

Комина А.В., Аксененко М.Б., Сергеева О.Н., Кириченко А.К., Рукша Т.Г.

АКРАЛЬНО-ЛЕНТИГИНОЗНАЯ МЕЛАНОМА С ОЦЕНКОЙ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ЭКЗОНА 11 ГЕНА *C-KIT*: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, Россия

*Акрально-лентигинозная меланома (АЛМ) – особая форма меланомы, обладающая специфическими клиническими и гистологическими характеристиками и потому требующая особого подхода к диагностике и терапии. Известно, что в клетках АЛМ с частотой до 23% случаев возникают мутации гена *c-KIT*, наличие которых может стать основанием для назначения таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы. В представленной работе рассматривается клинический случай АЛМ с анализом мутационного статуса 11-го экзона гена *c-KIT* как одного из наиболее значимых участков. Показано наличие ряда мутаций, роль которых в активности белка-рецептора *KIT* и ответе на терапию не изучена.*

Ключевые слова: акрально-лентигинозная меланома; *KIT*; секвенирование.

Для цитирования: Комина А.В., Аксененко М.Б., Сергеева О.Н., Кириченко А.К., Рукша Т.Г. Описание клинического случая акрально-лентигинозной меланомы с оценкой мутационного статуса 11 экзона гена *c-KIT*. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(5): 267-269. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-267-269>

Komina A.V., Aksenenko M.B., Sergeeva O.N., Kirichenko A.K., Ruksha T.G.

A CASE OF ACRAL LENTIGINOUS MELANOMA WITH EVALUATION OF *C-KIT* GENE EXON 11 MUTATION STATUS

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voino-Yasensky, Krasnoyarsk, 660022,
Russian Federation

*Acral lentiginous melanoma type is characterized by specific clinical and histologic features therefore it requires a special approach to diagnosis and therapy. *c-KIT* oncogene mutations are frequent in this tumor type accounting up to 23% of all this type melanoma cases. The presence of exons mutations in *c-KIT* gene indicates therapy of tyrosine kinase inhibitors. The clinical case of acral lentiginous melanoma with the analysis of the mutational status *c-KIT* 11th exon that is considered as one of the most significant sites, is presented. The functional role of mentioned substitutes was not described previously although tyrosine kinase inhibitors could be effective for such type melanoma patients. Number of mutations, which role in the activity of *c-KIT* receptor and therapy response have not been studied, is presented.*

Key words: acral lentiginous melanoma; *KIT*; sequencing.

For citation: Komina A.V., Aksenenko M.B., Sergeeva O.N., Kirichenko A.K., Ruksha T.G. A case of acral lentiginous melanoma with evaluation of *c-KIT* gene exon 11 mutation status. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(5): 267-269. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-5-267-269>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12 Sept 2017

Accepted 20 Nov 2017

Акрально-лентигинозная меланома (АЛМ) впервые была описана в 1976 г. R. Reed как особая форма меланомы, возникающая на дистальных (акральных) участках тела [1]. С тех пор данный подтип меланомы рассматривается как отдельный, четвертый подтип, наравне с поверхностно-распространяющейся, узловой меланомой, и

меланомой типа злокачественного лентиги, и все больше данных свидетельствует о клинических и гистологических особенностях этой меланомы в сравнении с другими формами.

АЛМ считается самой редкой формой меланомы среди представителей европеоидной расы (2–3% от всех случаев) [2]. Однако показано, что среди лиц со смуглой и темной кожей частота встречаемости данной формы может достигать 50–70% от всех случаев меланомы [3, 4]. Типичными местами локализации АЛМ являются кисти рук, стопы, область лучезапястных суставов. Показано, что данный подтип заболевания, вопреки общим представлениям о факторах риска развития меланомы, в значительно меньшей степени ассоциирован с воздействием ультрафиолетового излучения [5].

