

УДК 616-006.81.04

ВРОЖДЕННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ

Бельшева Т.С.¹, Любченко Л.Н.¹, Вишневская Я.В.¹, Наседкина Т.В.^{1,2}, Емельянова М.А.^{1,2},
Абрамов И.С.^{1,2}, Орлова К.В.¹, Утяшев И.А.¹, Дорошенко М.Б.¹, Демидов Л.В.¹, Алиев М.Д.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН; 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

Ключевые слова: меланома кожи у детей, врожденная меланома кожи, герминальные мутации, *CDKN2A*, *BRAF*, *NRAS*

Меланома кожи (МК) является редкой опухолью в детском возрасте и составляет до 0,9% от всех злокачественных опухолей у детей. У детей, как и у взрослых, выделяют спорадическую и наследственную формы МК. Известен целый ряд генов и локусов в хромосомах, мутации в которых могут приводить к развитию меланомы. В статье подробно рассмотрены возможные молекулярно-генетические изменения, которые встречаются при МК, в первую очередь герминальные мутации. Также представлены два клинических случая гигантских врожденных невусов у детей с перерождением в меланому, для которых был выполнено исследование на наличие характерных для меланомы кожи генетических изменений.

Меланома — агрессивная злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланинсодержащих клеток — меланоцитов. Меланоциты присутствуют во многих органах и тканях, однако свыше 90% опухолей составляет меланома кожи (МК), остальные редкие случаи приходится на поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), надпочечников, оболочек головного и спинного мозга, глазного яблока, слизистой полости рта, носа, половых органов [13]. Для МК характерно раннее лимфогенное и гематогенное метастазирование почти во все органы, рецидивирование, крайне неблагоприятный прогноз при развитии отдаленных метастазов [32].

Эпидемиология. Меланома кожи является редкой опухолью в детском возрасте и составляет до 0,9% от всех злокачественных опухолей у детей [5, 19]. С возрастом заболеваемость возрастает [27]. В последние десятилетия отмечается постоянный ежегодный рост заболеваемости МК в разных странах, в том числе и в России. Вероятнее всего, причиной данного роста стала бесконтрольная инсоляция и солнечные ожоги, особенно опасные в грудном и детском возрасте. Эту гипотезу подтверждают наиболее высокие показатели заболеваемости МК в странах с белым населением и высокими

среднегодовыми значениями уровня инсоляции, как это имеет место в Австралии, МК в группах 0–14 и 15–19 лет 2,6 и 46 на 1 млн соответственно. В северных странах отмечена тенденция компенсировать географический недостаток солнечного излучения краткосрочным посещением генетически неадаптированными лицами курортов с высоким уровнем инсоляции. Так, заболеваемость в Дании в группах 0–14 и 15–19 лет составила 2 и 22,2 на 1 млн, в Канаде — 1,5 и 10,2 на 1 млн. В России уровень заболеваемости МК у детей и подростков составляет 0,65 и 6,95 на 1 млн населения, средний уровень заболеваемости — 1–1,99:1 000 000 в год [26]. Однако данные показатели могут быть занижены из-за низкого уровня регистрации случаев детской и подростковой МК.

Этиология и патогенез. Ведущую роль в возникновении МК играет ультрафиолетовое излучение (УФ-излучение, УФИ), вызывающее повреждение молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) клеток кожи, а также образование свободных радикалов и иммуносупрессии, способствующей выживанию опухолевых клеток [14]. Установлена роль свободных радикалов в возникновении эпигенетических нарушений. В норме меланоциты выполняют роль светофильтра, поглощая избыток УФ-излучения. При этом УФИ повреждает не только кератиноциты кожи, но и сами меланоциты. Поврежденные молекулы ДНК способны восстанавливаться с участием систем репарации, в случае необратимых

Адрес для корреспонденции

Бельшева Татьяна Сергеевна
E-mail: klinderma@bk.ru

повреждений запускается процесс апоптоза клетки. При блокировке процесса апоптоза клетка выживает, а мутации в ДНК меланоцита начинают стремительно накапливаться, запуская процессы трансформации клетки и развития дисплазии, а затем меланомы. Поэтому к УФ-излучению особенно чувствительны люди с наследственными дефектами систем репарации ДНК, сигнальных путей апоптоза, цикла деления клетки, генов-супрессоров и др. [8].

Этиологически МК – гетерогенное заболевание, зависящее от взаимодействия как наследственных, так и средовых факторов. Особенно значима взаимосвязь фототипа кожи по Т. Фитцпатрику и уровня УФИ (см. таблицу).

Однако эта взаимосвязь не является строго специфической.

Таблица. Оценка фототипа кожи по Т. Фитцпатрику

№№	Название фототипа	Характеристика	Восприимчивость к УФИ
Тип I	«Кельтский»	Очень светлая, розовато-бежевая или молочно-белая кожа, много веснушек, светлые рыжеватые волосы, голубые, светло-серые глаза	Никогда не загорает, всегда обгорает
Тип II	«Европейский светлокотий»	Светлая кожа, иногда веснушки, цвет волос – от светлого блондина до светлого шатена, голубые, зеленые или серые глаза	Иногда может загореть, но чаще обгорает
Тип III	«Европейский темнокожий»	Смуглая кожа или цвета слоновой кости, веснушек обычно нет, цвет волос – от темного блондина до темного шатена, светло-карие глаза	Часто загорает, иногда обгорает
Тип IV	«Средиземноморский»	Достаточно темный оттенок кожи, обычно с оливковым оттенком, темно-коричневые или черные волосы, темные глаза	Всегда быстро загорает, никогда не обгорает, загар держится долго
Тип V	«Азиатский»	Темно-коричневая кожа и черные волосы	Никогда не обгорает
Тип VI	«Африканский»	Очень темная, почти черная кожа и черные волосы	Никогда не обгорает

У детей, как и у взрослых, выделяют спорадическую и наследственную формы МК. Если в семье больного ребенка нет случаев МК, то скорее всего это спорадическая меланома. Однако если в семье идет накопление случаев МК, то можно говорить о наследственной (семейной, генетически-ассоциированной) меланоме. На семейную меланому приходится 5–14% случаев [21, 31].

