

Melanomların Moleküler Patolojisi

Prof. Dr. Önder Bozdoğan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi



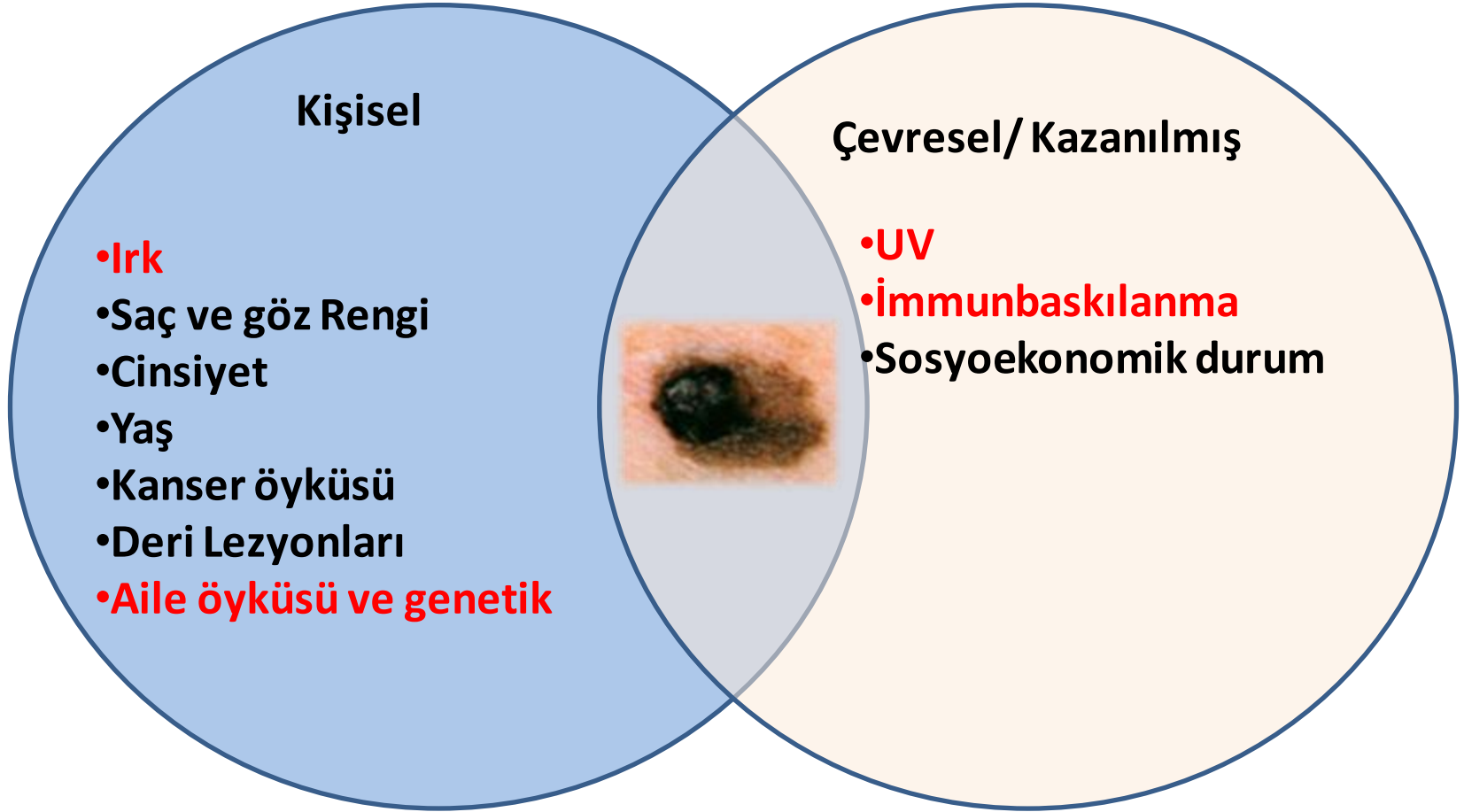
Melanom

- Gerçekler:
 - Karmaşık Neoplaziler
 - Anatomik dağılım
 - Klinik özellikler
 - Histopatolojik özellikler
 - Biyolojik davranış
 - Moleküler etyopatogenez
 - Tanı güçlüğü-Klinik-patolojik-moleküler
 - Histoloji ile biyolojik davranış uyumsuzluğu
 - Moleküler testler tanıda ve prognozu belirlemede değerli.
 - Ekonomik sorunlar.
 - Bir çok testin tam olarak güvenilirliği kanıtlanmamış.
 - Spitzoid lezyonlar
 - Moleküler ve histolojik geniş spektrum.
 - Sınıflandırma sorunları
 - Biyolojik davranışın değerlendirilmesinde güçlük.

Konuşma Planı

- Melanomlarda etyoloji ve risk faktörleri
- Melanomlarda moleküler patogeneze
- Melanomlarda moleküler gruplama (Sınıflandırma)
- Moleküler penceresinden yeni bulgular:
 - BAP1 ilişkili melanositik lezyonlar
 - Spitzoid tümörler
- Tanı, tedavi ve prognozda moleküler yöntemler

Risk faktörleri



Güneş ışığı (UVR)

- Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde.
 - UVA (315-400 nm)
 - UVB (280-315 nm)-Daha karsinojenik.
 - UVC (100- 280 nm)

- Etki:

- » C>T değişimleri (UV imzası)
- » “Cyclobutane pyrimidine dimers (CPD)”
- » “6-pyrimidine 4-pyrimidone photoproducts”
- » Oksidatif stres
- » Direk hasar.
- » Güneş hasarına duyarlılık
 - ERCC2 (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency 2) polimorfizmi
 - Kseroderma pigmentozum
 - Diğer.

BRAF^{V600E}

- T>A değişimidir.
- Klasik UV imzası değildir.
- UV farklı doğrudan-dolaylı mutasyonları da tetikler.
- UV'nin rolü dışlanamaz.



I BEG TO DIFFER

I BEG TO DIFFER; A Dermatologist Who's Not Afraid to Sit on the Beach

By GINA KOLATA

Published: July 20, 2004

Dr. A. Bernard Ackerman, a dermatologist, spends much of his time diagnosing the potentially deadly cancer melanoma and other skin diseases.


But when he returned from a recent trip to Israel, he was, well, deeply tanned.


Burnished brown, in fact.


Dr. Ackerman did not use sunscreen on his trip. He did not give any thought to the hundreds of moles that speckle his body. He did not even put a hat on his bald head.


 FACEBOOK

 TWITTER

 GOOGLE+

 EMAIL

 SHARE

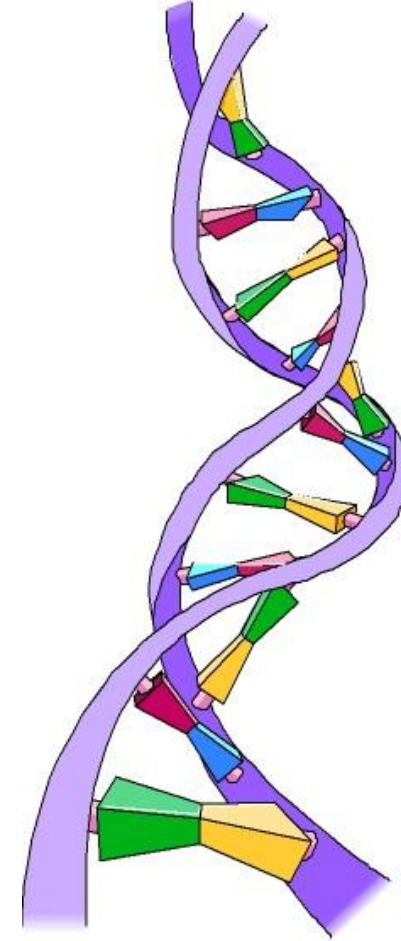
 PRINT

 REPRINTS

BROOKLYN
NOVEMBER 4
WATCH TRAILER

Aile Öyküsü ve Genetik

- Aile öyküsü
 - Aile öyküsü olanlarda risk %1,7 kat artar.
 - Melanomlu hastaların yaklaşık %10'unda aile öyküsü mevcuttur.
- Familial Melanoma Sendromu
 - Yaşam boyu melanom riski %100'e ulaşır.
- Xeroderma pigmentosum
- BAP1 kanser sendromu



İmmünbaskılanma

- Organ transplantasyon hastaları.(3-4 RR)
 - Transplantasyondan 5-11 yıl sonrası.
 - İlk tanıda gnll. ileri aşamada.
 - Kalınlıktan bağımsız olarak kötü prognoz.
 - 1.51 mm < kalın melanomlar, diğer hastalardan farklı olarak azalmış yaşam süresi.

İrksal Faktörler

- İnsidans, anatomik bölge farklılıkları.
- Kafkas ırkında sıktır.
- Diğer ırklarda:
 - Lezyonlar daha geç ve ileri evrede tanı alır.
 - Yaşam süresi daha kısadır.
 - Tanı sırasında metastaz oranı yüksektir.
- Siyahilerde -akral melanomlar
- Diğer ırklarda -süperfisyal yayılan melanoma



Melanomagenesis

“Melanomlar tek bir neoplazi tipi değildir !
Farklı etyolojik, klinik, histopatolojik, genetik
ve prognostik özellikler taşıyan bir grup
neoplazidir.”

Onkogenesis

Onkogen Aktivasyonu

- Nokta mutasyon
- Amplifikasyon
- Translokasyon

Onkogen

miRNA

Tümör
Baskılayıcı

Tümör Baskılayıcı

- Delesyon
- Nokta mutasyon
- Epigenetik mekanizmalar
 - Hipermetilasyon
 - Histon modifikasyonu

Melanomagenesis

- Temel Yolaklar

- RAS-RAF-ERK yolağı
- PI3K/AKT -PTEN Yolağı

- Diğer:

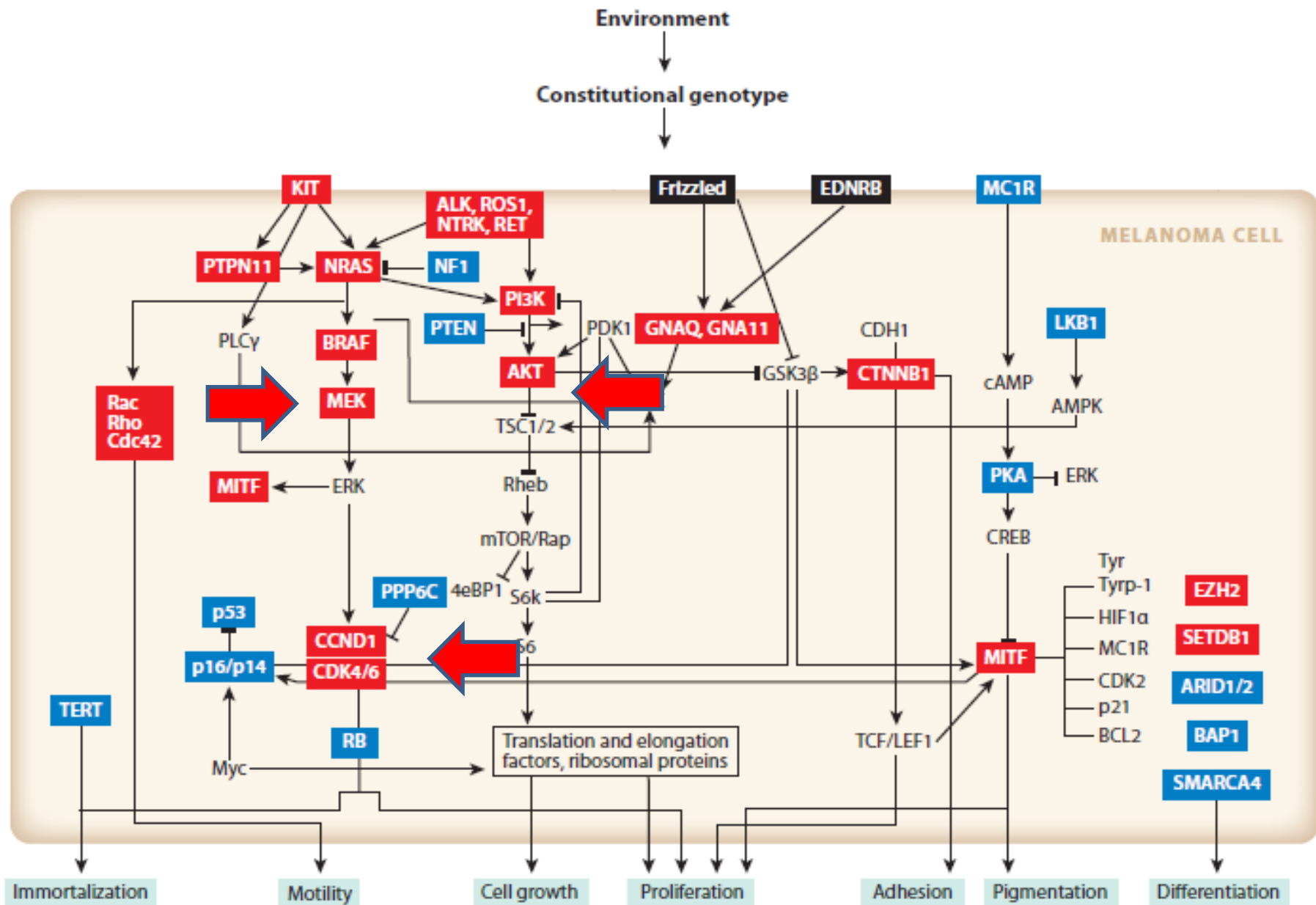
- Melanin pigment yolakları
- Siklus kontrolu
- Hücre yaşlanma mekanizmaları
- Apoptoz
- EMT
- HIF1 α yolağı