Ранее полагалось, что АЛМ характеризуется более агрессивным течением, склонностью к быстрому переходу из стадии радиального в стадию вертикального роста [6]. Однако более поздние исследования показывают, что причины менее успешного лечения заключаются не

Для корреспонденции:

Рукша Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

For correspondence:

Ruksha Tatiana G., MD, PhD, DSc., head of Department of pathophysiology of KrasSMU n.a. prof. V.F. Voino-Yasensky, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Information about authors:

Komina A.V., <http://orcid.org/0000-0002-2269-0298>; Aksenenko M.B., <http://orcid.org/0000-0001-7660-700X>; Sergeeva O.N., <http://orcid.org/0000-0003-0819-1967>; Kirichenko A.K., <http://orcid.org/0000-0001-5416-7904>; Ruksha T.G., <http://orcid.org/0000-0001-8142-4283>.



Рис. 1. Клинический пример пациента с акраль-но-лентигинозной меланомой. Пациент Т., 51 год. На коже латеральной поверхности ногтевой фаланги первого пальца правой стопы на фоне умеренной гиперемии имеется бляшковидное образование без четких границ темно-коричневого цвета, неправильной округлой формы, до 3,5 см в диаметре, поверхность образования не ровная с участками гиперкератоза. В центре образования имеется участок поверхностного изъязвления размерами 0,2 × 0,3 см, который пациент самостоятельно обрабатывал раствором бриллиантового зеленого.

столько в биологических особенностях данной формы меланомы, сколько в ее поздней диагностике [7]. Прогноз заболевания зависит от толщины опухоли по Бреслоу [8]. Среди наиболее частых признаков малигнизации отмечают традиционные изменения формы, размера и окраски меланоцитарного образования, кровоточивость, иногда болезненность [9].

Ранняя диагностика АЛМ вызывает особые затруднения у темнокожих пациентов в силу общей пигментации кожи, на фоне которой меланома может не иметь четких очертаний. Среди лиц со светлым типом кожи ранняя дифференциальная диагностика стала более эффективной с появлением дерматоскопии [10].

Дифференциальный диагноз АЛМ проводится с другими клинко-морфологическими формами меланомы кожи. Следует отметить, что меланомы ладонной и подошвенной локализации не всегда относятся к АЛМ, довольно часто в данной анатомической локализации возникают поверхностно-распространяющиеся и узловые меланомы. От поверхностно-распространяющейся меланомы акраль-но-лентигинозная форма заболевания отличается тем, что её атипичные клетки не обладают ярко выраженным педжетоидным типом распространения, а располагаются ближе к базальной мембране, образуя непрерывный слой. Кроме того, АЛМ необходимо дифференцировать с ладонными и подошвенными бородавками. Патоморфологически, при бородавках данной локализации, определяется выраженный гиперкератоз, иногда с участками паракератоза, папилломатоз. Характерно наличие обильно вакуолизированных клеток, локализованных преимущественно в шиповатом и зернистом слое эпидермиса. При ногтевой форме АЛМ в первую очередь необходимо проводить дифференциальный диагноз с подногтевой гематомой, при которой, по мере отрастания ногтя, пигментированный участок смещается к свободному краю, тогда как при меланоме кожи этого не происходит. При меланоме пигмент распространяется с ногтевого ложа на кутикулы, а затем и дорзальную поверхность пальца. Данную форму меланомы кожи необходимо также дифференцировать с онихомикозом при полном и частич-

