

A melanoma malignum patológiai diagnózisának buktatói

Orosz Zsolt

Országos Onkológiai Intézet, Humán és Kísérletes Daganatpatológiai Osztály, Budapest

A benignus melanocytás naevusok és a melanomák hisztológiai megjelenése kifejezetten változatos, ami az esetek nem elhanyagolható hányadában komoly differenciáldiagnosztikai problémákat okoz. A korai, 1 mm-nél vékonyabb melanomákat a junctionalis vagy lentiginosus komponenst illetve pagetoid melanocytosist tartalmazó naevusvariánsoktól, egyes epithelialis tumoroktól, míg a vastagabb melanomákat többek között Spitz-naevustól, mélyen penetráló naevustól, cellularis kék naevustól kell elkülöníteni. Az „atípusos” Spitz-naevus és az „atípusos” orsósejtes naevusok egy részének morfológiai megjelenése a melanoma malignummal átfedést mutat, ilyenkor még a legnagyobb körültekintéssel sem lehet biztosan meghatározni a várható biológiai viselkedést. A primer melanomák variábilis megjelenését illusztrálja, hogy az elkülönítő diagnosztikában figyelembe kell vennünk felszínes elhelyezkedésű, különböző hisztogenezisű orsó- és/vagy epithelioid sejtes illetve pigmentált lágyrészdaganatok lehetőségét is. A ritka melanomavariánsok közül a ballonsejtes és a pecsétgyűrűsejtes altípus carcinomával vagy carcinoma metastasisal, a desmoplasticus melanoma benignus mesenchymalis laesióval keverhető össze. Melanoma nyirokcsomóáttéteknél, ismeretlen primer tumor hiányában ki kell zárni interdigitáló reticulumsejtes sarcoma vagy anaplasticus nagysejtes lymphoma lehetőségét is. *Magyar Onkológia 47:27–39, 2003*

The histological appearance of benign melanocytic naevi and malignant melanomas can be variable, causing in a significant number of cases severe differential diagnostic problems. The early, thin (less than 1 mm) melanomas have to be differentiated from naevi containing dominant junctional or lentiginous component or pagetoid melanocytosis and from some epithelial tumours, while in cases of thick lesion the diagnosis of thick melanoma, Spitz naevus, deep penetrating naevus or cellular blue naevus should be considered for example. The morphology of the so-called atypical Spitz naevus and atypical pigmented spindle cell naevus show overlapping with malignant melanoma and sometimes in these cases the biological behaviour cannot be assessed. The variable appearance of malignant melanoma is illustrated by the fact that different superficial soft tissue tumours with epithelioid and/or spindle cells or with pigment can mimic it. The rare balloon cell and signet ring cell melanoma is a mimicker of primary or metastatic carcinoma and the desmoplastic variant is often misdiagnosed as benign mesenchymal lesion. Lymph node metastasis of melanoma, when the primary tumour is not known, may raise the possibility of interdigitating reticulum cell tumour or anaplastic large cell lymphoma. *Orosz Zs. Pitfalls in the diagnosis of malignant melanoma. Hungarian Oncology 47:27–39, 2003*



Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben a bőr pigmentált elváltozásai, részben az egészségügyi felvilágosítás következtében, részben kozmetikai okokból, egyre növekvő számban kerülnek eltávolításra. A pigmen-

tált bőrelváltozások differenciáldiagnosztikai tengelyében a melanoma malignum húzódik. Fel nem ismerése után a tévesen „jóindulatúnak” vélelmezett elváltozás kiújulásával, rosszabb esetben áttétek kialakulásával jelentkezik újra, míg a benignus naevusok túldiagnosztizálása szükségtelen, esetleg torzító hegesedést okozó kimetszéshez, a beteg szorongásos állapotához vezethet.

Melanoma klinikai megjelenését utánozhatja minden pigmentált vagy vascularis illetve bevérzett tumor. A szövettani differenciáldiagnosztikában a melanin pigmentet és haemosiderint tartal-

Közlésre érkezett: 2003. január 10.
Elfogadva: 2003. március 1.

Levelezési cím: Dr. Orosz Zsolt, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György utca 7-9.
Tel.: 224-8776; Fax: 224-8620; E-mail: zso@oncol.hu

mazó daganatok, a bőrben elhelyezkedő atípusos orsósejtes vagy epithelioid sejtes tumorok, azaz egyes hámtumorok, különböző naevusok és variánsaik valamint a felszínesen elhelyezkedő lágyrésztumorok jelenthetnek problémát. Melanocytás elváltozások vizsgálatakor mindig szem előtt kell tartani, hogy a melanomák egy része jóindulatú naevust utánozhat, illetve a naevusok egy része melanoma megjelenését imitálhatja.

A diagnózis pontos megállapításához figyelembe kell venni a klinikai adatokat (beteg kora, az elváltozás elhelyezkedése, klinikai megjelenése, színe, mérete, alakja, környezethez való viszonya, családi anamnézis, korábbi kezelések stb.). A biopszia makroszkópos vizsgálatok rögzíteni kell a minta pontos méretét (3 dimenzióban, mm-ben mérve), szélektől való legkisebb távolságát, jellegét (szimmetria/aszimmetria; megjelenés; szélének állapotát, színét, noduláris komponens jelenlétét vagy hiányát), a metszslapon mért vastagságot (mm). A kimetszési síkok mikroszkópos vizsgálatát segíti azok tussal történő megfestése.

Az elsődleges melanoma mikroszkópos differenciáldiagnosztikájában más-más elváltozások jöhetnek szóba in situ és korai (horizontális), illetve előrehaladottabb, vertikális növekedési fázisban. A korai melanomákat elsősorban a tömeges és/vagy „atípusos” junctionalis komponens tartalmazó naevusoktól kell megkülönböztetni. A szakirodalom a nevezéktan alkalmazásában sem mindig egységes, pl. a dysplasticus naevus, atípusos naevus, naevus strukturális és cytologiai atípiával elnevezés egyaránt használatos, nem beszélve az elég bizarrul hangzó, MIN-nek rövidített melanocytás intraepithelialis neoplasiáról (15). Ebben a kategóriában a diagnosztikus kritériumok nehezen reprodukálhatók, és ezzel függ össze indokoltnál gyakoribb használatuk. Előrehaladottabb melanomák esetén több jól körülírt entitás mellett különösen hangsúlyos a Spitz-naevus-melanoma elkülönítés kérdésköre. Külön problémát jelentenek a ritka melanomavariánsok, illetve a nem osztályozható formák, mint pl. a desmoplasticus melanoma vagy a ballonsejtes

melanoma. Mindenképpen szót érdemel az áttét formájában jelentkező melanomák diagnosztikája, illetve az ismert primer tumor mellett vizsgált őrszem nyirokcsomó-diagnosztika is.

Melanomák esetén a prognózis megítélésében és a posztoperatív kezelés szükségességének meghatározásában alapvető a növekedési fázis formájának meghatározása. A melanomákkal összetéveszthető jóindulatú melanocytás elváltozások méretüktől (vastagságuktól) függően utánozhatnak horizontális (radiális) vagy vertikális növekedési fázisban levő tumort, így az alábbi elkülönítés bizonyos fokig mesterséges, de a tárgyalást könnyebbé teszi. Egyes naevusvariánsok jellegzetesen vertikális növekedési fázisban levő melanomával téveszthetők össze, ezek ismerete a diagnózis súlyos klinikai következményei miatt különösen fontos.

Korai, horizontális (radiális) növekedési fázisú melanomák elkülönítő diagnosztikája

In situ melanoma – nem-invazív radiális növekedési fázis

Definíció: A radiális növekedési fázis első lépése, amikor a melanoma sejtei az epidermisre és a bőrfüggelékek hámjára korlátozódnak.

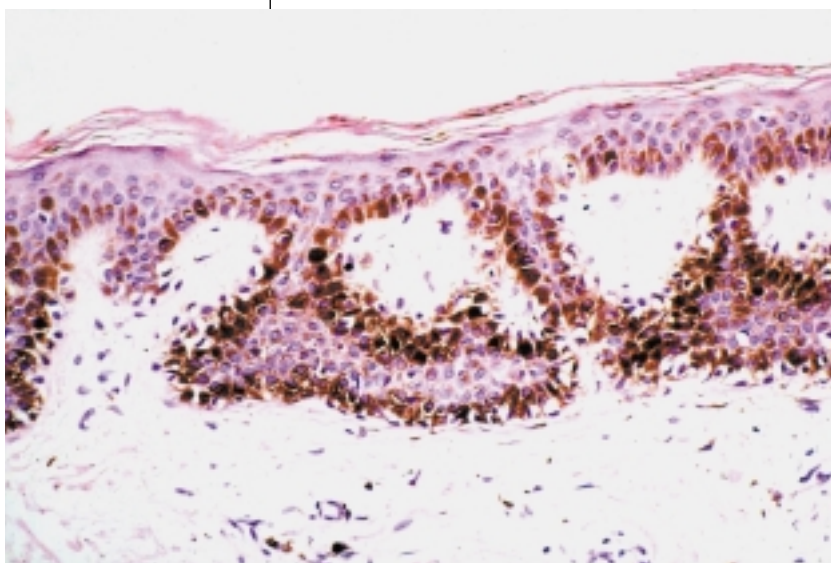
In situ melanoma megjelenését utánozó nem-melanocytás elváltozások

Az epidermis egyes daganataival vagy daganatszerű laesiói jelentős mennyiségű melanint tartalmazhatnak, illetve ritkábban reaktív jellegű melanocytáburjánzással társulhatnak. A pigmentált verruca seborrhoica vagy pigmentált basalioma azonosítása az esetek döntő többségében rutinfeladat. A ritkán előforduló pigmentált klonális verruca seborrhoica esetében a pigmentált basaloid sejtek intraepidermalisan elhelyezkedő fészkei kisebb nagyítással vizsgálva megtévesztők lehetnek, de a hámjelleg (basaloid sejtek) illetve az atípi hiánya nagyobb nagyítás mellett egyértelművé válik.