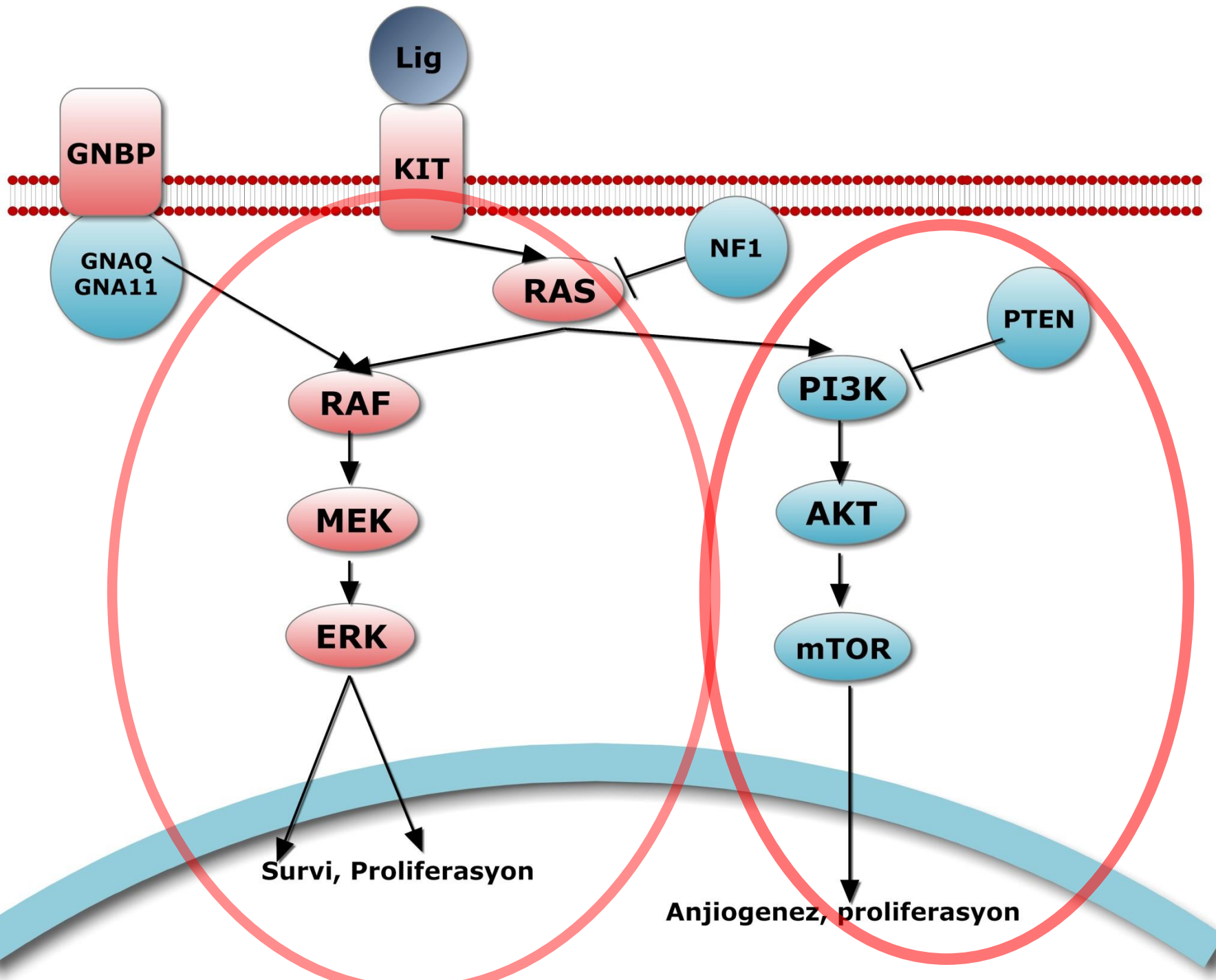
- NRAS
- HRAS
- BRAF
- KIT
- GNAQ
- GNA11
- ALK
- ROS1
- RET
- NTRK1

ONKOGENLER

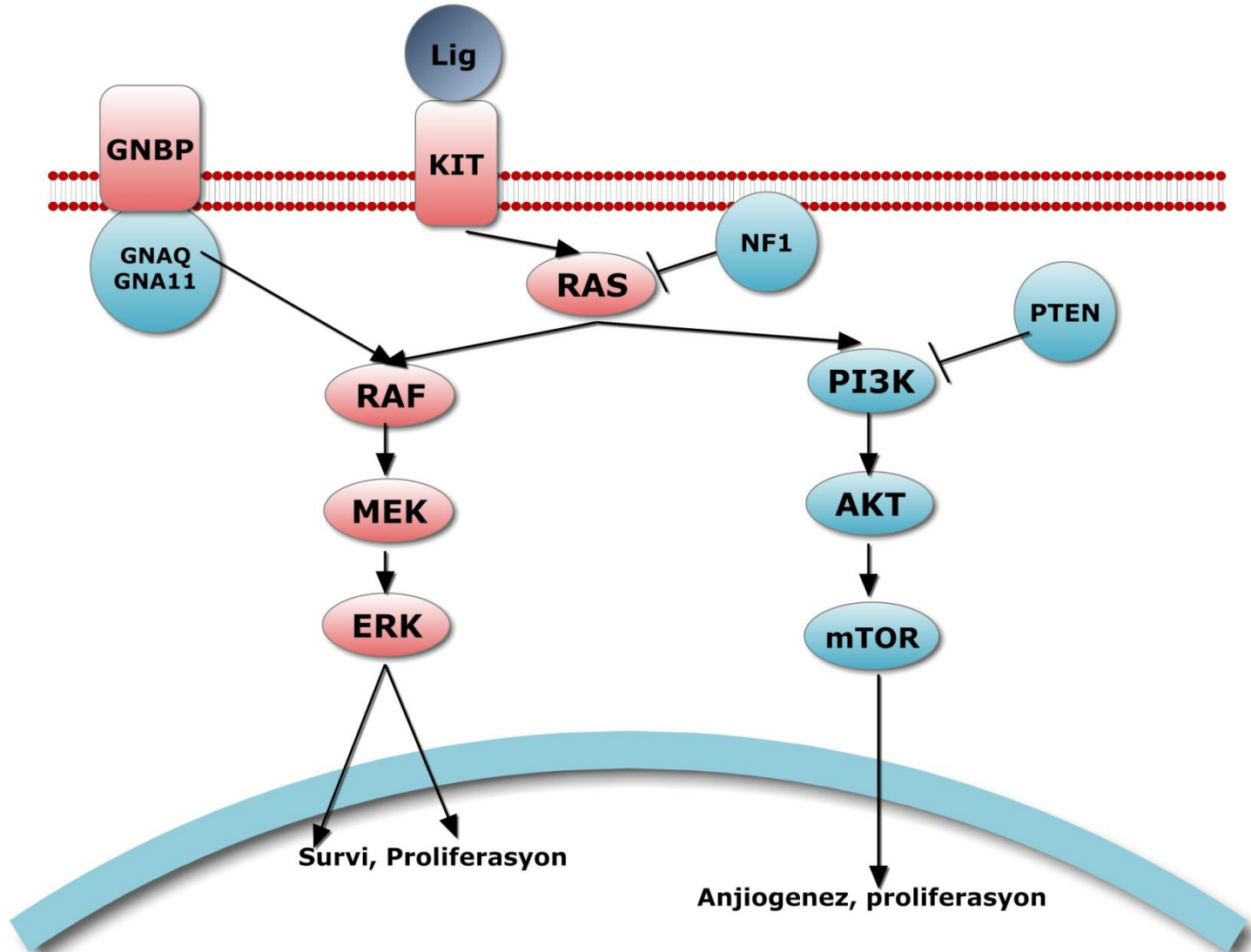
CDKN2A
TP53
PTEN
BAP1
NF1
ARIDs
SMARCA4

T
Ü
M
B
A
S



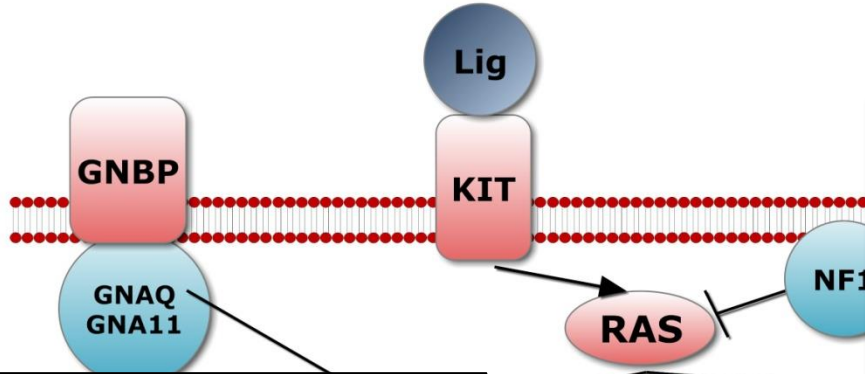


RAS-RAF-ERK yolağı



RAS

Rat Sarcoma Viral Oncogene



Üç izoform

NRAS.1p13.2
KRAS. 12p12.1
HRAS . 11p15.5

NRAS

- En sık RAS mutasyonu.
- RAS^{Q61K/R} Glutamine-arginine veya lizin değişimi.
- Melanomlarda %15-30 mutant
- Yüzeysel yayılan ve noduler
- Büyük konjenital nevüslerde sık (%81).

AKT

KRAS /HRAS

- Melanomada sıklıkla mutant değil. (<%2)
- HRAS mutasyonları Spitz nevusde izlenebilir. (%4,5-29)
- Spitzoid melanomlarda da HRAS mutasyonları saptanabilir.

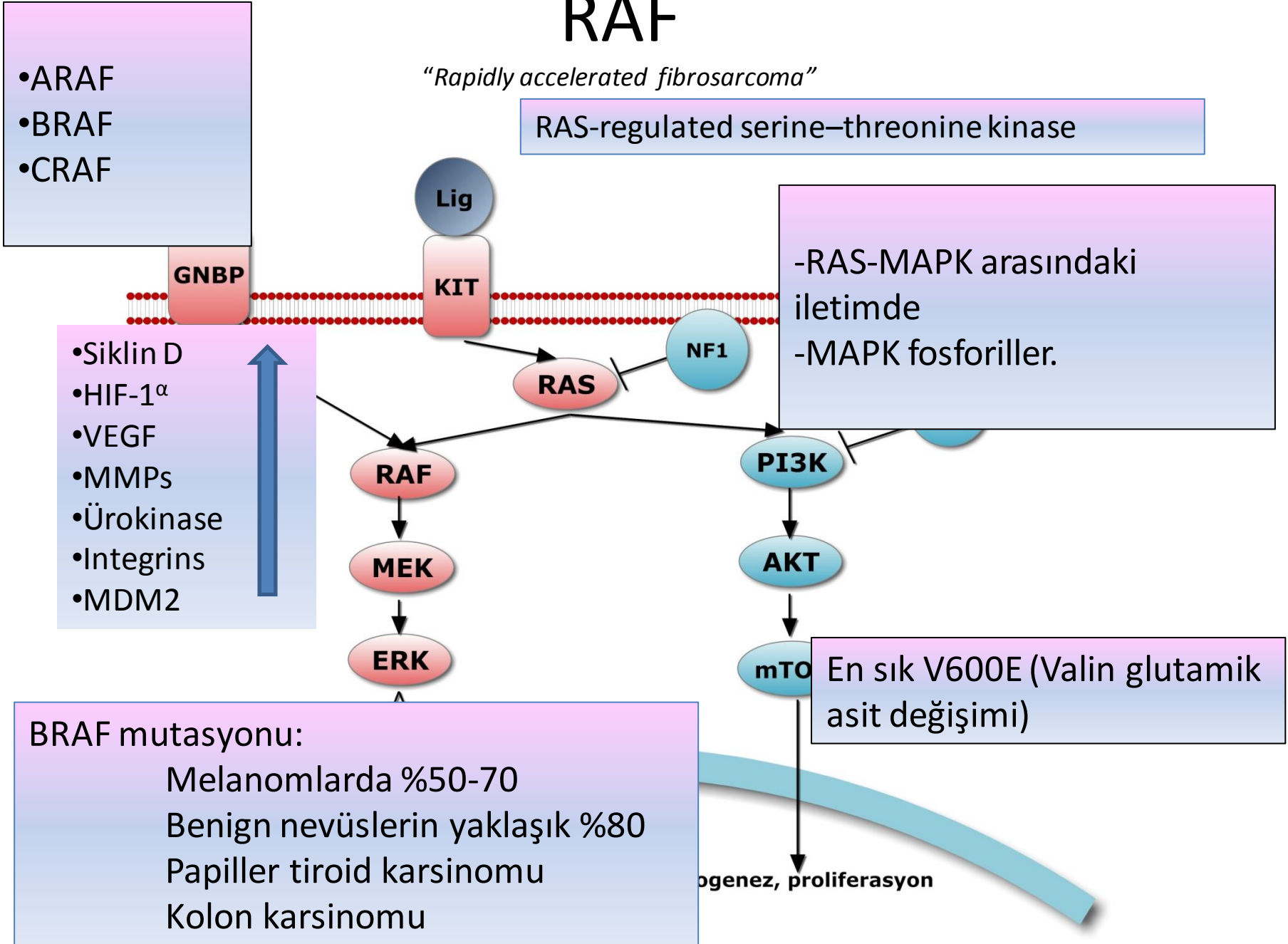
Survi, Proliferasyon

Anj

RAF

"Rapidly accelerated fibrosarcoma"

RAS-regulated serine–threonine kinase



BRAF Mutasyonları

Table 2 Frequency of *BRAF* V600 mutations

Types of <i>BRAF</i> mutations	Frequency
V600E	up to 90%
V600K	~10%-20%
V600R	~5%
V600D	<5%
L597V	1%
V600R'	<1%
V600M	<1%
V600E2	<1%
D594N	<1%
D594G	<1%
D594V	<1%
D594E	<1%
L597S ^a	<1%
L597Q	<1%
L597R	<1%
V600G	<1%
K601E	<1%

NOTE. Multiple types of V600 mutations have been discovered. Although V600E mutations are most prevalent, there are a significant number of alternative mutations, such as *BRAF* V600K.

^a A L597S mutant is responsive to MEK inhibition.

- BRAF mutasyonları
 - En sık BRAF^{V600E}
 - Kodon 600(CTG) ekzon15 c.1799T>A
 - V600E (Valin glutamik asit değişimi)
 - Diğer:
 - BRAFV600K* İkinci en sık
 - BRAFV600R-Nadir
 - BRAFV600D-Nadir
 - Ekzon 11 mutasyonları-nadir
 - BRAF kinaz aktivitesinde artış (~700kat).
- BRAF inhibitörleri
 - Vemurafenib
 - Dabrafenib

BRAF inhibitörleri

- Tedaviye direnç gelişebilmektedir.
- MEK inhibitörleriyle birlikte kullanımı yararlıdır.
- 600K,600R K6001E mutasyonları da tedaviden yararlanmakta.

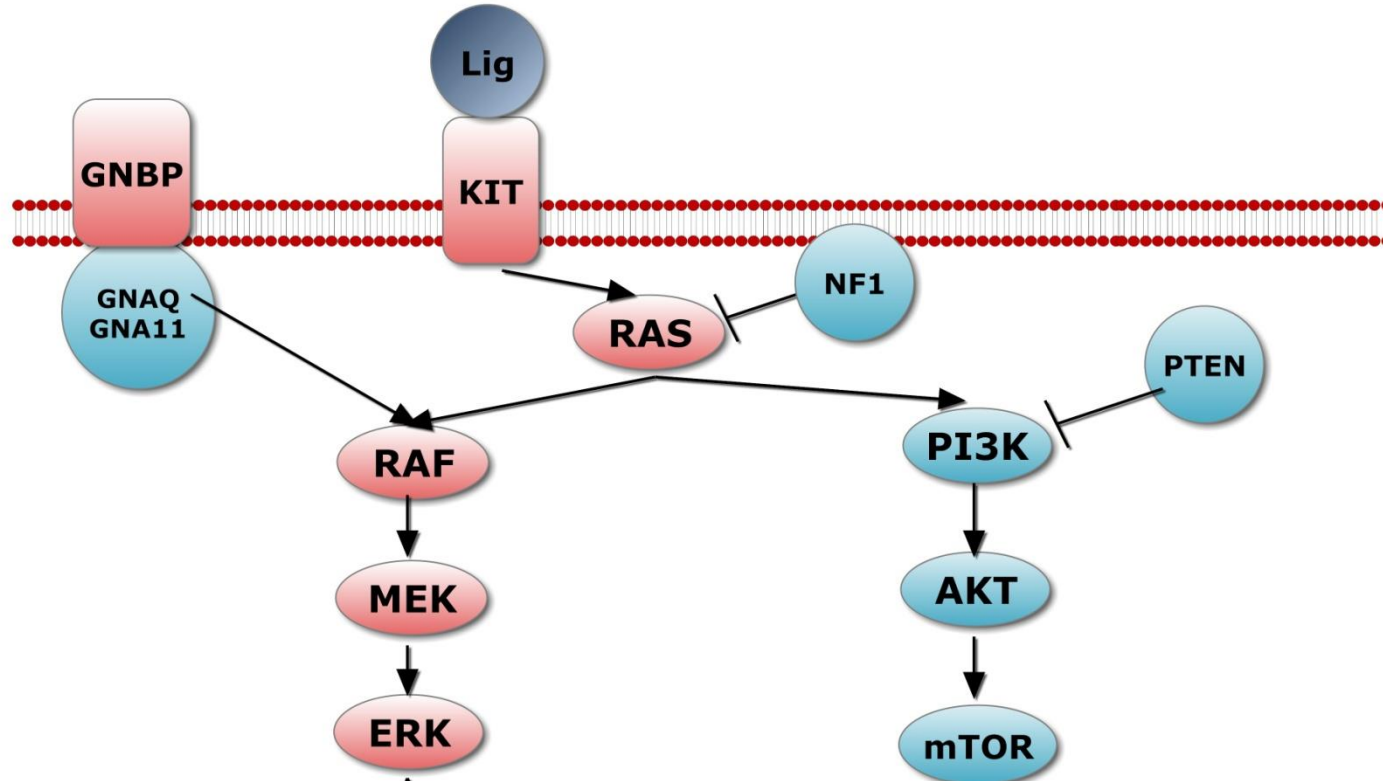
Table 3 Genes involved in mechanisms of resistance

MAPK pathway	AKT pathway	Alternate splicing
<i>NRAS</i>	<i>PDGFRB</i>	p61 <i>BRAF</i> (V600E)
<i>CRAF</i>	<i>IGF1</i>	
<i>MEK</i>		
<i>ERK</i>		
<i>COT/MAP3K8</i>		
<i>NFI</i>		

NOTE. Melanoma is able to circumvent BRAF inhibition through either the MAPK or AKT pathways. Many mechanisms of resistance to BRAF therapy have been described. Circumvention takes place in either the MAPK pathway or AKT pathway. In addition, 1 alternate splicing variant has been described in vitro. To date, no new genomic mutations have been described after BRAF inhibitor therapy.

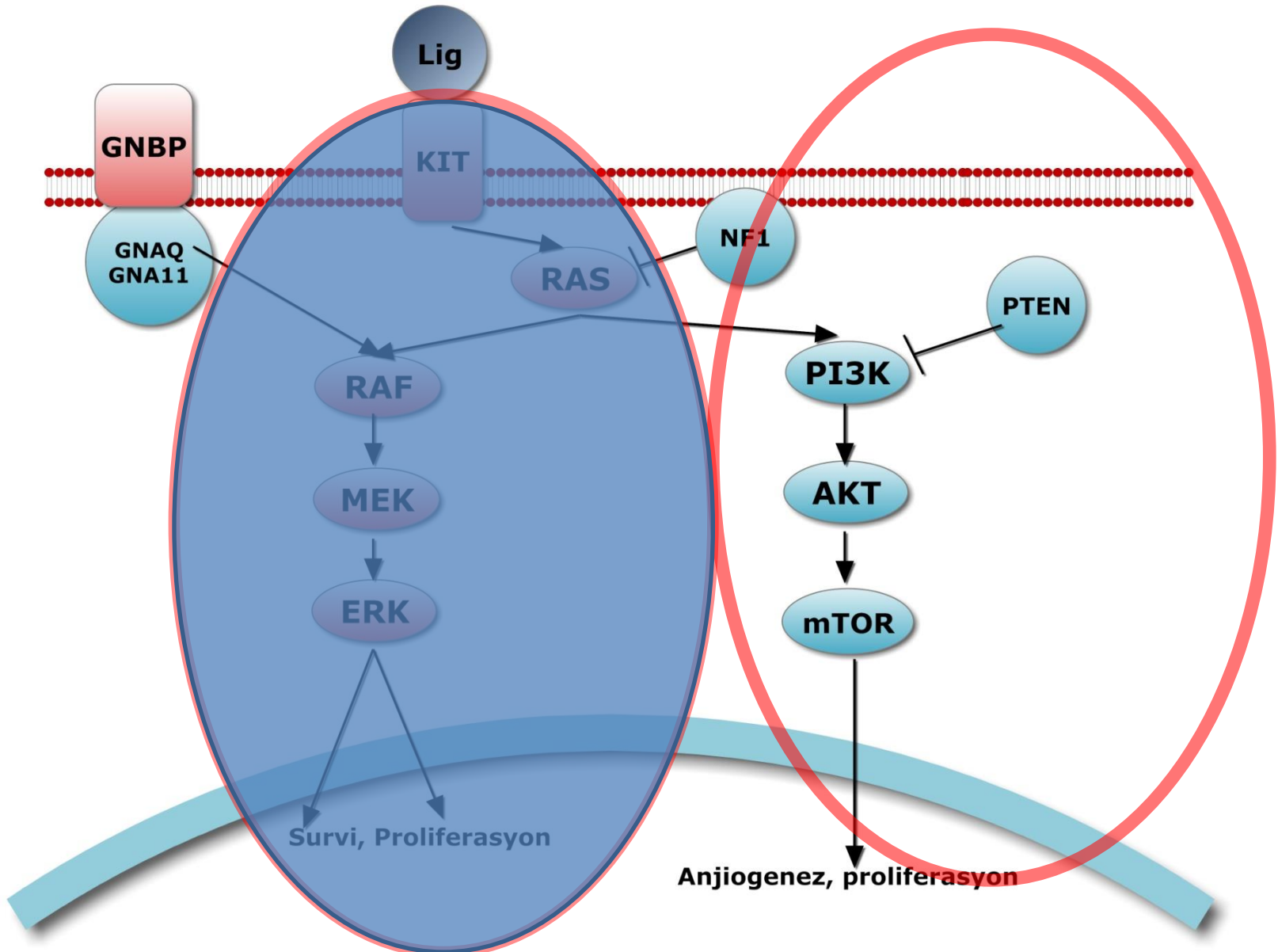
MAP2K (MEK) - MAPK (ERK)

Mitogen-Activated Protein Kinases



- (B)RAF tarafından aktarılan mesajı çekirdeğe taşır.
- MAP2K (MEK) mutasyonları- Metastatik melanomların %8
- MEK and ERK mutasyonlarının önemi bilinmemekle birlikte tedavide uygun bir hedef gibi görünmektedir.