До 50% случаев семейной меланомы ассоциированы с герминальными мутациями в гене *CDKN2A*, расположенном на хромосоме 9p21, особенно в семьях, в которых отмечено 3 и более больных МК [9]. Ген *CDKN2A* является высокопенетрантным, мутации в этом гене ассоциированы с высоким риском развития меланомы. Он состоит из 4 экзонов – 1α, 1β, 2, 3 и относится к генам, у которых представлен механизм альтернативного сплайсинга (рис. 1). Один ген кодирует два белка, p16Ink4A (экзоны 1α, 2 и 3) и p14ARF (экзоны 1β, 2 и 3), которые являются опухолевыми супрессорами.

Эти белки регулируют 2 сигнальных пути – путь p53 (TP53, OMIM 191170) и Rb1 (OMIM 614041). Белок p16Ink4a ингибирует циклинзависимую ки-

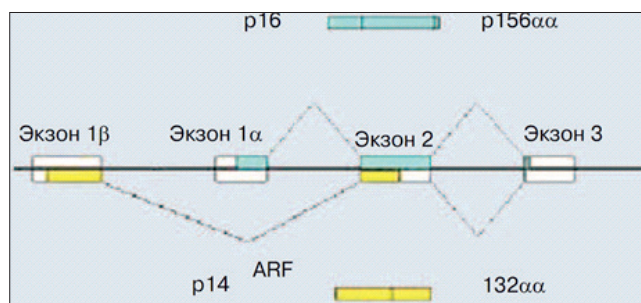


Рис. 1. Строение гена *CDKN2A* и варианты альтернативного сплайсинга [16]

назу 4 (CDK4), нарушая ее связь с циклином D, что приводит к торможению перехода клетки из фазы G1 в фазу S через сигнальный путь Rb (ген ретинобластомы RB1). Белок p14ARF регулирует клеточный

цикл через p53-сигнальный путь, препятствуя разрушению белка p53, увеличивает количество белка p53 и активирует его. Следствием является остановка клеточного цикла и репликации ДНК [16].

Мутации белка p16 ответственны за 20–40% случаев наследственной меланомы кожи. Мутации белка p14ARF встречаются несколько реже, в 25% случаев наследственной меланомы. Мутации могут инактивировать только p16Ink2a, не затрагивая p14ARF, а иногда инактивируются оба белка [11].

В результате мутаций и гиперметилирования гена *CDKN2A* повышается риск возникновения не только меланомы, но и рака поджелудочной железы, пищевода, желчных путей, мочевого пузыря, мезотелиомы, увеальной меланомы, злокачественных глиом, рака молочной железы, рака легкого, T- и B-клеточного лейкоза [28].

Примерно у 9–15% больных с первично-множественной МК были обнаружены герминальные мутации при отсутствии семейной отягощенности [13]. При спорадической МК соматические мутации в гене *CDKN2A* обнаруживаются редко – 2% [1].

Другие гены наследственной предрасположенности к меланоме. Ген *MC1R* кодирует рецептор меланокортина 1 (*MC1R*), расположенный на поверхности эпидермальных меланоцитов. Активирует синтез меланинов. Ряд однонуклеотидных полиморфизмов этого гена приводит к снижению и потере функции рецептора, что приводит к формированию характерного североевропейского фенотипа — рыжие волосы, светлая кожа, веснушки и неспособность загорать. Наличие одного неблагоприятного аллеля гена *MC1R* увеличивает риск развития меланомы в 2,2–4,8 раза [24]. Сочетание аллелей риска гена *MC1R* с мутациями в гене *CDKN2A* существенно увеличивает риск заболеть меланомой. Сочетание неблагоприятного аллеля гена *MC1R* с мутациями в гене *BRAF* повышают риск развития меланомы независимо от УФВ [6].

Ген *MITF* регулирует множество генов, ответственных за пролиферацию (ген *CDK2*), дифференцировку, выживание (гены *BCL2*, *BCL2A*, *ML-IAP*, *MET*, *APE1*, *HIF1A*) и выработку пигмента. Герминальные мутации в гене *MITF* повышают риск развития МК и рака почек. Чаще всего встречаются мутации и амплификация гена *MITF* [25]. Мутации *MITF* усиливают миграцию и инвазивные свойства меланоцитов. Белок *MITF* является ценным иммуногистохимическим маркером [10].

Врожденная МК (ВМК) встречается крайне редко, возникает в основном из меланоцитарных невусов (МН) плода, однако в ряде случаев ВМК развивается в результате трансплацентарного метастазирования меланомы матери в плод [17, 22]. Эти метастазы развиваются только при гематогенном метастазировании меланомы. Среди всех злокачественных новообразований у беременных меланома встречается в 8% случаев, при этом на трансплацентарную врожденную меланому приходится около 46% от всех врожденных меланом [1, 2, 17].

Для приобретенной врожденной меланомы характерен полиорганный характер поражения. Чаще всего в процесс вовлекаются кожа и печень плода. Поражения кожи варьируют от небольших черно-синих пятен или папул до гигантских массивных узлов [18]. Хотя прогноз у детей с трансплацентарно приобретенной меланомой неблагоприятный, описаны случаи спонтанного регресса заболевания [15].