A keratosis solaris strukturálisan több hasonlóságot mutat az in situ melanoma lentiginosus formájával. A hám elvékonyodott, benne pigmentet tartalmazó atípusos sejtek láthatók, a papillaris réteg elsimult, a dermisben pedig solaris elastosis figyelhető meg. Az elkülönítés alapja az epidermis dysplasticus jellegének és a sejtek hámkarakterének felismerése, a proliferáló melanocyták hiánya vagy kis mennyisége. Ugyanezen támpontokat használhatjuk a nagyobb mennyiségű pigmentet csak ritkán tartalmazó in situ laphámrákaktól való elkülönítéskor is. Az in situ laphámrák pagetoid formájában a nagyméretű poligonális sejtek intraepidermalisan elhelyezkedése emlékeztethet in situ melanomára, ilyenkor a laphámrák sejteinek S-100 és Melan-A immunhisztokémiai negativitása és citokeratin-pozitivitása diagnosztikus értékű.

A pagetoid in situ laphámrákhoz hasonlóan egyes esetekben az extramammaris Paget-kórban

1. ábra.
Lentigo simplex.
Az acanthoticus hám basalis sejtei között egyesével sűrűn helyezkednek el a nagy tömegű pigmentet tartalmazó melanocyták, H&E x200.



az epidermist infiltráló nagyméretű glanduláris sejtek is melanoma-szerű megjelenést mutathatnak. Az esetek egy részében nincs a mélyebb résekben kimutatható carcinoma, ilyenkor az előbb említett immunhisztokémiai reakciók vezetnek nyomra.

In situ melanomával összetéveszhető melanocytás elváltozások

A *lentigo simplex* kisméretű, jól körülírt elváltozás, amelynek sötétbarna vagy fekete színe klinikailag felvetheti melanoma gyanúját. Szövettanilag a hám-papilla elongatio mellett basalisan kerek, nagyméretű melanocyták lentiginosus, egyes-sejtes hyperplasiája észlelhető, amelyekben igen kifejezett a melanin-szaporulat (1. ábra). A melanin a hámsejtekben is megjelenik, gyakran a szarurétegig „vándorolva”. Ez önmagában nem malignitási jel, de a nagymennyiségű pigment elfedheti a sejtek struktúráját, megnehezítve a finomabb szerkezet értékelését.

A *junctionalis naevus* makroszkópos megjelenésében a lentigóhoz hasonló. Hisztológiailag a melanocyták felszaporodásának következő fázisát jelenti, ilyenkor a lentiginosus hyperplasia mellett a dermo-epidermalis junctióban kisebb sejt-fészkek is megjelennek. A sejt-fészkek mellett üres hasadékok, ún. retrakciós műtermékek jelenhetnek meg. A melanocyták közötti atípiát csak kismértékű és random jellegű.

Dysplasticus junctionalis naevus (atípusos naevus, Clark-naevus). A melanoma familiáris halmozódása esetén a családtagok bőrén nagyszámú és klinikailag abnormális megjelenésű naevus lehet jelen, és ebből a megfigyelésből született a *dysplasticus naevus-szindróma* eredeti leírása (12). Az ilyen, klinikailag szabálytalan, atípusos naevusok elemzésére alapozva alakított ki 1982-ben Elder és Clark a *dysplasticus naevus* szövettani kategóriáját (20), kiemelve, hogy bizonyos hisztológiai jellemzők megléte már önmagában elegendő a diagnózis felállításához. A későbbiekben kissé módosuló eredeti kritériumokat 1992-ben a National Institute of Health konszenzus konferenciája bizonyos fenntartásokkal fogadta el, megjegyezve, hogy a *dysplasticus naevus* elnevezés megkérdőjelezhető, és alkalmazásához az architekturális és a citológiai eltéréseknek egyaránt jelen kell lennie (1. táblázat) (25). Kétségek kivételével létezik familiáris melanomahalmozódás, és nem vitatható, hogy egyes családtagokban magas a klinikailag atípusos megjelenésű pigmentált elváltozások előfordulása, azonban a sporadikus *dysplasticus naevus* ma is vitatott kategória, amellyel kapcsolatban több elméleti és gyakorlati ellentmondás vetődött fel. A *dysplasia* fogalmát a patológiában – eredeti jelentése, a „helytelen fejlődés” mellett – a normális epithelben kialakuló strukturális és citológiai eltérések leírására alkalmazzák. A naevus még legbanálisabb, „típusos” formájában sem ép anatómiai struktúra, hanem jóindulatú daganat, amelyben a sejtek változatos struktúrákba rendeződhetnek, és szinte mindig mutatnak alak- és

nagyságbeli változatosságot. A hámtól eltérően a naevusban nem várható „normális” rétegződés, amelynek felbomlása az epithel dysplasiáinak fontos jellemzője, ezért a „strukturális atípiát” nehezen értelmezhető. Vélhetően ez is szerepet játszott abban, hogy a diagnosztikus kritériumokba belefoglalták a dermalis kötőszövet eltéréseit is. A szövettani diagnosztikus kritériumok közül a melanocytákra a random citológiai atípiával kísért lentiginosus és fészkeket alkotó felszaporodás és a horizontális elrendeződést mutató orsó alakú sejtek megjelenése vonatkozik, míg a többi, a hám-papillák elongatiója, a dermisben a kapillárisok proliferációja és a lymphocytás beszűrődés, a lamellaris fibroplasia a környezet eltéréseit jelzi (2. ábra). A diagnosztikus kritériumok nehezen reprodukálhatók, az eltérések külön-külön, de akár kombináltan is számos más melanocytás elváltozásban is megjelenhetnek, illetve a kötőszövet eltérései reaktív folyamatok miatt is kialakulhatnak.

A másik ellentetés szerint a *dysplasticus naevus* sporadikus formájánál nem igazolható egyértelműen, hogy melanoma-precursor lenne.

1. táblázat.

A dysplasticus naevus diagnózisának klinikai és szövettani kritériumai

Klinikai

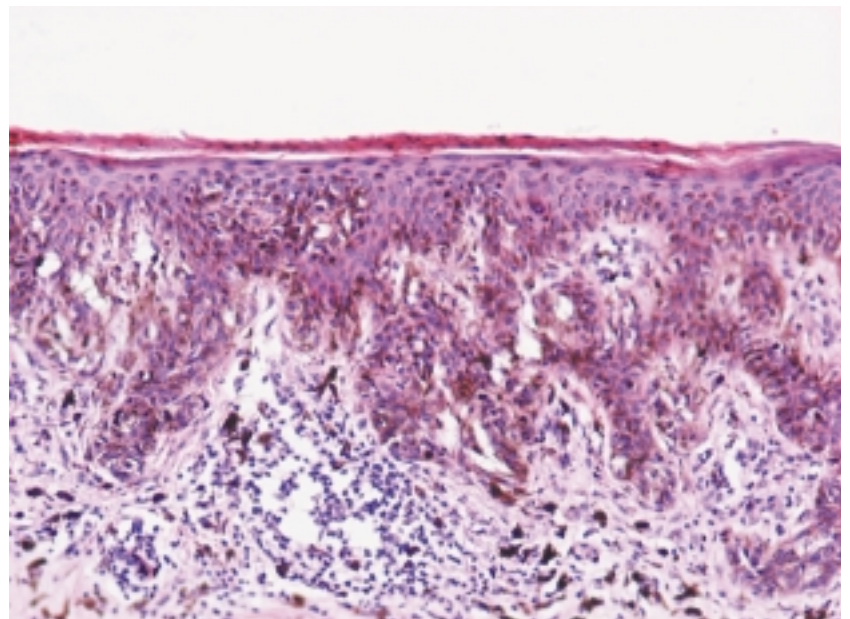
5 mm-nél nagyobb méret és az alábbi jellemzők közül legalább kettő megléte:

- Változatos pigmentáció
- Szabálytalan, aszimmetrikus körvonal
- Elmosódott szélek

