IX GIORNATA DI DERMATOPATOLOGIA
Ospedale S. M. Annunziata
Sabato 25 febbraio 2017

TUMORI MELANOCITARI: ALTERAZIONI GENETICHE E DIAGNOSI

C. URSO
SOC Anatomia Patologica Firenze - Azienda USL Toscana Centro

La diagnosi istologica oncologica si basa sulla relazione tra morfologia e comportamento biologico.[1] Il fondamento di tale relazione risiede nell'assetto genetico, con le relative mutazioni, delle cellule neoplastiche. Già negli anni 90, con tecnica di ibridazione genomica comparativa (*CGH*), sono identificate nel melanoma numerose alterazioni genetiche, che nel decennio successivo, opportunamente selezionate, sono proposte a scopo diagnostico mediante tecnica di ibridazione *in situ* in fluorescenza (*FISH*).[2-3] Il *set* proposto, diretto alla diagnosi di melanoma, si basa sulla valutazione di 4 loci cromosomici, 3 nel cromosoma 6 (6p23, 6p25, 6p11.1) e 1 nel cromosoma 11 (11q23). Nello studio originale,[3] con queste 4 sonde, i risultati mostrano sensibilità del 86,7% e specificità del 95,4%, con oscillazioni positive e negative attorno a questi valori negli studi successivi.[4] A fronte di questi dati ottenuti comparando nevi comuni e melanomi convenzionali, risultati molto meno favorevoli emergono nella valutazione di lesioni ambigue di tipo spitzoide (sensibilità 60%; specificità 50%),[5] con ampie possibilità, dunque, di falsi positivi e falsi negativi. Per migliorare la qualità dei risultati viene quindi messo a punto un nuovo *set*, con 4 sonde parzialmente diverse (6p25, 11q13, 9p21, 8q24), esplorando perciò 4 loci in 4 cromosomi diversi; i risultati mostrano un discreto miglioramento con sensibilità 94% e specificità 98%.[6] Nella diagnosi dei tumori melanocitari sono anche adoperate tecniche più complesse, come la *CGH*, ma i risultati restano parziali, rimanendo al momento a tali metodiche solo un ruolo ancora ausiliario rispetto alla tradizionale diagnosi istologica.[7]

Nel melanoma cutaneo le mutazioni più comuni risultano essere le mutazioni BRAF e NRAS,[8] oncogeni nella via RAS-RAF-MEK-ERK, che regola la proliferazione cellulare. Recentemente, il *Cancer Genome Atlas Network* ha proposto una classificazione genomica del melanoma, in base alle mutazioni principali, distinguendo melanomi BRAF mutati (50%), melanomi RAS mutati (25%), melanomi NF1 mutati (10%) e melanomi "tripli negativi", includenti tumori con mutazioni varie, come GNAQ/GNA11 e KIT.[9]

Nei nevi comuni le alterazioni più frequenti sono le mutazioni BRAF, nei nevi acquisiti (>80%), e le mutazioni NRAS, nei nevi congeniti (75%),[10-11] mentre la maggioranza dei nevi blu mostra mutazione GNAQ (circa 55%) e una quota minoritaria mutazione GNA11 (6,5%).[12-13] Molto complessa appare d'altra parte la situazione mutazionale delle neoplasie spitzoidi. Una frazione significativa mostra una mutazione attivante HRAS nel cromosoma 11 (15%);[14] una frazione più piccola (5%) presenta mutazione in BRAF associata a perdita del gene BAP1 (cosiddetti BAPomi).[15] La gran parte (40%) delle neoplasie spitzoidi mostra una traslocazione cromosomica con fusione genica, in geni codificanti per recettori chinasici, come ROS1, ALK, NTKR1, RET, MET, NTKR3 e BRAF.[16-18] La frontiera degli studi più recenti oggi è rappresentata dal tentativo di stabilire nelle neoplasie spitzoidi una correlazione tra sottotipi genetici, morfologia e prognosi.[7,19]