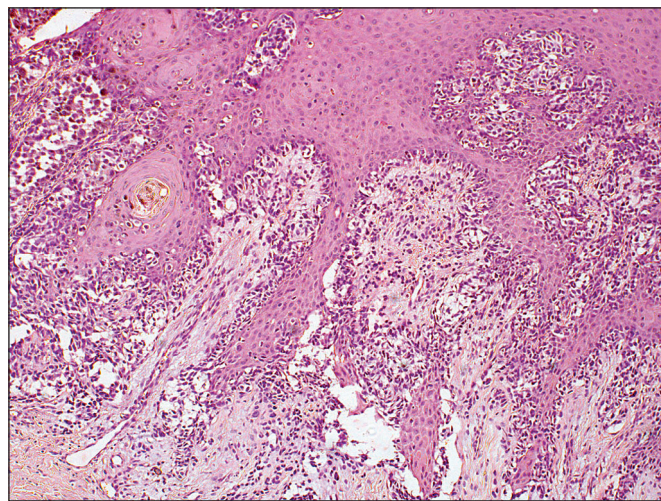


Рис. 2. Акраль-но-лентигинозная меланома. Эпидермис неравномерно утолщен, с признаками выраженного акантоза. Определяются очаги лентигинозной пролиферации атипичных меланоцитов по ходу базального слоя эпидермиса. Ув. 100.

ном разрушении ногтевой пластины. В качестве дополнительных методов исследования возможно применение микроскопии пораженных тканей ногтя с целью выявления и идентификации возбудителя онихомикоза. Помимо микроскопической диагностики рекомендуется проведение культурального исследования. Также АЛМ необходимо дифференцировать с телеангиэктатической гранулемой (при дерматоскопическом исследовании имеются признаки сосудистого характера образования).

В терапии АЛМ важную роль играет хирургическое иссечение [11], однако не менее важным считается использование химиотерапии, иммунотерапии и таргетной терапии при диссеминации опухолевого процесса.

В клетках АЛМ нередко возникают мутации гена рецепторной тирозинкиназы *c-KIT* (9–23% случаев АЛМ) [12–14]. Наиболее часто мутации возникают в 11-м и 13-м экзонах данного гена, и многие из них приводят к активации рецепторной тирозинкиназы *c-KIT* в клетке без связывания со специфическим лигандом – фактором роста стволовых клеток (SCF). Такие мутации называют активирующими, и нередко они обладают высокой клинической значимостью, поскольку повышают чувствительность опухоли к терапии препаратами – ингибиторами тирозинкиназы: иматинибом, дазатинибом, nilотинибом, сорафенибом [15]. В исследованиях показано, что использование иматиниба (для лечения меланомы с частотой от 20 до 54% случаев) позволяет получить полный или частичный ответ на терапию и, до 70% случаев, – контролировать развитие опухолевого процесса [15, 16]. Согласно публикациям, наибольшую частоту встречаемости (до 34% от всех активирующих мутаций) имеет мутация L576P, возникающая в 11-м экзоне гена *c-KIT*.

В настоящей работе приводится описание случая молекулярного типирования АЛМ.

Пациентка К., 43 года, поступила в Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского с диагнозом меланомы пятого пальца правой кисти. Заключение патоморфологического исследования: акраль-но-лентигинозная меланома кожи, ладонно-подошвенная форма, 5-й уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли по Бреслоу 5,6 мм, с изъязвлением.

Дерматологический статус. На ногтевой фаланге 5 пальца правой кисти на фоне темно-коричневого пятна с нечеткими, размытыми краями имеется бляшковидное образование без четких границ, имеющее неравномерную коричневую окраску, неправильной округлой формы, до 2,5 см в диаметре, с поверхностным изъязвлением.

