техните характерни генетични мутации, показващи пътищата на развитие на малигнения меланом (ММ), което дава възможност за създаване на таргетни терапии и подобряване на ефекта от лечението. Патогенезата на меланомата все повече се изяснява чрез данните, получени от голям брой изследвания, базирани на молекулярното профилиране. Поради тази причина последната класификация на СЗО се базира не само на клиничко-морфологични характеристики, ролята на ултравиолетовото лъчение и соларно индуцираната травма, но и на молекулярно-генетични алтерации. Трите основни онкогена, участващи в патогенезата на ММ, са BRAF, NRAS и c-KIT. Значима генетична характеристика са и промените в CDKN2A, CDK4, CCND1, RB1. Съществуват различни активирани и инактивирани пътища, определящи молекулярната патогенеза на меланомите, чието познаване е важно за откриването на нови терапевтични подходи. Можем да наречем съвременния класификационен подход комплексен, базиран на ролята на соларната травма, резултат на ултравиолетовото лъчение, клиничко-морфологичната характеристика на меланомите и характерните геномни алтерации.

Ключови думи: малигнен меланом, класификация, генетични алтерации, патология

ABSTRACT

The modern classification of melanomas is based not only on their clinical and morphological models, but also on their characteristic genetic mutations, showing the pathways of MM development, which allows the implementation of targeted therapies and improves the outcome of treatment. The pathogenesis of melanoma is increasingly being elucidated by data from a large number of studies based on molecular profiling. For this reason, the latest WHO classification is based not only on clinical and morphological characteristics, the role of ultraviolet radiation, and solar-induced trauma, but also on molecular genetic alterations. The three major oncogenes involved in the pathogenesis of malignant melanoma are BRAF, NRAS, and c-KIT. Significant genetic characteristics are also the changes in CDKN2A, CDK4, CCND1, RB1. There are various activated and inactivated pathways determining the molecular pathogenesis of melanomas, knowledge of which is important for the discovery of new therapeutic approaches. We can call the modern classification approach complex, based on the role of solar-induced trauma, the result of ultraviolet radiation, the clinical and morphological characteristics of melanomas, and the characteristic genomic alterations.

Keywords: malignant melanoma, classification, genetic alterations, pathology

ВЪВЕДЕНИЕ

Класификацията на малигнения меланом (ММ) в исторически аспект е претърпяла изключително много промени в зависимост от напредъка в медицинското познание (1). Все още в старите учебни помагала може да се видят определения на кожния меланом в две основни морфологични форми: карциноподобен и саркомоподобен тип ММ. Златен стандарт в диагностиката на меланом е хистопатологичната находка (туморната хистология) в съвкупност с клиничната характеристика на тумора, лежащи в основата на клинично-патологичната класификация. Въведена от McGovern and Clark, тя дава представа за меланом, като стадийно развиващ се и прогресиращ тумор, инициращ от петниста или плаковидна лезия в епидермиса и суперфициалната дерма, еволюираща – разпространяваща се радиално и впоследствие с образуване на туморна маса в дермата – вертикална растежна фаза (2,3). Днес с напредване на клинично-морфологичното направление в медицина, в частност на онкологията, въвеждането на нови методи на изследване и доказване на природата и пътищата на възникване на туморите и особено навлизането на молекулярната патология и все по-широкото ѝ приложение в практиката, създават нови възможности за уточняване и характеристика на многообразните изяви на тази малигнена неоплазма (4,5). През 2011 г. е публикуван молекулярен модел на меланом, който свързва меланомните сигнални пътища с ключови гени и биомаркери, налични диагностични технологии и потенциално ефективни терапии, като всеки субтип се дефинира от връзка с ключов онкоген/тумор – супресорен ген, действащ самостоятелно или в комбинация с други онкогени (6).

Съвременна класификация

Според последната класификация на СЗО, включваща туморите на кожата, ММ се представя в цялото му разнообразие от форми, с пространна характеристика на всяка от тях, на базата на няколко основни показателя: начин на растеж, ултравиолетова/соларна експозиция/травма и генетични нарушения (7).

На базата на наличието или отсъствието на радиален растеж меланомите се разделят на три големи категории:

- нодуларен,
- суперфициално напредващ (пейджетоиден) и
- lentigo maligna melanoma.

В зависимост от участието на соларната травма се разделят на две големи групи:

- меланоми, възникващи в кожа, изложена на слънцегреене, и кумулативна соларна травма и такива,
- в чиято генеза не участва соларна травма.