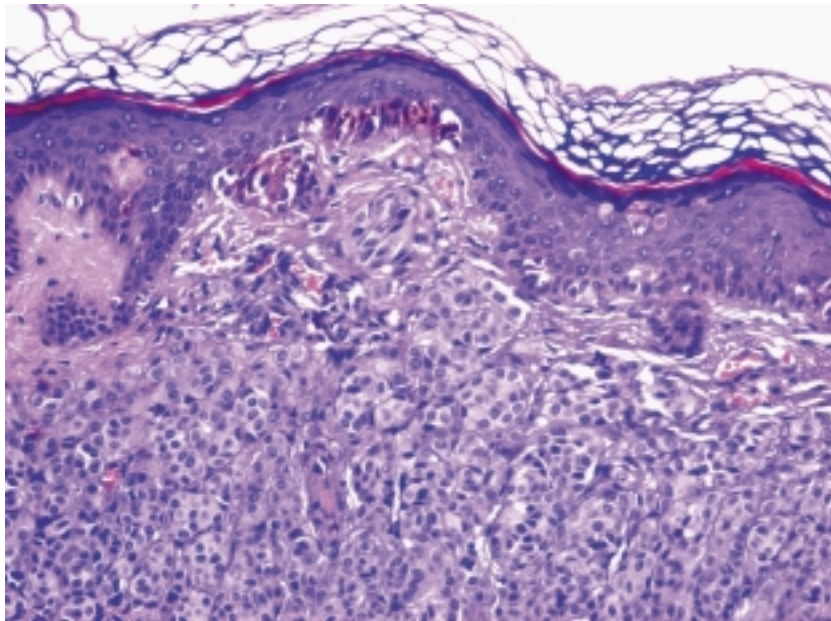
Szövettani

- Lentiginosus és fészkes melanocytá-burjánzás
- Random citológiai atípiát
- A környezetben lymphoid reakció és kapilláris-proliferáció
- A hám-papillák megnyúlása és a dermalis pólusok fúziója
- Horizontálisan elrendeződött, orsó alakú melanocyták
- A papillaris dermisben lamellaris fibroplasia

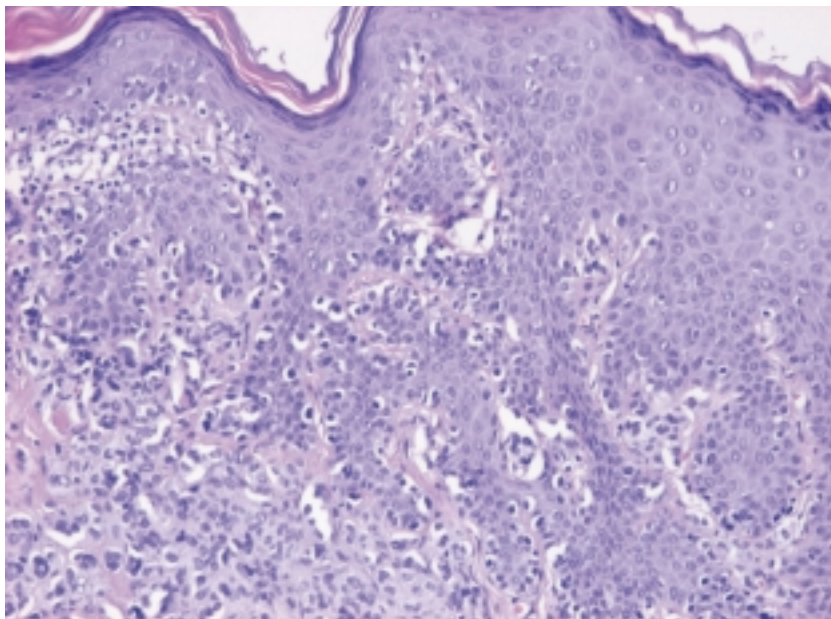
2. ábra. Naevus strukturális és citológiai atípiával (*dysplasticus naevus*). Jól megfigyelhetők a papillaris dermis és a hám elváltozásai, H&E x100.



3. ábra.
Traumatizált (előzetesen leborotvált) naevus. A regeneráció miatt junctionalisan hiperpigmentált, „atípusos” melanocyták helyezkednek el. Az ábra jobb oldalán pagetoid melanocytosis figyelhető meg, H&E x100.



4. ábra. Genitális naevus, kifejezett hámszöveti hiperplasiával, junctionalis melanocytaproliferációval, H&E x100.



Ackerman szerint a melanomák döntő többsége *de novo* fejlődik, kialakulásának első fázisa az *in situ* melanoma és nem a *dysplasticus naevus* (1). Mások szerint már egy *dysplasticus naevus* is növeli a melanoma kialakulásának veszélyét (32), ám ez a vélemény a diagnosztikus kritériumok nehezen reprodukálható volta miatt erősen megkérdőjelezhető.

A szövettani diagnosztikus munka során minden elméleti megfontolást figyelembe véve is találunk olyan, strukturális és citológiai eltéréseket tartalmazó naevusokkal, amelyeket az anamnesztikus és klinikai adatok, valamint a finom szöveti jelek aprólékos elemzése mellett sem tudunk pontosan besorolni. Így a naevus strukturális és citológiai atipia jeleivel (*dysplasticus naevus*) diagnózis más naevusvariánsok illetve a melanoma *malignum* kizárásán kell, hogy

alapuljon. Vitatott melanoma-precursor szerepe mellett így a *dysplasticus naevus* diagnózisa jelzés a klinikus felé, hogy indokolt a beteg teljes bőrfelületének részletes vizsgálata és időszakos ellenőrzése.

Junctionalis Spitz-naevus. A Spitz-naevusok részletes tárgyalását ld. *lentebb*, az invazív melanomák elkülönítő diagnosztikája részben.

Recidív és traumatizált naevus. A sebészileg tökéletesen eltávolított naevusok vagy a borotválás során véletlenül részlegesen lemetezett naevusok az anamnézis ismerete nélkül korai melanoma téves diagnózisához vezethetnek. A dermo-epidermalis junctionban aktívan proliferáló sejtek magjai „atípusosak” és osztódó alakok is jelen lehetnek közöttük. Kisebb fészkek kialakulása mellett feltűnő lehet a lentiginosus komponens, vagy akár a pagetoid melanocytosis is (3. ábra). A dermis reaktív elváltozásai, a kapillárisok felszaporodása vagy a lymphoid beszűrődés korai melanomák mellett is jelen lehet, illetve a *dysplasticus naevus* kritériumai között is fellelhetők. Kétséges esetekben feltétlenül szükséges a klinikai kép és az anamnesztikus adatok tisztázása.

Ibolyántúli (UV) sugárzás hatása a naevusokra. Az ismétlődő UV-irradiáció a dermo-epidermalis junctionban a melanocyták felszaporodását okozhatja. A melanocyták „aktiváltak”, nagyobb méretűek, epithelioid karakterűek és az epidermis felsőbb rétegeibe vándorolhatnak (36), *in situ* melanoma megjelenését utánozva. A dermisben jelenlévő enyhe gyulladásos infiltrátum a melanoma diagnózisának gyanúját tovább erősítheti. A terápiás célból elvégzett UV-sugárzás (psoralen, PUVA) általában idősebbekben okoz ilyen típusú elváltozásokat, de a szoláriumok használatának terjedésével összefüggésben számolnunk kell előfordulásukkal fiatalokban is.

Genitális naevus. A genitáliákon elhelyezkedő naevusok a szokványos formától eltérő, „atípusos” strukturális és citológiai vonásokat mutathatnak, amelyek alapján ezeket különálló klinikopatológiai entitásként kezelik. A lentiginosus melanocytafelszaporodás mellett a junctionban változó nagyságú, akár összefolyó sejt-fészkek is jelen lehetnek, epidermis hiperplasiával kísérvé (4. ábra) (11). Gyakori a pagetoid melanocytosis is. Clark és mtsai vezették be az atípusos genitális típusú naevus elnevezést (13), ami szerintük, elsősorban a környezet reakciója alapján egyértelműen elkülöníthető a melanomától és a *dysplasticus naevus*októl. Megjegyzendő, hogy a genitális naevusok szövettani jellegzetességei más helyek – pl. köldök, axilla – naevusaiban is jelen lehetnek.

Intradermalis naevushoz társuló benignus „atípusos” junctionalis melanocytás hiperplasia. A szokványos intradermalis naevusok feletti területen kialakulhat *in situ* melanoma, azonban ez a folyamat elkülönítendő az intradermalis naevushoz társuló jóindulatú junctionalis melanocytaproliferációktól. Az ilyen típusú melanocytaproliferáció néha szokatlan formában jelentkezik, a sejtek egyenetlen eloszlásban egyesével helyezkednek el a hám-kötőszövet határon, viszonylag nagy méretűek, néha jól kifejezett nucleolust tar-

talmazhatnak (5. ábra). Az in situ melanomától való elkülönítés alapja, hogy az epidermalis melanocyták laterális irányban nem haladják meg a naevus kiterjedését, az hám felsőbb rétegeit nem infiltrálják, az atípiá nem nagyfokú és nincs osztódási aktivitás sem (27).

Pagetoid melanocytosis. Nem különálló entitás, hanem az a jelenség, amikor a melanocyták egyes sejtes formában az epidermisz szuperficiális rétegeibe vándorolnak. A melanocyták epithelioid karakterűek, cytoplasmájuk széles, halvány. Mivel a melanoma diagnózisának egyik lényeges, de nem kizárólagos paramétere az epidermotropizmus, fontos jellemeznünk a pagetoid melanocytosis jellegét. Pagetoid melanocytosisról Haupt és Stern meghatározása szerint akkor beszélünk, ha a melanocyták a papillaris dermis legmagasabb szintjénél húzott vonal felett is megjelennek (6. ábra) (22). Fontos tudnunk, hogy a pagetoid melanocytosis különböző jóindulatú melanocytás laesiókban is megjelenhet, leggyakrabban Spitz-naevusban, de előfordul Reed-naevusban, traumatizált illetve genitális naevusban is. Ezért nem elegendő az intraepidermalis melanocyták észlelése, hanem fontos azok morfológiájának elemzése is. Malignitást jelez, ha a pagetoid melanocytosis suprabasalisán és laterális irányban jelentősen meghaladja a junctionalis komponenst, ha diffúzan és kifejezetten érinti az epidermist, és ha a melanocyták kifejezetten atípusosak (22).