Собственные данные

С 1991 по 2016 г. был проведен анализ всех случаев МК у детей, которые обращались на консультацию и/или проходили лечение в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Всего выявлено 134 случая МК у детей от рождения и до 18 лет. В период новорожденности (от рождения до 28-го дня) МК встречалась у двух мальчиков (1,5% от всех случаев МК у детей). В период грудного возраста (от 29-го дня до 1 года) — 1 случай у девочки (0,8%).

Количество выявленных случаев в зависимости от возрастной группы в нашем анализе подтвердило редкую встречаемость МК в период от рождения до года (2,3%), а также продемонстрировало пропорциональное взрослению детей увеличение числа случаев до 40,6% у детей в возрасте 12 лет и более. Случаи врожденной меланомы кожи вызывают особый интерес у исследователей в надежде получения информации о наследственных генетических поломках и факторах риска с целью дальнейшего возможного предупреждения заболевания.

Клинический пример 1

Пациент М., 22 дня. Фототип кожи II по Фитцпатрику. Из анамнеза известно, что мальчик родился на 37-й неделе беременности. Беременность протекала без осложнений, мать — практически здорова, в семье случаев меланомы и других онкологических заболеваний у ближайших родственников не было. Родители обратились с жалобами на обширное пигментное образование кожи у ребенка в области спины, ягодиц, с переходом на лобковую область и кожу мошонки, выявленное при рождении ребенка. В пределах пигментного образования в пояснично-крестцовой области родители отметили также очаг неправильных очертаний с мокнущей и кровоточащей поверхностью (рис. 2). При осмотре:



Рис. 2. а. Внешний вид пациента М., 22 дня, до лечения, диагноз: врожденный гигантский невус с сателлитами. Врожденная меланома кожи пояснично-крестцовой области с изъязвлением. Показано хирургическое лечение — диагностическая эксцизионная биопсия опухоли. Вид спереди; б. Тот же пациент. Вид сзади

преимущественно в дорсальной области туловища с переходом на кожу паховой области визуализируется гигантское (свыше 20 см) пигментное образование, частично покрытое волосами, характеризующееся неравномерной пигментацией, цвет варьирует от розового до темно-коричневого/черного. В пояснично-крестцовой области определяется очаг (отмечен красным кругом) с четкими неправильными «треугольными» очертаниями 3,5×3,7 см черного цвета, на поверхности очага в центре — язва неправильных округлых очертаний, покрытая

геморрагическими корками, кожа в пределах и по периферии очага характеризуется деревянистой плотностью. Присутствуют единичные сателлиты на коже волосистой части головы, туловища, конечностей. Было выполнено дерматоскопическое исследование (рис. 3). На основании данных ана-

гистологической верификации диагноза «меланома кожи» выполнено МРТ всего тела (рис. 5).

Данный пример иллюстрирует ведущую роль анамнеза и клинической картины: наличие врожденного гигантского невуса обуславливает риск развития на его фоне МК в 2–6% случаев, причем 60% из ко-

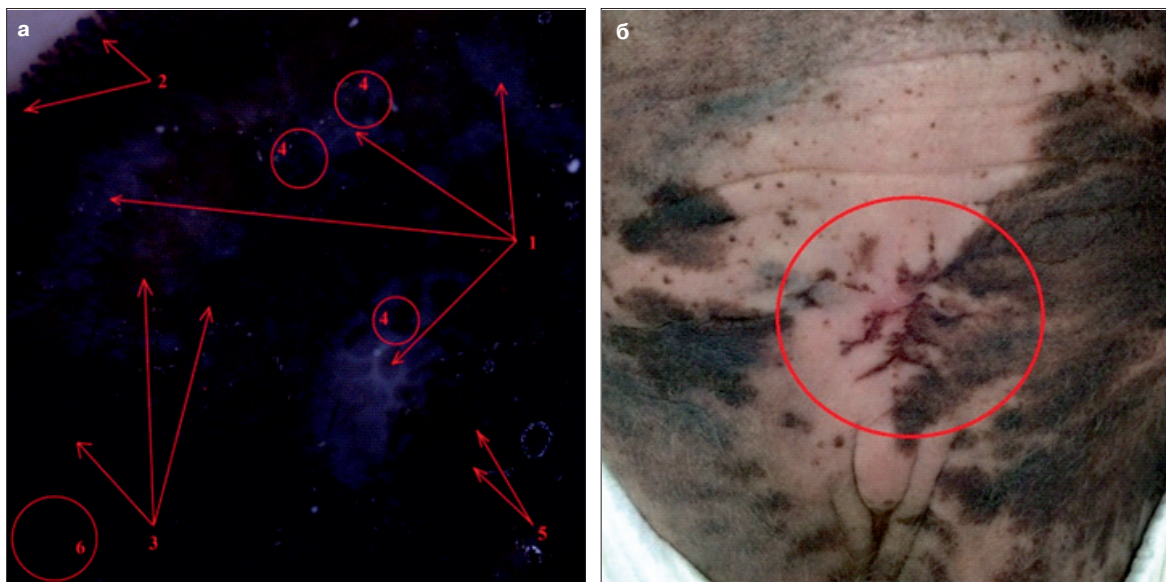


Рис. 3. а. Тот же пациент. Дерматоскопическое исследование в области МК — визуализируются: бело-голубая вуаль (1), «псевдоподии» (2), полихромия (3), структуры по типу «молотого перца» (4), атипичная пигментная сеть (5), «чернильные пятна» (6) (пояснение в тексте); б. Тот же пациент. Состояние после хирургического иссечения меланомы кожи, развившейся на фоне ГВМН

