

مروری بر زیست‌شناسی مولکولی و آسیب‌شناسی ملانوما

فرناز ولی‌زاده

گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی،
پردیس بین‌المللی کیش، دانشگاه تهران،
کیش، ایران

نویسنده مسئول:

فرناز ولی‌زاده

کیش، بلوار میرمهنا، خیابان نیایش
پست الکترونیک:

farnazvalizadeh92@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

تقریباً هر مرگ‌ومیر در بیماران جوان مبتلا به تومور پوستی پیشرفته، ناشی از ملانوما است. امروزه با کمک درمان‌های مدرن، این بیماران بیشتر زنده می‌مانند یا حتی می‌توانند به درمان برسند. ملانوما در مرحله پیشرفته، اغلب با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط است و پزشکان، هنوز مدیریت این بیماری را به دلیل عدم پاسخ پایدار به رژیم‌های درمانی اولیه و فقدان کارآزمایی‌های بالینی تصادفی در محیط‌های پس از ایمونوتراپی/درمانی مولکولی هدفمند، دشوار می‌دانند. ظهور اهداف درمانی جدید، برگرفته از داده‌های بالینی در مورد مشخصات ژنتیکی ملانوسیت‌ها و شناسایی عوامل مولکولی دخیل در پاتوژنز عامل بدخیمی است. در مقاله حاضر، چالش‌های تشخیصی، بیولوژی مولکولی و ژنتیک ملانوما بدخیم و همچنین گزینه‌های درمانی فعلی برای بیماران مبتلا به این تشخیص را ارائه می‌کنیم.

کلیدواژه‌ها: بیولوژی مولکولی، ژنتیک، ملانوما، پیامدهای بالینی

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۰۵ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۲۶

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۳): ۱۶۹-۱۵۷

مقدمه

ملانوما نوعی سرطان است که از رشد کنترل‌نشده ملانوسیت‌ها منشأ می‌گیرد؛ درحالی‌که می‌تواند در قسمت‌های مختلف بدن، از جمله سطوح مخاطی، لایه پرعروق تغذیه‌کننده چشم و پرده‌های مغز رخ دهد. این بررسی بر روی ملانوما پوستانی تمرکز دارد. ملانوما پوستانی علت اصلی مرگ‌ومیر در میان سرطان‌های پوست است و میزان بروز آن به‌طور مداوم در حال افزایش است. سازمان جهانی بهداشت گزارش می‌دهد که این سرطان، پنجمین سرطان شایع در مردان و ششمین سرطان شایع در زنان است و تخمین زده می‌شود که ۳۲۵۰۰۰ مورد جدید در سراسر جهان در سال ۲۰۲۰ وجود داشته باشد^۱.

اگرچه تنها ۱۰ درصد از سرطان‌های پوست را تشکیل می‌دهد؛ اما بیش از ۹۰ درصد مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پوست را به همراه دارد. این بیماری افراد در تمام سنین را تحت تأثیر قرار می‌دهد و میانگین سنی در تشخیص، ۶۳ سال و علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از

سرطان در افراد ۲۵ تا ۲۹ ساله است^۲. بروز ملانوما در زنان جوان در حال افزایش است. یک مطالعه افزایش ۵۰ درصدی موارد ملانوما را در بین زنان ۱۸ تا ۳۹ ساله بین سال‌های ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۹ نشان داد، درحالی‌که مطالعه دیگری نشان داد که بروز ملانوما در زنان جوان سریع‌تر از مردان جوان افزایش می‌یابد و بیشترین افزایش در زنان ۲۵ تا ۲۹ ساله دیده می‌شود^{۳،۴}. عوامل متعددی ممکن است در افزایش بروز ملانوما در زنان جوان نقش داشته باشند؛ مانند تخریب لایه اوزون، سطوح بالای آلودگی و تغییرات آب‌وهوایی، افزایش استفاده از تخت‌های برنزه‌کننده و عدم آگاهی در مورد پیشگیری از سرطان پوست و اهمیت استفاده از اقدامات محافظتی مانند ضدآفتاب و لباس محافظتی^۵.

پرهیز از قرارگرفتن در معرض نور خورشید در ساعات اوج مصرف و استفاده از لباس‌های محافظتی، عینک آفتابی و کرم ضدآفتاب با حداقل SPF 15

زیست‌شناسی انتشار ملانوما

گسترش، بقا و تکثیر سلول‌های سرطانی از تومور اولیه در نواحی آناتومیکی دور به‌عنوان فرآیند متاستاتیک شناخته می‌شود. براساس گزارش انجمن سرطان آمریکا، حدود ۲۰٪ از افراد مبتلا به ملانوما، تومورهایی دارند که در زمان تشخیص متاستاتیک هستند.^۳ مسیر متاستاز ملانوما می‌تواند لنفاوی، هماتولوژی یا مستقیماً از طریق بافت اطراف باشد.

اولین کسی که متاستاز ملانوما را توصیف کرد، ویلهلم بوشکه، متخصص پوست آلمانی در سال ۱۸۹۲ بود. بوشکه در مقاله خود مورد بیماری با ملانوم چشم (ملانومای چشمی) را که در کبد متاستاز ایجاد کرده بود، توصیف کرد. این یکی از اولین گزارش‌های متاستاز ملانوما در ادبیات پزشکی بود. از آن زمان، مطالعات بی‌شماری در مورد این فرآیند انجام شده است؛ اما تا به امروز، ما یک شکاف دانش مرتبط با تشکیل متاستاز را به ارث برده‌ایم.^۷

متاستاز موفقیت‌آمیز توسط پنج مرحله کلیدی آبشار متاستاتیک انجام می‌شود: تهاجم، ورود به عروق، گردش خون، ورود به بافت و کلونیزاسیون در محل‌های ثانویه تومور. سلول‌های بدخیم از تومور اصلی، قبل از ورود به خون یا عروق لنفاوی، به غشای پایه و بافت استرومایی اطراف نفوذ می‌کنند و توسط گردش خون به بیرون منتقل می‌شوند. آن‌ها به سلول‌های توموری در گردش (CTCs)، در جریان خون تبدیل می‌شوند و آن‌هایی که زنده می‌مانند و به اندام‌های دور می‌رسند، به سلول‌های توموری انتشاریافته (DTCs) تبدیل می‌شوند که پتانسیل تشکیل تومورهای ثانویه را دارند.^{۲۴ و ۲۵} سلول‌ها به دو صورت وارد بافت اطراف می‌شوند: گروهی (تهاجم جمعی) و سلول‌های منفرد (تهاجم تک‌سلولی) در مرحله تهاجم موضعی.