Invazív cutan melanomák elkülönítő diagnosztikája

Invazív radiális növekedési fázisú „korai” melanoma

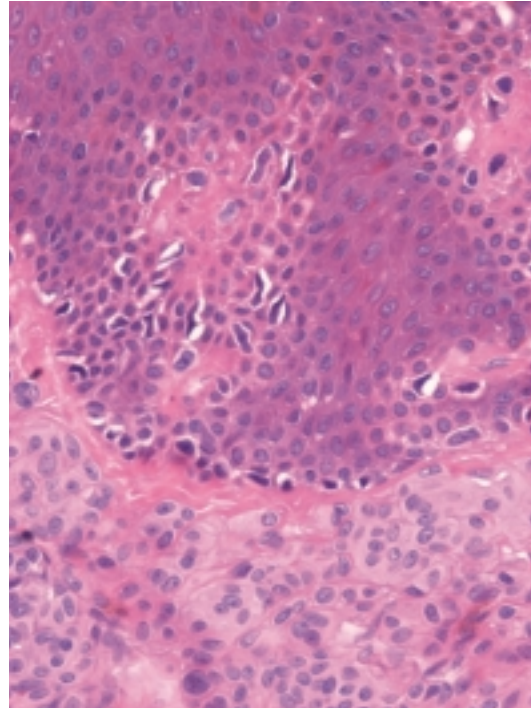
Definíció: invazív radiális növekedési fázisban az atípusos melanocyták egyesével vagy kisebb csoportokban megjelennek a papillaris dermisben, esetleg a reticularis dermis felső részében is. A sejtek az epidermalis komponenssel egyező megjelenésűek, nem látható közöttük osztódó alak és a sejtészkek mérete nem haladja meg az epidermisben látható sejtcsoportok nagyságát.

Invazív, radiális növekedési fázisú melanomával összetéveszthető melanocytás elváltozások

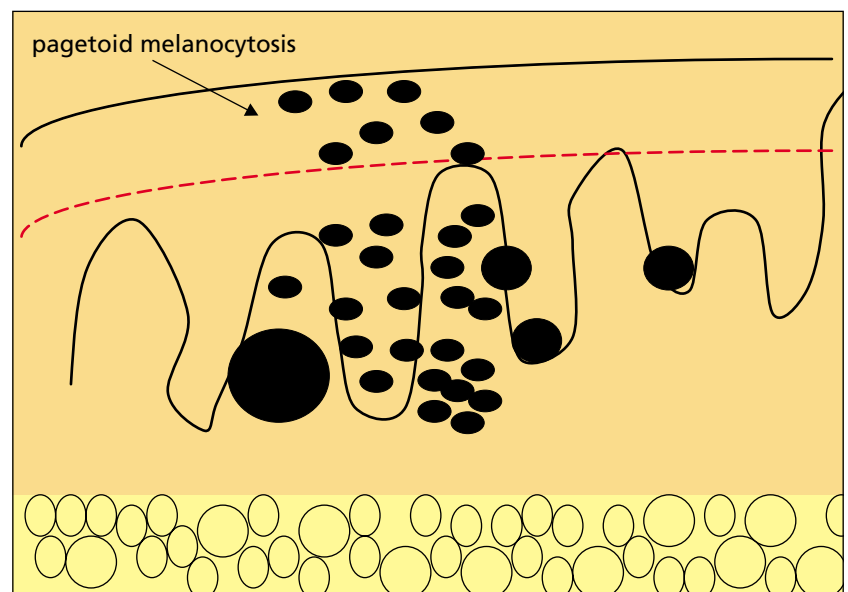
A Spitz-naevus a szokványos naevushoz hasonlóan lehet junctionalis, compound és intradermalis (ún. desmoplasticus naevus). A Spitz-naevus és a melanoma elkülönítése, különösen a dermis több-kevesebb érintettségével járó formáknál, a melanocytás elváltozások diagnosztikájának talán legnehezebb fejezete. Klasszikus esetben a Spitz-naevus gyerekekben, fiatal felnőttekben gyorsan növekvő, szimmetrikus, pigment nélküli papula vagy nodulus. Szövettanilag jellemző a kifejezett, gyakran szabálytalan hámhyperplasia, a dermo-epidermalis határon fészkekbe, banánfűrtre emlékeztető kötegekbe rendeződött nagyméretű epithelioid és orsó alakú, pigment nélküli melanocyták burjánzása (7. ábra). A sejtkep az

elváltozás horizontális metszetében egységes, azaz együtt is, hogy a magok nagyok, nucleolust tartalmazhatnak. A hám-kötőszövet határon jellegzetes a homogén, eosinophil képletek, ún. Camino-testek előfordulása. Vertikálisan tekintve a sejtek a dermis mélye felé „érnek”, a magok kisebbekké és „nyugodtabbakká” válnak. Osztódó alakok a dermis felső részében előfordulhatnak. Az elváltozás bázisán a sejtek a kötőszöveti rostok között egyesével elhelyezkedve látszólagos infiltrációt hozhatnak létre.

A Spitz-naevus és a melanoma malignum morfológiája több vonatkozásban is átfedést mutat, és a Spitz-naevus diagnosztikus kritériumait



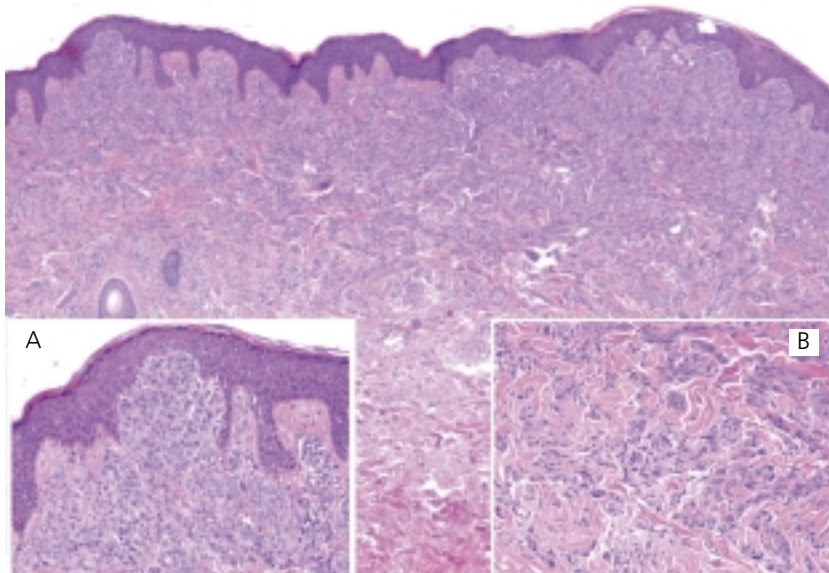
6. ábra. A pagetoid melanocytosis meghatározása – Haupt után (22). Pagetoid melanocytosisról csak a szaggatott piros vonal felett elhelyezkedő melanocyták esetében van szó. A piros vonal a dermalis papillák legmagasabb szintjének megfelelően, a felszínnel párhuzamos vonal.



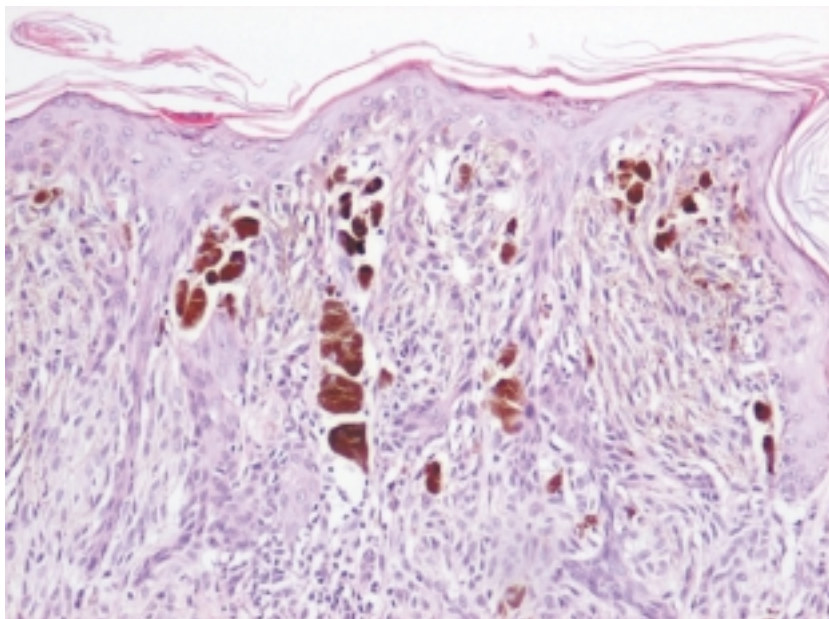
5. ábra. Szokványos naevushoz társuló benignus „atípusos” junctionalis melanocytá hyperplasia, H&E x20

különböző szerzők bizonyos fokig eltérően alkalmazzák (21, 31, 40). Ebből adódóan kérdéses, hogy miként értelmezzük az *atípusos Spitz-naevus* kategóriáját (19). Szövettanilag – elég, ha a korábbi elnevezésre, a benignus juvenilis melanomára gondolunk – minden Spitz-naevus atípusos. Más megközelítésből atípusosnak lehetne azt a Spitz-naevust nevezni, amelyik az ideális prototípustól eltérő. De melyik definíciót fogadjuk el a Spitz-naevus prototípusaként? Ha a Spitz-naevus és a melanoma malignum fenotípusos kontinuum mentén helyezkedik el, hol húzható meg a határ a kettő között, illetve hol jelöljük ki az atípusos csoport helyét? Segítene a kérdés eldöntésében, ha a követéses vizsgálatok a „klasszikus” és az „atípusos” Spitz-naevus, illetve az atípusos Spitz-naevus és a spitzoid melanoma között szignifikáns biológiai viselkedésbeli különbséget írtak volna le, azonban ezek a vizsgálatok, legalábbis a fiatal korosztályban, nem hoztak kielégítő eredményt (5).

