

СИНДРОМ СЕМЕЙНЫХ АТИПИЧНЫХ НЕВУСОВ И МЕЛАНОМЫ

Палкина Н.В.¹, Лапкина Е.З.¹, Фефелова Ю.А.¹, Сергеева Е.Ю.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: mosmannv@yandex.ru

ФАМММ-синдром, синдром семейных атипичных невусов и меланомы, представляет собой наследственное заболевание кожи с наличием множественных атипичных невусов, что ассоциировано с повышенным риском развития меланомы кожи. В основе формирования данного синдрома лежит гетерозиготная герминативная мутация в гене *CDKN2A* – гене, кодирующем циклинзависимый киназный ингибитор 2A, регулирующий арест клеточного цикла в фазах G1, G2. Мутации гена *CDKN2A* наблюдаются при различных злокачественных новообразованиях. В частности, биаллельная инактивация гена *CDKN2A* является самым специфичным генетическим изменением, характерным для меланомы, по сравнению с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями. FAMMM-синдром был описан в начале 1980-х гг. У пациентов с данным заболеванием определяются множественные доброкачественные меланоцитарные новообразования кожи, среди которых наблюдаются атипичные невусы. Пациенты с синдромом семейных атипичных невусов и меланомы имеют повышенный риск развития не только меланомы кожи, но и ряда других злокачественных новообразований, в частности рака поджелудочной железы. В данной публикации представлены клинические случаи пациентов, имеющих FAMMM-синдром, обсуждаются механизмы развития данного заболевания, а также особенности терапии и наблюдения пациентов.

Ключевые слова: меланома, FAMMM-syndrome, синдром семейных атипичных невусов и меланомы, *CDKN2A*, доброкачественные меланоцитарные новообразования кожи.

FAMILIAL ATYPICAL MULTIPLE MOLE MELANOMA SYNDROME

Palkina N.V.¹, Lapkina E.Z.¹, Fefelova Y.A.¹, Sergeeva E.Y.¹

¹FGBOU VO «Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky» Ministry of Health of Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: mosmannv@yandex.ru

FAMMM-syndrome, familial atypical nevus and melanoma syndrome, is an inherited skin disorder with multiple atypical nevi that is associated with an increased risk of melanoma. The formation of this syndrome is based on a heterozygous germline mutation in the *CDKN2A* gene, a gene encoding a cyclin-dependent kinase inhibitor 2A that regulates cell cycle arrest in the G1 and G2 phases. Mutations of the *CDKN2A* gene are observed in various malignant neoplasms. In particular, biallelic inactivation of the *CDKN2A* gene is the most specific genetic change characteristic of melanoma compared to benign melanocytic neoplasms. FAMMM-syndrome was described in the early 1980s. In patients with this disease, multiple benign melanocytic skin neoplasms are determined, among which atypical nevi are observed. Patients with familial atypical nevus syndrome and melanoma have an increased risk of developing not only melanoma, but also a number of other malignant neoplasms, in particular pancreatic cancer. This publication presents clinical cases of patients with FAMMM syndrome, discusses the mechanisms of development of this disease, as well as the features of therapy and monitoring of patients.

Keywords: melanoma, FAMMM-syndrome, familial atypical multiple mole melanoma syndrome, *CDKN2A*, benign melanocytic nevi.

Около одной трети случаев наследственной формы меланомы кожи связано с наличием гетерозиготной герминативной мутации в гене *CDKN2A*, который регулирует арест клеточного цикла в фазах G1 и G2 [1]. Меланома кожи представляет собой агрессивный тип злокачественной опухоли кожи, характеризующийся трудностью дифференциальной диагностики на ранней стадии и наиболее высокой долей летальных исходов в структуре смертности от злокачественных новообразований [2, 3]. Наличие вышеуказанной мутации приводит к развитию синдрома FAMMM (от англ. Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma

syndrome) – синдрома семейных атипичных невусов и меланомы, который характеризуется возникновением и наличием у лиц с таким генетическим изменением множественных меланоцитарных новообразований на коже, общее число которых может достигать 100 и более [4].