Lo studio genetico dei tumori melanocitari è solo agli inizi ed è certamente difficile prevederne gli sviluppi in termini di terapie possibili e di diagnosi. Tuttavia, il complesso scenario che emerge dall'analisi genetica certamente sottrae molta credibilità scientifica alla rappresentazione classica dei tumori melanocitari come "nevi" e "melanomi". In particolare, non appare più sostenibile il concetto unificante di melanoma,[20] che vede le varie forme di melanoma come meri epifenomeni morfologici, senza valenza patogenetica. La diversità dei melanomi appare infatti come un dato inconfutabile e costituisce oggi la base per la terapia mirata del melanoma (vedi vemurafenib applicabile solo ai melanoma BRAF mutati). Su questa linea, una domanda può essere se l'eterogeneità dei melanomi, a fronte dei rilevanti problemi diagnostici, non suggerisca oggi la necessità di criteri diagnostici istologici specifici e mirati per ogni tipo di melanoma, piuttosto che criteri generali uguali per tutti i casi ("non possiamo aprire tutte le serrature con la stessa chiave").[21] Nel complesso, comunque, all'analisi mutazionale, i tumori melanocitari sembrano formare almeno 3 aggregati differenti, caratterizzati da gruppi di alterazioni genetiche differenti: 1) nevi e melanomi convenzionali, caratterizzati essenzialmente da mutazioni BRAF e NRAS; 2) tumori blu e lesioni correlate (melanomi uveali e nevi di Ota), caratterizzati da mutazioni GNAQ e GNA11; 3) neoplasie spitzoidi, caratterizzate da fusione delle chinasi (ROS1, ALK, NTKR1, MET, BRAF).[7]

Nel tentativo di capire meglio la natura di tali aggregati genetici, che comprendono al loro interno forme benigne e forme maligne, può essere usato come paradigma l'aggregato delle neoplasie spitzoidi, quello forse più studiato. E' un fatto che tutte le neoplasie spitzoidi, benigne (nevi di Spitz), maligne (melanomi spitzoidi) e *bordeline* (tumori di Spitz atipici) mostrano le stesse caratteristiche mutazionali. Ci si può quindi domandare se davvero questo forme rappresentino tumori strutturalmente e biologicamente differenti, o non invece una sola unica entità. Una unica entità che può a-

vere prognosi e comportamento biologico differente, con rischio variabile, da molto basso, tendente a 0, a rischio alto, come recentemente ipotizzato su base morfologica.[22] In questo caso, bisognerebbe certamente rivedere approccio e metodo diagnostico. Se, infatti, non ci sono entità differenti, ma solo un unico tumore, la diagnosi può essere semplicemente basata sulla morfologia (grandi cellule epitelioidi e fusate) e fatta seguire da una valutazione prognostica, ottenuta mediante parametri morfologici e genetici. Tale modello può essere applicabile anche ai tumori blu cellulari.[23]