PI3K/AKT/mTOR -PTEN YOLAĞI



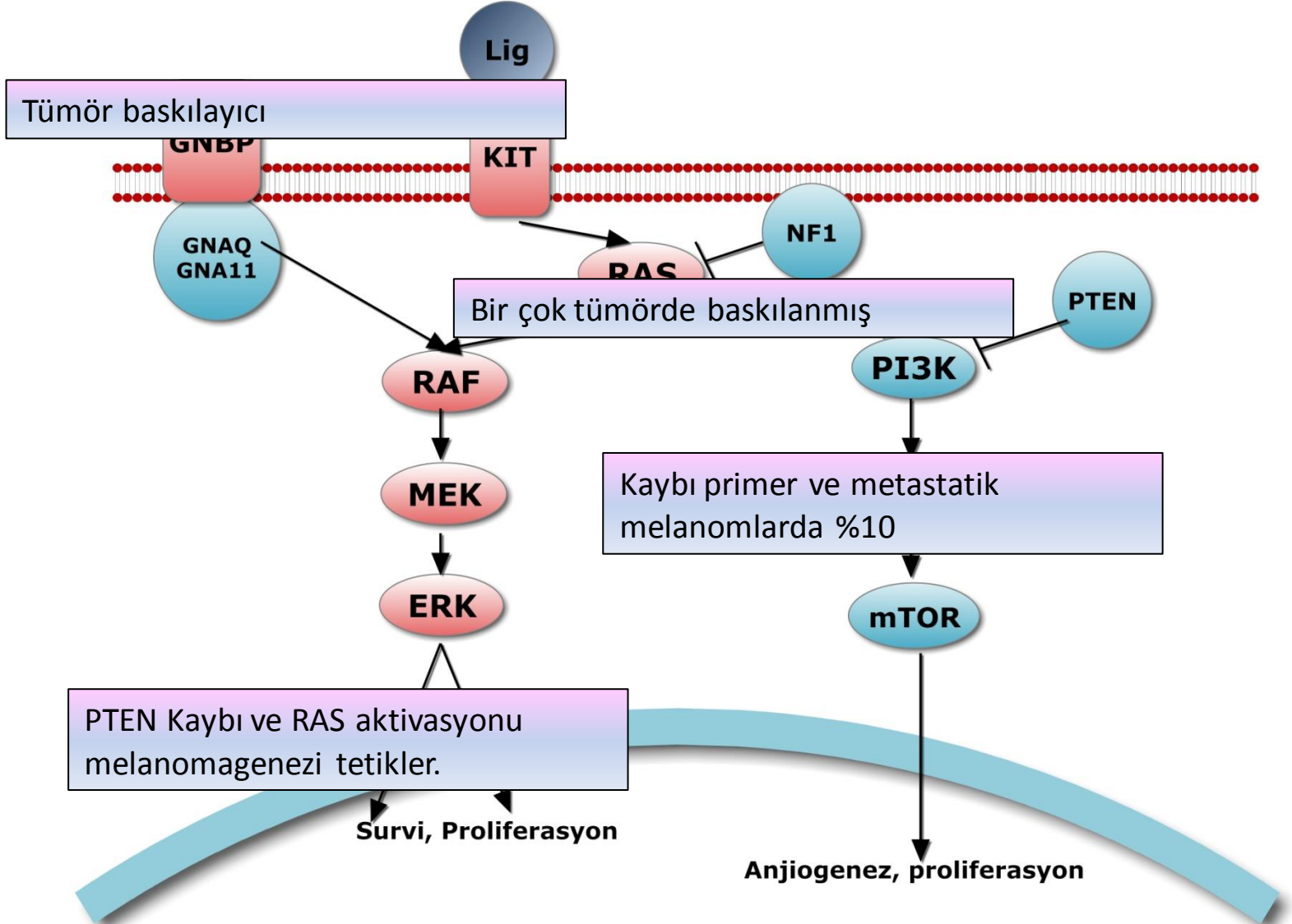
PI3K/AKT/mTOR -PTEN YOLAĞI

Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase yolağı

- Mitojenik uyarılar, büyüme faktörleri ve RAS tarafından tetiklenen bir yolağıdır.
- Sıklıkla melanomlarda (~%60)aktivedir.
- Ancak *PIK3CA* mutasyonları nadirdir (<%3).
- İleri aşamalarında daha aktif olduğu düşünülür.
- Yolağın aktivasyonu:
 - PTEN mutasyonu.
 - AKT aktivasyonu.
 - Mutant RAS aktivasyonu.

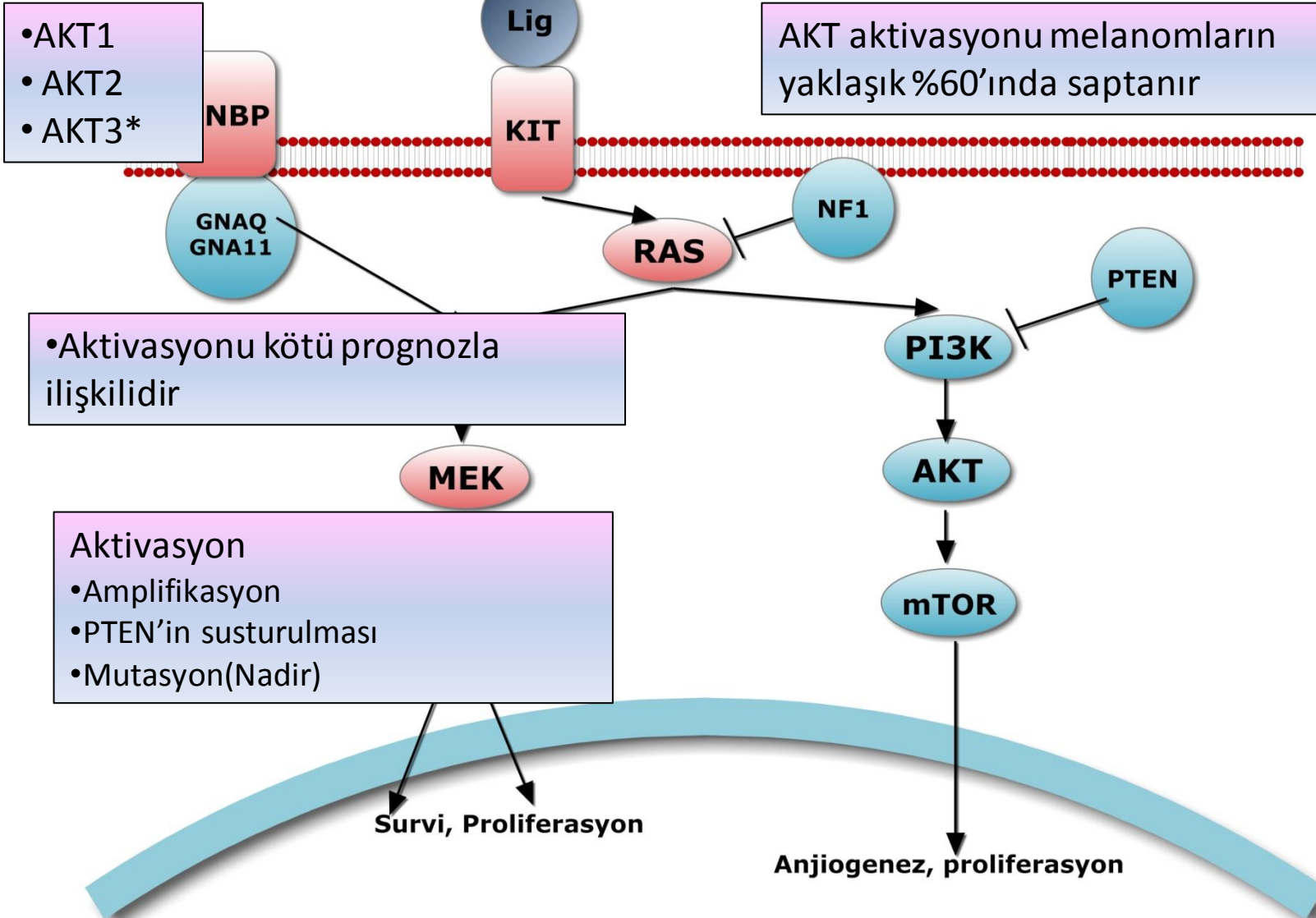
PTEN

Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome 10



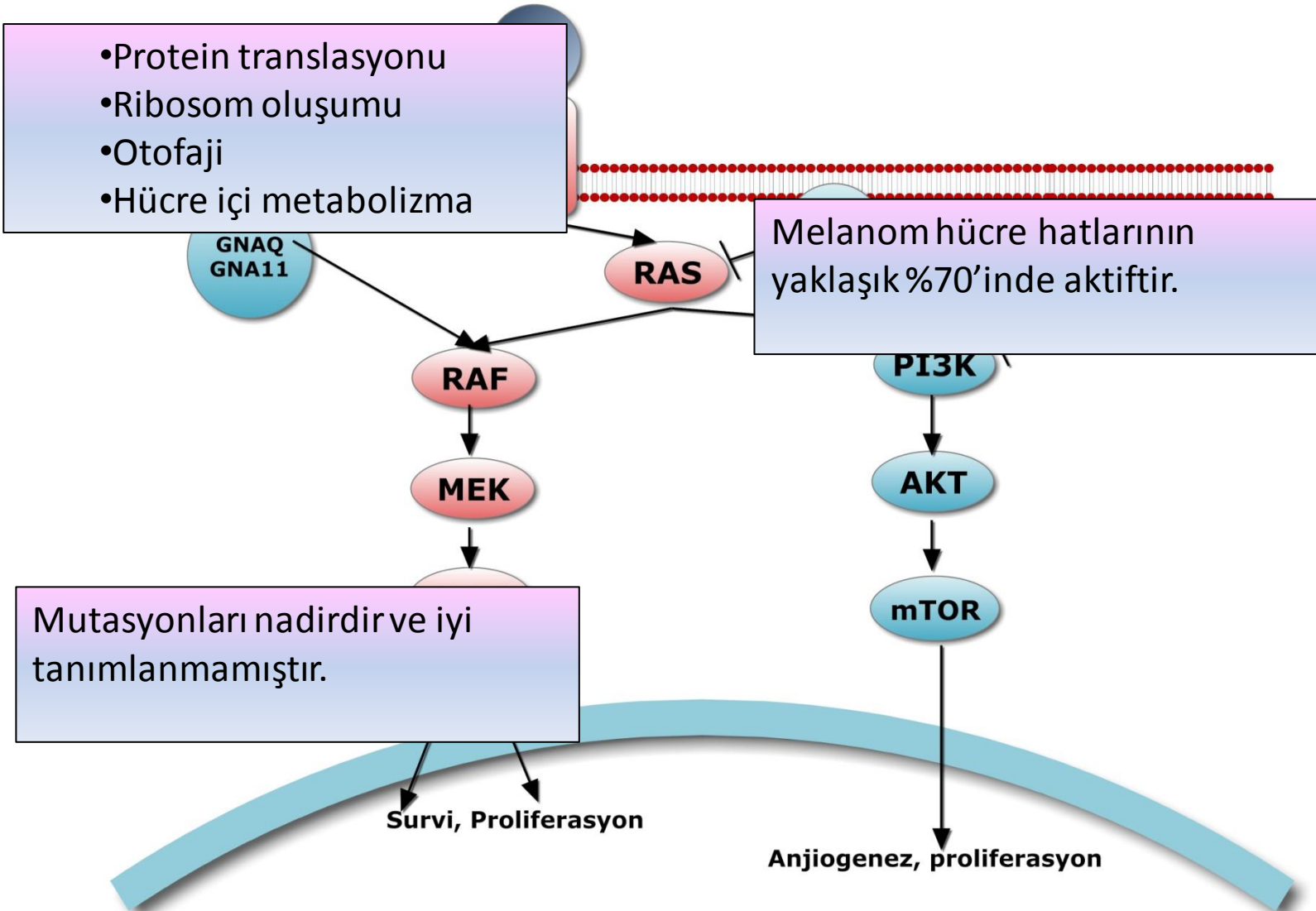
AKT

V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog



MTOR

Mechanistic Target Of Rapamycin



CCND1

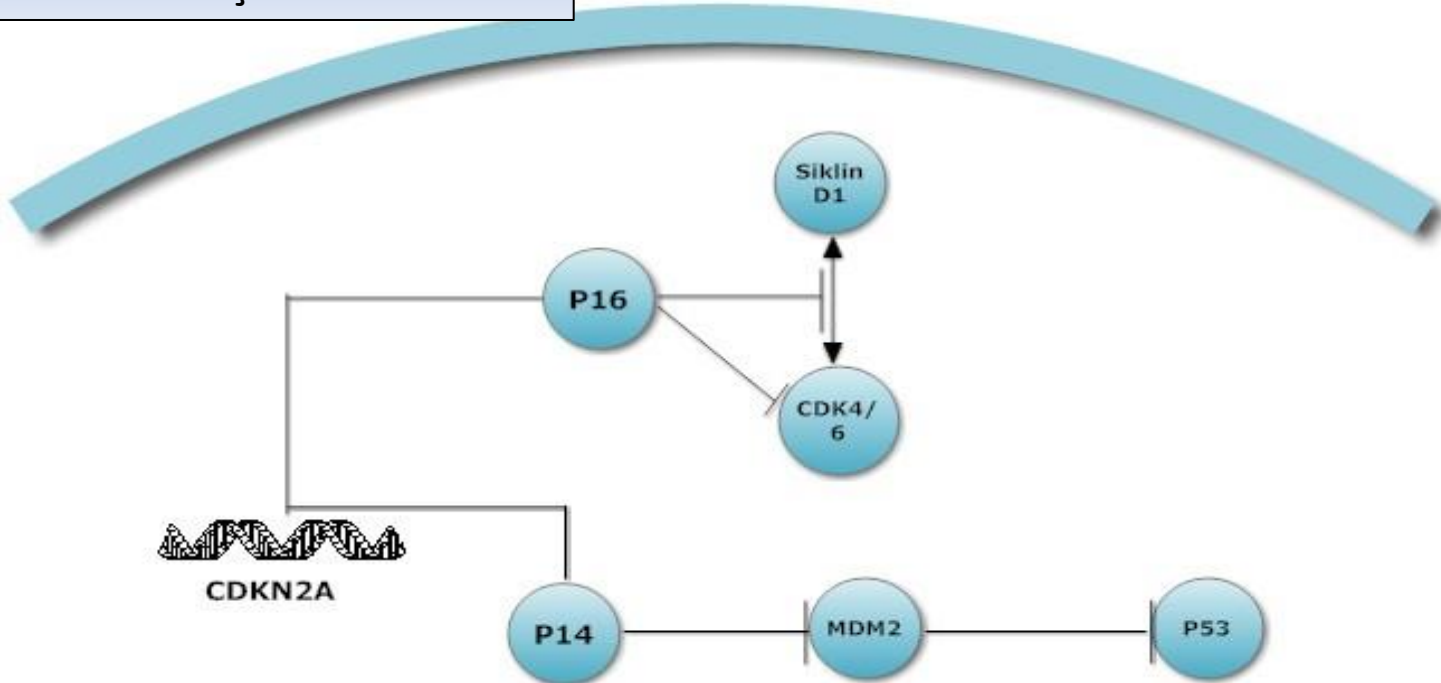
Cyclin D1



Protoonkogen

Siklin D1 aktivasyonu BRAF inh.
Tedavisine direnç ?

Akral, L.Maligna ve sinonasal
melanomlarda düzeyi yükselmiştir.



KIT

v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homologue

Tirozin kinaz reseptör
“Stem cell factor” reseptörü

KIT

- Hücre büyümesi,
- Proliferasyon,
- İnvazyon
- Metastazi
- Apoptozu önlediğine ait bulgular mevcut

- Akral
- Mukozal
- Kronik güneş hasarlı/Lentigenöz melanomlar

K642E (Ekzon 13)
L576P(Ekzon 11)

Melanomlarda etkisi karmaşık. Bazı durumlarda tümör baskılayıcı

Mutasyonları:
Tüm melanomların %3'ünde

Akral
Amplifikasyon %27

Mukozal melanomlarda
%80 IHK pozitive
Mutasyon %22
Amplifikasyon %26,3

Imatinib mesylate

KIT

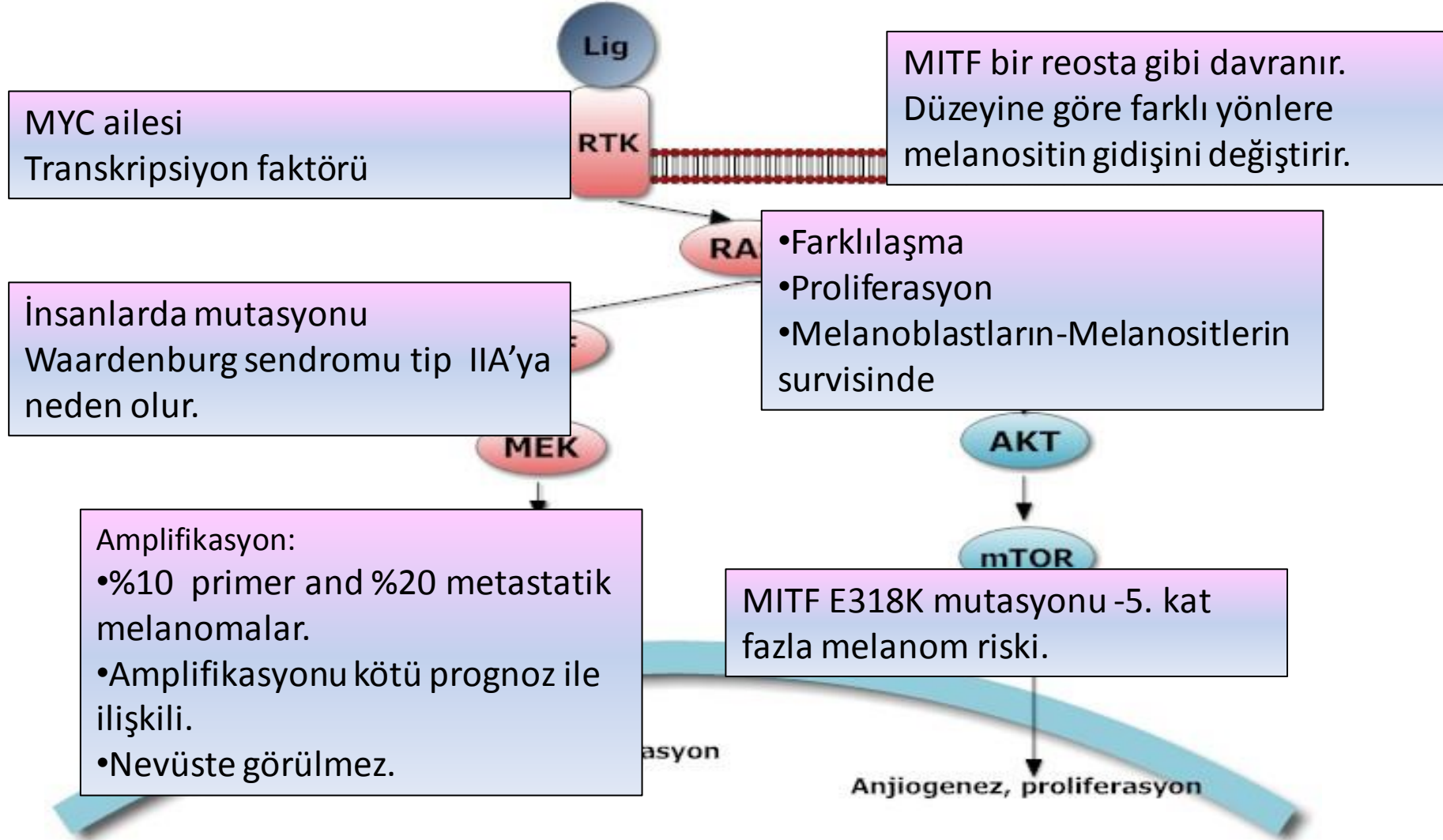
Table 4 *KIT* aberrations in melanoma

Types of <i>KIT</i> aberrations	Frequency in <i>KIT</i> -mutated melanoma
Amplification	~30%
Mutations	
W557R (exon 11)	~10%
V559A (exon 11)	~20%
V559D (exon 11)	~5%
L576P (exon 11)	~25%
K642E (exon 13)	~20%
D816H (exon 17)	~5%

NOTE. There are numerous aberrations described in the *KIT* gene, including mutations and/or amplifications. Amplification and mutations are not mutually exclusive. Currently, testing usually consists of exons 9, 11, 13, 17, and 18. Evidence suggests that only those mutations in exons 11 and 13, which contain the 2 most common mutations L576P (exon 11) and K642E (exon 13) are responsive to *KIT* inhibition. Amplification of the *KIT* gene also has some response to inhibition.