Ген *CDKN2A* кодирует два белка – опухолевых супрессора, которые транслируются посредством альтернативного сплайсинга. При этом образуются два различных варианта транскрипта данного гена: α -транскрипт кодирует p16^{INK4A} – белок, который регулирует остановку клеточного цикла в фазе G1 (G1-арест) посредством ингибирования фосфорилирования комплекса «циклин D1–CDK4/6», а β -транскрипт кодирует p16^{ARF}, ингибирующий белок MDM, что, в свою очередь, вызывает повышение активности опухолевого супрессора p53 [5]. У носителей герминативных мутаций гена *CDKN2A* дикий аллель обычно инактивируется в результате соматической мутации, как правило, делеции, при этом потеря гетерозиготности данного гена выявляется при первичной и диссеминированной меланоме кожи у пациентов с FAMMM-синдромом [1].

Впервые синдром семейных атипичных невусов и меланомы был описан американским врачом Генри Томпсоном Линчем в 1980 г. как заболевание с вертикальной передачей у трех родственников, один из которых в возрасте 18 лет имел уже 9 первичных меланом [6].

Специфические клинические признаки данного синдрома включают наличие множественных меланоцитарных невусов, имеющих несколько клинических признаков дисплазии, а также наличие заболевания меланомой кожи в семейном анамнезе. Атипичные невусы возникают в раннем детстве и продолжают развиваться на протяжении всей дальнейшей жизни, при этом половая принадлежность не имеет значения, и заболевание способно развиваться у лиц обоего пола. Данный синдром встречается довольно редко, в отличие от единичных диспластических невусов, которые в клинической практике врача-дерматолога выявляются у пациентов достаточно часто [7].

В связи с высоким риском развития меланомы кожи меланоцитарные невусы у пациентов с данным синдромом должны подвергаться тщательному осмотру врачом-дерматологом, предпочтительнее с помощью дерматоскопа, с последующим наблюдением пациента, а сам пациент должен быть обучен принципам самообследования кожи на предмет развития меланомы.

Критериями для постановки FAMMM-синдрома являются:

- 1) наличие меланомы у родственников первой, второй степени родства;
- 2) наличие меланоцитарных невусов (более 50 шт.), присутствие атипичных невусов;

3) специфические гистологические изменения невусов (асимметрия, субэпидермальная фиброплазия, лентигозная меланоцитарная гиперплазия, дермальный лимфоцитарный инфильтрат) [8, 9].

Невусы у пациентов с синдромом семейных атипичных невусов и меланомы характеризуются высокой фенотипической гетерогенностью, при этом они похожи друг на друга, нередко некоторые невусы могут иметь размеры не менее 5 см в диаметре. И, хотя вероятность злокачественной трансформации невусов у лиц с FAMMM-синдромом выше, чем у здоровых, меланома кожи у данных лиц часто развивается на фоне непораженной кожи. Кроме того, гистопатологические характеристики меланомы у пациентов с FAMMM-синдромом не отличаются от тех, которые наблюдаются в спорадических случаях меланомы, и, таким образом, не являются полезными при диагностике синдрома. Помимо меланомы, пациенты с синдромом семейных атипичных невусов и меланомы имеют повышенный риск развития ряда других злокачественных новообразований, в частности рака поджелудочной железы [10].

Необходимо также отметить, что наличие у пациента и других мутаций, связанных с повышенным риском развития меланомы кожи, способствует увеличению риска развития меланомы кожи у пациентов с FAMMM-синдромом. К таким генетическим факторам относят мутации в генах *MC1R*, *TERT*, рецептора витамина D, компонентов антиоксидантной системы, в частности глутатионтрансферазы [11–14].

Цель исследования: описать два однотипных клинических случая синдрома семейных атипичных невусов и меланомы у пациентов мужского пола в возрасте 19 и 23 лет.

Материалы и методы исследования

Представляем клинические случаи синдрома семейных атипичных невусов и меланомы у пациентов мужского пола (19 и 23 года), обратившихся в клинику центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ. Выполнен анализ жалоб пациента, собран анамнез, включая семейный, осуществлен клинический осмотр кожных покровов.

Пациент 1, мужского пола, возраст 23 года, обратился к врачу-дерматовенерологу с жалобами на наличие множественных пигментных образований, распространенных на теле, конечностях, лице. Новообразования развиваются с рождения. У матери пациента отмечаются подобные новообразования также с рождения, у тети – меланома кожи.

Пациент отрицает эпизоды сильных солнечных ожогов (ожогов с эритемой и пузырями).