7. ábra. Spitz-naevus. Közel szimmetrikus, enyhén előemelkedő elváltozás, H&E x20. Az A) inzert a felszín közeli területet, a B) inzert a mély dermalis területet illusztrálja, H&E x100.



8. ábra. Pigmentált orsósejtes junctionalis, más néven Reed-naevus, H&E x100.



El kell fogadnunk azt a tényt, hogy néhány esetben morfológiai alapon nem dönthető el az elváltozás hovatartozása. Ilyenkor a klinikussal konzultálva akár diagnosztikus céllal is elvégezhető az őrszem nyirokcsomó-biopszia (17).

A Spitz-naevust a melanomától elkülönítő jelek: a beteg fiatal kora, az elváltozás egészében egyöntetű sejtkép, a mélyebb részek felé mutató érés, a mély komponensben az osztódási aktivitás hiánya. Egyes vélemények szerint abnormális mitózisok jelenléte, illetve a négyzetmilliméterenként 2-nél több osztódó alak melanoma diagnózisát támasztja alá (16).

Pigmentált orsósejtes naevus (Reed-naevus). Különálló klinikopatológiai entitás, bár több vonásában a Spitz-naevussal mutat rokonságot. Klasszikus formája fiatal felnőttekben, elsősorban nőkben a végtagokon gyorsan kialakuló, erősen pigmentált, szimmetrikus elváltozás. Jellemzi a dermo-epidermalis junctionában (junctionalis forma), illetve a papillaris dermist is érintő (compound forma) orsó alakú melanocyták burjánzása. A sejtek kötegekbe, nyalábokba rendeződnek, az elongált magokban atípiá nincs, vagy csak kismértékű, apró nucleolus előfordulhat (31) (8. ábra). A Spitz-naevustól eltérő jellegzetességek a következők: az elváltozás feletti hámszöveti hiperplázia a Reed-naevusban szabályosabb, az epithelioid melanocyták többnyire hiányoznak, a pagetoid terjedés ritkább és a reticularis dermis rostjai között nincs egyes sejtterjedés. Elkülöníti a pigmentált orsósejtes naevus atípusos variánsát, amelyben a klasszikus formától eltérő az architektúra, prominens epithelioid komponens van jelen, vagy a sejtek atípiája kifejezettebb. Az atípusos alcsoport elkülönítését megkérdőjelezi, hogy nem igazolt ebben a csoportban sem a melanoma gyakoribb előfordulása, illetve, hogy nagyobb szériában a pigmentált orsósejtes naevusok 80%-a „atípusos” megjelenést mutat (3).

Vertikális növekedési fázisú melanomák elkülönítő diagnosztikája

Definíció: A papillaris dermisben az atípusos melanocyták expanzív nodulust hoznak létre, ami betérjedhet a reticularis dermisbe vagy a subcutisba is. A sejtek általában eltérőek az epidermalis komponens (horizontális fázis) sejtjeitől, a polimorfia kifejezettebb és osztódó alakok is könnyen felfedezhetők.

A vertikális növekedési fázis a lentigo maligna, a szuperficiálisan terjedő és az acralis lentiginosus típusokban a horizontális növekedési fázist követi, míg noduláris típusban anélkül indul. Vertikális növekedési fázisban a melanoma már egyértelmű áttétképző hajlammal rendelkezik, prognózisa a horizontális növekedési fázisban levő tumorokénál jelentősen rosszabb.

A differenciáldiagnosztikában egyes epithelialis daganatok mellett legfontosabb a szokványos naevusoktól és naevusvariánsoktól való elkülönítés, de a differenciáldiagnosztika palettáját színesíti a felszínesen elhelyezkedő lágyrészdaganatok is, különösen, ha a hám kifehélyesedésével járnak.

Vertikális növekedési fázisú melanomával összetéveszthető melanocytás elváltozások

A compound *Spitz-naevus* reticularis dermist infiltráló formája akár vertikális növekedési fázisban levő, „vastag” melanomát is utánozhat. Az elkülönítő diagnosztikában a fentiekben leírtak itt is irányadók.

A *kék naevus* leggyakrabban a kéz és a láb dorsalis részén előforduló macula, plaque vagy nodule formájában jelentkező elváltozás. Típusosan a reticularis dermisben, nagytömegű kollagénrostba ágyazottan, ritkábban már a papillaris dermisben kezdődően dendriticus és orsó alakú naevus-sejtek felszaporodása látható. A sejtek pigmenttartalma bőséges, a magok kicsik, osztódási aktivitás nincs. Ha a sejt-kötőszövet arány az előbbi javára az elváltozás nagyobb részében eltolódik, a kék naevus celluláris variánsáról beszélünk (9. ábra). A cellularitás, a ritkán előforduló subcutan zsírszövetbe terjedés primer vagy metastaticus melanoma képét imitálhatja. A differenciáldiagnosztikai lehetőségeket bővíti, hogy ismert a kék naevusnak és celluláris formájának pigmentben szegény (7, 41), valamint epithelioid variánsa is. Utóbbit először Carney-komplexummal összefüggésben, később attól függetlenül is leírták (10, 26). A malignus kék naevus igen ritkán fordul elő, jellegzetesen kiterjedten infiltrálja a reticularis dermist, a sejtek hiperpigmentáltak, és jelentős az osztódások száma is.

A mélyen penetráló (*plexiform orsósejtes*) naevus klinikai és hisztológiai megjelenésében egyaránt melanomát utánozhat. Az elváltozás fiatal felnőttekben elsősorban a fej-nyaki régió és a vállöv területén alakul ki, erősen pigmentált papula vagy nodule formájában (33). A hiperpigmentált, nagyméretű, túlnyomórészt orsó alakú, kisebb részben epithelioid melanocyták burjánzása szimmetrikus ék alakban a reticularis dermis mélyéig, vagy akár a subcutan zsírszövetbe is beterjedhet (10. ábra). A magokban apró nucleolus jelen lehet, osztódó forma azonban csak elvétve fordulhat elő. A magok szerkezete a felszínen és a mélyben azonos, azaz nincs maturáció. A pontos diagnózis felállításához fontos megfigyelni az elváltozás szimmetriáját, éles kontúrját. A mélyen penetráló naevus megjelenése a celluláris kék naevusszal részleges morfológiai átfedést mutat (39). A HMB-45 immunhisztokémiai reakció az elváltozás teljes vastagságában pozitív lehet, cáfolva azt az elképzelést, hogy a naevusok mélyén jelentkező pozitívítás egyértelmű malignitási jel.

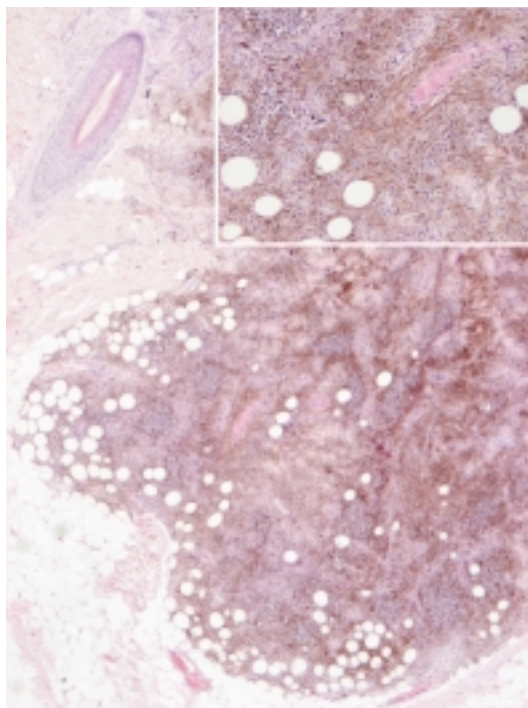
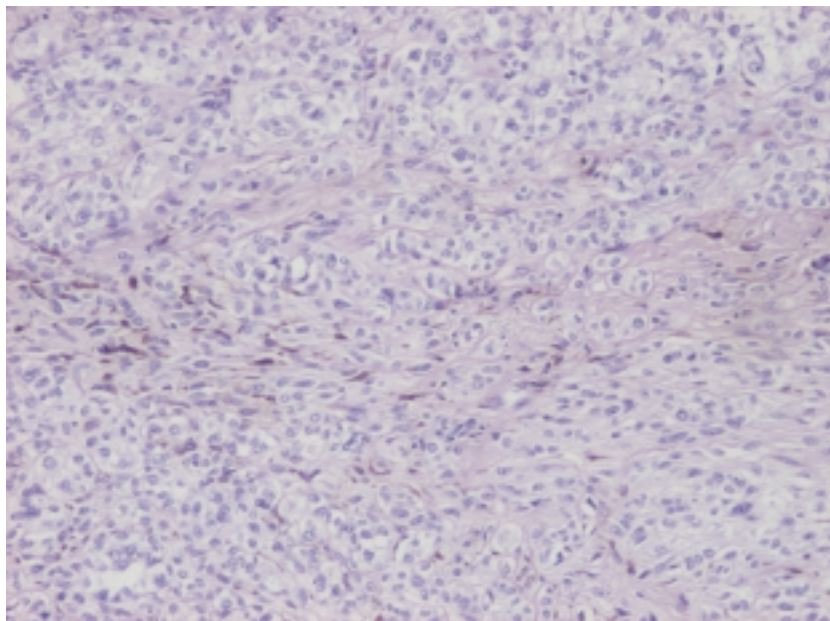
A klonális naevus (*melanocytás naevus fokálisan atípusos epithelioid sejtekkel*) meglévő naevusban klinikailag alarmírozó színváltozással jelentkező elváltozás. A színváltozást a korábban fennálló naevus intradermalis részében hiperpigmentált, epithelioid melanocytá-fészkek megjelenése okozza (11. ábra). A sejt-fészkek kisméretűek, jól körülírtak. Az epithelioid melanocyták enyhe-közepes fokú atípia jeleit mutatják, ugyanakkor osztódó alakok nem láthatók. Az intradermalis naevusban kialakuló melanomák határvonala lehet jól körülírt, de nem éles, a sejtekben a mag-cyto-

plasma arány a mag javára jelentősen eltolódott és osztódó alakok is megjelennek.