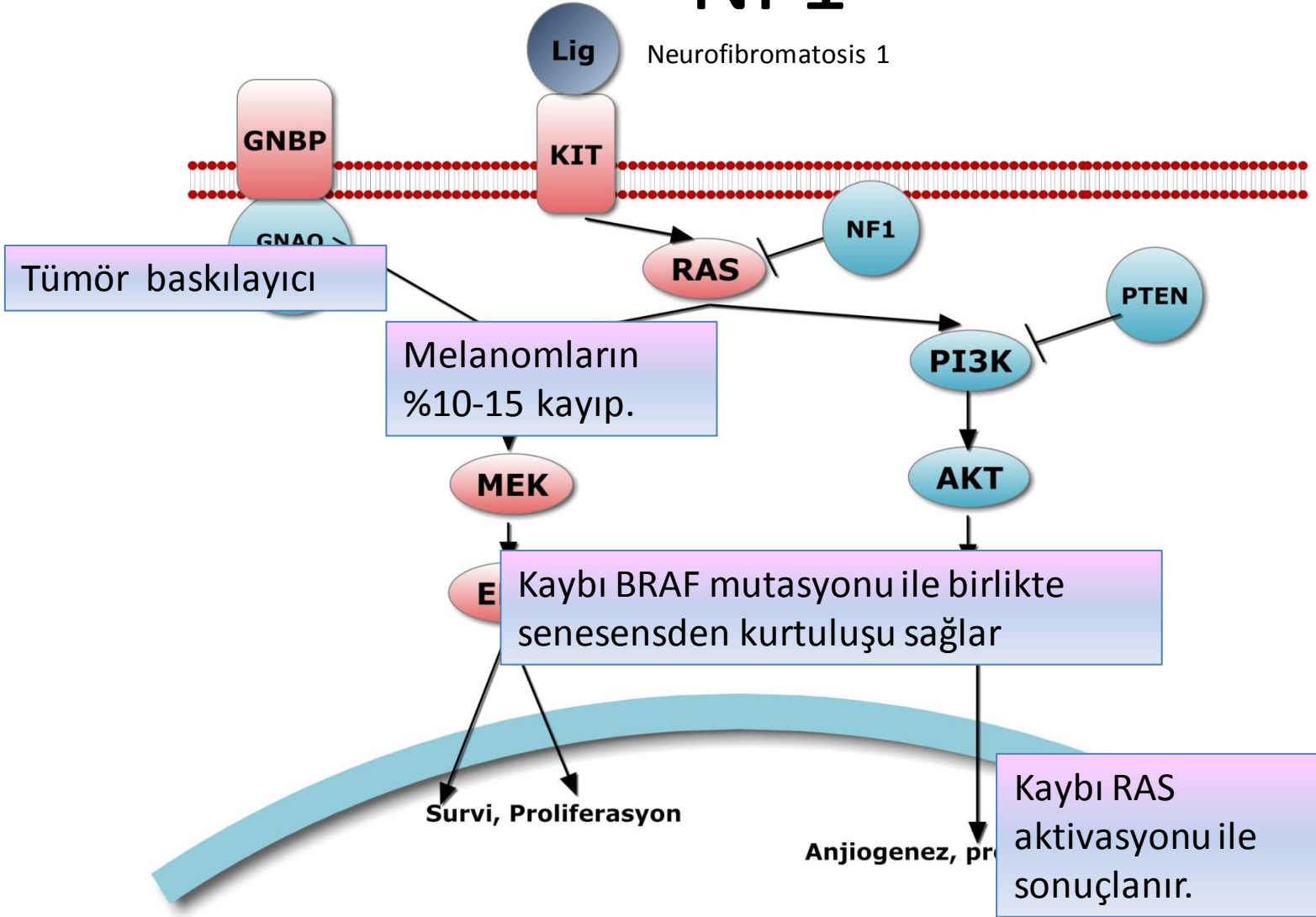
MITF

Microphthalmia-Associated Transcription Factor



NF1

Neurofibromatosis 1



p53



Mutasyonlar

Primer melanomlarda %1-5

Metastatik melanomda %11-25

IHK'da değişik oranlarda saptanır.

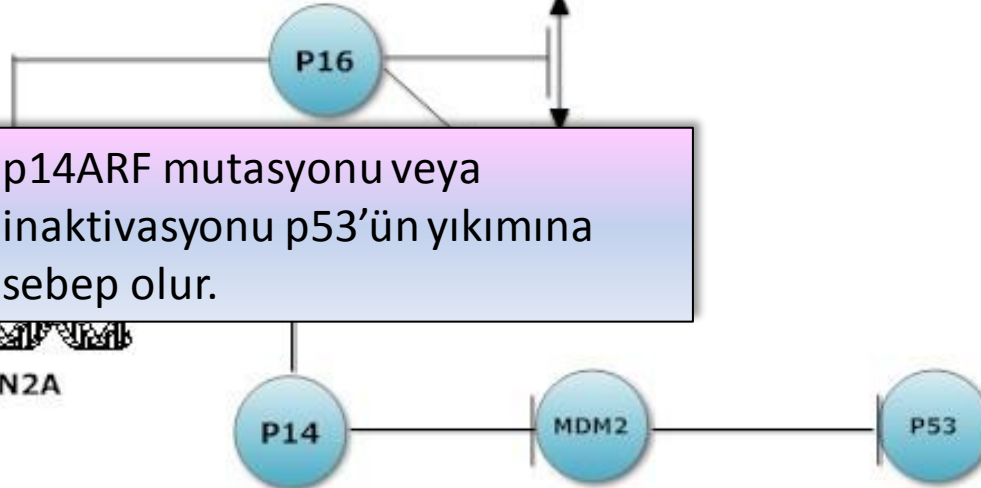
P53 yolağı melanomlarda olasılıkla fonksiyonunu görememektedir.

Normal veya yüksek p53 ekspresyonları melanomda apoptosise dayanıklılık sağladığını gösterir

p14ARF mutasyonu veya inaktivasyonu p53'ün yıkımına sebep olur.



CDKN2A



Ailevi Melanom

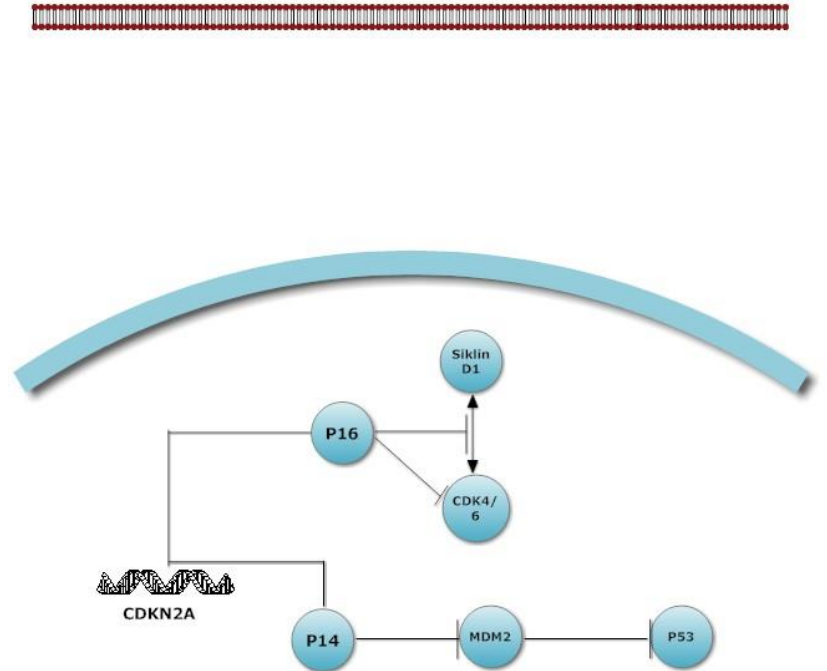
- Melanomların %90'ı sporadiktir.
- İki iyi tanımlanmış ailevi sendrom (9p21):
 - Ailevi atipik multiple nevus melanom sendromu/Atipik Nevus sendromu (FAMMM)
 - Melanom-astrocitom sendromu
- Diğer ilişkili
 - BAP1 ailevi kanser sendromu
 - Kseroderma pigmentosum
 - Retinoblastoma
 - Li-Fraumeni sendromu
 - Werner sendromu
 - Hereditary meme ve over kanser sendromu (BRCA2)
 - Cowden sendromu

Gen Polimorfizmleri

- **MC1R**
- ASIP
- OCA2
- SLC45A2
- TYRP1
- TYR

Ailevi Melanoma Sendromunda Patogenez

- Siklin yolağı ailevi melanomlarda en sık etkilenen alandır.
- *CDKN2A* veya *CDK4* geni en sık saptanan genlerdir.
- 466 aileyi araştıran bir çalışmada :
 - %40 *CDK2A* mutasyonu.
 - %1 *CDK4* mutasyonu.



CDKN2A

Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A

- *9p21*
- *İki transkript:*
 - p16^{INK4a}
 - p14^{ARF}
- P16^{INK4a} kaybı:
 - CDK4 ve CDK6'nın aktivasyonuna
 - pRB'nin hiperfosforilasyonuna.
 - Transkripsiyon faktörü E2F1'in aktivasyonuna neden olur.
- Sonuç olarak p16 kaybı hücre proliferasyonunu destekler.
- P14^{ARF} p53'ü MDM2'yi kontrol ederek korur.

p16^{INK4a}

- %50 melanom olgusunda nokta mutasyon veya epigenetik olarak susturulur.
- Kaybı melanomların hücre yaşlanmasından kaçmasını ve ölümsüz olmasıyla sonuçlanır.
- Çevresel faktörler(UV) mutant bireylerde çok önemlidir.
 - Mutasyonu taşıyan bireylerde penetrans:
 - Avusturya'da 0,91
 - Avrupa'da 0,58

MC1R

The melanocortin 1 receptor

- G protein ilişkili bir reseptör.
- Varyanlarını içeren kişilerde kızıl saç bulunur ve melanom riskini 2-4 kat artırır.
- Varyantlarını taşıyan bireylerde CDKN2A mutasyonu varsa melanoma riskini artırır.
- Varyantlarını taşıyan bireylerde BRAF mutasyonu taşıyan melanom riski 5-15 kat artmıştır.

Nevüsler melanomlarla benzer mutasyonları taşırlar!!

- NRAS -Konjenital nevüs
- HRAS - Spitz nevüs
- BRAF – Sıradan nevüs
- GNAQ veya GNA11 –Mavi(Blue) nevüs

Konjenital Nevüsler

- Büyük konjenital nevüsler sıklıkla NRASQ61 mutasyonu taşır.
- BRAF V600E daha nadirdir, küçük nevüslerde ve büyük konjenital nevüslerin yaklaşık %15'inde saptanır.

Nevüsler:

- BRAF mutasyonları: % 60–87.5*
- NRAS %20*

Konjenital Nevüslerde:

- NRAS %80*

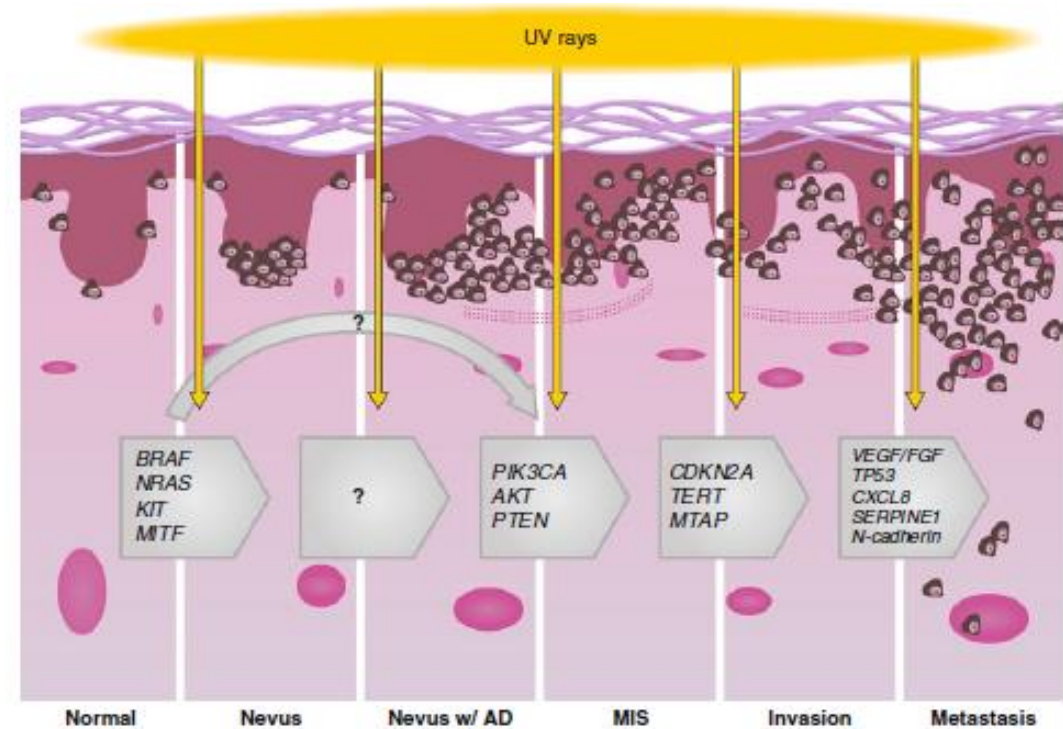
Blue nevüsler

- GNAQ %83*
- GNA11%7*

Nevüslerde bulunan bu mutasyonlar melanom gelişmesi için yetersiz.

Melanomagenesis de engeller!

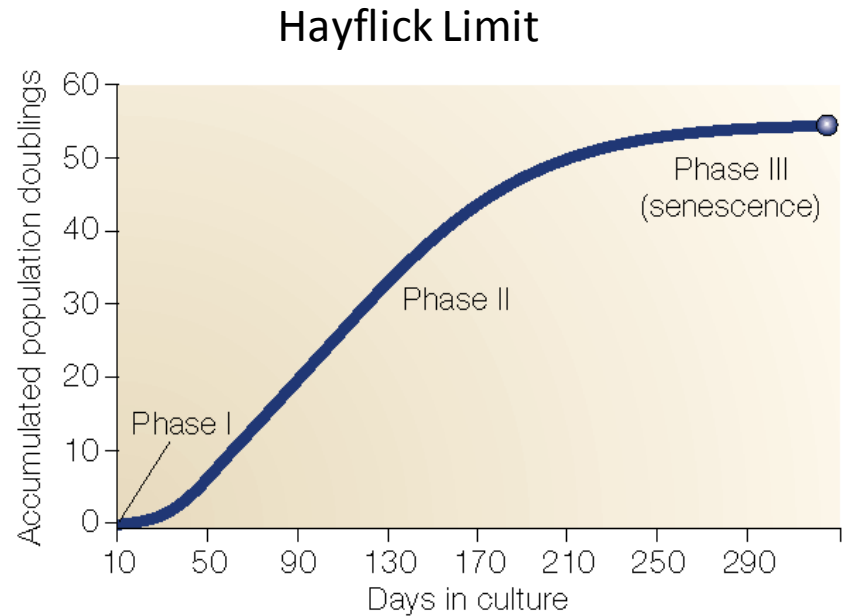
- Senescence
- İmmünite
- Tümör baskılayıcılar
 - P53
 - PTEN



Nevus –Melanom




“Senescence” yaşlanma

- Nevüsler yaşlanır.(P16 , p21 uyarımı)
- Senesense
 - **p16 mekanizması**
 - CDKN2A delesyonları, mutasyonları ve sessizleşmeleri.
 - Melanogenez konusunda etkisi sınırlı.
 - **Telomer kısalması.**
 - Sıklıkla senesensi tetikleyecek düzeye gelmez.
 - **DNA replikasyonuna bağlı stres**
 - **İnterleukin-6 ve interleukin-8 bağımlı senesence.**



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Melanom oluşturan gen kombinasyonları?

- Hayvan deneylerinden ortaya çıkan sonuçlar 3 kombinasyonun melanom benzeri tümörler oluşturduğunu göstermiştir.
 - NRAS^{G12V},CDK4^{R24C},TERT 
 - NRAS^{G12V},TP53^{R248W}, TERT 
 - PI3K,p110alfa, CDK4^{R24C},TP53^{R248W},TERT 
- Hayvan modellerinde en dikkat çekici yön telomeraz aktivitesinin(TERT) melanomlar için zorunlu gibi görünmesidir.

Melanom -Telomeraz

- Nevüslerde aktivite düzeyi düşüktür.
- Metastazlarında belirgin olarak yüksektir.
- Primer melanomlarda aralarda bir yerde bulunur.
- TERT aktivasyonu akril melanomlarda sıklıkla bulunur.
- “Hayflick limit” ulaşılmasa bile telomeraz aktivasyonu melanogenezde önemli gibi görünmektedir.