Пациент 2, мужского пола, возраст 19 лет, на прием к дерматологу был направлен хирургом, к которому он обращался по поводу множественных пигментных образований на коже, некоторые из которых вызывали беспокойство и опасение у пациента по поводу неправильной формы и больших размеров (со слов пациента). Такие невусы были удалены хирургически с последующим гистологическим исследованием, диагноз меланомы исключен. На приеме у дерматолога пациент предъявлял жалобы на множественные пигментные новообразования по всему телу, преимущественно локализованные на туловище. Отмечает, что данного рода пигментные образования были у него с детства, постепенно их количество увеличивалось. В семейном анамнезе имеется случай меланомы кожи у дедушки. Сильные солнечные ожоги в анамнезе отрицает.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациент 1 имеет светлые кожные покровы, цвет волос – темно-русый, цвет глаз – голубой. На коже верхних и нижних конечностей, туловища определяются множественные пигментные новообразования кожи в виде темно-коричневого цвета папулезно-пятнистых элементов, некоторые из них характеризуются неровной поверхностью (рис. 1, 2).

Новообразования однотипные, имеют симметричные границы, без признаков атрофии, размер новообразований – от 5 до 20 мм в диаметре, границы четкие. Ряд пигментных новообразований имеет двухуровневую структуру, заключающуюся в наличии пятна коричневого цвета, на фоне которого определяется одна или несколько папул правильной формы, коричневого цвета, симметричных. Общее число новообразований у данного пациента составило 108.

У пациента 2 кожные покровы светлые, волосы русого цвета, глаза голубого цвета. На коже туловища и конечностей имеются множественные пигментные новообразования пятнистой и пятнисто-папулезной природы, представленные гиперпигментными пятнами округлой и эллипсовидной формы, имеющие цвет от светло-коричневого до темно-коричневого цвета, размером от 3 до 17 мм в диаметре, а также два свежих глубоких рубца после хирургического иссечения новообразований (рис. 3). Пятнисто-папулезные элементы представлены пятном, на котором пальпируются одна или несколько мелких милиарных полушаровидных папул, сливающихся между собой, занимающих большую часть площади пятна. Общее число описанных пигментных новообразований у данного пациента составляет 124 элемента.



Рис. 1. Меланоцитарные новообразования на задней поверхности туловища у пациента 1 с синдромом FAMMM



Рис. 2. Атипичный невус у пациента 1 с синдромом FAMMM: отчетливо прослеживается пятно неправильной формы равномерной окраски, на поверхности которого возвышаются папулы коричневого и темно-коричневого цвета



Рис. 3. Меланоцитарные новообразования на туловище у пациента 2 с FAMMM-синдромом

Заключение

Данные клинические случаи свидетельствуют о необходимости тщательного сбора анамнеза, клинического осмотра и последующего динамического наблюдения дерматологом пациентов с синдромом семейных атипичных невусов и меланомы, а также их кровных родственников первой и второй степени родства не реже 4 раз в год с целью, в первую очередь, предотвращения риска развития меланомы. Также рекомендуется, чтобы дети пациентов, имеющих синдром семейных атипичных невусов и меланомы, проходили регулярное

обследование кожи с позднего подросткового возраста, что обусловлено наблюдательными исследованиями, сообщающими, что у пациентов с FAMMM-синдромом, как правило, меланома кожи развивается в гораздо более молодом возрасте. При динамическом наблюдении необходимо уделять внимание тщательному визуальному осмотру кожи всего тела, включая кожу волосистой части головы, слизистую оболочку полости рта, область половых органов, а также осмотр ногтей [8].

Предпочтительнее всего для прямого визуального наблюдения за морфологическими элементами использовать дерматоскопию, в том числе ее различные модификации, в частности, предполагающие получение цифрового изображения с последующим анализом при помощи специализированных программных продуктов (цифровая дерматоскопия). В настоящее время разработаны системы, позволяющие при динамическом наблюдении пациента осуществлять так называемое картирование невусов – процесс, заключающийся в фотографировании и последующем компьютеризированном анализе, автоматически учитывающем изменения формы, цвета, размера в динамике всех имеющихся у пациентов невусов на теле. Системы для картирования позволяют получить фотографии пигментных образований в одинаковых проекциях, а современные программные продукты, применяемые совместно с системами для картирования, дают возможность врачу, кроме отслеживания динамики изменений образований, принять решение по удалению родинки, обсчитывая риски злокачественности [15].