Първата група ММ, развиващи се в соларно експозирана кожа, епидемиологично включват меланоми, асоциирани със слънчева експозиция в предразположени индивиди. Клинично и хистологично те са асоциирани с различна по степен кумулативна соларна травма (CSD). Групата включва три подгрупи:

1. Меланоми, възникващи при нискостепенна кумулативна соларна травма (low degree CSD), т.е. в резултат на интермитентна слънчева експозиция: суперфициално напредващ меланом и част от нодуларния меланом
2. Меланоми, възникващи в резултат на високостепенна кумулативна соларна травма (high degree of CSD), т.е. в резултат на хронична (постоянна) слънчева експозиция: Lentigo maligna melanoma и част от нодуларния меланом
3. Дезмопластичен меланом

Втората група включва ММ, в чиято генеза не участва соларна травма и ултравиолетово лъчение:

1. Spitz меланом
2. Акрален меланом
3. Мукозен меланом
4. Меланом, възникващ на базата на конгенитален невус
5. Меланом, възникващ на базата на син невус
6. Увеален меланом.

Първа група ММ:

- **Суперфициално напредващият меланом**, наричан още пейджетоиден меланом, се асоциира с интермитентна соларна експозиция в релативно младата възрастова група и ниска до умерена степен на CSD в афектираната кожа. Невусите и диспластичните невуси са прекурсори и рискови фактори за развитие на тази форма. Солариумите са със значим риск и се асоциират с развитие на мултиплицирани суперфициално напредващи ММ в млада възраст. Тези лезии се представят основно с радиален растеж (RGP), но могат да са и с вертикален (VGP) такъв. Хистопатологично пролиферацията е гнездна, с пейджетоидно разпространение в епидермиса на големи неопластични клетки, с проминентна пигментация. Генетично доминира BRAF p.V600 мутация (8).

- **Нискостепенният (low grade) нодуларен меланом** се дефинира като първичен кожен меланом с вертикален (VGP) без радиален растеж. Високостепенният (high CSD) меланом включва
- **Lentigo maligna melanoma и част от нодуларния меланом, при които кумулативната соларна травма е високостепенна** (1). Асоциира се с хронична соларна експозиция (открити части на тялото) при възрастни. Наличието на лунички/лентиго, Fitzpatrick skin type I/II са рискови фактори (1). Доминиращите мутации са NF1, NRAS и KIT. Рядко възниква върху невуси. Обичайно се развива от in situ melanoma. Може да има чертите на вертикална фаза на малигнен лентигинозен меланом.
- **Дезмопластичният меланом** е рядък тумор с вертикален растеж, който може да възникне върху радиален растеж на Lentigo maligna melanoma, асоциира се с кумулативна соларна травма и по-рядко възниква от други лентигинозни типове пигментни лезии, неасоциирани със соларна травма – акрални, мукозни, или да възникне de novo (9). Соларно (CSD) асоциираният дезмопластичен меланом има характерен мутационен профил – честа инактивация на NF1 и активираща мутация на MAPK (ERK) (10). По-малко разпространеният несоларен тип дезмопластичен меланом няма такава мутационна характеристика.

Втората група ММ, възникващи без асоциация със соларна травма:

- **Spitz меланом** – връзката между този тип ММ и бенигнените Spitz невуси е доста неясна, което създава диагностични затруднения (11). Хистологично лезиите са композирани от големи източени или епителоидни меланоцити. В сравнение с другите типове меланом, възниква в по-младата възрастова група и е по-малко агресивен. Кумулативната соларна травма обичайно отсъства или е минимална. Генетичните алтерации са отчетливи, включват HRAS и Kinase сливане в ROS1, NTRK1, NTRK3, ALK, BRAF, MET и RET (5). Установява се TERT промоторна мутация при редките високо агресивни и летални варианти. HRAS мутацията е честа при Spitz невуси, но е необичайна за Spitz меланом. За разлика от това, BRAF мутацията се наблюдава при Spitz невусите и понякога и при Spitz меланомите (5). Хомозигот-

ната 9p21 делеция в атипичния Spitz тумор може да се асоциира с клинична агресивност и да доведе до летален изход (5).