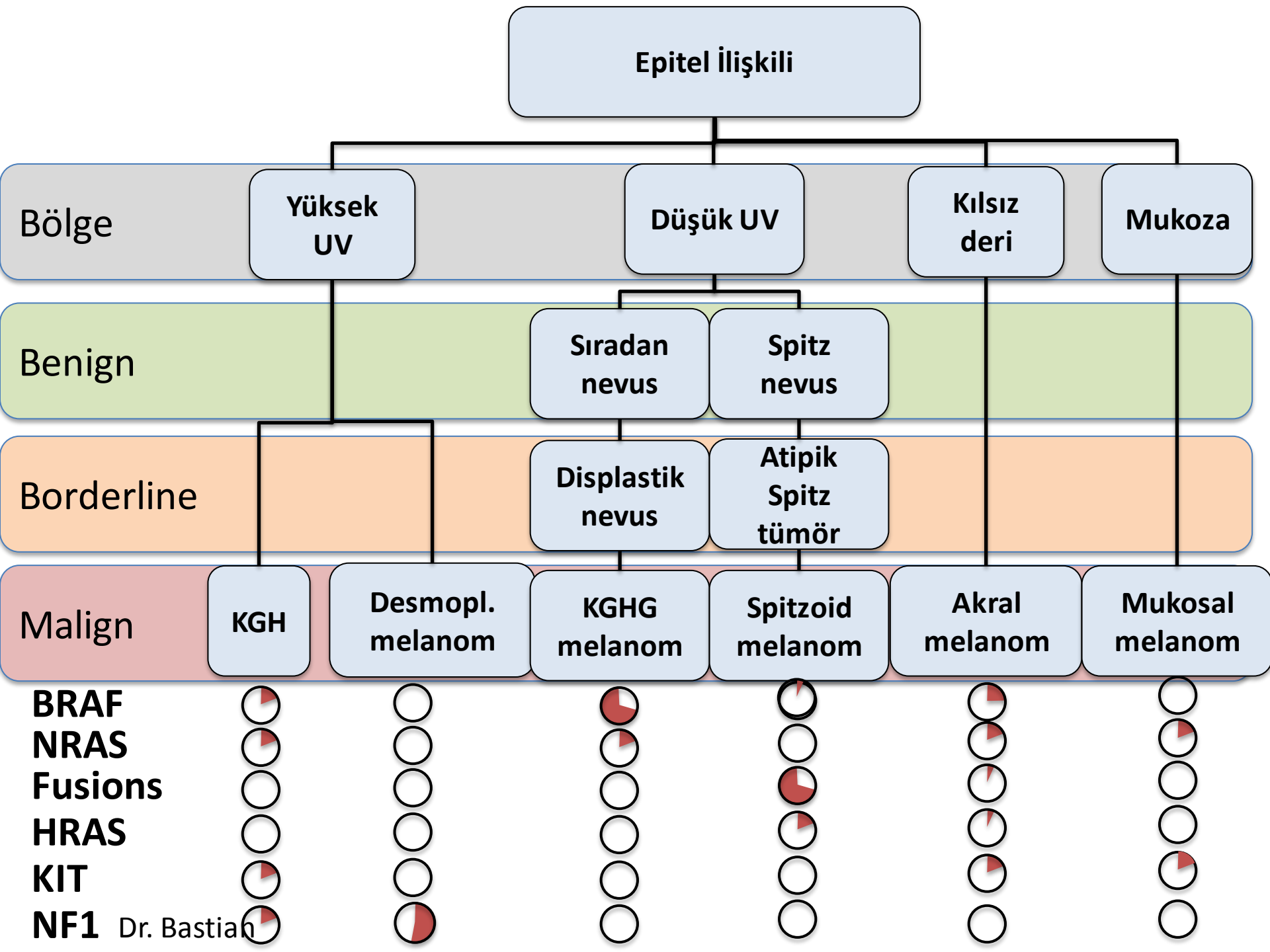
Melanom

- Deri Melanomları
 - Yüzeyel yayılan melanom
 - Lentigo maligna melanom
 - Noduler melanom
 - Akral lentijenöz melanom
 - Diğer
- Mukozal melanomlar
- Uveal melanomlar
- İç organ melanomları(SSS)

Bu sınıflandırma tanı, tedavi ve prognoz için genellikle yetersizdir.

Melanom

- Epiteyal melanosit kökenliler
 - Güçlü UV etkisi
 - Kronik güneş hasarı (KGH) zemininde gelişen melanomlar
 - Desmoplastik melanom
 - Zayıf UV etkisi
 - Kronik güneş hasarı göstermeyen melanomlar(KGHG)
 - Spitzoid melanomlar
 - Kılısız deride görülen melanomlar
 - Akral melanomlar
 - Mukozal melanomlar
- Epitel kökenli olmayan melanomlar
 - Uveal melanomlar
 - İç organ melanomları
 - Mavi nevus benzeri melanomlar
 - Konjenital nevus zemininde gelişen melanomlar



Epitel İlişkisiz

Site

Göz

İç organlar

Deri

Benign

Uveal Nevus

Melanositoma

Mavi nevus

Konjenital nevus(KN)

Borderline

Atipik Mavi nevus

Malignant

Uveal melanom

Melanom

Mavi nevus benzeri melanoma

Melanoma KN'de

GNAQ

GNA11

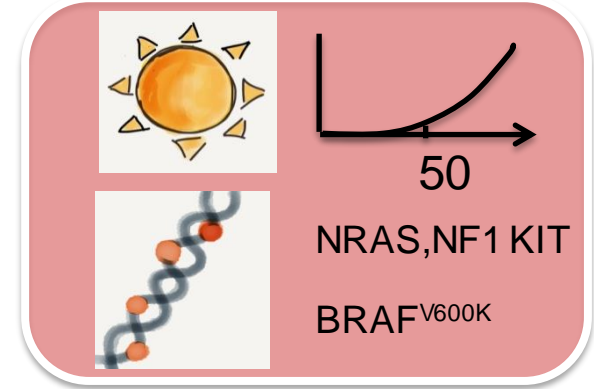
NRAS

Dr. Bastian

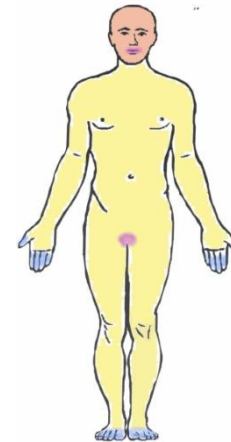


Melanom/Güneş Gören Deri/Kronik Güneş Hasarı (KGH)

- Yüz, boyun, burun, bacak.
- KGH melanomlardan iki dekat daha ileri yaşta görülür(60 yaş)
- Solar elastosis, melanom dışı deri kanserleri.
- BRAF mutasyonları daha nadir, olursa V600K tipi.
- NF1 inaktivasyon mutasyonları.
- CCND1 kopya sayısında artım.
- *KIT inaktivasyon mutasyonları.*
- *TP53 ve ARID2 mutasyon sıklığında artış.*
- *Histoloji:*
 - *Lentigo maligna melanoma.*
 - *Desmoplastik Melanom*

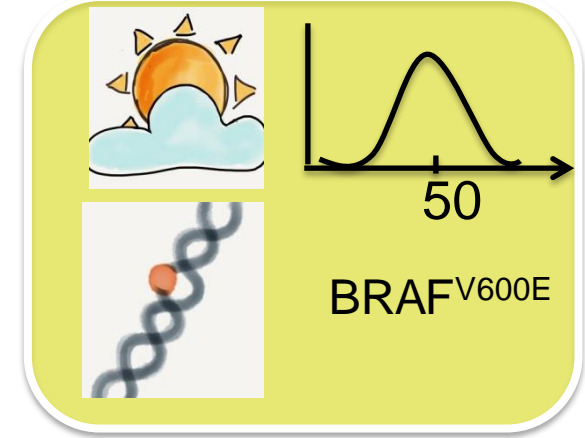


Yüksek UV

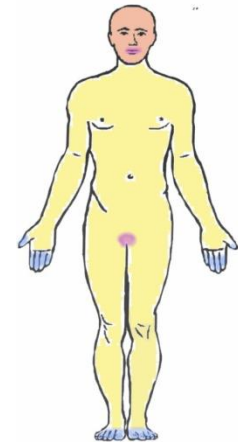


Melanom/Güneş Gören Deri/Kronik Güneş Hasarı Yok (non-CSD)

- BRAF mutasyonu
- Kr.7 de artış, Kr.10 da kayıplar.
- Genç hastalarda daha sık.
- Morfoloji:
 - Büyük pigmente melanositler
 - Sıklıkla yuvarlak hücreler
 - Pagetoid yayılım
 - Epidermiste kalınlaşma
 - Nevus ile ilişkili
 - Yüzeyel yayılan tip morfolojisi sık



Zayıf UV

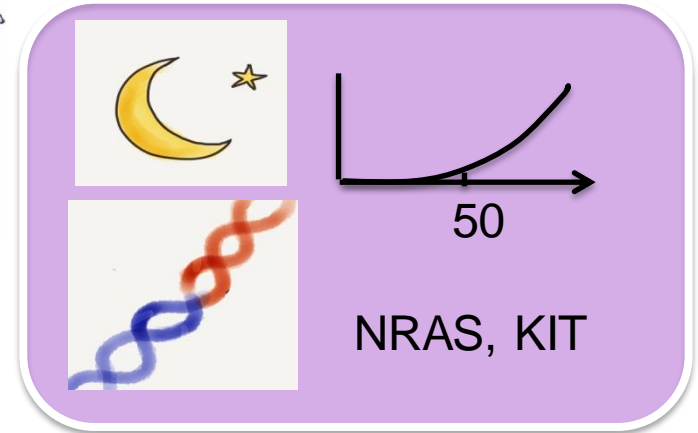
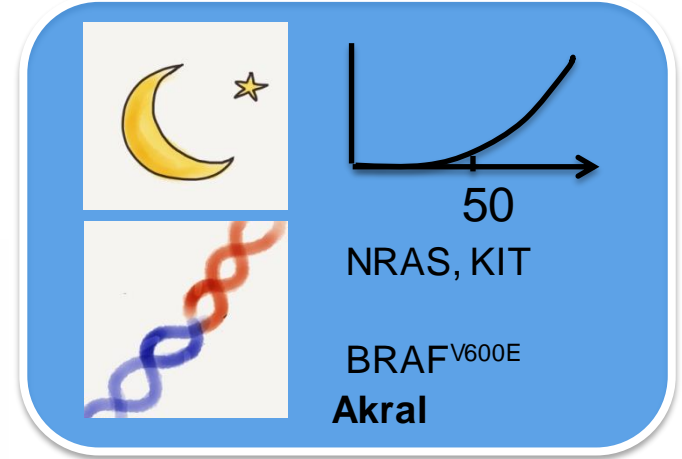
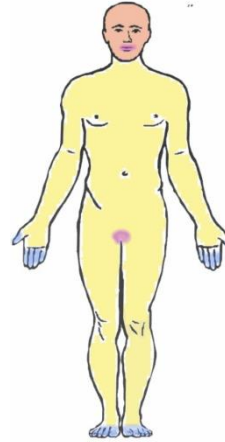


Akral ve Mukozal Melanomlar

- UV gnl. Etyopathogenetik bir faktör değildir.
- BRAF mut. %15 akral melanomda izlenir. Mukozal melanomlarda saptanmaz.
- KIT aktivating mutasyonları, amplifikasyonları %15-40 oranında saptanır.
- NRAS %15 oranında görülür.

- *Akral Melanomlarda Amplifiye Genler:*

- *CCND1(11q13)*
- *hTERT (5p15)*
- *CDK4 (12q14)*
- *RICTOR (5p13)*
- *KIT*
- *PDGFRA (4q12)*



Mukozal

- *Mukozal melanomlarda da çok sayıda gen amplifiyedir, ancak farklı lokuslarda bulunur.*
- *KIT tek başına neoplaziyi oluşturamaz olasılıkla proliferatif bir etkiye(CCND1) ihtiyaç vardır.*
- *KIT amplifikasyonu görülenlerde KIT inhibitörlerine yanıt iyidir.*

Blue Nevus

- Belirgin epitelyal bileşen içermeyen iğsi, dendritik, oval yada epiteloid melanositlerden köken alan bir grup neoplazi
- İç organlarda da izlenir(Melanocytomas)
- Kazanılmış yada konjenital olabilir.
- *GNAQ veya GNA11 mutasyonları.*
- *PRKAR1A fonksiyon kaybı mutasyonları(Carney Kompleks)*- protein kinase A (PKA) aktivitesinde artış.
- Blue nevus–like melanoma nevuslere benzer özellik gösterir özellikle uveal melanomları düşündürür.

Spitz Tümör

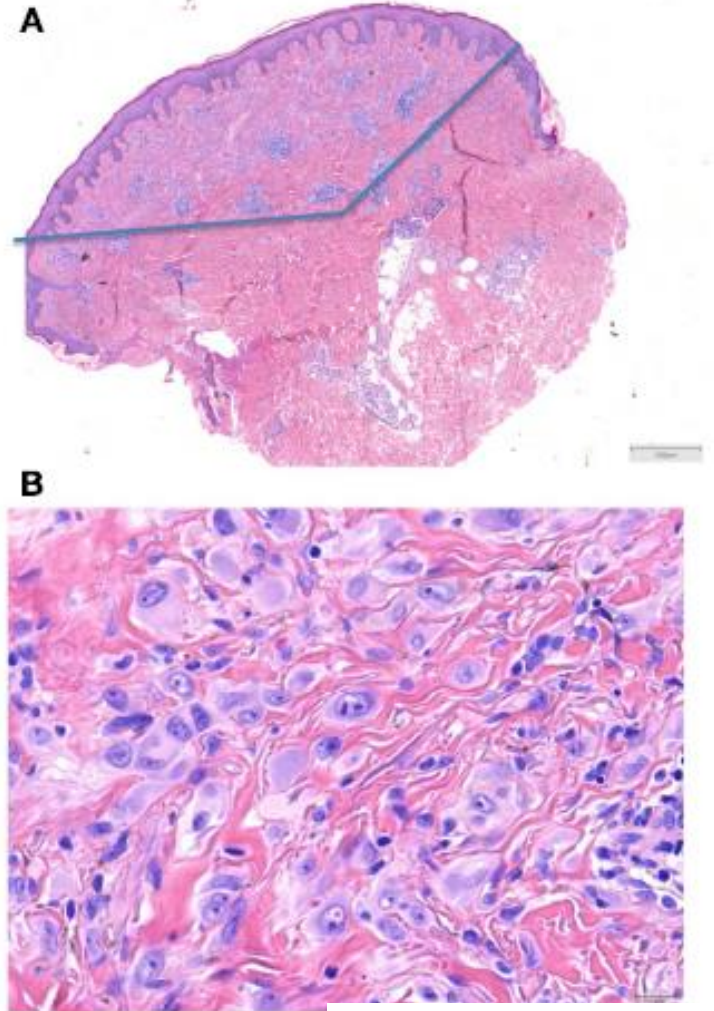
- Bir spektrum
 - Spitz Tümör (Nevus)
 - Atipik Spitz Tümör
 - Atipik Spitz Tümör, BTS
 - BAPoma
 - Spitzoid Melanom
- Üç moleküler alt tipi var:
 - HRAS mutasyonu, 11p kazanımlı
 - BRAFV600E mutasyonu+BAP1 mutasyonu (MBAIT)
 - Kinaz füzyonlu



Sophie Spitz, M.D.
(1910–1956)

HRAS Mutasyonlu Spitz Tümörler

- Morfoloji
 - Wedge şekilli
 - Yer yer iğsi özellik gösteren
 - İnfiltratif sınırlı
 - Desmoplastik lezyonlar
- Prognoz çok iyi-
Melanom tanısı alanlarda bile.



Kinaz Füzyonlarıyla İlişkili Spitzoid Lezyonlar

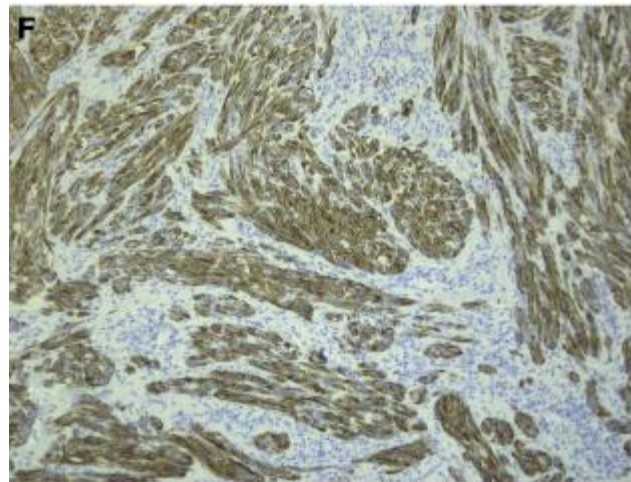
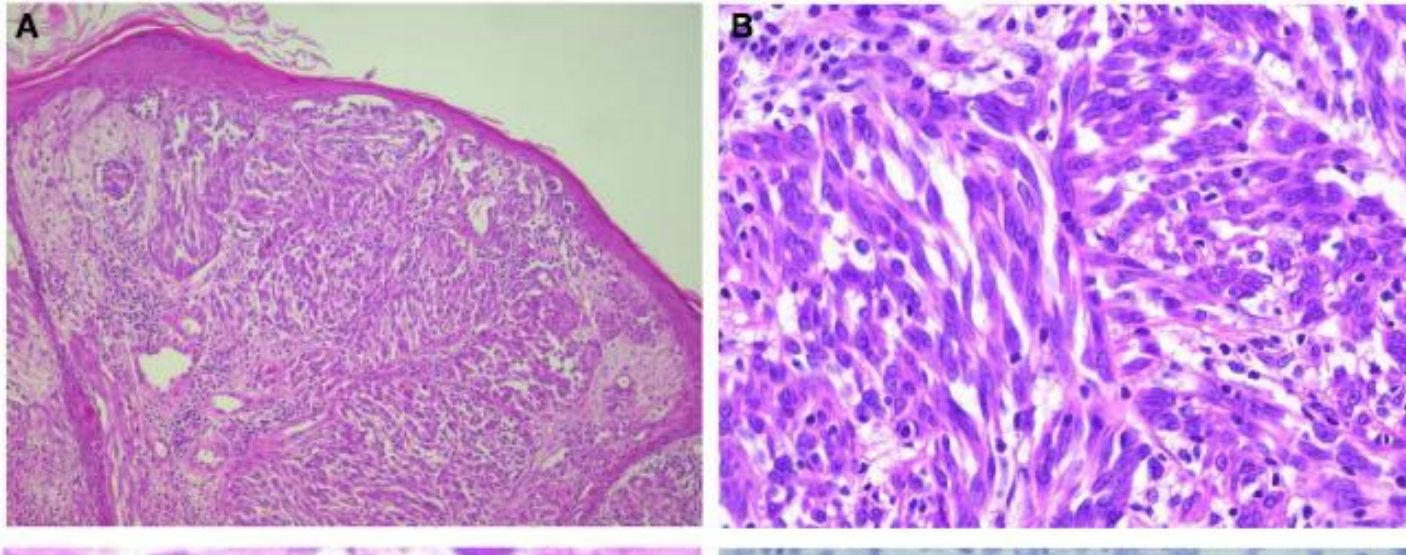
- *ROS1 17%, NTRK1 16%, ALK10%, BRAF5%, ve RET 3% gen düzenlenmeleri.*
- *Tüm spitzoid lezyon spekturumunda saptanır ve ayırıcı tanıda yeri yok.*
- *ALK füzyonu içeren spitz tümörler:*
 - *Bilgi az*
 - *Polipoid lezyonlar*
 - *Pleksiform yapılar içeren iğsi hücreler.*

Malign lezyonlarda, kinaz aktivasyonlarına yönelik tedavi mümkün.