мнеза, клинического, дерматоскопического осмотра установлен диагноз: врожденный гигантский невус с сателлитами. Врожденная меланома кожи пояснично-крестцовой области с изъязвлением. По достижении ребенком возраста 1 мес было выполнено УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (рис. 4); рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях; эксцизионная биопсия с пластикой местными тканями с анестезиологическим обеспечением, проведено молекулярно-генетическое исследование. После

торых реализуются до 10-летнего возраста [29, 30]; наличие врожденного очага в пояснично-крестцовой области клинически подозрительного на МК: форма новообразования асимметричная, границы фестончатые, местами нечеткие, цвет неоднородный с присутствием нескольких цветовых зон, размер более 6–7 мм, изъязвление эпидермиса над новообразованием — мокнутие, кровоточивость поверхности, что подтверждают жалобы родителей.

Дерматоскопическое исследование с помощью алгоритма Аргензиано позволило предположить злокачественную природу исследуемого ново-

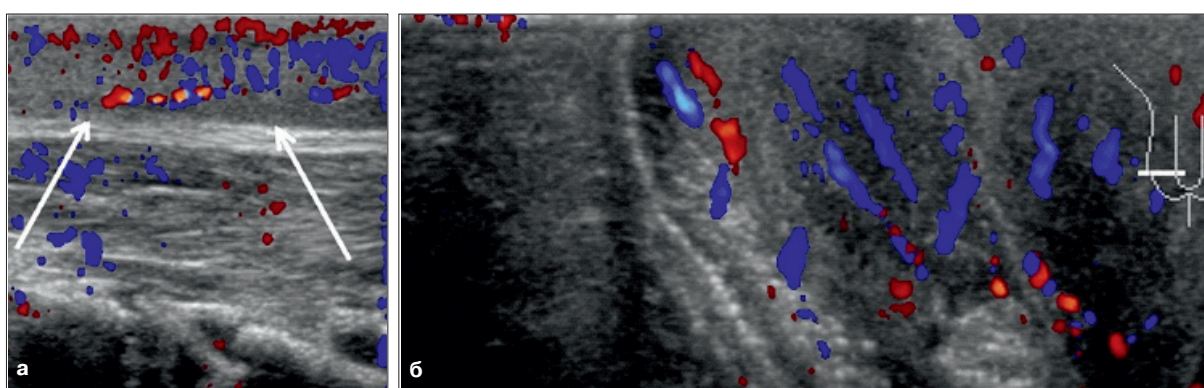


Рис. 4. а. Тот же пациент. УЗИ с ЦДК мягких тканей поясничной области, в зоне повышенной пигментации (suspicious melanoma); б. Тот же пациент. УЗИ с ЦДК кожи мошонки (пояснения в тексте)

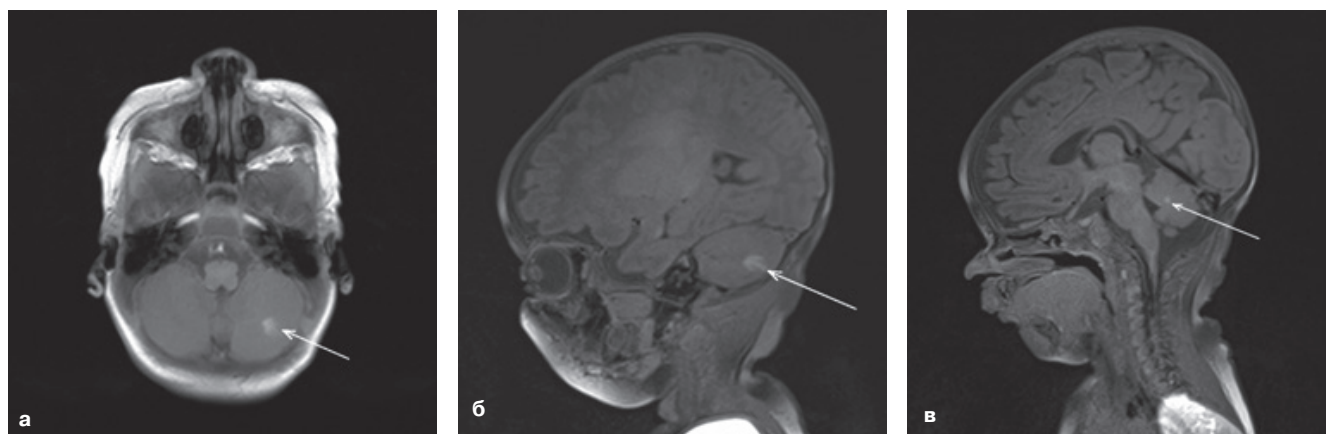


Рис. 5 а–в. Тот же пациент, МРТ whole-body

образования. Так, из больших диагностических критериев присутствовали: фрагмент атипичной пигментной сети, представленный различными по толщине перегородками и размерами ячеек (5), что соответствует 2 баллам; бело-голубая вуаль (1), что соответствует 2 баллам; из малых диагностических критериев определялись структуры по типу «молотого перца» (4) — 1 балл, «чернильные пятна» (6) — 1 балл. Таким образом, в сумме было получено 6 баллов. Согласно алгоритму, меланоцитарные новообразования, у которых сумма баллов составляет 3 и более, расцениваются как злокачественные и подлежат удалению (чувствительность метода 95%, специфичность 75%).