Bibliografia

1. Urso C. Regole ed eccezioni nella diagnosi del melanoma. Pathologica 2005; 97: 323-334.
2. Bastian B, LeBoit PE, Hamm H, et al. Chromosomal gains and losses in primary cutaneous melanomas detected by compara-tive genomic hybridization. Cancer Res 1998; 58: 2170-2175.
3. Gerami P, Jewell S, Morrison L et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary tool in the diagnosis of melanoma. Am J Surg Pathol 2009;33: 1146-1156.
4. Ferrara G, De Vanna AC. Fluorescence in situ hybridization for melanoma diagnosis: A review and a reappraisal. Am J Der-matopathol 2016; 38: 253-269.
5. Gaiser T, Kutzner H, Palmedo G, et al. Classifying ambiguous melanocytic lesions with FISH and correlation with clinical longterm follow up. Mod Pathol 2010; 23; 413–419.
6. Gerami P, Li G, Puryazdanparast P, et al. A highly specific and discriminatory FISH assay for distinguishing between benign and malignant melanocytic neoplasms. Am J Surg Pathol 2012; 36: 808-817.
7. Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L, et al. Genomic aberrations in spitzoid melanocytic tumours and their implications for dia-gnosis, prognosis and therapy. *Pathology* 2016; 48: 113-131.
8. Davies H, Bignell GR, Cox C *et al*. Mutation of BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-954.
9. Cancer Genome Atlas N. Genomic classification of cutaneous melanoma. Cell 2015; 161: 1681–1696.
10. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat Genet 2003; 33: 19–20.
11. Bauer J, Curtin JA, Pinkel D, et al. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. J Invest Dermatol 2007; 127: 179–182.
12. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. Nature 2009;457: 599–602.
13. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 2191–2199.
14. van Engen-van Grunsven ACH, van Dijk MC, Ruiter DJ, et al. HRAS-mutated Spitz tumors: a subtype of Spitz tumors with distinct features. Am J Surg Pathol 2010; 34: 1436–1441.
15. Wiesner T, Murali R, Fried I, et al. A distinct subset of atypical Spitz tumors is characterized by BRAF mutation and loss of BAP1 expression. Am J Surg Pathol 2012; 36: 818–830.
16. Wiesner T, He J, Yelensky R, et al. Kinase fusions are fre-quent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. Nat Commun 2014; 5: 3116.
17. Yeh I, Botton T, Talevich E, et al. Activating MET kinase rear-rangements in melanoma and Spitz tumours. Nat Commun 2015; 6: 7174.
18. Yeh I, Tee MG, Botton T, et al. NTRK3 kinase fusions in Spitz tumours J Pathol 2016; 240: 282-290.
19. Amin SM, Haugh AM, Lee CY, et al. A comparison of morphologic and molecular features of BRAF, ALK, and NTRK1 fusion spitzoid neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2016; Ahead of print.
20. Ackerman AB. Malignant melanoma: a unifying concept. Hum Pathol 1980; 11: 591-595.
21. Urso C. Melanocytic lesions, Spitz tumors, and Don Ferrante's logic. Am J Dermatopathol 2007; 29: 491-494.
22. Urso C. Time to reconsider Spitzoid neoplasms? *Dermatol Pract Concept* 2016; 6: 8. doi: 10.582/dpc.0602a08.
23. Urso C. If cellular blue melanocytic lesions do not form a spectrum…*Am J Dermatopathol* 2016; Ahead of print.

PRECEDENTI EDIZIONI:

I. LINFONODO SENTINELLA NEI TUMORI MELANOCITICI DEL BAMBINO (2007)

II. IL REFERTO ISTOLOGICO NEL MELANOMA OGGI (2008)

III. LA QUESTIONE SPITZOIDE: APPROCCIO TEORICO-PRATICO AI TUMORI DI SPITZ ALLA LUCE DELLE RECENTI ACQUISIZIONI (2009)

IV. AREE GRIGIE NELLA PATOLOGIA MELANOCITARIA; CONCETTI, DIAGNOSI E GESTIONE DEI PAZIENTI (2010)

V. IL NEVO DISPLASTICO, DA CLARK AI GIORNI NOSTRI (2011)

VI. LESIONI MELANOCITARIE DENDRITICHE: DALLA MORFOLOGIA ALLA GENETICA. TUMORI BLU: MORFOLOGIA E DIAGNOSI ISTOLOGICA (2014)

VII. MELANOMA *IN SITU* – FASI DI CRESCITA – REGRESSIONE: CONCETTI CONTROVERSI NEL MELANOMA CUTANEO (2015)

VIII. E' TEMPO DI RICONSIDERARE LE NEOPLASIE SPITZOIDI? (2016)

Abstracts disponibili al sito **http://xoomer.virgilio.it/cylagu/pagina00.html**