ALK aktivasyonu

- Gen yeniden düzenlenmeleri
- Nokta mutasyonlar
- Amplifikasyonlar

ALK Positive Spitzoid Tümörler



BAP1

- “BRCA1-associated protein-1”
- 3p21.3
- Ubiquitin proteasome yolağının bir üyesi.
- BRCA1 proteininin genel düzenleyicisi
- Konjenital BAP1 mutasyonlarında (Ot .Dom.)
 - “Melanocytic BAP1-mutated atypical intradermal tumors”(MBAIT)
 - Uveal melanom
 - Kutanöz melanom
 - Renal hücreli karsinoma
 - Mesotelyoma
 - Diğer (paraganglioma, nöroendokrin tümörler)
- Sessizleşmesi
 - Delesyon
 - Frame-shift mutasyon
 - Turunkasyon
 - Yeniden düzenlenme

A distinct subset of Atypical Spitz Tumors is characterized by *BRAF* mutation and loss of BAP1 expression

Thomas Wiesner^{1,3,*}, Rajmohan Murali^{1,2,*}, Isabella Fried³, Lorenzo Cerroni³, Klaus Busam², Heinz Kutzner⁴, and Boris C. Bastian^{1,2,5}

¹Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

²Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

³Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁴Dermatopathologie Friedrichshafen, Friedrichshafen, Germany

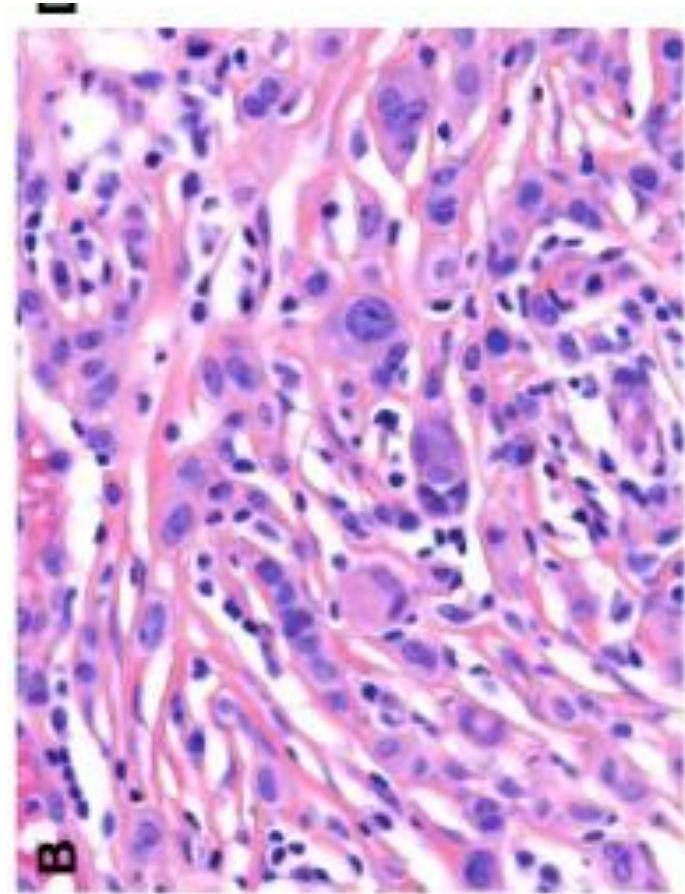
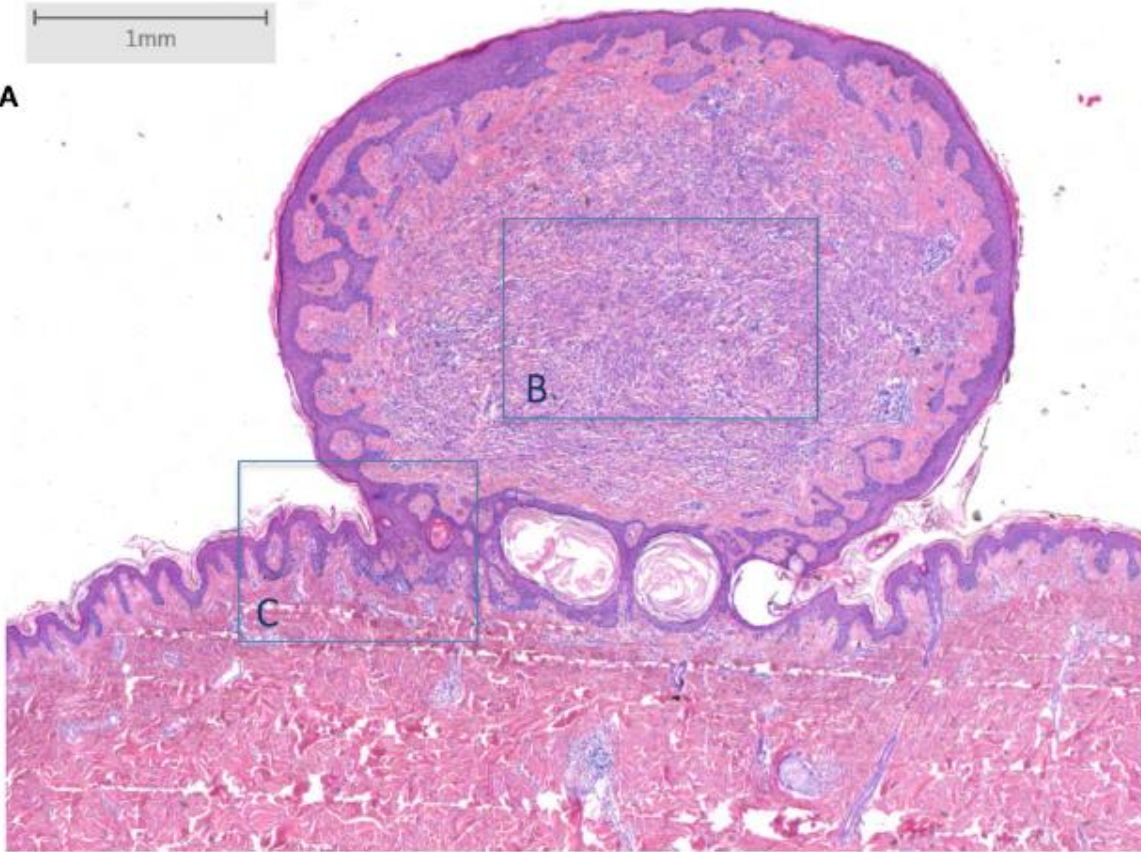
⁵Departments of Dermatology and Pathology and Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California San Francisco, San Francisco, USA

MBAIT

“Melanocytic BAP1-associated intradermal tumors, BAPoma”

- Wiesner et al.
- Klinikte pembe veya hafif pigmente polipoid veya nodüller tümörler.
- Morfoloji
 - Büyük epiteloid hücreler
 - Dermal
 - Sıklıkla sıradan nevus kalıntıları
 - Tümör infiltre lenfositler
- *BAP1+BRAF mutasyonları*
- *BAP1 kaybının sadece epiteloid bileşende bulunması BRAF veya NRAS mutasyonu bulunan nevüslerden geliştiğini düşündürmektedir.*
- *Melanom gelişimi için düşük risk gösterir. (Yeterli bilgi birikmedi dikkatli olunmalı).*
- *Klasik FISH negatif(Eski panel)*
- *Uveal melanomlarda da BAP1 mutasyonları saptanır ancak başlatıcı mutasyon farklıdır. (GNAQ or GNA11)*

MBAIT



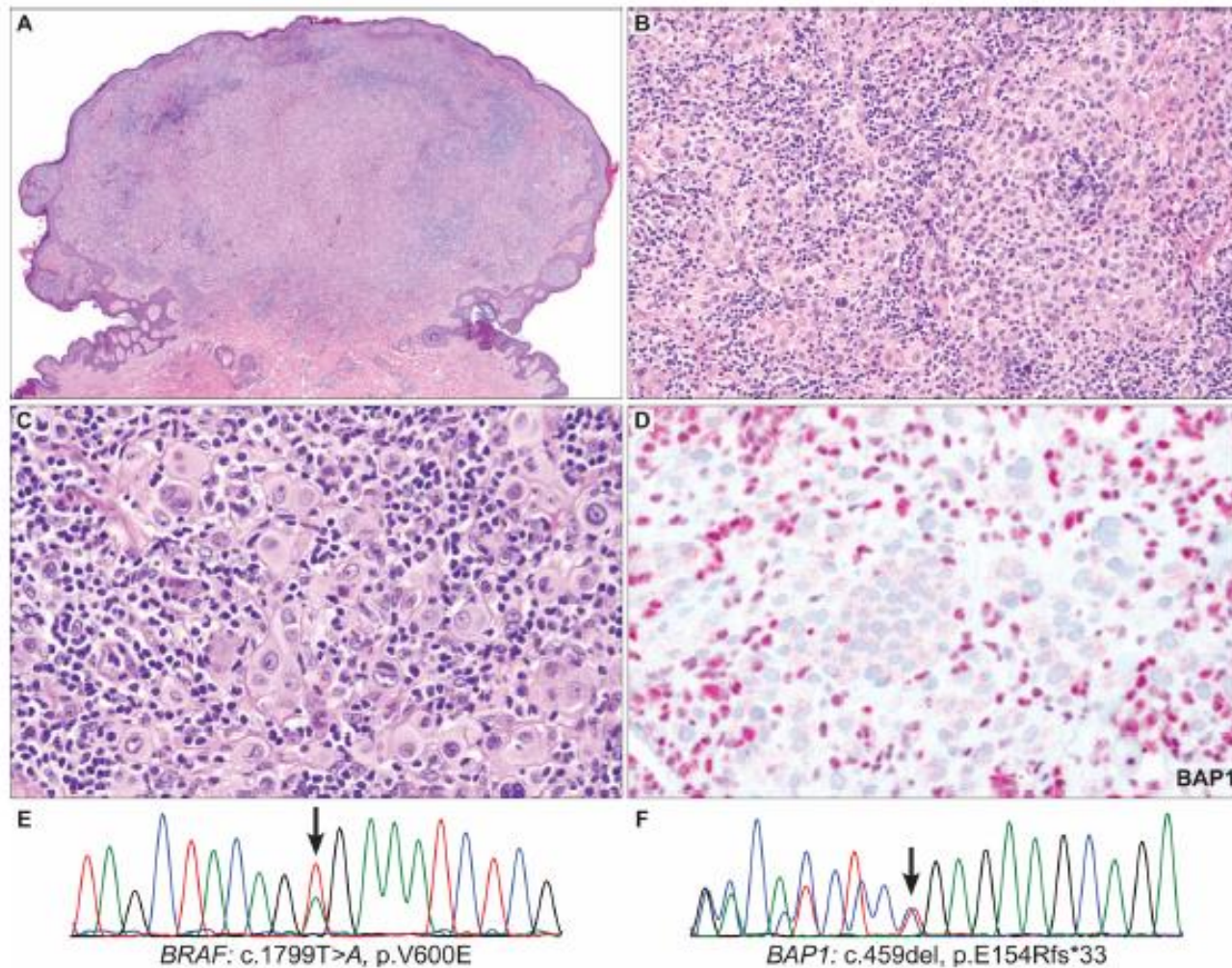


FIGURE 2.

AST from the shoulder of a 23-year-old man (case 1). A, Polypoid, predominantly dermal melanocytic tumor composed of (B) large epithelioid cells with numerous admixed lymphocytes. C, The tumor cells contain abundant amphophilic cytoplasm with well-defined cytoplasmic borders and pleomorphic, round-to-oval, vesicular nuclei with conspicuous nucleoli. TILs are prominent. D, The epithelioid cells do not express BAP1, whereas the admixed lymphocytes are strongly positive for BAP1. E, Sequencing electropherograms show a *BRAF*^{V600E} mutation and (F) an inactivating, frameshift *BAP1* mutation (c.459del, p.E154Rfs*33) in the tumor.

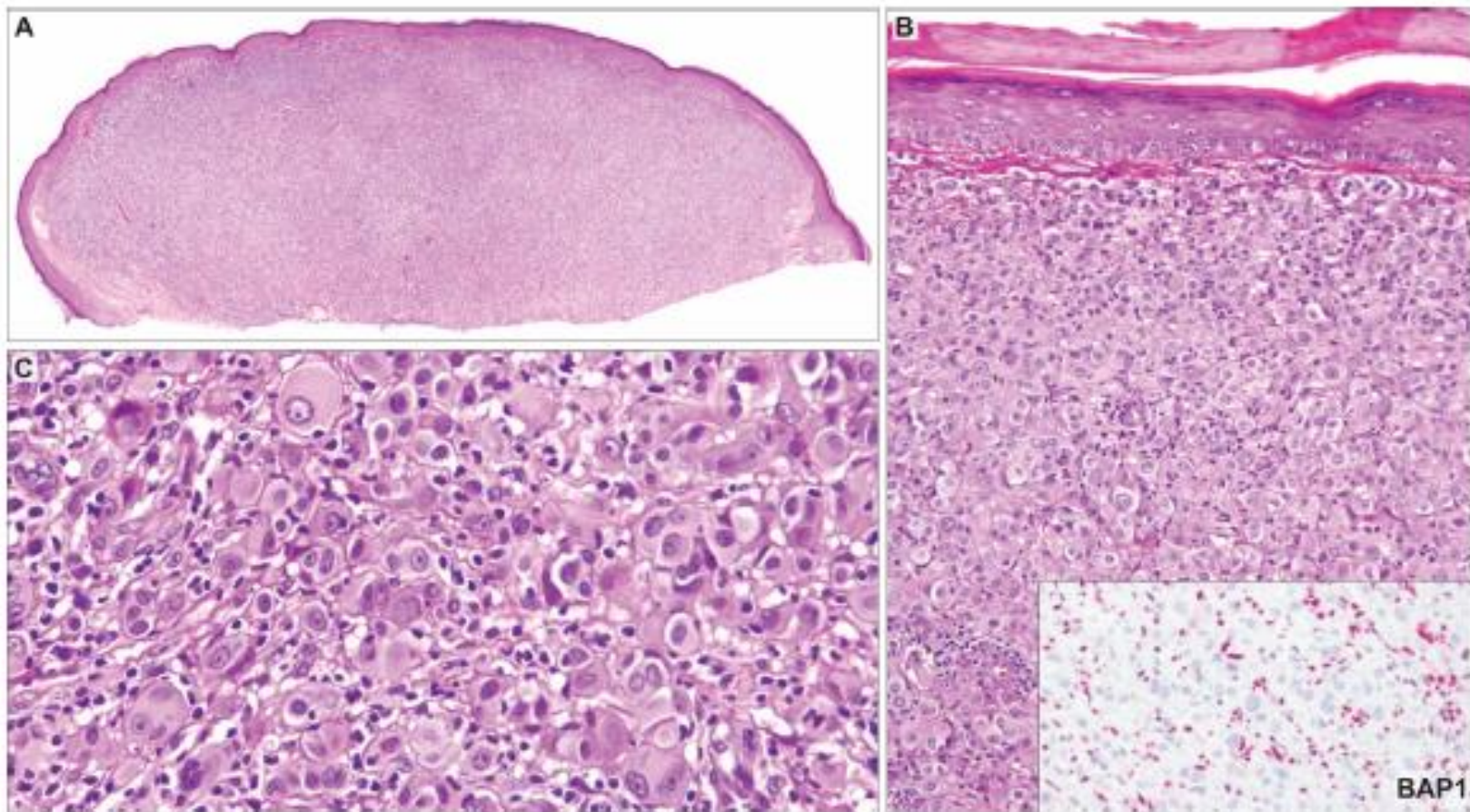


FIGURE 3.

AST from the back of 19-year-old patient (case 2). **A**, Shave biopsy of a relatively symmetric dermal tumor composed of **(B)** sheets and nests of large epithelioid cells. Inset: No BAP1 staining in the nuclei of epithelioid cells, whereas the admixed lymphocytes are strikingly positive. **C**, The tumor cells contain abundant amphophilic cytoplasm with well-defined cytoplasmic borders and very pleomorphic round/oval vesicular nuclei with conspicuous nucleoli. Occasional multinucleate tumor cells are present. Note the prominent TILs.

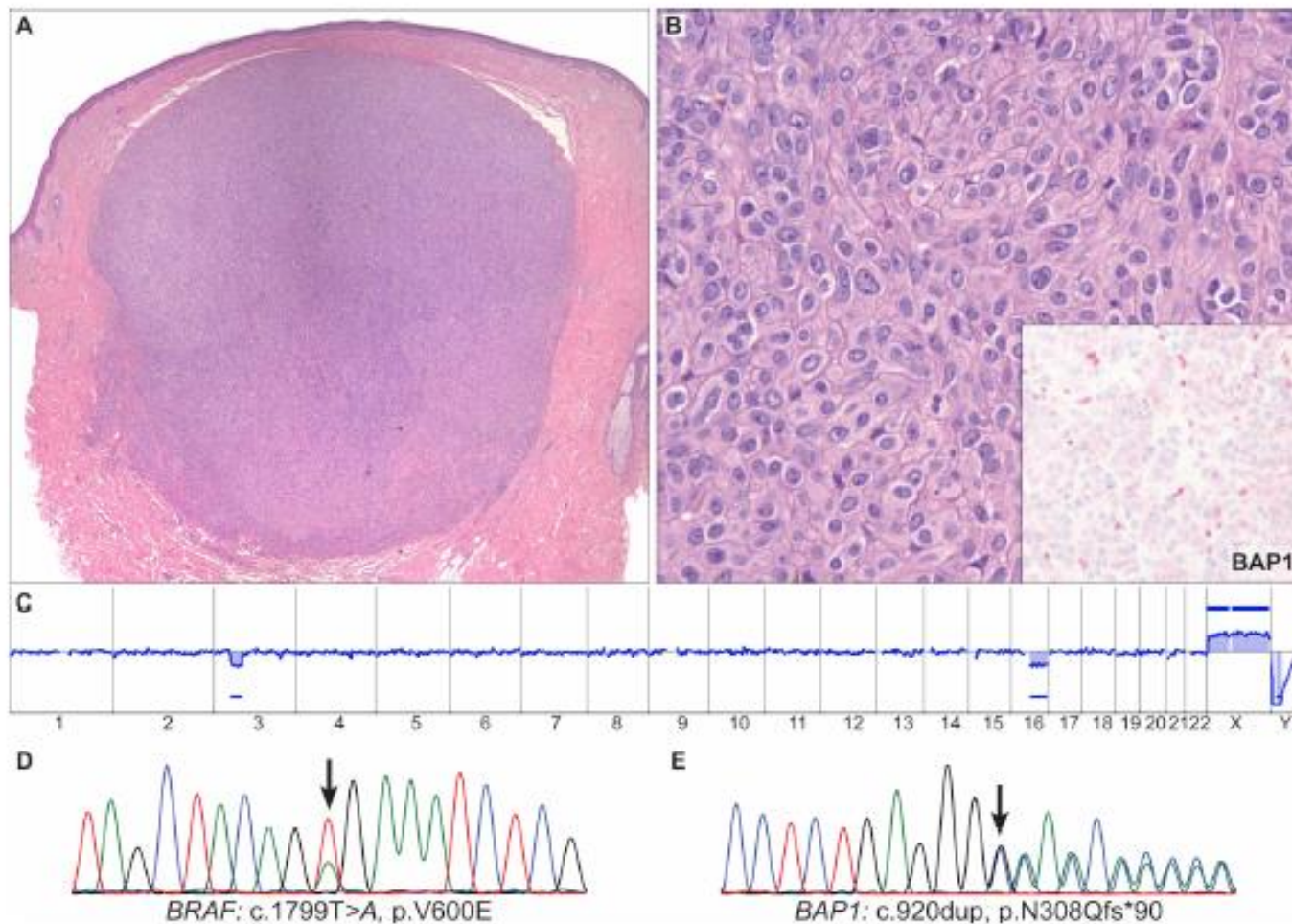


FIGURE 4.

