

Melanoma Familiare e Melanoma Multiplo: analisi di mutazioni genetiche predisponenti in 190 pazienti.

Stefania Barruscotti¹, Eloisa Arbustini², Rebecca Donadoni³, Carlo Francesco Tomasini¹

¹ Department of Clinical-Surgical, Diagnostic and Pediatric Science, Institute of Dermatology, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy.

² Centre for Inherited Cardiovascular Diseases, IRCCS Foundation, University Hospital Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. ³ Faculty of Medicine, Golgi medical course, University of Pavia, Pavia, Italy.

Codice: P101

Introduzione

Si definisce **melanoma familiare (MF)** una forma ereditaria rara di melanoma, caratterizzata dallo sviluppo di melanomi, confermati con gli esami istologici, in due consanguinei di primo grado o in 3 o più consanguinei della stessa famiglia (1,2). Per **melanoma multiplo (MM)** si intende l'insorgenza nello stesso individuo di due melanomi sincroni o metacroni. Circa il 10% (8-12%) dei pazienti affetti da melanoma presentano almeno un familiare di primo grado affetto da tale patologia; inoltre, l'anamnesi di pregressa asportazione di melanoma, predispone ad un rischio aumentato del 5-8% di sviluppare un secondo melanoma nell'arco della vita (3).

Materiali e Metodi

Studio osservazionale trasversale retrospettivo dei dati clinici e genetici dei pazienti affetti da melanoma e afferenti all'Ambulatorio Melanoma della **Clinica Dermatologica IRCCS Policlinico San Matteo Pavia: 872 pazienti**. Di questi, 190 pazienti sono stati sottoposti ad indagine genetica attraverso analisi molecolare NGS (Next Generation Sequencing) del **pannello multigene** (TruSight Cancer-94 geni) correlato a neoplasie eredo-familiari. Obiettivo primario: individuare la prevalenza di pazienti affetti da MM e/o MF. Obiettivo secondario: identificare il numero di pazienti portatori di mutazioni genetiche associate al melanoma e/o nuove mutazioni al fine di correlare questo dato genetico con le caratteristiche cliniche e fenotipiche del paziente e con le caratteristiche istologiche del melanoma per poter evidenziare fattori di rischio genetici che possono essere predittivi in termini prognostici per il paziente e per i consanguinei e/o utili ai fini di programmare un più attento follow-up.

Risultati

È stata calcolata una prevalenza di MF del 10 % (87 pazienti su 872) e una prevalenza di MM del 7,7% (67 pazienti su 872). Dei 190 pazienti sottoposti ad indagine genetica, il **23,7% è risultato mutato** (Fig.1). Dei 190 pazienti, 138 hanno eseguito l'indagine per anamnesi di MM e/o MF) e 52 pazienti per elevato rischio oncologico eredo-familiare. Del primo gruppo di **138 pazienti (MM e/o MF)**, il 73,2% è risultato wild type e il 26,8% è risultato mutato, con una maggiore prevalenza per la mutazione del gene CDKN2A. Nel secondo gruppo di **52 pazienti (rischio oncologico eredo-familiare)**, l'83% è risultato wild type e il 15% mutato, con una maggior prevalenza dei geni MC1R e FANCA (Tab.1). Nell'ambito dei pazienti con mutazione del gene CDKN2A, in 21 pazienti è stata riscontrata la mutazione A148T e in 9 pazienti la mutazione G101W. Quest'ultima mutazione è risultata correlata ad una prognosi peggiore in termini di spessore di Breslow e sviluppo di secondarismi (Tab. 2).

Dei 67 pazienti su 190 (35%) che nel corso del follow up ha asportato un secondo melanoma, è stata osservata una riduzione della media dello spessore di Breslow del secondo melanoma (0.58 mm) rispetto al primo (1,2mm), ($p=0.0069$).