„Ancient” naevus. Régóta fennálló intradermalis naevusokban az ancient schwannomákhoz, bizarr leiomyomákhoz hasonlóan degeneratív atípiá alakulhat ki. Az alapállományban vérzés, kötőszövet-szaporulat alakul ki, ezt a melanocyták eltérései kísérik, a magok megnagyobbodnak, hiperkrómak, polimorfak lehetnek, de osztódások nincsenek.

Desmoplasticus naevus (*intradermalis Spitz-naevus*). Nőkben gyakoribb dermalis elváltozás, amit sokan Spitz-naevus variánsnak tartanak. Szövettanilag melanomával, dermatofibromával vagy epithelioid histiocytomával összetéveszthető laesio, amelyben a sejtek vaskos kollagénrostok közé ágyazottan helyezkednek el. A nagy epithelioid sejtek változatos alakú, néha zárva-

9. ábra.
Celluláris kék naevus. A sejtűsabb részek mellett az ábra centrumában láthatók a jellegzetes dendriticus melanocyták nyálábjai, H&E x100.



10. ábra.
Mélyen penetráló naevus. Az elváltozás beterjed a subcutan zsírszövetbe, de kontúrja összességében jól körülírt, H&E x20. Inzert: A mélyen penetráló naevus erősen pigmentált melanocytákból épül fel, kifejezetten sejtűs, H&E x100.

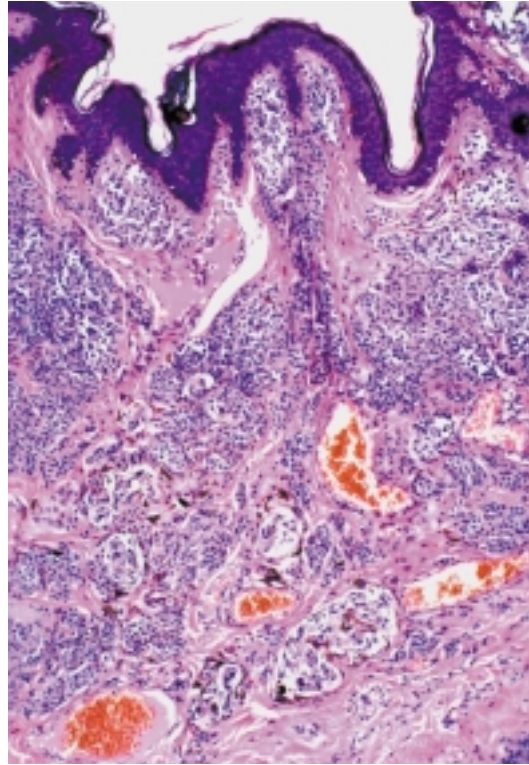
nyokat tartalmazó magokkal rendelkeznek, ez, illetve a melanintartalom hiánya jelzi a spitzoid karaktert (12. ábra). Desmoplasticus melanomától az infiltratív növekedésmód és az osztódási aktivitás hiányának segítségével különíthető el.

Kombinált naevus. A naevusok ritkán két vagy több eltérő összetevőből épülhetnek fel. Gyakorlatilag bármilyen változat előfordulhat, pl. szokványos naevus kombinálódhat kék naevussal, orsósejtes vagy junctionalis Spitz-naevussal.

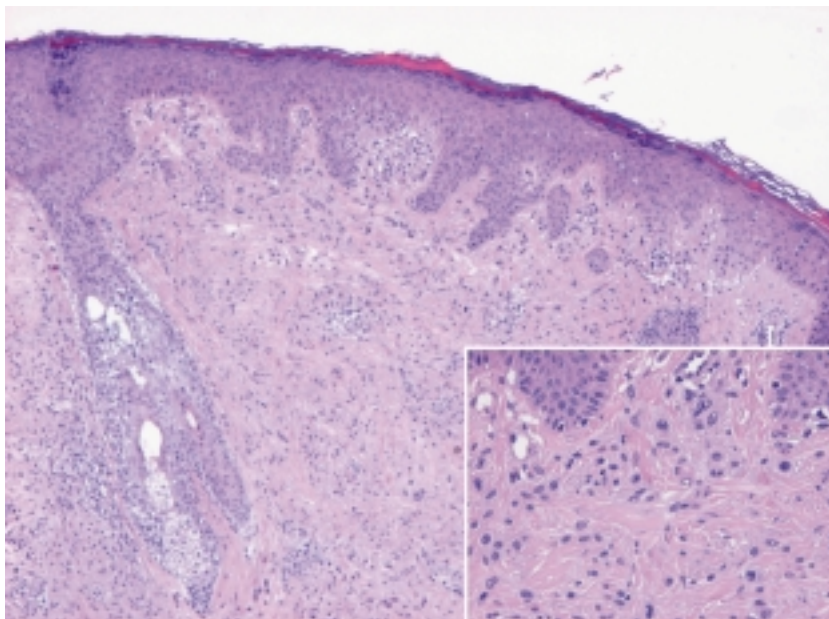
11. ábra.

Klonális naevus.

A naevus dermalis komponensében jól körülírt fészkekben hiperpigmentált melanocyták láthatók, H&E x100.



12. ábra. Desmoplasticus naevus. A bőr felszínéből kiemelkedő, szimmetrikus képlet felszíni hámja hyperplasiás. A dermisben vaskos kollagénrostok között hypocellularisnak tűnő elváltozás helyezkedik el, H&E x40. Inzert: Nagyobb nagyítással jól láthatók a pigmentben szegény, nagyméretű, epithelioid melanocyták. H&E x200.



Vertikális növekedési fázisú melanomát utánozó lágyrészdaganatok

Melanoma *klinikai* megjelenését utánozhatják a felszínesen elhelyezkedő pigmentált, vaszkularizált vagy bevérzett lágyrészdaganatok. A hisztológiai differenciáldiagnosztikában a melanin vagy haemosiderin pigmentet tartalmazó illetve az atípusos orsósejtekből, az atípusos epithelioid sejtekből, valamint az ezek kombinációjából felépülő lágyrészdaganatok jelenthetnek problémát (2. táblázat). Míg a naevusok és variánsaik illetve a melanomák elkülönítésében az immunhisztokémiai vizsgálatok korlátozott értékűek, a melanoma és lágyrészdaganatok differenciáldiagnosztikájában alapvető fontossággal bírnak.

Pigmentált lágyrészdaganatok

A melanint tartalmazó jóindulatú lágyrészdaganatok közül a pigmentált neurofibroma és a melanoticus schwannoma fordulhat elő subcutan lokalizációban. Mindkét daganat sejtkepe nyugodt, osztódó alakok nem fordulnak elő. Ezekben az esetekben a szöveti kép alapján desmoplasticus melanoma lehetsége vetődhet fel, ami viszony-

2. táblázat. Melanoma malignummal összetéveszthető lágyrészdaganatok

1. Melanint tartalmazó lágyrészdaganatok

pigmentált neurofibroma
melanoticus schwannoma
pigmentált dermatofibrosarcoma
protuberans (Bednar-tumor)

2. Haemosiderint tartalmazó lágyrésztumorkok

cutan histiocytoma
– pseudosarcomatosus és aneurysmalis
orsósejtes haemangioendothelioma

3. Atípusos orsósejtekből felépülő lágyrészdaganatok

dermatofibrosarcoma és fibrosarcoma
leiomyosarcoma
orsósejtes malignus perifériás idegtumor (MPNST)
angiosarcoma, rosszul differenciált,
orsósejtes forma (haemosiderin is)
Kaposi-sarcoma (haemosiderin is)

4. Atípusos epithelioid sejtekből felépülő lágyrészdaganatok

malignus epithelioid schwannoma
epithelioid haemangioendothelioma
epithelioid angiosarcoma

5. Atípusos orsó- és epithelioid sejtekből felépülő daganatok

atípusos fibroxanthoma

lag nyugodt sejtképpel rendelkezhet, de alapos vizsgálattal a hypocellularis daganatban osztódások általában felfedezhetők.