AST from the upper back of 51-year-old woman (case 8). **A**, Symmetrical dermal tumor composed of **(B)** sheets of large epithelioid cells. The tumor cells contain abundant amphophilic cytoplasm with well-defined cytoplasmic borders and pleomorphic vesicular nuclei with conspicuous nucleoli. Occasional multinucleate tumor cells are present. Only few TILs are present. Inset: Absent nuclear staining for BAP1 in the epithelioid cells, with some positive admixed lymphocytes. **C**, Array CGH of the tumor shows a focal loss of the *BAP1* region on chr. 3 and a loss of the long arm of chr. 16. **D**, The sequencing electropherograms show a *BRAF*^{V600E} mutation and **(E)** an inactivating frameshift mutation of *BAP1* (c.920dup, p.N308Qfs*90).

Nasıl Yaklaşalım?

- Klinik ve morfolojik özellikleri tipik, özellikle genç hastalarda BRAF ve BAP1 antikorlarının çalışılması zorunlu.
- BRAF+, BAP1 IHK negatif BAP1 kanser sendromu şüphesi düşünülerek hasta ve klinisyen uyarılmalı.
- Sekanslamaya negatif ve tartışmalı olgular yönlendirilmeli.
- MBAIT'ler hakkında bilgiler çok yeni hasta, tanı ve takibinde dikkatli olunmalı.
- *Atipik spitz tümörler ve çocuklarda spitzoid melanomlar yaygın metastaz yapabilir ancak ölüm oranı çok düşüktür.*

Table 2 | Subtypes of spitzoid melanocytic tumors with their phenotypical and genotypical characteristics, and relevance of diagnosis.

Subtypes spitzoid melanocytic tumors	<i>HRAS</i> -mutated spitzoid tumors	<i>BAP 1</i> -mutated spitzoid tumors (MBAIT)	Spitzoid tumors with kinase fusions
Histological characteristics (phenotype)	<p>Dermal-based lesions</p> <p>Wedge shaped</p> <p>Desmoplasia</p> <p>Often spindle-shaped cells</p>	<p>Mostly dermal based</p> <p>Often polypoid</p> <p>Often TILs</p> <p>Epithelioid cells, a common nevus component can be present.</p>	<p>No distinct phenotypes identified yet.</p> <p>ST with <i>ALK</i> fusions recently reported as often polypoid with plexiform growth of fusiform melanocytes (28).</p>
Genetic alterations	<p><i>HRAS</i> mutations or amplification</p> <p>Single 11p gain can be present.</p>	<p><i>BAP1</i> mutation</p> <p>Often with combined <i>BRAF</i>^{V600E} mutation. Rare cases with combined <i>NRAS</i> mutation reported</p> <p>Loss of (a part of) chromosome 3 can be present.</p>	<p>Specific fusion of certain genes (<i>ROS1</i> 17%, <i>NTRK1</i> 16%, <i>ALK</i> 10%, <i>BRAF</i> 5%, <i>RET</i> 3%).</p> <p>In <i>ALK</i>-used STs, no chromosomal gains or losses reported thus far (28).</p>
Relevance of diagnosis	<p>Favorable prognosis (prevention of overdiagnosis of melanoma).</p>	<p>Can be a marker of a <i>BAP1</i> cancer syndrome. Genetic counseling should be advised.</p> <p>Behavior not clear yet.</p>	<p>In case of malignant/metastatic cases targeted treatment is an option (<i>ALK</i>, <i>ROS</i>, and <i>RET</i> alterations can be targeted by kinase inhibitors like crizotinib, cabozantinib, and vandetanib).</p> <p>Behavior not clear yet.</p>

TILs, tumor-infiltrating lymphocytes; ST, Spitz tumor; MBAIT, melanocytic *BAP1*-associated intradermal tumor.



Update on molecular pathology of cutaneous melanocytic lesions: What is new in diagnosis and molecular testing for treatment?

Adriana C. H. van Engen-van Grunsven¹, Heidi Kusters-Vandeveldel², Patricia J. T. A. Groenen¹ and Willeke A. M. Blokx^{1*}

Melanoma Tanısında Moleküler Belirleyiciler

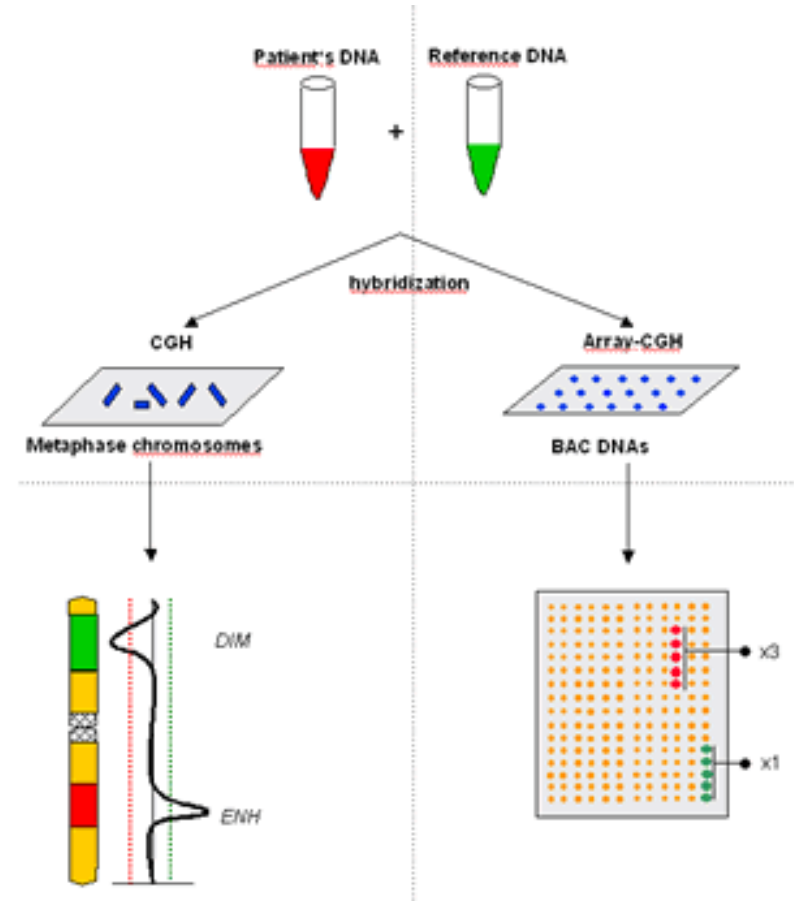
Moleküler Yöntemler

- Melanom tanısına yönelik yöntemler.
 - Sitogenetik temelli.
 - KGH
 - Klasik
 - Array
 - FISH
 - MFISH
- Prognostik:
 - FISH
 - KGH
 - DecisionDx-MELANOMA
- Farmakodiagnostik
 - Mutasyon analizleri: (BRAF, KIT vb).
 - PCR tabanlı
 - Sekans tabanlı

Komparative genomik hibridizasyon

KGH

- Tüm genomda kazanım ve kayıpları saptama.
 - **Classic CGH**- Metasfazdaki hücrelerle hibridizasyon.
 - Rezolüsyon 20Mb
 - **Array CGH**- Haritalanmış DNA klonları veya genomik DNA ile hibridizasyon.
 - Rezolüsyon.200 bp
- Yöntem sadece dengesiz kromozomal değişiklikleri saptar.
- Nokta mutasyonları ve dengeli translokasyonları tanımaz.



KGH-Melanom

- Klinik Uygulama
 - Nevüs, Melanom Ayrımı
- Melanomda çok sayıda kayıp ve kazanımlar.
- Klasik nevüs sıklıkla değişiklik göstermez.
- Spitz nevüs
 - Kazanım 11p \leq %20
 - Melanomlarda da 11p kazanımı olabilir ancak sıklıkla diğer kromozomal değişiklikler de mevcuttur.
- KGH bulgularının nevüslerle melanomlarda üst üste binmemesi nedeniyle önemli tanısal bir araç gibi durmaktadır.

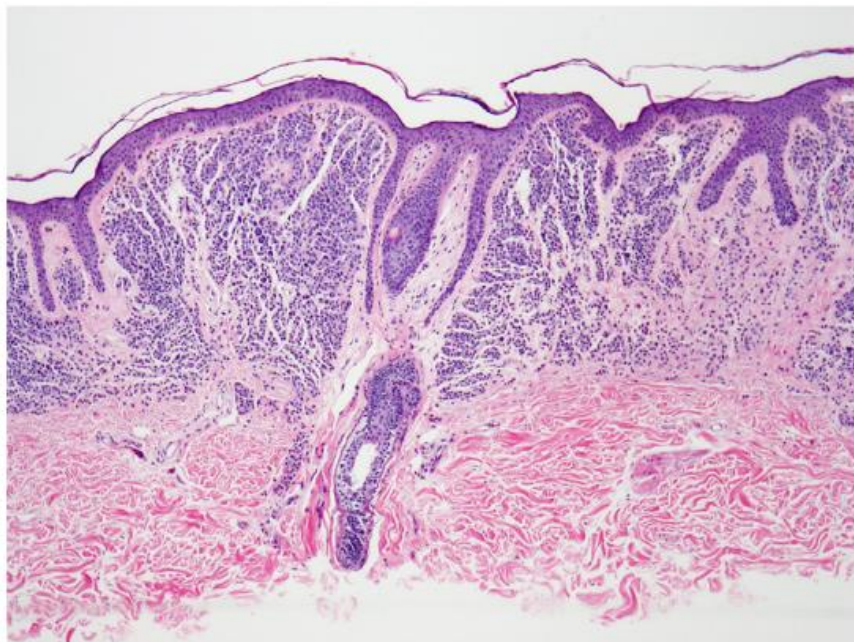
Table 5 Key chromosomal alterations in malignant melanoma

Chromosomal locus	Gain (+)/loss (-)	Frequency (%)	Prognosis and diagnosis
6p	+	30	Poor outcome
1q	+	25	Poor outcome
6q	-	28	Absent in Spitz nevi
Chr 10	-	63	Absent in Spitz nevi
6p25 (<i>RREB</i>)	+	73	Used in FISH panels
6q23 (<i>MYB</i>)	-	24	Used in FISH panels
11q13	+	30	Used in FISH panels, higher rate of metastatic disease
8q34	+	34	Higher rate of metastatic disease
8q24 (<i>MYC</i>)	+	n/a	May be associated with aggressive disease
7q	+	n/a (rare)	Frequently found in melanoma (50%) but infrequent in Spitz nevi
Monosomy 3	-	50 (uveal)	Higher rate of metastatic disease and aggressive behavior
11p	+	n/a	Present in 20% of Spitz nevi
INK(p16)	-	n/a	Higher rate of recurrent disease, decreased survival
CEP6	n/a	n/a	Used in FISH panels to compare gains/losses on chromosome 6

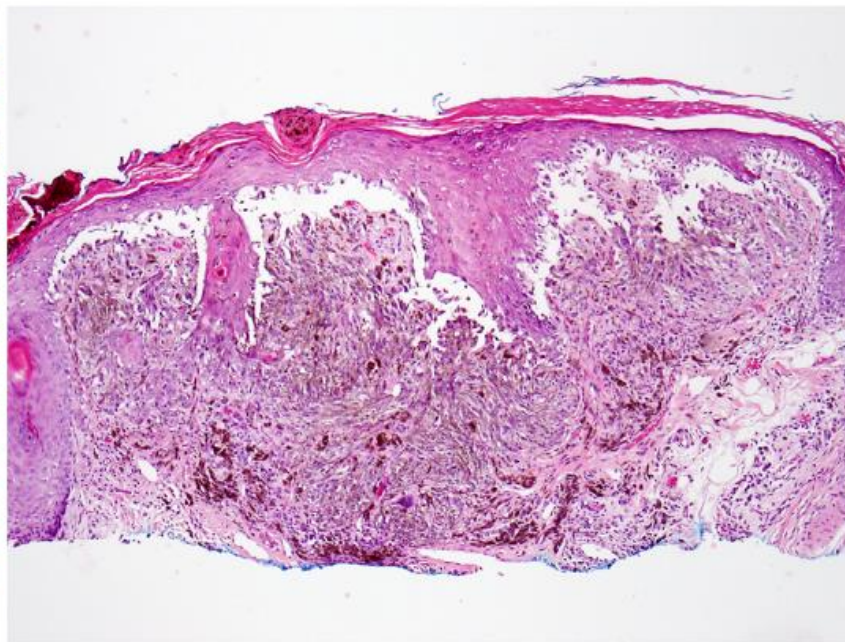
NOTE. Many chromosomal aberrations have been described both in malignant and benign melanocytic proliferations. Some of these aberrations can be used in diagnosis of melanoma, whereas others carry prognostic implications.

Abbreviations: +, a gain at this locus has shown to be significant; -, a loss at this locus has been shown to be significant; CEP6, centromere 6; chr, chromosome; n/a, not available.

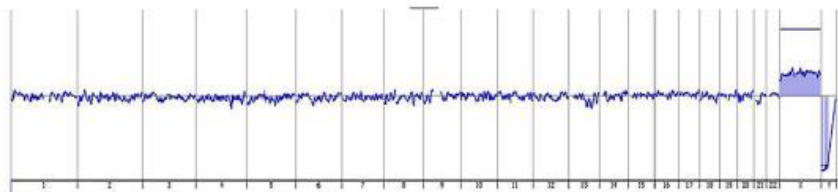
A: Melanocytic Nevus



B: Melanoma



CGH



CGH

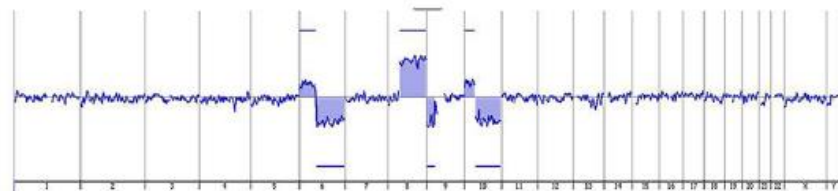


Fig. 1 – Analysis of melanocytic nevus and malignant melanoma by array comparative genomic hybridization (CGH), there are no aberrations seen in a melanocytic nevus. Several copy number gains and losses are found in the melanoma.

Temel Kullanım Alanı

- Ayırıcı tanı
 - Atipik Nevus/Melanoma
 - Spitz nevüs/Spitzoid melanoma
 - Blue nevus/Blue nevüs benzeri melanoma.
 - Konj.Nevus. Proliferative nodül/Melanoma
- Prognostik

Sorunlar

- KGH negatif melanomlar
- Sitogenetik değişiklikler içeren benign lezyonlar.
- Yeterli genetik değişiklik içeren hücre bulunması-
Yalancı negatif sonuçlar
- Teknik zorluk.
- Yorumlanmasında güçlükler
- **Maliyetin yükseklięi.(1500-2500 \$)**
- Uzun sonuç süreleri (3 hafta)
- Küçük biyopsilerde uygun alanın ayrılmasında zorluk.
 - Lazer mikrodiseksiyon

FISH

- KGH' a göre teknik olarak daha kolay ve ucuz.
- Birinci kuşak-Yalancı pozitif sonuçlar
- İkinci kuşak-Daha etkin.

Table I. Chromosomal alterations in malignant melanoma

Chromosome locus	Associated gene	Gain (+) or loss (-)	Other
6p25	RREB1	+	4-probe FISH assay, poor prognosis
6q23	MYB	+/-	4-probe FISH assay
11q13	CCND1	+	4-probe FISH assay
Centromere 6	CEP6*		4-probe FISH assay
8q24	MYC	+	Aggressive melanoma, amelanotic melanoma
10q23	BRAF	-	
7	BRAF	+	
1q23	BRAF	+	
11q13	NRAS	-	Acral melanoma, poor prognosis
12q13	CDK4	-	
9p21	CDKN2A (p16)	-	
Chromosome 10	PTEN and BRAF	-	
11p		+	Spitz nevi, not melanoma

*Used to compare gains and losses on chromosome 6.

Floresan İn-situ Hibridizasyon (FISH)

Table 4.5 Published FISH probe panels for the diagnosis of melanoma

Probe set 1				
Region	Gene	Function	Criteria	Cutoffs ^a (%)
Centromere 6	<i>(CEP6)</i>	Mitosis	<i>RREB1</i> > <i>CEP6</i>	>53
6p25	<i>RREB1</i>	Zinc finger protein	>2 signals	>16
6q23	<i>MYB</i>	Transcription factor	<i>MYB</i> < <i>CEP6</i>	>42
11q13	<i>CCND1</i>	Cyclin D1 (bcl-1), cell cycle regulator	>2 signals	>19
Probe set 2 ^b				
Region	Gene	Function	Criteria	Cutoffs ^c (%)
9p21	<i>CDKN2A</i>	Locus for p16/p14 tumor suppressors	Homozygous deletion	>29
6p25	<i>RREB1</i>	Zinc finger protein	>2 signals	>29
11q13	<i>CCND1</i>	Cyclin D1 (bcl-1), cell cycle regulator	>2 signals	>29
8q24	<i>MYC</i>	Transcription factor	>2 signals	>29

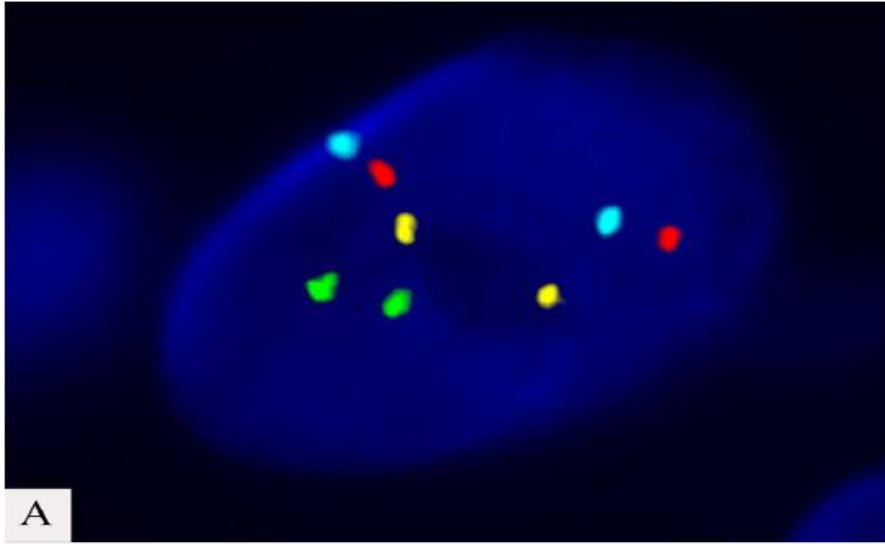
^aProbe set 1 cutoffs from NeoGenomics 1st-generation FISH assay values