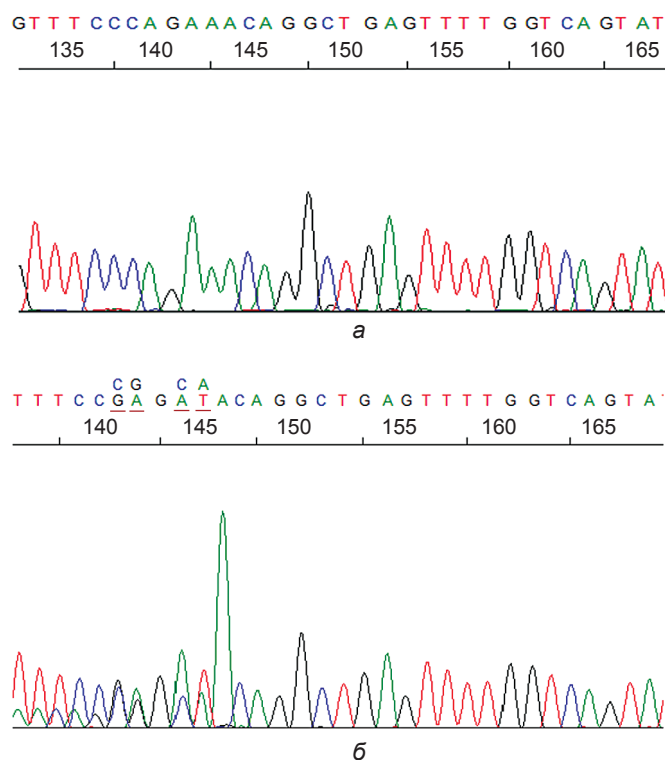


Рис. 3. Фрагмент диаграммы секвенирования 11-го экзона гена *c-KIT*.

a – ДНК дикого типа: мутации в последовательности отсутствуют; *б* – ДНК исследуемого образца акрально-лентигозной меланомы: отмечается присутствие пиков двух нуклеотидов в одном положении, что свидетельствует о наличии мутации в части молекул ДНК образца.

При патоморфологическом исследовании гистологического препарата опухоли выявлены очаги лентигозной пролиферации атипичных меланоцитов по ходу базального слоя эпидермиса, сопровождающиеся акантозом. Отмечается выраженная лимфоцитарная инфильтрация на границе дермы и эпидермиса. В препарате присутствуют атипичные меланоциты веретенообразной формы (рис. 1).

Молекулярно-генетическое исследование на наличие мишеней для таргетной терапии показало отсутствие клинически значимой мутации V600E гена *BRAF*. Известно, что мутации гена *BRAF* зачастую являются взаимоисключающими с мутациями гена *c-KIT*.

Было произведено секвенирование по методу Сэнгера участка 11-го экзона, охватывающего аминокислоты в полипептидной цепочке в положениях 550–591. Именно на этом участке выявляют большое количество мутаций, включая наиболее частую замену L576P [17]. Результат секвенирования показал отсутствие данной мутации, однако было выявлено наличие ряда других мутаций, сфокусированных на участке ДНК, кодирующем аминокислоты в положениях 585–587 (рис. 2). В положении 585, наряду с триплетом CCC, возникает триплет CCG, который не приводит к замене аминокислоты пролин. В триплете 586 отмечаются сигналы, позволяющие предположить возможность существования в различных клетках как «дикого» варианта AGA, кодирующего аминокислоту аргинин, так и вариантов мутаций – GGA и GGC, приводящих к замене аргинина на глицин (R586G), и AGC – триплета, кодирующего серин (мутация замены R586S). В положении 587 отмечается как «дикий» тип ДНК, так и миссенс-мутация, приводящая к замещению аспарагина на тирозин (N587Y).

Анализ базы данных соматических мутаций при раке Cosmic [18] показывает, что в положениях 585–587 гена *KIT* мутации встречаются крайне редко, и при этом большинство их – инсерции или делеции без сдвига рамки считывания. В каталоге отмечен лишь один случа-

чай замены аргинина на глицин (R586G), а мутации R586S и N587Y не встречаются совсем. Это позволяет предположить уникальность возникновения данных мутаций. При этом обращает на себя внимание различие химических структур и свойств аминокислот в диком и мутантном вариантах. Глицин имеет короткий неполярный радикал, серин – полярный, но не имеющий заряда при pH 7,0; радикал аргинина полярный, и при pH 7,0 имеет положительный заряд. Тирозин же, в отличие от аспарагина, имеет в качестве радикала ароматическое кольцо. Поэтому возможно предположить, что эти замены могут оказывать влияние не только на первичную, но и на вторичную структуру белка рецепторной тирозинкиназы *c-KIT*. Однако в силу отсутствия данных о функциональной значимости этих мутаций, их влияние на активность данного белка требует дальнейшего разьяснения.