- **Акрален меланом** (включително нодуларен меланом на акрална кожа) – рисковите фактори при този тип ММ могат да включват травма и няма етиологична връзка със соларна експозиция (CSD типично отсъства). Акралният меланом обичайно започва като меланом in situ (12). Характеризира се с радиален растеж, обикновено от лентигинозна пролиферация, докато вертикалната растежна фаза може да е композирана от източени клетки или да бъде дезмопластична (13). Генетично лезията е свързана с мултиплена амплификация на гени като CCND1, KIT и TERT, мутации на BRAF, NRAS, KIT и други онкогени. При някои случаи се установява ALK или RET киназна фузия (сливане) (5).
- **Мукозен меланом** – при тази форма липсва етиологична връзка със соларна травма. Мутациите, сравнени с тези при меланомите, възникващи на базата на соларна травма, са по-малко. Описани са KIT, NRAS и рядко BRAF мутации (4).
- **Меланом, възникващ на базата на конгенитални невуси** – рисковите фактори са неизвестни, но няма ясна етиологична връзка със соларна експозиция, т.е. типична CSD отсъства. Пролиферацията, която се наблюдава в конгениталните невуси симулира или е възможен прекурсор на меланом. NRAS мутацията е водеща при гигантските конгенитални невуси, като меланомите, възникващи на тяхна база, са при деца (14). Активиращата TERT промотор хиперметилация и промотор мутациите са също чести при гигантските конгенитални невуси. Генетичният профил на малките и средно големи конгенитални невуси е различен, с висока пропорция на участие на BRAF мутации и сигнификантна роля на слънчевата експозиция за възникване на ММ при тях у възрастни индивиди (8).
- **Меланом, възникващ на базата на син невус** – рисковите фактори са неясни, но няма пряка връзка със соларна експозиция (CSD типично отсъства), ако присъства, тя е инцидентна. Сините невуси и целуларните сини невуси са потенциални прекурсори или симуланти на ММ. Инициращи мутации на G alpha q сигналния

път, въздействащ главно на гените GNAQ и GNA11, са чести както при сини невуси, така и при меланоми, възникващи на базата на предхождащи такива. Други аберации при този тип меланом са монозомия 3 (асоциирана със загуба на BAP1) и прибавяне (събиране) на хромозома 8q (15). Вторични аберации включват мутации в SF3B1 и EIF1AX (16).

- **Увеален меланом** – при него няма идентифицирана връзка със соларна експозиция. Доказан е нисък мутационен товар, без ясна връзка с UV радиация. Бенигните увеални невуси са вероятно прекурсори и симуланги на меланом (17). Доминира мутацията на G alpha q, засягаща GNAQ, GNA11, PLCB4 и CYSLTR2. BAP1 SF3B1 и EIF1AX мутациите следват туморната прогресия и се асоциират с различни нива на метастатичен риск (17,18). Подобна биология имат първичните лептоменингеални меланоцитни тумори и меланомите асоциирани със сини невуси.
- **Меланом в детската възраст (педиатричен меланом)** – това е форма, рядко развиваща се преди пубертета, чиято точна диагностика е много важна отчасти и заради хипо- и хипердиагностика в тази възрастова група – хипердиагностика поради хистологично симулиращи морфологията на меланом бенигнените лезии (конгениталният невус с пейджетоидна меланоцитоза и пролиферативните нодули в конгенитални невуси, шпицоидните пигментни тумори, „site specific“ невусите – акрални, генитални, на скалпа) (19). Педиатричните ММ се разделят на две подгрупи, различни етиологично и хистоморфологично: меланоми при деца във възрастовата група под 10-12 години и постпубертетни, във възрастта между 10-12 и 19 години (20). Препубертетният ММ се различава от адултния тип по много характеристики – често възниква на базата на конгенитални и шпицоидни невуси, висока честота на NRAS мутации и лимитирана роля на UV радиацията и BRAF мутациите (5,21).

Има четири хистопатологични субтипа:

1. De novo меланоми – възникват с раждането или препубертетно, обичайно в дермата, с недиференцирана или още наричана бластоидна (blast-like) клетъчна морфология, представят се с малки, средни и едроклетъчни фенотипове. Имат бърз растеж, имунохистохи-

мична и молекулярна еволюция, неразличима от тази на другите недиференцирани неоплазии (19). Някои дребноклетъчни меланоми при деца са неразличими от адултния тип невоиден меланом.