При УЗИ с ЦДК мягких тканей поясничной области в зоне повышенной пигментации (suspicious melanoma) определяется утолщение слоя дермы до 6 мм, экзогенность его повышена, однородная, васкуляризация резко усилена (в данной области подтверждена МК при гистологическом исследовании) (см. рис. 4 а). Подкожно-жировой слой не определяется, граница с соединительнотканной фасцией указана стрелками. При УЗИ с ЦДК кожи мошонки последняя утолщена, диффузно-повышенной экзогенности, определяется большое количество извитых сосудов (см. рис. 4 б).

При whole-body МРТ выявлено наличие меланина в структурах головного мозга. МР картина очагов не соответствовала метастазам меланомы, а являлась характерной для нейрокожного меланоза (НКМ). Поэтому всем детям с врожденным гигантским невусом желательно выполнять МРТ для правильной диагностики НКМ, так как пациенты с врожденным гигантским невусом имеют высокий риск поражения центральной нервной системы.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях — данных за мтс не получено.

Гистологическое исследование: узловая эпителиоидноклеточная и невоклеточная пигментосодержащая меланома (рис. 6 а), возникшая на фоне

врожденного невуса, с 1 митозом/мм², с изъязвлением (рис. 6 б), без признаков сосудистой инвазии, фаза вертикального роста, уровень инвазии по Кларку — 3, толщина по Breslow — 1,5 мм.

При ИГХ исследовании в клетках, экспрессирующих меланоцитарные маркеры (Мелан А, НМБ45 и др.), индекс пролиферации Ki-67 равен 20–30% опухолевых клеток (рис. 7 а, б).

Молекулярно-генетическое исследование: опухолевая ДНК выделена из свежзамороженного материала. Методом мультиплексной LNA-блокирующей амплификации с последующей аллель-специфичной гибридизацией ПЦР-продуктов на гидрогелевых биочипах определяли наличие в опухоли соматических мутаций в генах *BRAF*, *NRAS*, *c-KIT* и *GNA11*. Методом NGS выполнено таргетное секвенирование экзонов генов *TP53*, *PTEN*, *BRAF*, *KIT*, *NRAS*, *PDGFRA*, *RASA1*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *RAC1*, *MET*, *AKT1*, *CDKN2A*. В результате анализа выявлен полиморфизм Р72R гена *TP53* в гомозиготном состоянии, который не является патогенным.

На основании данных гистологического исследования и полного обследования пациента установлена меланома T2bN0M0, IIA стадия. В дальнейшем рекомендовано динамическое наблюдение. В настоящее время ребенок продолжает динамическое наблюдение без признаков прогрессирования заболевания.

Клинический пример 2

Пациент Л., 5 мес. Фототип кожи II по Фитцпатрику. Мать обратилась с жалобами на существующее с рождения обширное пигментное образование, расположенное преимущественно в затылочной области головы с переходом на заднюю поверхность шеи, верхний плечевой пояс, с распространением на кожу спины и переднюю грудную стенку, а также множественные изолированные пигментные образования на коже туловища и конечностей (рис. 8). Из анамнеза известно, что мальчик родился на 39-й неделе беременности. При осмотре: преиму-

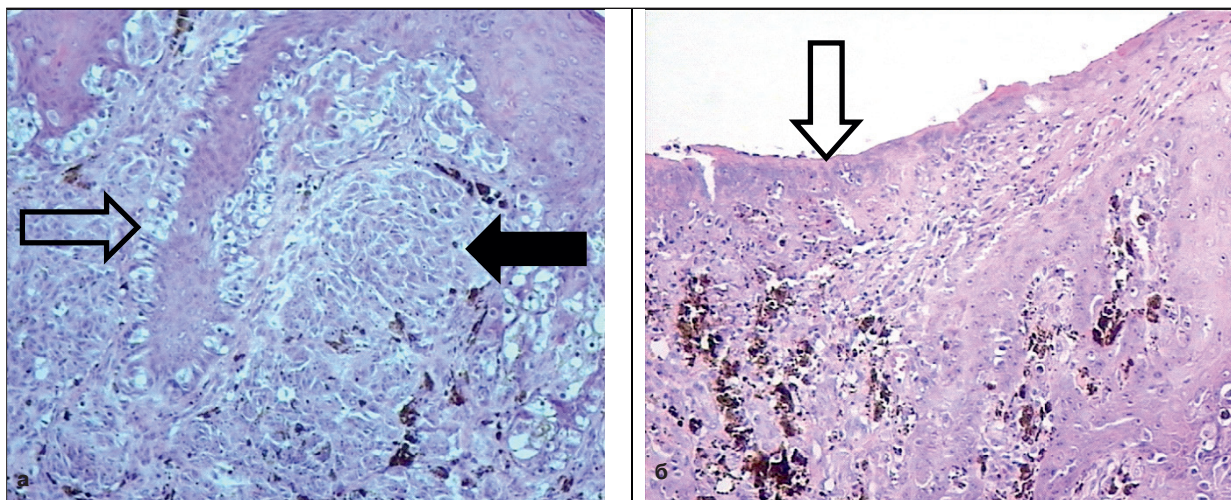


Рис. 6 а, б. Меланома кожи. Гистологическое строение. а. Узловая пигментсодержащая меланома. Полиморфные меланоциты в базальном слое эпидермиса — юнкциональная активность (прозрачная стрелка) в дерме в виде гнездных скоплений и полей (черная стрелка). Ув. $\times 10$, окраска гематоксилином и эозином; б. Изъязвление на поверхности опухоли (стрелка). Ув. $\times 10$, окраска гематоксилином и эозином