Таким образом, данный клинический случай является примером наличия мутаций гена *c-KIT*, роль и значение которых на настоящий момент ещё не изучены. Полагается, что выявленные мутации могут пополнить базы данных мутаций при меланоме, а их значимость для выбора таргетной терапии требует дальнейшего исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reed R. Acral lentiginous melanoma. In: Hartmann W., Reed R., eds. *New concepts in surgical pathology of the skin*. New York: Wiley; 1976: 89–90.
2. Markovic S.N., Erickson L.A., Rao R.D., Weenig R.H., Pockaj B.A., Bardia A., et al.; Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82(3): 364–80.
3. Lee H.Y., Chay W.Y., Tang M.B., Chio M.T., Tan S.H. Melanoma: differences between Asian and Caucasian patients. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2012; 41(1): 17–20.
4. Lee M.W., Koh J.K., Kwon K.S., Kim N.I., Kim S.W., Kim S.N., et al. Clinical and histopathological study of cutaneous melanoma in Korea. *Korean J. Dermatol.* 2003; 41: 43–47.
5. Phan A., Touzet S., Dalle S., Ronger-Savle S., Balme B., Thomas L. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155(3): 561–9.
6. Feibleman C.E., Stoll H., Maize J.C. Melanomas of the palm, sole, and nail bed: a clinicopathologic study. *Cancer.* 1980; 46(11): 2492–504.
7. Stalkup J.R., Orengo I.F., Katta R. Controversies in acral lentiginous melanoma. *Dermatol. Surg.* 2002; 28(11): 1051–9.
8. Breslow A. Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. *J. Cutan. Pathol.* 1979; 6(3): 208–12.
9. Bristow I.R., Acland K. Acral lentiginous melanoma of the foot and ankle: A case series and review of the literature. *J. Foot Ankle Res.* 2008; 1(1): 11. doi: 10.1186/1757-1146-1-11.
10. Phan A., Dalle S., Touzet S., Ronger-Savle S., Balme B., Thomas L. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(4): 765–771.
11. Nakamura Y., Teramoto Y., Sato S., Yamamoto A. Ch. 5. Current surgical management of acral lentiginous melanoma. In: Murph M., ed. *Melanoma – Current Clinical Management and Future Therapeutics*. InTech, Chapters published; 2015. DOI: 10.5772/59133. Available at: <https://www.intechopen.com/books/melanoma-current-clinical-management-and-future-therapeutics/current-surgical-management-of-acral-lentiginous-melanoma> (accessed 23 June 2017).
12. Ashida A., Takata M., Murata H., Kido K., Saida T. Pathological activation of KIT in metastatic tumors of acral and mucosal melanomas. *Int. J. Cancer.* 2009; 124(4): 862–8.
13. Beadling C., Jacobson-Dunlop E., Hodi F.S., Le C., Warrick A., Patterson J., et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(21): 6821–8.
14. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D., Bastian B.C. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(26): 4340–6.
15. Carvajal R.D. Targeting KIT for treatment of advanced melanoma. *Melanoma Lett.* 2011; 29(3): 1–4.
16. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A., Fletcher J.A., Zhu M., Marino-Enriquez A., et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(26): 3182–90.
17. Garrido M., Bastian B.C. KIT as a therapeutic target in melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130(1): 20–7.
18. Forbes S.A., Beare D., Boutselakis H., Bamford S., Bindal N., Tate J., et al. COSMIC: somatic cancer genetics at high-resolution. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(D1): D777–83. doi: 10.1093/nar/gkw1121.

Поступила 12.09.17
Принята к печати 20.10.17