



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ - ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE**

Rezumat al tezei de doctorat:

Aspecte morfologice, imunofenotipice și moleculare ale melanomului

Doctorand: Beleaua Marius-Alexandru

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Jung János

Conducător în cotutelă: Prof. Dr. Tímár József

Melanomul (MM) este o tumoră malignă cu origine melanocitară, care poate fi regăsită la nivel cutanat, la nivelul mucoaselor, coroidal, cohlear, la nivelul mezencefalului, sau meningeal. MM primar cutanat este o tumoră malignă cu incidență relativ crescută, fiind a 21-a tumoră malignă cel mai frecvent diagnosticată la nivel mondial. Tumorile maligne cutanate non-melanocitare sunt de aproximativ 4 ori (6.2%) mai frecvente comparativ cu MM care reprezintă aproximativ 1.7% din tumorile maligne diagnosticate anual la nivel mondial, prezentând o dublare a mortalității în ultimele două decenii. Studii suplimentare sunt necesare pentru a caracteriza din punct de vedere molecular MM, datorită creșterii incidenței și a heterogenității variabile fapt subliniat și prin necesitatea validării markerilor diagnostici și prognostici clasici, cât și evidențierea unor markeri noi utili în diferențierea leziunilor melanocitare benigne de cele maligne și în identificarea MM agresive, cu risc de recidivă și metastazare pentru a oferi soluții terapeutice eficiente și țintite, atât în MM primare cât și în cele metastatice.

Scopul studiului a fost identificarea cazurilor de MM diagnosticate în perioada 1999-2018, în vederea evaluării parametrilor clinico-patologici generali și evidențierea eventualului impact prognostic asupra supraviețuirii globale (OS). Ne-am bazat realizarea unei analize “in silico” a bazelor de date publice internaționale, verificând expresia proteică a markerilor diagnostici clasici și a eventualilor markeri prognostici, corelată cu expresia lor genică și transcriptomică, pentru a putea fructifica expresia IHC a acestora atât din punct de vedere diagnostic cât și prognostic.

La realizarea primului capitol am constituit o bază de date retrospectivă care a cuprins aspectele clinicopatologice ale MM primar, din ultimele două decenii, pentru a pune în evidență aspectele prognostice legate de sex, vârstă, localizare, tipul histologic, indice Breslow, ulceratie, invaziile limfovasculare și perineurale, fază de creștere și stadiul pT. Au fost excluse leziunile in situ și metastazele la distanță fără date asupra leziunii primare cât și cazurile inoperabile sau cu margini de excizie chirurgicală pozitive. Numărul relativ redus de studii asupra impactului prognostic a factorilor clinicopatologici generici și specifici MM, în rândul caucazienilor ne-a condus în realizarea acestuia. S-a demonstrat faptul ca sexul feminin reprezintă un factor prognostic favorabil în evoluția MM



cutanat, sexul și localizarea fiind factori de prognostic independenți. MM cutanate și de mucoasă au fost mai frecvent diagnosticate la femei pe când MM ocular a fost mai frecvent regăsit la bărbați. Localizarea MM cutanate a fost mai frecventă la nivelul membrelor la femei și la nivelul trunchiului la bărbați. Cea mai mare rată de mortalitate a fost raportată în cazul MM de la nivelul capului și gâtului. S-a demonstrat totodată faptul că indicele Breslow, ulcerarea, invazia limfovasculară, faza de creștere și stadiul pT reprezintă factori prognostici nefavorabili independenți.

Al doilea capitol cuprinde două subcapitole. Pe de o parte în primul subcapitol am abordat identificarea de markeri specifici și sensitivi diagnostici ai MM cutanat, utili și în diferențierea față de leziunile melanocitare benigne sau a unor markeri cu eventual rol prognostic. Pornind de la ipoteza că inter-relația dintre SOX10 și SOX11 în perioada embriogenezei, ar putea fi substratul unor posibile căi tumorigenice, acestea au fost prima oară studiate din punct de vedere IHC, alături de markerii diagnostici clasici, urmând ca rezultatele să fie validate prin intermediul analizei “in silico” a bazelor de date internaționale (genomice, transcriptomice și proteomice). Pentru diagnosticul de rutină a MM cutanat, utilizarea IHC a proteinei S100, asociată cu cel puțin unul dintre markerii melanoma-cocktail-ului convențional: HMB-45, Melan-A sau tirozinază este recomandată iar în cazurile cocktail-negative se recomandă utilizarea MITF și SOX10 asociați cu indicele de proliferare Ki-67 pentru conturarea certitudinii de malignitate. SOX10 și proteina S100 reprezintă cei mai sensitivi markeri IHC ai MM, însă specificitatea acestora este relativ redusă fapt care impune identificarea unui cocktail adaptat sau a unui marker IHC mai eficace. Am concluzionat faptul că identificarea originii melanocitare a celulelor tumorale poate fi realizată cu succes prin utilizarea cocktailului convențional (HMB-45, Melan-A și tirozinază), împreună cu S100, însă în cazurile dificile adaptarea cocktailului prin înlocuirea Melan-A cu SOX10 sugerează o creștere a ratei de succes în diferențierea leziunilor maligne versus benigne. SOX11 reprezintă un marker util în identificarea leziunilor maligne față de cele benigne melanocitare și totodată identifică MM cutanate agresive cu risc de diseminare limfatică și poate reprezenta un indicator al prezenței celulelor tumorale circulante.

Pe de altă parte, subcapitolul doi pornește de la premisa inter-relației KIT, RAS și BRAF în calea MAPK/MEK, iar cuantificarea interacțiunilor genice a fost realizată prin intermediul analizei “in silico”, urmată de validarea IHC a rezultatelor. Totodată un obiectiv al studiului a fost reprezentat de evaluarea localizării subcelulare a expresiei IHC, în special în cazul BRAF, acesta fiind raportat cu expresie translocată în alte categorii tumorale. Am concluzionat faptul că expresia subcelulară BRAF (exclusiv nucleară, exclusiv citoplasmatică sau mixtă) în rândul MM cutanate reprezintă un factor prognostic independent. Expresia nucleară BRAF (exclusiv nucleară sau mixtă) fiind specifică pentru MM agresive, cu un probabil risc crescut de rezistență la terapia anti-BRAF. MM KIT pozitive prezintă o evoluție mai favorabilă, expresia KIT putând preconiza un comportament mai blând al MM.