در حالت دوم، سلول‌ها ممکن است از طریق انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) عبور کنند تا غشای پایه

راه‌های اصلی پیشگیری از ملانوما هستند.

مهم‌ترین اقدام پیشگیری، پیشگیری از آفتاب‌سوختگی در دوران کودکی و نوجوانی است. سایر عوامل خطرناک عبارتند از خال‌های غیرمعمول، تعداد زیاد خال خوش‌خیم، سابقه خانوادگی ملانوما و پوست مستعد سوختگی. جهش‌های ژرمینال در ژن *CDKN2A*، شایع‌ترین علت ملانومای ارثی است که حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد موارد ملانوما را در خانواده‌ها تشکیل می‌دهد. با این حال، اکثر ملانوم‌ها (۹۰٪) پراکنده هستند. ملانوم‌های پوستی بالاترین میانگین تعداد جهش‌های سوماتیک در بین تمام تومورها را دارند. شایع‌ترین جهش‌های فعال‌کننده در ژن *BRAF* (به‌ویژه *BRAF V600E* و به‌دنبال آن *BRAF V600K*) است که در ۵۰ درصد بیماران یافت می‌شود و در ملانومای سطحی شایع‌تر است. جهش در ژن *NRAS* در ۱۵ تا ۲۰ درصد ملانوم‌ها یافت می‌شود، در حالی که جهش در ژن *NF1* (نوروفیبرومین ۱) در ۱۵ درصد ملانوم‌ها یافت می‌شود. جهش در ژن *KIT* (که در ملانوم‌های مخاطی و لنتیژینوس آکرال بدخیم یافت می‌شود) در حدود ۱۰ درصد از بیماران وجود دارد. ملانوم لایه پرعروق تغذیه‌کننده چشم بیشتر با جهش در ژن‌های *GNAQ/GNA1* همراه است.^۶

اگرچه بروز ملانوما اخیراً افزایش یافته است؛ اما این بیماری سابقه طولانی دارد و در گذشته ثبت شده است. اولین مورد ثبت‌شده ملانوما به قرن هفدهم برمی‌گردد؛ جایی که پزشکان تومورهای سیاه‌کشنده را در حال گسترش در بیماران توصیف کردند. در سال‌های بعد، تنها درمان ملانومای اولیه، برداشتن توسط جراحی و خارج کردن غدد لنفاوی بود. تنها در دهه ۱۹۴۰، با ظهور شیمی‌درمانی و کاربرد آن در درمان سرطان، پیشرفت اندکی در درمان ملانوما مشاهده شد.^۷

جدول ۱: درمان هدفمند و فردی/ ترکیبی در درمان ملانوما.

شماره	درمان هدفمند	آزمایشات بالینی	مطالعه
۱	1970. dacarbazine	در ترکیب با مهارکننده‌های BRAF	^۸ Lui P.
۲	1995. Interferon alpha-2b	آزمایش فاز سوم ECOG 1684	^۹ Dummer R.
۳	vemurafenib, یک مهارکننده BRAF. 2011	مطالعه BRIM-3	^{۱۰} Kim A.
۴	dabrafenib, یکی دیگر از مهارکننده‌های BRAF و trametinib, یک مهارکننده MEK. 2013	آزمایشات 3-BREAK و METRIC	^{۱۱} Planchard D.
۵	ipilimumab, اولین بازدارنده نقطه بازرسی ایمنی، 2013	مطالعه MDX010-20	^{۱۲} Weber JS.
۶	pembrolizumab و nivolumab. 2014	مطالعات KEYNOTE-001 و CheckMate-066	^{۱۳} Nanda VGY.
۷	ویروس‌های انکولیتیک T-VEC (talimogene laherparepvec)	(OPTiM) Oncovex Pivotal Trial in Melanoma	^{۱۴} Ribas A. ^{۱۵} Andtbacka RHI.
۸	مهارکننده‌های نقطه بازرسی ایمنی، مانند آنتی‌بادی‌های ضد PD-1 (مانند pembrolizumab و nivolumab) و آنتی‌بادی‌های ضد CTLA-4 (مانند ipilimumab)	درمان ترکیبی، مطالعات CheckMate-067	^{۱۶} Carlino MS.
۹	آنتی‌بادی ضد LAG-3 با nivolumab	درمان ترکیبی برای تومورهای جامد	^{۱۷} Koseła-Paterczyk H.
۱۰	آنتی‌بادی‌های ضد PD-1/PD-L1 با آنتی‌بادی‌های ضد LAG-3 (ژن فعال‌کننده لنفوسیت ۳)	درمان ترکیبی جدید NCT01968109	^{۱۸} Tawbi HA. ^{۱۹} Huuhtanen J.
۱۱	ترکیب ipilimumab با miR-34a ترکیب vemurafenib با miR-34a	مهار هم‌زمان MiRNAها با استفاده از بازدارنده‌های خاص باعث کاهش انتشار CCL2 شد. هیچ تأثیری در مهار هر یک از MiRNAها وجود ندارد.	^{۲۰} Vergani E.
۱۲	سلول‌های CAR-T، ۲۴ متاستاتیک و بیماران ملانوما	2010-2019، NCT01218867	^{۲۱} Yu J. ^{۲۲} Soltantoyeh T.
۱۳	ایمونوتراپی MAGE-A3	DERMA یک کارآزمایی فاز ۳، دوسوکور، تصادفی و کنترل‌شده با دارونما بر روی ۱۳۴۵ بیمار بود. هیچ مزیت بالینی ثبت نشد.	^{۲۳} Dreno B.