Пациентам следует рекомендовать тщательный самостоятельный осмотр кожных покровов (их необходимо обучить навыкам самообследования кожи с использованием зеркал), рекомендуются также динамическое наблюдение у офтальмолога с целью предупреждения развития увеальной меланомы и защита от воздействия ультрафиолетового излучения, заключающаяся в ограничении пляжного отдыха, использовании защитной одежды и солнцезащитных средств.

Список литературы

1. Christodoulou E., Nell R.J., Verdijk R.M., Gruis N.A., van der Velden P.A., van Doorn R. Loss of Wild-Type CDKN2A Is an Early Event in the Development of Melanoma in FAMMM Syndrome. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020. vol. 140. no. 11. P. 2298-2301.
2. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Гырылова С.Н. Злокачественные новообразования кожи: анализ заболеваемости в Красноярском крае, проблемы профилактики и совершенствования ранней диагностики // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 4. С. 4-9.

3. Gyrylova S.N., Aksenenko M.B., Gavrilyuk D.V., Palkina N.V., Dyhno Y.A., Ruksha T.G., Artyukhov I.P. Melanoma incidence mortality rates and clinico-pathological types in the Siberian area of the Russian Federation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. vol. 15. no. 5. P. 2201-2204.
4. Onesti M.G., Fallico N., Ciotti M., Pacitti F., Lieto P., Clerico R. Management and follow-up of a patient with Familial Atypical Multiple Mole-Melanoma (FAMMM) Syndrome. *Il Giornale di chirurgia*. 2012. vol. 33. no. 4. P. 132-135.
5. Рукша Т.Г., Прохоренков В.И., Салмина А.Б., Петрова Л.Л., Труфанова Л.В. Современные представления об этиологии и патогенезе меланомы кожи // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007. № 5. С. 22-28.
6. Lynch H.T., Fusaro R.M., Pester J., Lynch J.F. Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome: genetic heterogeneity and malignant melanoma. *British Journal of Cancer*. 1980. vol. 42. no. 1. P. 58-70.
7. Tchernev G., Ananiev J., Cardoso J.C., Chokoeva A.A., Philipov S., Penev P.K., Lotti T., Wollina U. Multiple primary cutaneous melanomas in patients with FAMMM syndrome and sporadic atypical mole syndrome (AMS): what's worse? *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2014. vol. 164. no. 15-16. P. 302-307.
8. Soura E., Eliades P.J., Shannon K., Stratigos A.J., Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. vol. 74. no. 3. P. 395-407.
9. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Климина Г.М., Новикова Л.В. Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 6. С. 32-39.
10. Popa L.G., Giurcaneanu C., Nitipir C., Popa A.M., Stoica C., Beiu C., Tebeica T., Negoita S., Mihai M.M. Dysplastic nevus syndrome and pancreatic cancer: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022. vol. 23. no. 1. P. 31.
11. Khan E., Kaphingst K.A., Meyer White K., Sussman A., Guest D., Schofield E., Dailey Y.T., Robers E., Schwartz M.R., Li Y., Buller D., Hunley K., Berwick M., Hay J.L. Comprehension of skin cancer genetic risk feedback in primary care patients. *Journal of Community Genetics*. 2021. DOI: 10.1007/s12687-021-00566-9.
12. Zocchi L., Lontano A., Merli M., Dika E., Nagore E., Quaglino P., Puig S., Ribero S. Familial Melanoma and Susceptibility Genes: A Review of the Most Common Clinical and Dermoscopic Phenotypic Aspect, Associated Malignancies and Practical Tips for Management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. vol. 10. no. 16. P. 3760.

13. Becker A.L., Carpenter E.L., Slominski A.T., Indra A.K. The Role of the Vitamin D Receptor in the Pathogenesis, Prognosis, and Treatment of Cutaneous Melanoma. *Frontiers in Oncology*. 2021. no. 11. P. 743667.
14. Komina A.V., Korostileva K.A., Gyrylova S.N., Belonogov R.N., Ruksha T.G. Interaction between single nucleotide polymorphism in catalase gene and catalase activity under the conditions of oxidative stress. *Physiological Research*. 2012. vol. 61. no. 6. P. 655-658.
15. MacLellan A.N., Price E.L., Publicover-Brouwer P., Matheson K., Ly T. Y., Pasternak S., Walsh N. M., Gallant C. J., Oakley A., Hull P. R., Langley R. G. The use of noninvasive imaging techniques in the diagnosis of melanoma: a prospective diagnostic accuracy study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021. vol. 85. no. 2. P. 353-359.