Media dello spessore del 1° melanoma: **1,2 mm**

Media dello spessore del 2° melanoma: **0,58 mm**

$p=0.0069$

Prevalenza MF: **10%** (87 pazienti su 872)

Prevalenza MM: **7,7%** (67 pazienti su 872)

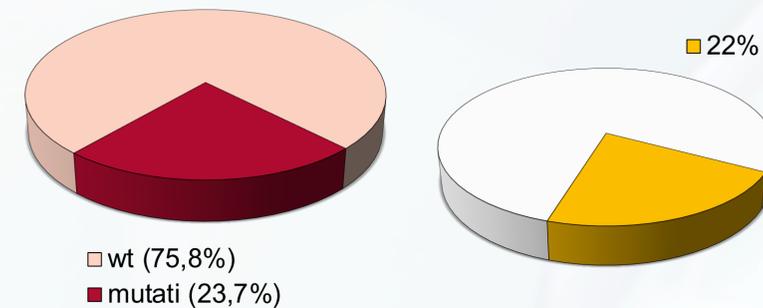
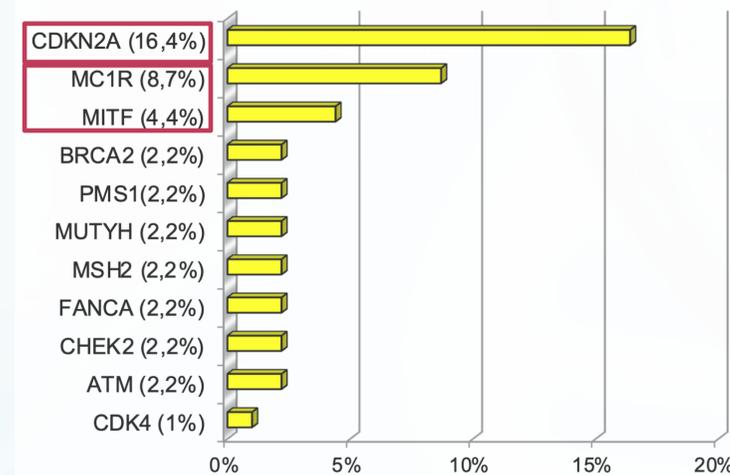


Fig. 1 – Percentuale mutati e wt sul totale dei 190 pazienti sottoposti a indagine genetica. Fig. 2 – Prevalenza di varianti mutate di ALTRI GENI (diversi da CDKN2A e CDK4)



Tab. 1 – Prevalenza dei geni riscontrati mutati

	Variante A148T di CDKN2A	Variante G101W di CDKN2A
Età media	54 anni	49-50 anni
Sesso	F: 62% M: 38%	F: 33% M: 67%
> 0,8 mm	38%	55%
Secondarismi	9,5%	20%

Tab. 2 – Differenze tra le varianti A148T e G101W del gene CDKN2A

Conclusioni

Il nostro studio ha confermato il dato di **prevalenza di MF (10%) e MM (7,7%)** presente in letteratura. Dai dati ottenuti, si evince non solo l'importanza di eseguire l'**indagine genetica** in pazienti con MF e/o MM ma anche di **estendere l'indagine genetica a tutti i pazienti con elevato rischio oncologico eredo-familiare**. Il riscontro nel 22% dei pazienti positivi a test genetico di mutazioni in geni diversi da CDKN2A e CDK4, notoriamente associati al melanoma, suggerisce l'importanza di estendere l'indagine mediante pannello genico completo rispetto alla ricerca mirata del gene mutato. Nell'ambito delle **mutazioni del gene CDKN2A**, i nostri dati ha evidenziato una **maggior aggressività della mutazione G101W rispetto alla mutazione A148T**. La diversificazione delle singole mutazioni nell'ambito dello stesso gene potrebbe suggerire programmi di prevenzione più attenti e mirati, nel caso di mutazioni più aggressive. Da ultimo, il **riscontro di una riduzione statisticamente significativa dello spessore di Breslow in secondi melanomi rispetto ai primi**, avvalorata l'importanza della pianificazione di uno stretto follow up clinico supportato anche dal dato genetico.

Bibliografia

- (1) Rossi, M. et al. Familial melanoma: diagnostic and management implications. Dermatol. Pract. Concept. 9, 10–16 (2019).
- (2) Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. J Am Acad Dermatol. 2016 Mar;74(3):411-420.
- (3) Ransohoff, K. J. et al. Familial skin cancer syndromes Increased melanoma risk. Journal of the American Academy of Dermatology vol. 74 423–434 (2016).