(BM) پاره شود^{۲۵}.

اپیتلیال را برای ورود به حالت مزانشیمی برمی‌گرداند. پس از انحلال لایه بازال، سلول‌های تومور به استروما می‌رسند؛ جایی که نیروی مضر آن‌ها تحت تأثیر مجموعه‌ای از سلول‌های استرومای مربوط به تومور قرار می‌گیرد که برای هر حالت از حرکت تومور مشخص هستند. سلول‌های توموری که به استروما حمله می‌کنند با فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، چربی‌ها، ماکروفاژها و سایر سلول‌های ساختار ایمنی، برخورد می‌کنند. ورود به داخل عروق با عبور از پری‌سیت و دیواره سلولی اندوتلیال اتفاق می‌افتد. نئوپلاسم نئوانژیوژنز را تحریک کرده و مویرگ‌ها را

اگرچه EMT فرآیندهای ذکرشده در بالا را در کارسینوم‌ها توصیف می‌کند؛ اما داده‌های در حال گسترش نقش آشکار EMT-TFs را در بدخیمی‌های غیراپیتلیال - مانند ملانوما که به‌عنوان تغییر فنوتیپ شناسایی می‌شود - نشان می‌دهد. این یک اصطلاح کلی‌تر اما احتمالاً مناسب‌تر هنگام در نظر گرفتن فرآیندهای مشابه EMT در ملانوما است. متاستاز معمولاً به‌عنوان مکانیسمی دیده می‌شود که توسط متغیرهای ترجمه پلی‌تروپیک (TWIST، ZEB، Snail و ۱ و ۲) هدایت می‌شود که سلول‌های

شکل می‌دهد که در آن اتصالات سلول‌های اندوتلیال شکننده هستند و پوشش پری‌سیت پایینی از دیواره‌ها دارند. این فرآیند ورود سلول‌های تومور به گردش خون را آسان‌تر می‌کند. نئوآنژیوژنز تومور و اتصالات ضعیف بین سلول‌های اندوتلیال، توسط عوامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2)، MMP ۱ و ۲ هدایت می‌شوند^{۲۴-۲۶}. میزان نفوذ سلول‌های توموری توسط فاکتور رشد -β (TGF-β)، که باعث تقویت نفوذ سلول‌های بدخیم به سد رگ‌های ریز می‌شود، تعیین می‌گردد. هنگامی که سلول‌های سرطانی به گردش خون می‌رسند، باید فشار همودینامیک و سیستم ایمنی میزبان را تحمل کنند. آن‌ها این کار را با شکل‌دادن به خوشه‌های سلولی تومور و پلاکت‌های مشترک انجام و اساساً خود را برای ایمنی پوشش می‌دهند.

مکانی که CTC می‌تواند متوقف شود، اغلب با ترتیب گردش خون در بدن تعیین می‌شود. CTC‌ها پس از درگیر شدن، یا وارد یک حالت نهفته می‌شوند که می‌تواند از ماه‌ها تا دهه‌ها طول بکشد یا بلافاصله شروع به گرفتن منطقه جدید می‌کنند. قابل ذکر است که حالت خواب با انعطاف‌پذیری سلول در ملانوم‌های جهش‌یافته NRAS و BRAF مرتبط است که منجر به افزایش بقا یا مقاومت درمانی می‌شود. سلول‌های تومور از طریق مویرگ‌هایی که در آن گرفتار شدند، می‌توانند با رشد درون لومینال، عبور از سد مویرگ‌ها و تماس نزدیک با پارانشیم اندامی یا سلول‌های منفرد، از شکاف‌های اندوتلیوم و پری‌سیت‌ها عبور کنند^{۲۴-۳۲}.

محیطی که سلول‌های تومور در آن گرفتار می‌شوند با محیط اولیه متفاوت است. فرضیه‌ای که از طریق آن DTC‌ها با محیط واقعی سازگار می‌شوند، این فرضیه را مطرح می‌کند که سلول‌های تومور با تغییر محیط برای سازگاری بهتر با نیازهای خود، یک جایگاه پیش‌متاستاتیک ایجاد می‌کنند.

این محیط جدید نیاز به متابولیسم سلول‌های

سرطانی جدیدی دارد که یک حوزه ارزشمند تحقیقاتی نیز هست. شواهدی وجود دارد که متابولیسم ریزمحیط متاستاتیک توسط MiRNAها تنظیم می‌شود. به‌عنوان مثال، MiRNAهایی مانند miR-25، miR-125b و miR-155 در ملانوما تنظیم شده‌اند و هم‌چنین بیان آنزیم‌های دخیل در مسیرهای متابولیک را تنظیم می‌کنند. علاوه بر این، MiRNAها برای تنظیم بیان فاکتورهای رونویسی که در تنظیم متابولیسم سلول‌های سرطانی نقش دارند؛ مانند HIF1α و c-Myc، پیدا شده‌اند. این فاکتورهای رونویسی به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم متابولیسم سلول‌های سرطانی شناخته می‌شوند و اغلب در ملانوما تنظیم نمی‌شوند. به‌طور کلی، نقش MiRNAها در تنظیم متابولیسم سلول‌های سرطانی در ملانوما، یک حوزه تحقیقاتی فعال است و مطالعات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های زیربنایی این فرآیند و شناسایی اهداف درمانی بالقوه مورد نیاز است.