2. Меланом, възникващ на базата на конгенитален невус – развиват се в дермата или субкутанно, обичайно на базата на големи или гигантски невуси, при новородени и деца, а понякога и при възрастни индивиди.
3. Spitz меланоми – могат да възникват във всяка възрастова група.
4. Конвенционални, адултен тип меланоми – обичайно имат епителоидоклетъчен фенотип, кореспондиращ със суперфициално разпространяващия се и нодуларния субтипове при възрастни (19).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съвременната класификация на меланомите включва и генетично класифициране (геномната карта) според установените мутации, показващи съществуването на различни активиращи и инактивирани пътища, определящи молекулярната патогенеза на меланомите. Трите основни онкогена, участващи в патогенезата на малигнения меланом и подлежащи на тестване, са BRAF, NRAS и c-KIT. Съществена генетична характеристика на меланомите са промени в CDKN2A, CDK4, CCND1, RB1 (5). Молекулярният модел (характеристика) свързва меланомни сигнални пътища с ключови гени и с потенциално ефективни терапии, което прави тяхното познаване изключително важно. Заедно с морфологичните и клинични прогностични фактори, молекулярно-генетичният профил на меланом дава ценна информация за прогнозата и е важен елемент за персонализираната терапия на пациента, която е ключова за успеха от прилаганото лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee EY, Williamson R, Watt P, Hughes MC, Green AC, Whiteman DC. Sun exposure and host phenotype as predictors of cutaneous melanoma associated with neval remnants or dermal elastosis. *Int J Cancer*. 2006;119(3):636–42.
2. Clark W, From L, Bernardino E, Mihm C. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705–27.

3. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology*. 1970;2(2):85–98.
4. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135–47.
5. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(24):1878–80.
6. Тончева Д. Генетични профили на меланом. In: Калев Д, editor. Клинично поведение при кожен меланом включително базоцелуларен, плоскоклетъчен и Merkel-клетъчен кожен карцином. Варна: Арт Трейсър; 2015. p. 21–34.
7. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(11):806–12.
8. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, Lasithiotakis K, Garbe C, Pinkel D, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med*. 2008;5(6):0941–52.
9. Shain AH, Garrido M, Botton T, Talevich E, Yeh I, Sanborn JZ, et al. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. *Nat Genet*. 2015;47(10):1194–9.
10. Antonescu CR, Busam KJ, Francone TD, Wong GC, Guo T, Agaram NP, et al. L576P KIT mutation in anal melanomas correlates with KIT protein expression and is sensitive to specific kinase inhibition. *Int J Cancer*. 2007;121(2):257–64.
11. Paniago Pereira C, Maize JC, Ackerman AB. Nevus of Large Spindle and/or Epithelioid Cells (Spitz's Nevus). *Arch Dermatol*. 1979;114(12):1811–23.
12. Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: Relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatology*. 2013;149(11):1281–8.
13. Minagawa A, Omodaka T, Okuyama R. Melanomas and Mechanical Stress Points on the Plantar Surface of the Foot. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2404–6.
14. Fan Y, Lee S, Wu G, Easton J, Yergeau D, Dummer R, et al. Telomerase expression by aberrant methylation of the TERT promoter in melanoma arising in giant congenital nevi. *J Invest Dermatol*. 2016;136(1):339–42.
15. Chan MP, Andea AA, Harms PW, Durham AB, Patel RM, Wang M, et al. Genomic copy number analysis of a spectrum of blue nevi identifies recurrent aberrations of entire chromosomal arms in melanoma ex blue nevus. *Mod Pathol*. 2016;29(3):227–39.
16. Costa S, Byrne M, Pissaloux D, Haddad V, Paindavoine S, Thomas L, et al. Melanomas associated with blue nevi or mimicking cellular blue nevi: Clinical, pathologic, and molecular study of 11 cases displaying a high frequency of GNA11 mutations, BAP1 expression loss, and a predilection for the scalp. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(3):368–77.
17. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, Rahmann S, Metz C, Bornfeld N, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet*. 2013;45(8):933–6.
18. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, et al. Mutations in GNA11 in Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2191–9.
19. Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, Perez-Atayde A. Cutaneous melanoma and atypical spitz tumors in childhood. *Cancer*. 1995;76(10):1833–45.
20. Spatz A, Ruiter D, Hardmeier T, Renard N, Wechsler J, Bailly C, et al. Melanoma in childhood: An EORTC-MCG multicenter study on the clinico-pathological aspects. *Int J Cancer*. 1996;68(3):317–24.
21. Lu C, Zhang J, Nagahawatte P, Easton J, Lee S, Liu Z, et al. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):816–23.

Адрес за кореспонденция:

д-р Лиляна Петкова
 Катедра по обща и клинична патология, съдебна
 медицина и деонтология, Факултет медицина,
 Медицински университет – Варна
 ул. „Марин Дринов“ 55
 Варна 9002
 e-mail: lilix@abv.bg