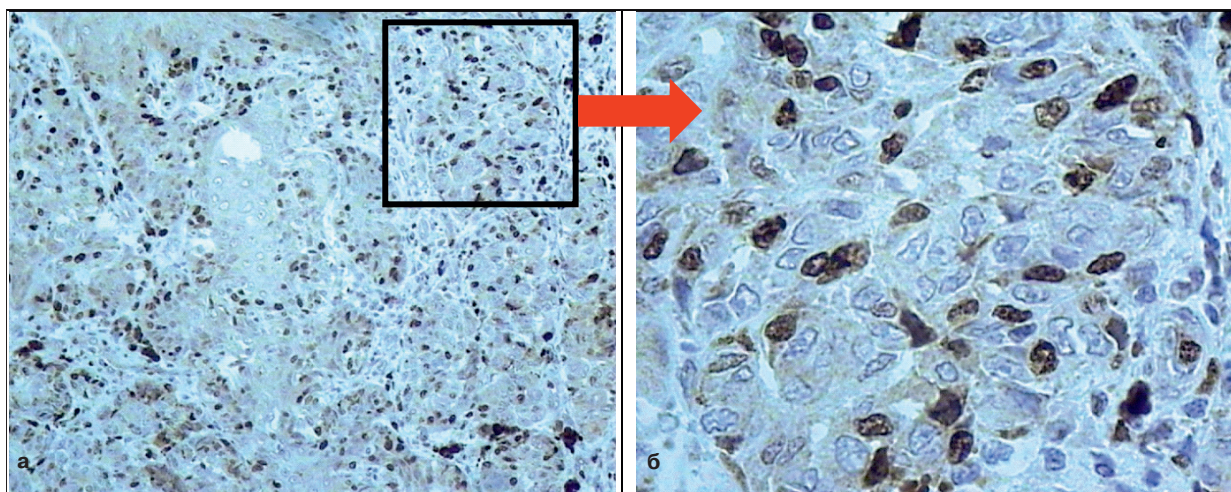


Рис. 7. Меланома кожи. Иммуногистохимическое исследование. а. Ki-67. Ув. $\times 10$; б. Ki-67. Ув. $\times 40$



Рис. 8. а. Внешний вид пациента Л., 5 мес, до лечения, диагноз: врожденный гигантский невус с сателлитами. Меланома кожи задней поверхности шеи. Показано хирургическое лечение — диагностическая эксцизионная биопсия. Вид спереди; б. Тот же пациент. Вид сзади

щественно в верхней трети спины с частичным переходом на кожу передней грудной стенки, задней поверхности шеи и теменной области головы визуализировалось гигантское (свыше 20 см) пигментное образование, частично покрытое волосами, характеризующееся неравномерной пигментацией, цвет варьировал от розового и светло-коричневого до серо-черного. Обращало на себя внимание существовавшее, со слов матери, с рождения объемное пигментное новообразование без четких границ в области мягких тканей задней поверхности шеи (отмечено красным кругом). Дерматоскопическая картина была не информативна. На основании данных анамнеза и клинического осмотра был поставлен диагноз: врожденный гигантский невус с сателлитами. Врожденная меланома кожи задней поверхности шеи. Было выполнено УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (рис. 9);

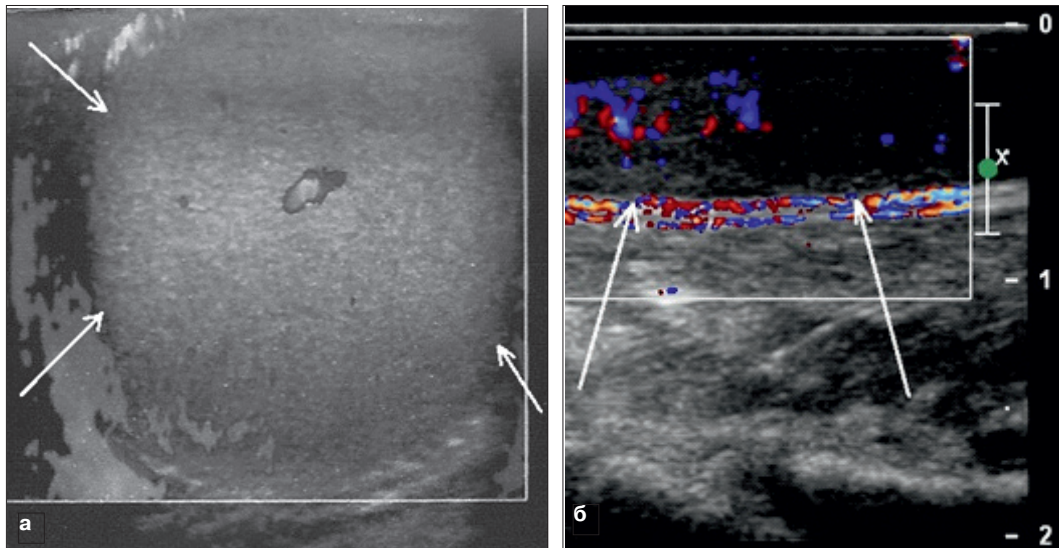


Рис. 9. а. УЗИ с ЦДК средней трети задней поверхности шеи. Пояснение в тексте; б. УЗИ с ЦДК мягких тканей спины в области врожденного гигантского меланоцитарного невуса. Пояснение в тексте

рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях; диагностическая эксцизионная биопсия с пластикой местными тканями с анестезиологическим обеспечением.

Данный пример также иллюстрирует ведущую роль анамнеза и клинической картины: как уже было описано, наличие врожденного гигантского невуса обуславливает риск развития на его фоне МК в 2–6% случаев; наличие врожденного объемного пигментированного образования мягких тканей задней поверхности шеи позволило заподозрить у ребенка наличие первичной или метастатической МК (см. рис. 8).

УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (см. рис. 9) — при УЗИ с ЦДК средней трети задней поверхности шеи определяется образование округлой формы, 3 см, средней эхогенности, солидной структуры с единичными сосудами. Заключение: mts в мягкие ткани задней поверхности шеи (средняя треть). При УЗИ с ЦДК мягких тканей спины в области врожденного гигантского меланоцитарного невуса определяется: дерма утолщена до 6 мм. Эхогенность умеренно повышена. Определяется умеренное количество сосудов.

КТ органов грудной полости — данных за mts нет.

МРТ шеи с внутривенным контрастированием: в мягких тканях шеи подкожно определяется образование с четкими, ровными контурами, активно неоднородно накапливающее контрастное вещество, размерами 6,4×2,5×3,9 см. Образование не выходит за пределы подкожно-жировой клетчатки. Несколько ниже указанного образования узел похожей структуры 1×0,5×0,7 см. Определяются левые затылочные лимфатические узлы до 0,6×0,3 см. Правые шейные лимфатические узлы до 0,9×0,6 см — реактивного характера.

Гистологическое исследование: в коже эпителиоидноклеточная меланома, с 2 митозами/мм², без изъязвления. Без достоверных признаков сосудистой инвазии, с наличием сателлитного узла. Уровень инвазии по Кларку III, толщина по Breslow (без учета сателлита) — 2 мм. В подкожно-жировой клетчатке определяется четко отграниченный опухолевый узел (указан стрелкой) — сателлит меланомы (рис. 10).

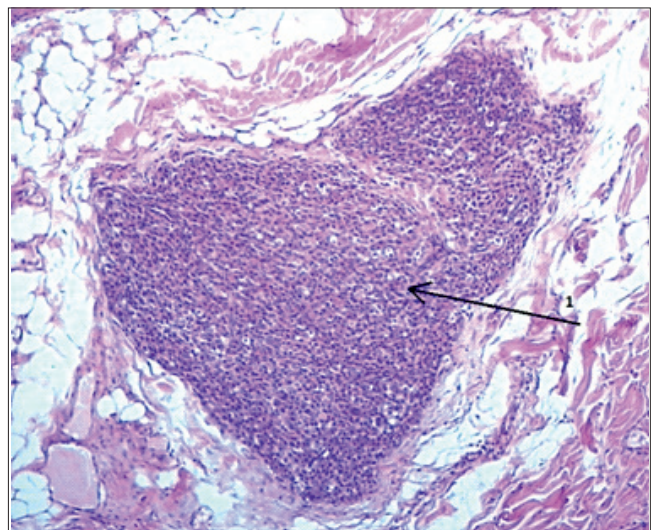


Рис. 10. Тот же пациент. Гистологический препарат. Сателлит меланомы в подкожно-жировой клетчатке. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×10

По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена мутация Q61K *NRAS*.

На основании данных гистологического исследования и полного обследования пациента установлена меланома T2aN2cM0, IIIb стадия. В связи с возрастом пациента рекомендовано динамическое наблюдение.

Обсуждение

Как показывают наш опыт и данные литературы, не всегда врожденные случаи МК имеют семейный анамнез. Оба наших случая демонстрируют как отсутствие семейного анамнеза, так и при выполнении молекулярно-генетического исследования герминальных мутаций у детей не обнаружено. У одного ребенка выявлена соматическая мутация Q61K гена *NRAS*. Ген *NRAS* кодирует ГТФ-связывающий белок NRAS, который регулирует ответ на внеклеточные стимулы роста, активируя сигнальные пути RAF-MEK-ERK [7]. Мутации гена *NRAS* встречаются в 15–20% меланомы кожи [12]. Около 80% мутаций затрагивают 61-й кодон 3-го экзона (Q61K, Q61R), в результате чего белок не гидролизует RAS-ГТФ и остается активным. Эта мутация характерна для поздних стадий меланомы [20]. Чаше всего мутации *NRAS* обнаруживаются в меланоме, возникающей на фоне хронического солнечного повреждения, а также в меланоме слизистых оболочек [3, 4]. Также мутации Q61K/R гена *NRAS* выявляют в 81% конгенитальных меланоцитарных невусов и в 94,7% случаев врожденных меланоцитарных невусов, которые характеризуются повышенным риском трансформации в меланому [23, 33, 34].

Опыт лечения детей с МК в возрасте от рождения до года имеют лишь некоторые крупные учреждения. Исторически бытует мнение, что дети не болеют меланомой. Данные мировой литературы и наш собственный 25-летний опыт подтверждают тот факт, что дети могут болеть МК, но показатели заболеваемости низки и различаются в разных возрастных группах. Случаи МК могут быть зарегистрированы в любом периоде жизни ребенка от самого рождения.