سلول‌های تومور پراکنده می‌توانند به میکرومتاستازهایی تبدیل شوند که در نهایت می‌توانند متاستازهای پایدار را تشکیل دهند. بخش بزرگ‌تر سلول‌های تومور یا در بافت میزبان منقبض می‌شوند یا پنهان می‌مانند که علاوه بر نابودی در جریان خون، مکانیسم متاستاز را بی‌اثر می‌کند. علاوه بر این، سلول‌های منتشرکننده منفرد نسبت به خوشه‌ها موفقیت کمتری دارند (که نشان‌دهنده نوعی انسجام است). چسبندگی بین سلول‌های ملانوما توسط AL-CAM، L1-CAM، αvβ3-integrin، N-cadherin و MCAM/MUC18 انجام می‌شود که بر روی ملانوسیت‌ها بیان نمی‌شوند. این امر در مورد ملانوما نیز صادق است که به‌دلیل رفتار تهاجمی و تمایل زیاد به متاستاز شناخته شده است. با این حال، ملانوم با وجود ماهیت تهاجمی خود، یک کلونی‌ساز متاستاتیک ناکارآمد باقی می‌ماند^{۲۶-۳۲}.

MMP-2 (ماتریکس متالوپروتئیناز - ۲) و

عروق لنفاوی نفوذ کنند و به مکان‌های دور در بدن انتشار یابند. علاوه‌بر نقش آن‌ها در ترویج تهاجم و متاستاز، MMP-2 و MMP-9 در جنبه‌های دیگر پیشرفت ملانوما نیز دخیل بوده‌اند. آن‌ها می‌توانند با افزایش آزاد شدن عوامل پیش‌رگ‌زایی و تغییر شکل رگ‌های خونی درون تومور، رگ‌زایی را تحت‌تأثیر قرار دهند. علاوه‌بر این، آن‌ها با تجزیه اجزای سیستم ایمنی به فرار ایمنی کمک می‌کنند و سلول‌های ملانوما را قادر می‌سازند تا از تشخیص و تخریب توسط سیستم ایمنی فرار کنند.^{۳۳}

عوامل زیادی وجود دارند که می‌توانند به کارایی کلونیزاسیون متاستاتیک کمک کنند، از جمله ظرفیت سلول‌های سرطانی برای زنده ماندن بیشتر در گردش خون سیستمیک، توانایی غلبه بر نظارت ایمنی و قدرت سازگاری و رشد در ریزمحیط ناحیه دور.

آسیب‌شناسی تشخیصی ملانوما

ویژگی‌های بافت‌شناسی ملانوم‌ها از ویژگی‌های لنفوم‌ها، سارکوم‌ها، تومورهای نورواندوکراین و کارسینوم‌های سلولی مرکل تقلید می‌کند.

MMP-9 (ماتریکس متالوپروتئیناز - ۹) نیز در زمینه پیشرفت ملانوما و متاستاز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این دو MMP یکی از شناخته‌شده‌ترین اعضای خانواده ماتریکس متالوپروتئیناز در رابطه با ملانوما هستند. MMP-2 و MMP-9 متالوپروتئینازها هستند؛ به این معنی که آن‌ها قادر به تجزیه کلاژن‌های نوع چهار و پنج، اجزای کلیدی ماتریکس خارج سلولی هستند. آن‌ها در تجزیه ماتریکس خارج سلولی، گسترش تهاجم سلول‌های تومور، رگ‌زایی (تشکیل رگ‌های خونی جدید) و متاستاز نقش دارند.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که بیان و فعالیت MMP-2 و MMP-9 در سلول‌های ملانوما در مقایسه با سلول‌های طبیعی پوست افزایش می‌یابد. این افزایش بیان با فنوتیپ تهاجمی‌تر و متاستاتیک‌تر در ملانوما همراه است.

MMP-2 و MMP-9 توسط سلول‌های ملانوما و سلول‌های استرومایی در ریزمحیط تومور ترشح می‌شوند. آن‌ها ماتریکس خارج سلولی را تجزیه می‌کنند و به سلول‌های ملانوما اجازه می‌دهند تا به بافت‌های اطراف حمله کنند، به رگ‌های خونی یا

جدول ۲: آسیب‌شناسی ملانوما.

شماره	نشان‌گر ملانوسیتی	تشخیص، پیش‌آگهی یا تکثیر ملانوما
۱	S-100A4 و پروتئین S-100 با ایزوفرم‌های مختلف 00A1، S-100A2	شناسایی نئوپلاسم ملانوسیتی احتمالی ^{۳۴و۱۶}
۲	HMB 45 «ملانومای سیاه انسان» در سال ۱۹۸۶ شناسایی شد.	شناسایی یک گلیکوپروتئین ملانوزومی (Pmel17) ^{۳۵و۳۶}
۳	MART-1—Melan A	نشانگر هیستوپاتولوژیک برای پیش‌سازهای ملانوسیتی ^{۳۷و۳۶}
۴	پروتئین تنظیم‌کننده چرخه سلولی Ki67	سطح Ki67 بیشتر، پیش‌آگهی بدتر ^{۳۸و۳۹}
۵	تایروزیناز	IHC به‌شدت مثبت در ۸۴ درصد موارد ملانوم. تایروزیناز به‌طور منفی رگ‌زایی تقلیدی را تنظیم می‌کند که منجر به عملکرد ضدسرطانی تایروزیناز در ملانوما می‌شود. ^{۴۰و۴۱}
۶	MITF (فاکتور رونویسی مرتبط با میکروفتالمی)	نسبت پایین MITF/AXL = مقاومت اولیه در برابر چندین داروی هدفمند ^{۴۲و۴۳}

جدول ۳: تغییرات ژنتیکی/سوماتیک موجود در ملانومای پوستی.