A *cutan histiocytoma* pseudosarcomatosus és aneurysmalis variánsa cellularitásával, mag-polimorfijával, osztódó sejtjeivel és bőséges pigmenttartalmával noduláris melanomára emlékeztethet. A haemosiderin kimutatására szolgáló berlini-kék reakció általában elegendő a histiocytoma azonosítására, kérdéses esetekben a negatív S-100-, HMB-45-, Melan-A-, illetve az intenzíven pozitív CD68-reakció segít a diagnózis megállapításában.

Az *orsósejtes haemangioendothelioma* résszerű ér-lumeneket képező, viszonylag nyugodt morfológiájú sejtekből felépülő elváltozás. A melanomától való elkülönítés csak Kaposi-sarcomára emlékeztető, solid, kifejezetten celluláris formájában jelenthet problémát.

Atípusos orsósejtekből felépülő lágyrészdaganatok

A dermisben különböző hisztogenezisű orsósejtes lágyrészdaganatok alakulhatnak ki, amelyek orsósejtes melanomától való elkülönítése általában megköveteli immunhisztokémiai reakciók alkalmazását. A *dermatofibrosarcoma protuberans* klasszikus formája klinikailag noduláris melanomával téveszthető össze, szövettanilag, ha viszonylag monomorf orsósejtjei mutatják a jellegzetes gyékényfonat rajzolatot, a diagnózis egyszerű. Egyes esetekben azonban a morfológia átfedő, ilyenkor a dermatofibrosarcoma S-100-, HMB-45-, Melan-A-negativitása illetve CD34-pozitivitása vezet a helyes diagnózishoz. A *Bednar-tumor*, a dermatofibrosarcoma pigmentált variánsa melanin pigmentet illetve kolonizált melanocytákat tartalmazhat, de a daganat fő tömegét alkotó sejtek a klasszikus formával egyező immunfenotípusúak. A *fibrosarcoma* elsősorban időskorban jelentkezik, atípusos, osztódási aktivitást mutató orsósejtjei csak vimentinnel jelölődnek. Az immunhisztokémiai diagnosztika előtérbe kerülésével kiderült, hogy a fibrosarcoma-szerű daganatok jelentős része neurogén, miogén stb. differenciációt mutat, így ma már a ritkán előforduló elváltozások közé sorolható.

A *leiomyosarcoma* jellegzetesen levágott végű magokkal rendelkező, eosinophil cytoplasmájú sejtekből épül fel, azonban a differenciáltságtól is függően a megjelenés elég változatos lehet. A *cutan leiomyosarcoma*akra is igaz, hogy a desmin-reakció az esetek többségében, de nem minden esetben pozitív (37), ilyenkor érdemes az alfa-simaizom aktin- és/vagy a caldesmon-reakciót is elvégezni. A melanocytá-markerek leiomiogén tumorokban nem expresszálódnak.

A *malignus perifériás idegtumor* (MPNST) a melanomával közös gyökerű, velőléc-eredetű sejtekből kiinduló daganat. Ezzel állhat összefüggésben, hogy akár a primer melanoma, akár annak áttéte kifejezett MPNST-differenciációt mutathat (18, 23), így a két elváltozás elkülönítése néha komoly problémát okoz. Neurális eredetet igazol az

ideggel való összefüggés, melanoma mellett szólna a HMB-45-, Melan-A-pozitivitás, azonban ez az orsósejtes variánsoknál gyakran eltűnik.

A *cutan angiosarcoma* ismeretlen etiológiával leggyakrabban a fej-nyaki régió területén alakul ki, a posztirradiációs forma pedig évekkel a korábbi besugárzás helyén fejlődhet ki. Míg a jobban differenciált formák anastomosáló érűjdonképződésük, intracytoplasmaticus lumenképzésük alapján viszonylag könnyen felismerhetők, a rosszul differenciált, orsósejtes variáns felületes elhelyezkedésű egyéb orsósejtes lágyrésztumorkkal illetve melanomával egyaránt összetevészthető. A melanomától való elkülönítés alapja az angiosarcoma S-100-, HMB-45- és Melan-A-negativitása.

A *Kaposi-sarcoma* noduláris formájában mind klinikailag, mind szövettanilag imitálhatja melanoma megjelenését. Szövettanilag a diagnózis a résszerű ér-lumenek, az extravasalis vörösvértestek és az intra- és extracellulárisan fellelhető hyalin globulusok meglétéén alapul. A fenti szöveti megjelenés mellett a Kaposi-sarcoma diagnózist támasztja alá a melanocytá-markerek negativitása, és a CD34- illetve CD31-pozitivitás.

Atípusos epithelioid sejtekből felépülő lágyrészdaganatok

A *malignus epithelioid schwannoma* szöveti megjelenésében a melanomával gyakorlatilag azonos képet mutató, magas malignitású, ritka daganat, ami elsősorban a lágyrészekben, mélyen, perifériás idegekkel összefüggésben alakul ki. Extrém ritkán fordul elő felszínes formája, amit melanomától a közös S-100-pozitivitás mellett a HMB-45- és a Melan-A-negativitással lehetne elkülöníteni. Mivel a melanomák nem 100%-ban HMB-45- és Melan-A-pozitívak, illetve a melanoma kifejezett malignus perifériás idegtumor (MPNST) differenciációt mutathat, a malignus epithelioid schwannomát szuperficiális esetekben csak a klinikai képpel összevetve, bizonyított ideggel való kapcsolat esetén diagnosztizáljuk.

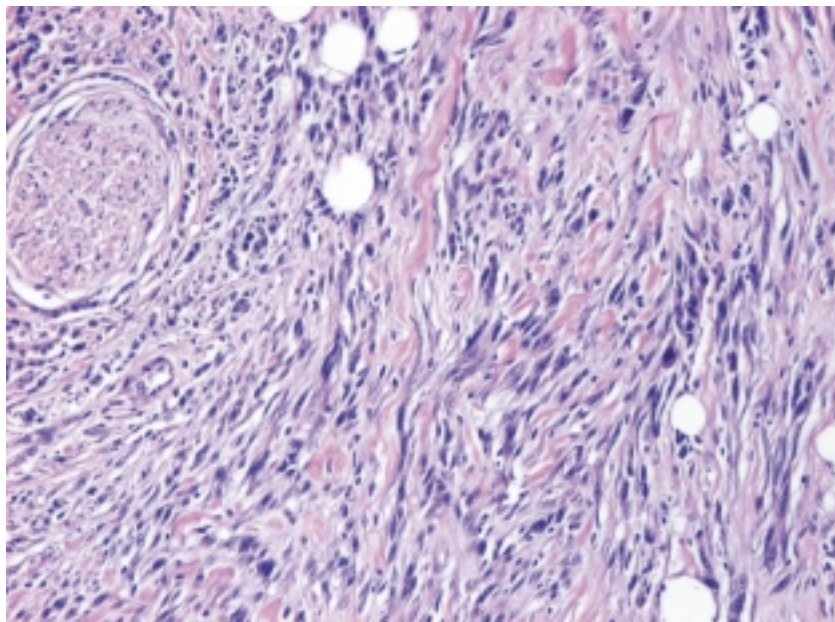
Epithelioid haemangioendothelioma. *Cutan* formájában solitaer nodulusként jelentkező, sokszor fájdalmas tumor. A mzxoid-hyalinos stromában elhelyezkedő sejtek gyakran nagyobb érátmérettel összefüggésben láthatók. Az endothel-eredetre a polygonális sejtek intracytoplasmaticus lumenképződése utal, és ez CD31, CD34 vagy VIII-as faktor immunhisztokémiai reakcióval bizonyítható. Melanomától elsősorban az atípusos, mitotikus aktivitást mutatóformákat nehéz elkülöníteni.

Az *epithelioid angiosarcoma* felnőttkorban jelentkező, ritka, kifejezetten agresszív tumor. Elsősorban lágyrészekben fordul elő, de ismert *cutan* formája is. A primer elváltozás környezetében gyakoriak a vérzéses satelita nodulusok, ami a melanomaszórás klinikai megjelenésére hasonlíthat. Mikroszkóposan solid lemezekbe, kötegekbe rendeződött nagyméretű polygonális sejtek láthatók, prominens nucleolust tartalmazó halvány magokkal. A melanomától való elkülönítésben segíthet az esetek egy részében látható intracyto-

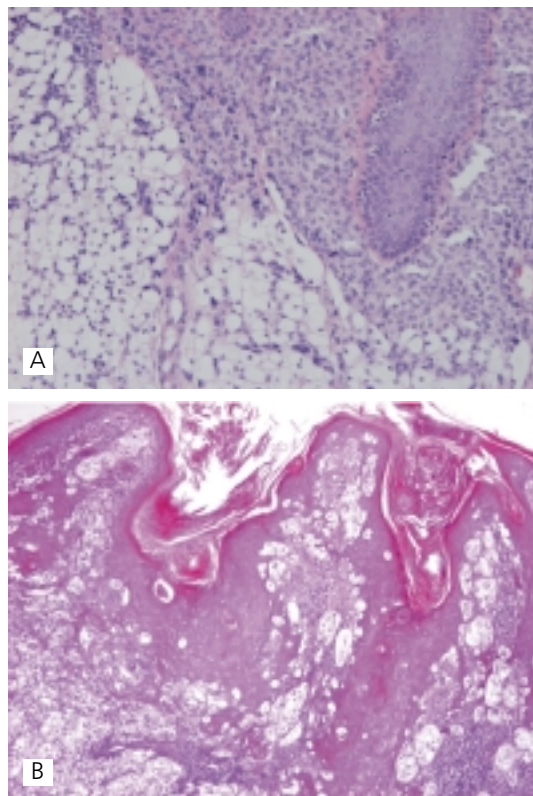
plasmaticus lumenképződés, de általában indokolt immunhisztokémiai vizsgálatok alkalmazása. Az epithelioid angiosarcoma VIII-as faktor-, CD31- és/vagy CD34-pozitív, a melanocytamarkerek negatívak.