Источники финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 14-35-00107 «Персонализированные подходы к терапии метастатической меланомы кожи: от фундаментальных исследований к клинической практике».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Alexander A, Samlowski WE, Zone J et al. Metastatic melanoma in pregnancy: Risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2179-2186.
- Brodsky I, Baren M, Kahn SB et al. Metastatic malignant melanoma from mother to fetus. *Cancer*. 1965;18:1048-1054.
- Chraybi M, Alsamad IA, Copie-Bergman C et al. Oncogene abnormalities in a series of primary melanomas of the sinonasal tract: NRAS mutations and cyclin D1 amplification are more frequent than KIT or BRAF mutations. *Hum Pathol*. 2013;44(9):1902-19011.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135-2147.
- Desandes E, Clavel J, Berger C et al. Cancer incidence among children in Rancee, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43:749-757.
- Fargnoli M, Gandini S, Peris K et al. MC1R variants increase melanoma risk in families with CDKN2A mutations: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1413-1420.
- Fedorenko IV, Gibney GT, Keiran SM. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene*. 2013;32(25):3009-3018.
- Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet*. 2006;7:21-33.
- Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet*. 2007;44:99-106.
- Guo R, Franco-Palacios M, Russell M et al. Microphthalmia transcription factor (MITF) as a diagnostic marker for metastatic melanomas negative for other melanoma markers. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(8):1658-1664.
- Hayward NK. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene*. 2003;22(20):3053-3062.
- Kelleher FC, McArthur GA. Targeting NRAS in melanoma. *Cancer J*. 2012;18(2):132-136.
- Laennec RTH. Sur les maelanoses. *Bulletin de Faculte de Medecine Paris*. 1806:1-24.
- Norval M. The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92:108-118.
- O'Meara AT, Cress R, Xing G et al. Malignant melanoma in pregnancy: a population based evaluation. *Cancer*. 2005;103:1217-1222.
- Puig S, Malvehy J, Badenas C et al. Role of the CDKN2A Locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol*. 2005;23:3043-3051.
- Reynolds AG. Placental metastasis from malignant melanoma: report of a case. *Obstet Gynecol*. 1955;6:205-209.
- Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC. Congenital and infantile melanoma: Review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;7:77-91.
- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH. 1999. Pub. No. 99-4649.
- Rokitanski J. Ein ausgezeichnete Fall von Pigment-Mal mitusgebreiteter Pigmentierung der inneren Hirn und. *Ally Wien Med Z*. 1861;6:113-116.
- Somoano B, Niendorf KB, Tsao H. Hereditary cancer syndromes of the skin. *Clin Dermatol*. 2005;23:85-106.
- Song KY, Song HG, Chi JG et al. Congenital Malignant Melanoma. *J Korean Sci*. 1990;5(2):91-95.
- Tschandi P, Berghoff AS, Preusser M et al. NRAS and BRAF mutations in melanoma-associated nevi and uninvolved nevi. *PLoS One*. 2013;8(7):e69639.
- Williams PF, Olsen CM, Hayward NK et al. Melanocortin 1 receptor and risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis and estimates of population burden. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1730-1740.
- Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM et al. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature*. 2011;480(7375):99-103.
- Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева. М.: Изд. группа РОНЦ, Практическая медицина. 2012:684.
- Исмаил-Заде РС. Меланома кожи у детей. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013;(3):40-44.
- Копнин БП. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина. 2004:125-156.

29. Надточий АГ, Дьякова СВ, Кулаков ОБ и соавт. Гемодинамика в сосудистых новообразованиях мягких тканей лица и шеи у детей: ангиографические и доплерографические сопоставления. Визуализация в клинике. 1994;(4):26-29.
30. Панасюк ОА, Панасюк АП. Гемангиомы челюстно-лицевой области. Стоматолог. 2004;(8):5.
31. Черненко ПА, Петерсон СБ, Любченко ЛН. Наследственная меланома кожи: клиничко-молекулярная диагностика. Российский биотерапевтический журнал. 2012;11(3):81-89.
32. Чиссов ВИ, Дарьялова СЛ. Онкология. М., 2007:203-215.
33. Бельшева ТС, Алиев МД. Приобретенные меланомоопасные невусы у детей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016;(4):3-12.
34. Emelyanova M, Ghukasyan L, Abramov I, Ryabaya O, Stepanova E, Kudryavtseva A, Sadritdinova A, Dzhumakova C, Belysheva T, Surzhikov S, Lyubchenko L, Zasedatelev A, Nasedkina T. Detection of BRAF, NRAS, KIT, GNAQ, GNA11 and MAP2K1/2 mutations in Russian melanoma patients using LNA PCR clamp and biochip analysis. *Oncotarget*. 2017;8(32):52304-52320. Published online 2017 Apr 10. DOI: 10.18632/oncotarget.17014.

Статья поступила 02.06.2018 г., принята к печати 18.06.2018 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

Информационная страница

Бельшева Татьяна Сергеевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии.

Любченко Людмила Николаевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической онкогенетики.

Вишневская Яна Владимировна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, врач отдела патологоанатомической анатомии опухолей человека.

Наседкина Татьяна Васильевна, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, доктор

биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов.

Емельянова Марина Алесандровна, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов.

Абрамов Иван Сергеевич, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, младший научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов.

Орлова Кристина Вячеславовна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения биотерапии опухолей.

Утяшев Игорь Аглымович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения биотерапии опухолей.

Дорошенко Марина Борисовна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, врач научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии.

Демидов Лев Вадимович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением биотерапии опухолей.

Алиев Мамед Джавадович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, зав. отделом общей онкологии.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

CONGENITAL CUTANEOUS MELANOMA: MOLECULAR, GENETIC AND CLINICAL ASPECTS

Belysheva T.S.¹, Lyubchenko L.N.¹, Vishnevskaya Y.V.¹, Nasedkina T.V.^{1,2}, Emelyanova M.A.^{1,2}, Abramov I.S.^{1,2}, Orlova K.V.¹, Utyashev I.A.¹, Doroshenko M.B.¹, Demidov L.V.¹, Aliev M.D.¹

¹ FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia, Moscow; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilova st., 119991, Moscow, Russia

Key words: cutaneous melanoma in children hereditary cutaneous melanoma, germinal mutations *CDKN2A*, *BRAF*, *NRAS*

Melanoma rarely affects children, it composes up to 0,9% of all pediatric malignancies. In children, as in adults, there is sporadic melanoma and family history forms of cutaneous melanoma. There is a number of known genes with mutations that can lead to the development of melanoma. In this article we focused on possible molecular genetic changes that occur in the cutaneous melanoma, with special attention to germinal mutations presenting literature data and our own experience.