مطالعه	جهش‌های سوماتیک و ژرمینال	جهش‌های ژن/پروتئین	گروه/بیماران
Orlova KV و همکاران ۴۴	جهش‌های سوماتیک BRAF V600E/K شناسایی شد. ♦ در ۲۸۴ بیمار (۸۹/۹٪) ♦ زیرگروه‌های نادر جهش V600K، V600D، V600R در ۳۲ بیمار ♦ درمان اول TT ترکیبی را دریافت کرد. ♦ درمان دوم ♦ vemurafenib (V) به‌علاوه cobimetinib (C)	BRAF V600E/K، V600D، V600K، V600R	۳۸۲ بیمار مبتلا به ملانوم جهش‌یافته BRAF V600
Ascierto PA و همکاران ۴۵	جهش‌های سوماتیک در BRAF ♦ ترکیب vemurafenib (V) به‌علاوه cobimetinib (C) ♦ اثر طولانی‌مدت مفید با درمان با مهارکننده BRAF و MEK.	BRAF	۴۸ بیمار تحت شبه‌دارو vemurafenib
del Carmen Álamo و همکاران ۴۶	vemurafenib/cobimetinib بین ماه مه ۲۰۱۸ تا مارس ۲۰۱۹.	BRAF V600E	۴۱ بیمار مبتلا به ملانومای پیشرفته
Bobos M و همکاران ۴۷	جهش ژرمینال ♦ غیرفعال کردن سرکوبگر تومور BAP1 در ترکیب با فعال کردن جهش BRAF یا NRAS جهش‌های سوماتیک ♦ احتمال جهش BRAF در بیماران کمتر از ۴۰ سال به‌طور قابل‌توجهی بیشتر است. ♦ جهش‌های بیماری‌زای ژرمینال در ژن BAP1 منجر به سندرم مستعد سرطان می‌شود. ♦ ملانوما با CSD یا/لا/ملانوما بدخیمی لنتیگو با BRAFV600K شایع‌تر از BRAFV600E ♦ جهش‌ها، جهش‌های NF1 در ۳۰٪ و KIT ♦ افزایش فرکانس جهش در TP53 و ARID2 و ناهنجاری‌های کروموزومی ♦ مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی (ICB)	BAP1، NRAS یا BRAF BRAFV600K، BRAFV600E، KIT و NF1	۲۵ مورد مرگبار ملانومای اسپیتز متاستاتیک در بیماران ۱۷ ساله یا جوان‌تر، بین سال‌های ۱۹۴۹ تا ۲۰۰۶
Halse H و همکاران ۴۸	جهش‌های سوماتیک ♦ پانل سلول T (CD8+) سلول‌های T، CD4+ سلول‌های T و سنجش Treg توسط فلوسایتومتری ♦ وجود CD8+PD-1+ ♦ CD4+OX40+ و CD4+PD-1+، IL-7Rα- ♦ نشان‌دهنده سلول‌های T فعال شده در تومور است. ♦ سلول‌های ملانوما سلول‌های غالب موجود در MelTIL024 و MelTIL026 بودند. ♦ بازدارنده مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی ♦ ضد CTLA4 (ipilimumab) ♦ ضد PD-1 به‌تنهایی (nivolumab یا pembolizumab)	CTLA4	بافت تومور از ۲۱ بیمار که برای مرحله سوم (۳۸٪) یا مرحله چهارم (۶۲٪) بیماری تحت عمل جراحی قرار گرفتند.

<p>نمونه‌های ملانوما از ۲۱۷ بیمار با پاپروسکوئسنینگ و سانگر</p>	<p>BRAF یا NRAS</p>	<p>◆ جهش در BRAF و NRAS در ۴۰/۱ و ۲۴/۴ درصد موارد شناسایی شد. ◆ BRAF در ۸۷ مورد (۴۰/۱٪) جهش‌یافته بود درحالی که ۵۳ بیمار (۲۴/۴٪) جهش NRAS را نشان دادند. ◆ بیشترین بخش از زیرگروه NM تهاجمی در بیماران جهش‌یافته NRAS (۵۰٪) مشاهده شد. ◆ مهارکننده‌های کیناز ◆ مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی (ICB) همراه با pembrolizumab یا nivolumab اپیلیماب</p>	<p>Heppt MV ۴۹ و همکاران</p>
<p>۲۰۰ نمونه بافت از ملانوم متاستاتیک</p>	<p>BRAF NRAS</p>	<p>MITF به مقاومت ملانوما به دارو کمک می‌کند.</p>	<p>Garraway LA ۵۰ و همکاران Muller J ۴۲ و همکاران</p>
<p>محور MSH-MC1R داروی هدف، برای پیش‌گیری یا درمان ملانوما</p>	<p>MSH-MC1R بی‌اثر</p>	<p>MC1R (گیرنده ملانوکورتین ۱) رنگدانه پوست، خطر ملانوم و پاسخ‌های UV را تنظیم می‌کند.</p>	<p>۵۱ Wolf Horrell EM</p>
<p>افزایش تکثیر با فعال‌سازی سیگنال‌دهی ERK</p>	<p>ژن CDK4</p>	<p>◆ ژن CDK4 (کیناز وابسته به سیکلین ۴) ◆ تومور را مهار می‌کند. ◆ سرکوبگر RB1</p>	<p>Spagnolo F ۵۲ و همکاران</p>
<p>جهش Q61 NRAS در ۴۸ بیمار (۱۸٪) پیش‌بینی‌کننده نتایج ضعیف‌تر</p>	<p>NRAS Q61</p>	<p>◆ ملانوم‌های جهش‌یافته NRAS ◆ از مارس ۲۰۱۳ تا می ۲۰۱۵ روی ۲۶۷ ملانومای پوستی</p>	<p>Hélias-Rodzewicz Z ۵۳ و همکاران</p>
<p>این ژن‌های جهش‌یافته ممکن است به پیشرفت بیماری و مقاومت به درمان کمک کنند.</p>	<p>MAP3K9 و MAP3K5</p>	<p>جهش‌یافته در ۲۵٪ از ۸ رده سلولی</p>	<p>Mitchell S. Stark ۵۴ و همکاران</p>
<p>از دست‌دادن NF1 با فعال‌سازی RAS همراه است.</p>	<p>جهش‌های NF1 (نوروفیبرومین ۱)</p>	<p>یک پروتئین فعال‌کننده RAS GTPase</p>	<p>Nissan MH ۵۵ و همکاران</p>

پروتئین‌های متعددی وجود دارند که معمولاً به‌عنوان نشانگر ملانوما در آزمایش ایمنو‌هیستوشیمی (IHC) استفاده می‌شوند.