^bCommercial version of assay uses the addition of centromere 9

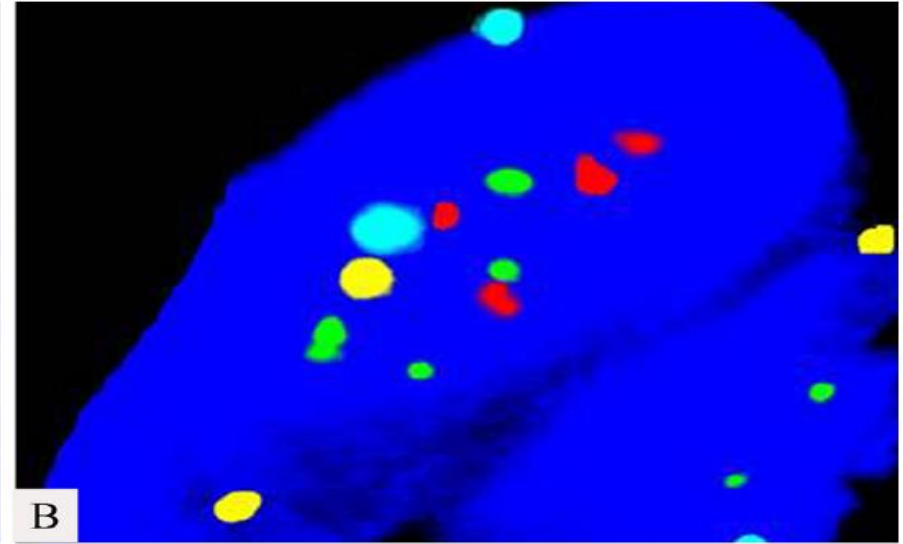
^cCutoffs from Gerami et al. [39]

●
Birinci Kuşak

●
İkinci Kuşak



A



B



CCND1 (11q13)



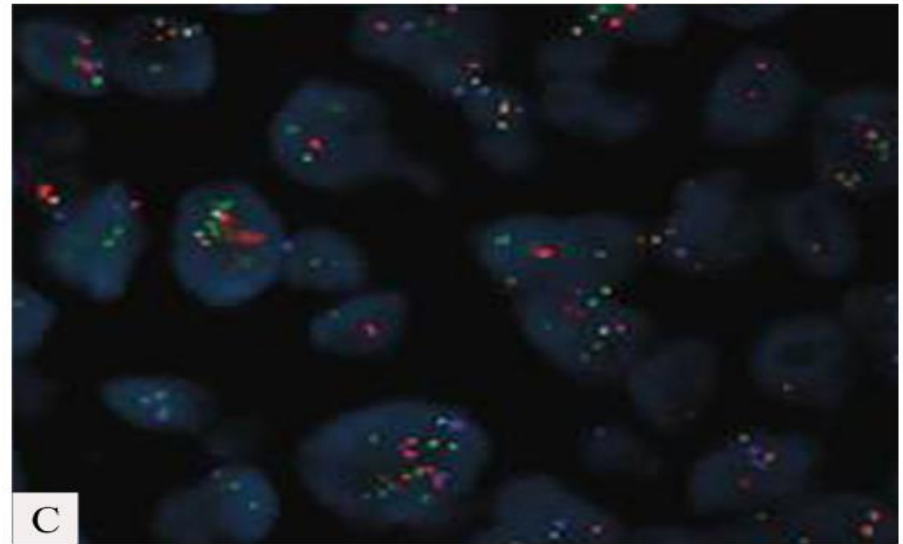
RREB1 (6p25)



MYB (6q23)



Centomeric probe 6



C

Fig. 3 – Analysis of melanocytic nevus and malignant melanoma by fluorescence in situ hybridization (FISH). The probes include the following: (1) RREB1 (ras-responsive element-binding protein 1) on 6p25 (Vysis LSI RREB1-SpectrumRed), (2) MYB (V-myb myeloblastosis viral oncogene homolog) on 6q23 (Vysis LSI MYB-SpectrumGold), (3) CCND1 (cyclin D1) on 11q13 (Vysis LSI CCND1-SpectrumGreen), and (4) the centromeric enumeration probe control for chromosome 6 (Vysis LSI CEP6-SpectrumAqua). (A) There are two signals per probe in the cell nucleus of a nevomelanocyte, indicating a normal diploid set of chromosomes. (B) Multiple copy number changes are seen in the majority of melanoma cells.

Klinikte Kullanım

- Üç temel kullanım alanı
 - Tanı-Ayırıcı Tanı
 - Melanom mikroevrenmesi
 - Prognozun belirlenmesi
- En sık başvurulan lezyonlar
 - Spitz tumor (47%)
 - Kombine nevus (9%)
 - Akral /Mukozal nevus (9%),
 - Displastic nevus (7%)
 - Blue or deep penetrating nevus (6%)

“University of California, San Francisco”

Ayırıcı Tanı

- Melanom –nevüs

- Sensitivite %82<, spesifite %90>. Gerami *et al.*, Vergier *et al.*, Moore MW, Gasparini R,

Hossain D. *et al.*, Fang Y *et al.*

- Konjunktival nevüs-konjunktival melanom
- Blue nevüs-Blue nevüs benzeri melanom
- Desmoplastik melanom-Desmoplastik nevüs
- Spitz nevüs-Spitzoid melanoma ayrımı.?

Spitz nevüs-Spitzoid melanom

- Spitz nevüsler tetraploid olabilir.
- Birinci kuşak ile %27 oranında yalancı pozitif sonuç
- İkinci kuşak da bu sorun çözülmüş
- İlk kuşak kullanılıyorsa ek prob olarak 9p21 eklenmesi hatalı tanı iskini azaltıyor

Primer nevüs-Nevüs benzeri metastatik melanom

- 9/10 Blue nevüs benzeri melanom metastazlarında pozitif bulunmuş. Gerami et al.
 - FISH, primer- metastatik melanom ayrımı yapamaz.
 - Blue nevüs benzeri metastatik, uveal melanom metastazını ayırmak için 3 ve 8 kromozoma yönelik problemler yararlıdır.
 - ! Melanomlar ve Spitz nevüs 3 kromozomla ilişkili değişiklikler gösterebilir.
 - ! Kutanöz melanomlar 8q24 kazanımı gösterebilir.
 - Tüm metastatik melanomlar primer melanomlardaki kromozomal kayıp ve kazançları taşımayabilir.

Berrak hücreli (Clear cell) sarkom

- t(12;22) (q13; q12) tipiktir ve melanomlarda bugüne kadar gösterilmemiştir
- EWS (22q12) -ATF1 (12q13) gen füzyonu
- EWS-CREB1 'de tanımlanmıştır
- BRAF ve NRAS mutasyonları berrak hücreli sarkomda beklenmez

Diğer

- Nodal nevüs- Metastatik melanom.
 - Yararlı olabileceği düşünülmüş ancak her zaman yeterli alan bulmak zor.
- Kesin tanı konulamayan melanotik lezyonlar.
 - FISH testinin araştırılmasındaki ana sebep.
 - Ancak sonuçlar çelişkili.
 - 27 olgu çalışmışlar 6.FISH pozitif olgu metastaz yapmış.
Gerami et al.
 - Spesifite %50, sensitivite %60, metastaz için. Gaiser et al –
Metastaz olmadan da malign lezyon mümkün.
- Kesin tanı konulamayan lezyonlarda sadece histopatolojik tanı konularına göre metastazı ve prognozu belirlemede yararlı olabileceğini ve testlerin hala geliştiğini vurgulamaktalar.

Melanom mikroevrenlenmesi

- Nevüsten gelişen melanomlarda
- FISH paneli pozitif alanlar melanom, negatifler nevüs
- Kullanımı zor

Prognoz

- Melanom prognozunu belirleme
 - FISH pozitif olgularda ölüm ve metastaz sıklığı, FISH negatif olgulara göre yüksektir.
 - 11q13, 8q24 kazanımları metastatik hastalık olasılığını gösterebilir. Gerami et al.

Uveal melanoma, Tanı ve Prognoz

- En sık aberasyon monozomi 3
- 8q (Myc) kazanımları da nadir değil ve prognostik önemi var
- Monozomi 3 , deri melanomları ve nevuslerde de görülebilir

Testle ilgili sorunlar ve sınırlamalar.

- Teknik
- Kullanıcının deneyimi
- Küçük lezyonlar
- İn-situ lezyonlar
- FISH negatif MM.
 - 9p kaybı.
- FISH pozitif nevüs.
 - Tetraploidi-Spitz(%10)***En ciddi hata nedeni.
 - “Cherry picking”
 - Gerçek aberasyonlar.
- Sensitivitenin alt tiplere göre farklı olması(%100 akril-%50 dezmoplastik)
- İkinci kuşak prob setleriyle bu sorun aşılmaya çalışılmıştır.
 - Sensitivite % 94 , spesifite %98.

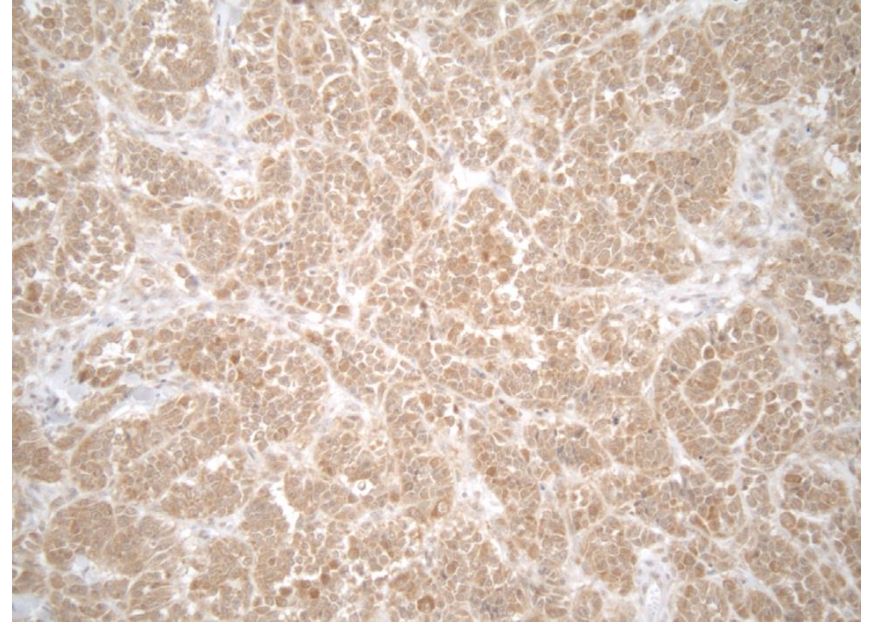
Nevüs ve Melanomda Mutasyonal Analiz

- Mutasyonlar ve genetik değişiklikler
 - BRAF
 - NRAS
 - KIT,
 - GNAQ/GNA11
 - PTEN
 - MAP2K1/2
- **Günümüzde mutasyon analizleri tanı amaçlı kullanılmaz.?**
 - Nevüslerde ve melanomlarda da görülür.
 - Melanom dışı malignitelere de saptanır.
 - Klinik, morfolojik ve immunhistokimyasal tanıya net bir katkı yapmaz.

Mutasyon Testlerinin Klinikte Yeri

- Hedefe yönelik tedavi
 - BRAFV600 –Vemurafenib
 - KIT-İmitanib ve diğer ajanlar.
- Tanısal
 - GNAQ/GNA11
 - Amelanotik skleroze blue nevüs -Desmoplastik melanoma
 - Melaninden fakir blue nevüs- DFSP.
 - CDK2A
 - İkinci Primer- metastatik ayrımı
- Evreleme, primer-metastatik.
- Prognoz
 - Kötü prognoz:
 - 11q13 (CCND1)
 - 8q24 (MYC) kazanımları .
 - Topoisomerase I amplifik.
 - Monosomi 3 uveal melanomlar.
- **DecisionDx-MELANOMA**

BRAF Mutasyonları



- Moleküler testler
 1. NGS-based mutation testing
(Ion Torrent Personal Genome Machine (IT-PGM))
 2. Sanger sequencing
- İmmunhistokimya
 - İki monoklonal antikor mevcut:
 - Spring Bioscience ve Ventana (VE1)
 - New East Biosciences (clone V600E)
 - Monoklonal antikorlar
 - Sensitif ve spesifiktir.
 - Parafinde çalışmaktadır.
 - Metastatik melanomda özellikle az sayıda hücre bulunduğu yararlı olduğu düşünülmektedir.
 - Moleküler testlere antikor çalışması kuşku veya negatif olduğunda gönderilmesi önerilmekte.

Table – Correlation between BRAF V600E immunohistochemistry and BRAF mutation status assessed by molecular testing.

Study	Tumor	# of cases	Antibody	Sensitivity	Specificity
Boursault et al. ²²	Melanoma	230	VE1 (Spring Bio)	97%	100%
Busam et al. ³¹	Melanoma	51	VE1 hybridoma	100%	100%
Capper et al. ²¹	Melanoma	47	VE1 hybridoma	100%	100%
Chen et al. ³²	Melanoma	38	V600E (NewEast Bio)	100%	93%
Colomba et al. ³³	Melanoma	111	VE1 hybridoma	100%	100%
Feller et al. ³⁴	Melanoma	35	V600E (NewEast Bio)	100%	97%
Hofman et al. ³⁵	Melanoma	98	VE1 hybridoma	96%	100%
Ihle et al. ³⁸	Melanoma	63	VE1 (Spring Bio)	100%	98%
Lade-Keller et al. ³⁶	Melanoma	28	VE1 (Spring Bio)	93%	100%
Long et al. ³⁷	Melanoma	100	VE1 hybridoma	97%	98%
Pearlstein et al. ³⁸	Melanoma	76	VE1 (Spring Bio)	85%	100%
Routhier et al. ³⁹	Melanoma	31	VE1 (Spring Bio)	90%	95%
			V600E (NewEast Bio)	90%	81%
Skorokhod et al. ⁴⁰	Melanoma	29	VE1 hybridoma	86%	100%
Bullock et al. ⁵⁶	Thyroid	96	VE1 hybridoma	100%	90%
Capper et al. ²¹	Thyroid	21	VE1 hybridoma	100%	100%
Crescenzi et al. ⁵⁷	Thyroid	21	VE1 (Spring Bio)	100%	100%
Fisher et al., 2014 ⁵⁸	Thyroid	41	VE1 (Spring Bio)	100%	62%
Ghossein et al. ⁴⁶	Thyroid	91	VE1 (Spring Bio)	100%	91%
Ilie et al. ⁵⁹	Thyroid	194	VE1 hybridoma	99%	100%
Kim et al. ⁶⁰	Thyroid	91	VE1 (Spring Bio)	n/a ^a	n/a ^a
Koperek et al. ⁶¹	Thyroid	39	VE1 hybridoma	100% ^b	100% ^b
McKelvie et al. ⁶²	Thyroid	71	VE1 (Spring Bio)	100%	94%
Routhier et al. ³⁹	Thyroid	23	VE1 (Spring Bio)	100%	100%
			V600E (NewEast Bio)	100%	70%
Zagzag et al. ⁶³	Thyroid	37	VE1 (Spring Bio)	89%	100%
Zimmermann et al. ⁶⁴	Thyroid	48	VE1 (Spring Bio)	94%	94%
Adackapara et al. ⁷⁵	Colon	52	VE1 (Spring Bio)	71%	74%
Affolter et al. ⁷⁶	Colon	31	VE1 (Spring Bio)	100%	100%
Bledsoe et al. ⁷⁷	Colon	204	VE1 (Spring Bio)	96%	99%
Capper et al. ⁷⁸	Colon	91	VE1 (Spring Bio)	100%	99%
Day et al. ⁶⁵	Colon	505	VE1 hybridoma	100%	100%
Ilie et al. ⁵⁹	Colon	310	VE1 (Spring Bio)	94%	100%
Kuan et al. ⁸⁰	Colon	128	VE1 (Spring Bio)	100%	94%
Lasota et al. ⁸¹	Colon	113	VE1 (Spring Bio)	85%	68%
Routhier et al. ³⁹	Colon	32	VE1 (Spring Bio)	100%	100%
			V600E (NewEast Bio)	88%	93%
Rössle et al. ⁸²	Colon	265	VE1 (Spring Bio)	100%	95%
Sajanti et al. ⁸³	Colon	147	VE1 (Spring Bio)	100%	99%
Sinicrope et al. ⁸⁴	Colon	75	VE1 (Spring Bio)	100%	100%
Thiel et al. ⁸⁵	Colon	137	VE1 (hybridoma and Spring Bio)	100%	100%
Toon et al. ⁸⁶	Colon	216	VE1 hybridoma	99%	100%

This table includes only studies in which assessment of BRAF immunohistochemistry (IHC) was a main aim of the project and studies in which IHC results could be correlated with molecular results in specific tumor types.

^a The scoring method in this study precluded calculation of sensitivity and specificity.

^b These percentages are excluding cases that were considered equivocal on IHC.

BRAF Mutasyon Analizi

- Sorunlar
 - Tümör heterojenitesi
- Metastazlarla primer arasındaki uyumsuzluk.
 - % 7.5–29
 - Test en son görülen metastazda uygulanmalı.
 - En sık uyumsuzluk beyin ve deri metastazlarında.

DecisionDx-MELANOMA

- “Castle Bioscience”
- \$7900
- Stage I veya II melanoma
- Gen ekspresyon düzeylerine göre metastaz yüksek ve düşük risk gurubuna alınıyor.

Sabrınız İçin Teřekkür Ederim

Kaynakça

- Carlson JA. On the cusp of a revolution: Melanoma molecular diagnostics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(4):646-7.
- Kashani-Sabet M. Molecular markers in melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(1):31-5.
- Kashani-Sabet M, Rangel J, Torabian S, Nosrati M, Simko J, Jablons DM, et al. A multi-marker assay to distinguish malignant melanomas from benign nevi. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(15):6268-72.
- Liu H, Li Z, Wang Y, Feng Q, Si L, Cui C, et al. Immunohistochemical detection of the BRAF V600E mutation in melanoma patients with monoclonal antibody VE1. *Pathology International*. 2014:n/a-n/a.
- Moore DA, Pringle JH, Saldanha GS. Prognostic tissue markers in melanoma. *Histopathology*. 2012;60(5):679-89.
- Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2008;35(5):433-44.
- Ordóñez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Human Pathology*. 2014;45(2):191-205.
- Reginster M-A, Pierard-Franchimont C, Piérard GE, Quatresooz P. Molecular Dermatopathology in Malignant Melanoma. *Dermatology Research and Practice*. 2012;2012:1-6.
- van Engen-van Grunsven, A.C.H., et al., *Update on Molecular Pathology of Cutaneous Melanocytic Lesions: What is New in Diagnosis and Molecular Testing for Treatment?* *Frontiers in Medicine*, 2014. **1**.
- Ritterhouse, L.L. and J.A. Barletta, *BRAF V600E mutation-specific antibody: A review*. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2015. **32**(5): p. 400-408.
- Grossmann, A.H., et al., *Molecular testing in malignant melanoma*. *Diagnostic Cytopathology*, 2012. **40**(6): p. 503-510.
- Bastian, B.C., *The Molecular Pathology of Melanoma: An Integrated Taxonomy of Melanocytic Neoplasia*. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2014. **9**(1): p. 239-271.
- Bradish, J.R. and L. Cheng, *Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach*. *Human Pathology*, 2014. **45**(7): p. 1315-1326.