ژنتیک ملانوما

جهش‌های ژرمینال

جهش‌های رده زایشی تغییرات ژنتیکی هستند که در DNA سلول‌های تولید مثلی (تخمک و اسپرم) رخ می‌دهند و می‌توانند از نسلی به نسل دیگر منتقل شوند. این جهش‌ها در تمام سلول‌های بدن فرد وجود دارد و می‌تواند خطر ابتلا به برخی بیماری‌ها از جمله ملانوما را افزایش دهد.

به‌عنوان مثال، هر دو نشانگرهای سایتوکراتین اپیتلیال ۲۰ و اندوتلیال را بیان می‌کنند بنابراین، ملانوم‌ها را به یک چالش جدی حتی برای یک پاتولوژیست باتجربه تبدیل می‌کند.

بررسی ایمنو‌هیستوشیمی برای نشانگرهای مولکولی یک گام حیاتی برای تشخیص ملانومای بدخیم است؛ اما علاوه بر آن، در مرحله‌بندی، ارزیابی پیش‌آگهی، مدیریت درمان و پیش‌بینی عود بیماری نیز مهم است. داده‌های مولکولی فعلی توصیه می‌کنند که ملانوما باید به‌عنوان یک گروه ناهمگن از ضایعات با تغییرات مشخص در سطح مولکولی ارزیابی شود که شامل تغییرات مکانیسم‌های سلولی مانند سیگنال‌دهی سلولی، تمایز سلولی، چسبندگی سلولی و آپوپتوز است.^{۳۴}

جهش‌های سوماتیک

جهش‌های سوماتیک به تغییرات یا جهش‌هایی اشاره دارند که در DNA یک سلول خاص یا گروهی از سلول‌ها در بدن رخ می‌دهند. این تغییرات می‌توانند در طول عمر فرد به ارث رسیده یا به‌دست آیند و می‌توانند بر نحوه عملکرد سلول‌ها تأثیر بگذارند.

در ملانوما، تغییرات سوماتیک می‌تواند در ژن‌هایی که رشد و تقسیم سلول‌ها را تنظیم می‌کنند؛ مانند انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور رخ دهد. این تغییرات می‌تواند منجر به رشد کنترل‌نشده و تقسیم سلول‌ها شود که منجر به تشکیل تومور می‌شود.

نواحی غیر رمزکننده

تلاش‌های اخیر بر کشف نواحی غیر رمزکننده ژنوم، از جمله عناصر تنظیم‌کننده و RNA‌های غیررمزکننده، برای درک بهتر سهم آن‌ها در ایجاد ملانوما و خطر ارثی متمرکز شده‌اند. تکنیک‌هایی مانند توالی‌یابی ایمونوپرسی‌پتاسیون کروماتین (ChIP-seq) و تعیین توالی RNA (RNA-seq) نقش تغییرات ژنومی رمزکننده را در پیشرفت ملانوما و پاسخ درمانی روشن کرده‌اند.

در زمینه ملانوما، MiRNA‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه و اهداف درمانی، به‌دلیل دخالت آن‌ها در شروع، پیشرفت و متاستاز ملانوما مورد توجه قرار گرفته‌اند.

اختلال در تنظیم MiRNA‌ها در ملانوما، می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله تغییرات ژنتیکی، تغییرات اپی‌ژنتیک و تغییرات در ماشین‌آلات پردازش آن‌ها، رخ دهد. تغییر پروفایل‌های بیان MiRNA در ملانوما در مقایسه با پوست طبیعی مشاهده شده است و MiRNA‌های خاص به‌عنوان انکوژن‌ها یا سرکوبگرهای تومور براساس اثرات آن‌ها بر رشد سلول‌های ملانوما، تهاجم و پاسخ ایمنی شناسایی شده‌اند.

MiRNA‌ها در ملانوما در تنظیم چندین مسیر

سیگنالینگ کلیدی از جمله مسیر MAPK (به‌عنوان مثال miR-211)، مسیر PI3K/AKT (به‌عنوان مثال miR-17-5p) و مسیر Wnt/ β -catenin (به‌عنوان مثال miR-146a) نقش دارند. آن‌ها می‌توانند بیان ژن‌های هدف درگیر در این مسیرها را تعدیل کنند و فرایندهای سلولی حیاتی برای رشد و پیشرفت ملانوما را تحت تأثیر قرار دهند.

علاوه بر این، MiRNA‌ها در مکانیسم‌های فرار ایمنی ملانوما دخیل بوده‌اند. برخی از MiRNA‌ها می‌توانند بیان مولکول‌های نقطه بازرسی ایمنی مانند PD-L1 را تنظیم کنند و در نتیجه بر پاسخ ایمنی علیه سلول‌های ملانوما تأثیر بگذارند. MiRNA‌های تنظیم‌نشده در ملانوما هم‌چنین می‌توانند بر ریزمحیط تومور، از جمله تنظیم رگ‌زایی، التهاب و بازسازی ماتریکس خارج سلولی تأثیر بگذارند^{۵۶-۵۸}.

با توجه به پایداری و قابلیت تشخیص آن‌ها در نمونه‌های بیولوژیکی مختلف، MiRNA‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی برای تشخیص ملانوما، پیش‌آگهی و پیش‌بینی پاسخ درمانی، نویدبخش هستند. شناسایی اثرات MiRNA خاص مرتبط با انواع مختلف ملانوما، پیشرفت بیماری و مقاومت درمانی پتانسیل هدایت تصمیمات درمانی شخصی و بهبود نتایج بیمار را دارد.

بحث

ملانوما یک بیماری بسیار خطرناک است. این یک بیماری متنوع و پیچیده است که تشخیص و درمان آن می‌تواند دشوار باشد. درک فرآیندهایی که باعث ملانوما می‌شوند و به آن‌ها اجازه می‌دهند از سیستم ایمنی دوری کنند، به ما کمک خواهد کرد تا گزینه‌های تشخیصی و درمانی بهتری برای این بیماری توسعه دهیم.

با توجه به پیچیده‌بودن برنامه‌ریزی مجدد مسیرهای مرگ سلولی و بقا در طول ایجاد ملانوما، یک درمان «جدید و بسیار مؤثر» برای ملانوما

تکنیک‌هایی با هدف بهره‌برداری از این ویژگی و کشتن سلول‌های ملانوما با دورزدن یا غلبه بر نقص‌های مرگ بالادست، نتایج امیدوارکننده‌ای را در مدل‌های تجربی به همراه داشته‌اند. این مطالعات در حال انتقال به محیط‌های بالینی هستند و ما باید مشتاق پیروزی علم در برابر این بیماری خطرناک باشیم.

غیرممکن به نظر می‌رسد. درمان(های) مؤثر به‌طور قطع مستلزم ترکیبی از داروهای متعددی است که برای مکانیسم‌های مقاومت متمایز طراحی شده‌اند. با وجود تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیک متعدد، سلول‌های ملانوما به بیان پروتئین‌های درگیر در آخرین مراحل آپوپتوز ادامه می‌دهند. همان‌طور که قبلاً گفته شد،

References

1. Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatol* 2022; 158: 495-503.
2. Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, et al. Cutaneous melanoma: Etiology and therapy. *Codon Publ* 2017.
3. Hall HI, Miller DR, Rogers JD, et al. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 35-42.
4. Roh MR, Eliades P, Gupta S, et al. Cutaneous melanoma in women. *Int J Womens Dermatol* 2017; 3: S11-5.
5. Bharath AK, Turner RJ. Impact of climate change on skin cancer. *J R Soc Med* 2009; 102: 215-18.
6. Toussi A, Mans N, Welborn J, et al. Germline mutations predisposing to melanoma. *J Cutan Pathol* 2020; 47: 606-16.
7. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KS. A brief history of melanoma: From mummies to mutations. *Melanoma Res* 2012; 22: 114.
8. Lui P, Cashin R, Machado M, et al. Treatments for metastatic melanoma: Synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 665-80.
9. Dummer R, Garbe C, Thompson JA, et al. Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1188-194.
10. Kim A, Cohen MS. The discovery of vemurafenib for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. *Expert Opin Drug Discov* 2016; 11: 907-16.
11. Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: An open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 984-93.
12. Weber JS, Dummer R, De Pril V, et al. MDX010-20 Investigators: Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013; 119: 1675-682.
13. Nanda VG, Peng W, Hwu P, et al. Melanoma and immunotherapy bridge 2015: Naples, Italy. 1-5 December 2015. *J Transl Med* 2016; 14: 1-27.
14. Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell* 2018; 174: 1031-032.
15. Andtbacka RH, Collichio F, Harrington KJ, et al. Final analyses of OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in unresectable stage III-IV melanoma. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 1-1.

16. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet* 2021; 398: 1002-014.
17. Kosela-Paterczyk H, Rutkowski P. Nivolumab+ relatlimab for the treatment of unresectable or metastatic melanoma. *Expert Opin Biol Ther* 2023 (just-accepted).
18. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 24-34.
19. Huuhtanen J, Kasanen H, Peltola K, et al. Single-cell characterization of anti-LAG-3 and anti-PD-1 combination treatment in patients with melanoma. *J Clin Investig* 2023; 133.
20. Vergani E, Di Guardo L, Dugo M, et al. Overcoming melanoma resistance to vemurafenib by targeting CCL2-induced miR-34a, miR-100 and miR-125b. *Oncotarget* 2016; 7: 4428.
21. Yu J, Wu X, Yan J, et al. Anti-GD2/4-1BB chimeric antigen receptor T cell therapy for the treatment of Chinese melanoma patients. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 1-5.
22. Soltantoyeh T, Akbari B, Karimi A, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for metastatic melanoma: Challenges and road ahead. *Cells* 2021; 10: 1450.
23. Dreno B, Thompson JF, Smithers BM, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 916-29.
24. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, et al. Molecular principles of metastasis: A hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5:28.
25. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *cell* 2009; 139: 871-90.
26. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: Molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; 147: 275-92.
27. Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature* 1980; 283: 139-46.
28. Petrushev B, Tomuleasa C, Susman S, et al. The axis of evil in the fight against cancer. *Rom J Intern Med* 2011; 49: 319-25.
29. Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: Diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 362-74.
30. Fidler IJ, Gersten DM, Hart IR. The biology of cancer invasion and metastasis. *Adv Cancer Res* 1978; 28: 149-250.
31. Susman S, Tomuleasa C, Soritau O, et al. The colorectal cancer stem-like cell hypothesis: a pathologist's point of view. *J Balk Union Oncol* 2012; 17: 230-36.
32. Romano G, Kwong LN. miRNAs, melanoma and microenvironment: An intricate network. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2354.
33. Hofmann UB, Westphal JR, Waas ET, et al. Matrix metalloproteinases in human melanoma cell lines and xenografts: Increased expression of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) correlates with melanoma progression. *Br J Cancer* 1999; 81: 774-82.
34. Yeh I, Bastian BC. Melanoma pathology: New approaches and classification. *Br J Dermatol* 2021; 185: 282-93.
35. Rothberg BE, Moeder CB, Kluger H, et al. Nuclear to non-nuclear Pmel17/gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions. *Mod Pathol* 2008; 21: 1121-129.
36. Mahmood MN, Lee MW, Linden MD, et al. Diagnostic value of HMB-45 and anti-Melan A staining of sentinel lymph nodes with isolated positive cells. *Mod Pathol* 2002; 15: 1288-293.

37. Khammari A, Labarrière N, Vignard V, et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous Melan-A/MART-1-specific cytotoxic T lymphocyte clones. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2835-842.
38. Liu Q, Peng Z, Shen L, et al. Prognostic and clinicopathological value of Ki-67 in melanoma: a meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 737760.
39. Torres-Cabala C, Li-Ning-Tapia E, Hwu WJ. Pathology-based biomarkers useful for clinical decisions in melanoma. *Arch Med Res* 2020; 51: 827-38.
40. Kamo H, Kawahara R, Simizu S. Tyrosinase suppresses vasculogenic mimicry in human melanoma cells. *Oncol Lett* 2022; 23: 1-9.
41. Vargas AJ, Sittadjody S, Thangasamy T, et al. Exploiting tyrosinase expression and activity in melanocytic tumors: Quercetin and the central role of p53. *Integr Cancer Ther* 2011; 10: 328-40.
42. Müller J, Krijgsman O, Tsoi J, et al. Low MITF/AXL ratio predicts early resistance to multiple targeted drugs in melanoma. *Nat Commun* 2014; 5: 5712.
43. Dilshat R, Fock V, Kenny C, et al. MITF reprograms the extracellular matrix and focal adhesion in melanoma. *Elife* 2021; 10: e63093.
44. Orlova KV, Ledin EV, Zhukova NV, et al. Real-world experience with targeted therapy in BRAF mutant advanced melanoma patients: Results from a multicenter retrospective observational study advanced melanoma in Russia (Experience)(ADMIRE). *Cancers* 2021; 13: 2529.
45. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, et al. 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: Extended follow-up of the coBRIM study. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 5225-235.
46. Álamo MD, Ochendusko S, Crespo G, et al. Durable response to vemurafenib and cobimetinib for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma in routine clinical practice. *OncoTargets Ther* 2021: 5345-352.
47. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: A 2021 update. *Ital J Dermatol Venereol* 2021; 156: 300-21.
48. Halse H, Colebatch AJ, Petrone P, et al. Multiplex immunohistochemistry accurately defines the immune context of metastatic melanoma. *Sci Rep* 2018; 8: 11158.
49. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: A German study from routine care. *BMC Cancer* 2017; 17: 1-2.
50. Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 2005; 436: 117-22.
51. Wolf Horrell EM, Boulanger MC, D'Orazio JA. Melanocortin 1 receptor: Structure, function, and regulation. *Front Genet* 2016; 7: 95.
52. Spagnolo F, Dalmaso B, Tanda E, et al. Efficacy of BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF-mutant advanced melanoma and germline CDKN2A pathogenic variants. *Cancers* 2021; 13: 2440.
53. Hélias-Rodzewicz Z, Funck-Brentano E, Terrones N, et al. Variation of mutant allele frequency in NRAS Q61 mutated melanomas. *BMC Dermatol* 2017; 17: 1-0.
54. Stark MS, Woods SL, Gartside MG, et al. Frequent somatic mutations in MAP3K5 and MAP3K9 in metastatic melanoma identified by exome sequencing. *Nat Genet* 2012; 44: 165-69.

55. Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res* 2014; 74: 2340-350.
56. Casula M, Paliogiannis P, Ayala F, et al. Germline and somatic mutations in patients with multiple primary melanomas: A next generation sequencing study. *BMC Cancer* 2019; 19: 1-10.
57. Tan JM, Tom LN, Jagirdar K, et al. The BRAF and NRAS mutation prevalence in dermoscopic subtypes of acquired naevi reveals constitutive mitogen-activated protein kinase pathway activation. *Br J Dermatol* 2018; 178: 191-97.
58. Lattanzi M, Lee Y, Simpson D, et al. Primary melanoma histologic subtype: Impact on survival and response to therapy. *JNCI: J Nation Cancer Inst* 2019; 111: 180-88.

A review of the molecular biology and pathology of melanoma

Farnaz Valizadeh, Ph.D

Department of Cell and Molecular
Biology, Kish International Campus,
University of Tehran, Kish, Iran

Received: Nov 26, 2023

Accepted: Dec 17, 2023

Pages: 157-169

Virtually all deaths in young patients with advanced skin tumors are caused by melanoma. Today, thanks to modern treatments, these patients survive longer or can even be cured. Advanced melanoma is often associated with a poor prognosis, and physicians continue to believe that the disease is difficult to treat due to the lack of durable response to initial treatment regimens and the lack of randomized clinical trials in the post-immunotherapy/targeted molecular therapy setting. New therapeutic targets are emerging based on preclinical data on the genetic profile of melanocytes and the identification of molecular factors involved in the pathogenesis of malignant transformations. In this article, we present the challenges of diagnosis, molecular biology and genetics of malignant melanoma, as well as current treatment options for patients with this diagnosis.

Keywords: molecular biology, genetics, melanoma, clinical implications

Corresponding Author:

Farnaz Valizadeh, Ph.D

Niayesh St., Mirmahna Blvd., Kish, Iran
Email: farnazvalizadeh92@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2023 Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

2023, Volume 14, Number 3