13. ábra.
Desmoplasticus melanoma.

Az orsósejtes daganat sarcoma megjelenésére emlékeztet. Az ábra bal felén jól megfigyelhető a neurotropizmus, H&E x100.



14. ábra.
Az A) képen naevus látható részleges ballonsejtes átalakulással, H&E x40.
A B) képen ballonsejtes melanoma figyelhető meg, pagetoid terjedés jeleivel, H&E x40.



Atípusos orsó- és epithelioid sejtekből felépülő lágyrészdaganatok

Az atípusos fibroxanthomának két klinikai megjelenési formája ismert. Gyakoribb, amikor idősebbekben, elsősorban a fej-nyaki régió területén, ritkább, amikor fiatalokban, a törzsön, végtagokon jelentkezik. Szövettanilag jellemző a nagyméretű, poligonális vagy orsó alakú, halvány

eosinophil cytoplasmájú sejtek subepidermalis burjánzása. A magok polimorfiaja feltűnő, könnyedén fellelhető atípusos osztódó alakok, vagy nagyméretű nucleolust tartalmazó magok. Gyakran látható a kisebb vérzések miatt barna haemosiderin pigment is, tovább erősítve a melanoma gyanúját. Az atípusos fibroxanthoma diagnózisa más hisztogenezisű tumorok kizárásán, negatív citokeratin-, S-100-, HMB-45-, desmin- illetve alfa-simaizom aktin-, CD34-reakción alapul. A régebben melanocyt-specifikusnak vélt NKI/C3-reakció az atípusos fibroxanthomában, különösen szemcsés sejtes variánsában intenzív pozitivitást adhat (28). A korábbi feltételezésekkel szemben az atípusos fibroxanthoma nem felel meg felszínes malignus fibrosus histiocytomának, prognózisa az ijesztő szöveti kép ellenére is kedvező.

Vertikális növekedési fázisú melanomával összetéveszthető egyéb daganatok

A bőrből kiinduló laphámrákok többnyire a viszonylag jól differenciált formák közé tartoznak, könnyen felismerhetők. A dedifferenciált orsósejtes carcinoma felszínesen elhelyezkedő sarcomákkal és orsósejtes melanomával egyaránt összetéveszthető. Ezekben az esetekben indokolt vimentin, citokeratin, S-100, HMB-45/Melan-A immunhisztokémiai reakció igénybevétele a diagnózis megállapításához.

A Merkel-sejtes carcinoma elsősorban idősebbekben a dermisben kialakuló agresszív daganat, ami gyakran épen hagyja az epidermist. Kisméretű, karakterisztikus magvú sejtei trabeculákba rendeződnek, diffúzan infiltrálnak vagy insularis mintázatot vesznek fel. Szöveti megjelenése alapján a melanomavariánsok közül egyedül a kissejtes (Merkel-szerű) melanomától kell elkülöníteni, ebben a Merkel-sejtes carcinoma neuroendocrín marker- (chromogranin, neuronspecifikus enoláz-) és paranuclearis citokeratin 20-pozitivitása ad segítséget, a melanocytamarkerek negativitása mellett.

Speciális, ritka melanomatípusok differenciáldiagnosztikája

A desmoplasticus (neurotropicus) melanomát először Conley és mtsai írták le 1971-ben (14). A desmoplasticus típus az összes melanoma kb. 1%-át teszi ki. Bármely lokalizációban megjelenhet, leggyakrabban a fej-nyaki régióban fordul elő. Megjelenése mind klinikailag, mind patológiailag jelentősen eltér a szokványos melanomákétól, ami magyarázza, hogy az első észleléskor sokszor nem kerül felismerésre. Az első diagnózis lehet jó- vagy rosszindulatú mesenchymalis tumor (pl. dermatofibroma, neurofibroma, leiomyosarcoma), vagy jóindulatú melanocytás elváltozás (pl. desmoplasticus naevus, naevus coeruleus), aminek következménye a nem megfelelő ellátás és a 40-60%-os lokális kiújulási hajlam. Szövetani vizsgálatkor az esetek mintegy felében nem található meg, vagy csak minimális az epidermalis komponens, amelynek jelenléte a diagnózis felál-

lítását megkönnyíti. A jelentős mennyiségű kötőszövetes stromába ágyazott orsó alakú daganatsejtek gyakran nem tartalmaznak melanint, és bár egyértelmű a magok polimorfíája, a hypocellularitás miatt ez gyakran elkerüli a figyelmet. A mély invázió mellett jellemző a perineuralis terjedésmód (neurotropizmus) (13. ábra). Az orsósejtek az esetek többségében HMB-45- és Melan-A-negatívak, (29) ezért a diagnózis alátámasztásához csak az S-100-pozitivitás használható.

A *naevoid melanoma* megjelölést a szakirodalom két eltérő megjelenésű melanomavariánusra alkalmazza. Az egyik a *spitzoid melanoma*, amely architektúrájában és citológiai képében egyaránt Spitz-naevusra emlékeztet. Ezen a csoporton belül is érdemes szétválasztani a gyermekkorban kialakuló formát, amely klasszikus Spitz-naevusnak, vagy atípusos Spitz-naevusnak megfelelő megjelenése ellenére nyirokcsomóáttétet ad (3, 35), és a felnőttkori spitzoid melanomát. A gyermekkori formák még áttétképzés esetén is a jobb prognózisú csoportba tartoznak. A felnőttkori spitzoid elváltozásokat, különösen 35 éves kor felett – bár a beteg kora nem jelent objektív választóvonalat a Spitz-naevus és a melanoma között – mindig nagy körültekintéssel kell megvizsgálni. A dermalis komponens proliferatív aktivitásának megítélését elősegíti a Ki-67- és PCNA- (proliferációs sejtmag antigén) immunhisztokémiai reakció elvégzése. A mélyebb területek magas proliferációja malignitást jelez.

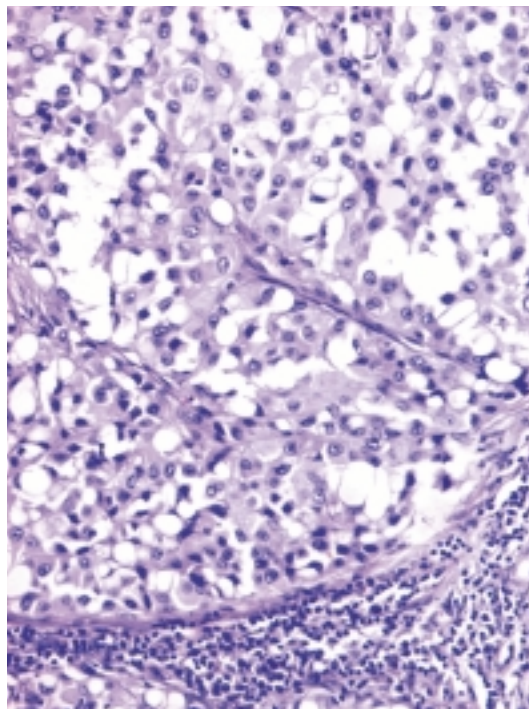
A másik változatban a melanoma szokványos naevusra hasonlít, gyakran verrucosus felszínű (9, 24, 34). Mikroszkóposan az elváltozás sejtűs naevusra emlékeztet, a sejtek kisméretűek („naevoidak”), viszonylag monomorfak. A magok hyperchromak, a cytoplasma keskeny. A naevustól való elkülönítésben segítséget nyújt az atípusos junctionalis aktivitás, a mélyebb részek felé haladva az érés hiánya illetve a mély dermalis komponensben fellelhető osztódási aktivitás (2).

Ballonsejtes melanoma. Apró góccokban a naevusok és a melanomák is tartalmazhatnak ballonsejtes területeket (14. A, B ábra). Ritkaságszámba megy, amikor a melanoma egészét nagy, poligonális vagy kerek sejtek építik fel, amelyek cytoplasmája granuláris vagy finoman vakuolizált. A ballonsejtek centrálisan vagy ekcentrikusan elhelyezkedő magjainak hyperchromasiája, polimorfíája a cytoplasma jellegzetességei miatt kevésbé feltűnő, és nehezebben ítéhető meg a mitotikus aktivitás is. A ballonsejtes melanoma – amellet, hogy ballonsejtes naevussal téveszthető össze – sebaceous carcinoma, világossejtes carcinoma illetve nyilvánvaló epidermalis komponens hiányában histiocytaer laesio képét utánozhatja. A melanocytás eredetet az S-100, Melan-A és a HMB-45 immunhisztokémiai reakció pozitívítása igazolja.

Igen ritka variáns a *pecsétgyűrűsejtes melanoma* is. A pecsétgyűrűsejtes jelleg általában fokális, de a recidívák során vagy áttétekben dominálóvá válhat (15. ábra). Ilyenkor elsősorban pecsétgyűrűsejtes rák áttététől vagy pecsétgyűrűsejtes lymphomától kell elkülöníteni. A pecsétgyűrű alak kialakulása melanomák esetében a vimentin intracytoplasm-

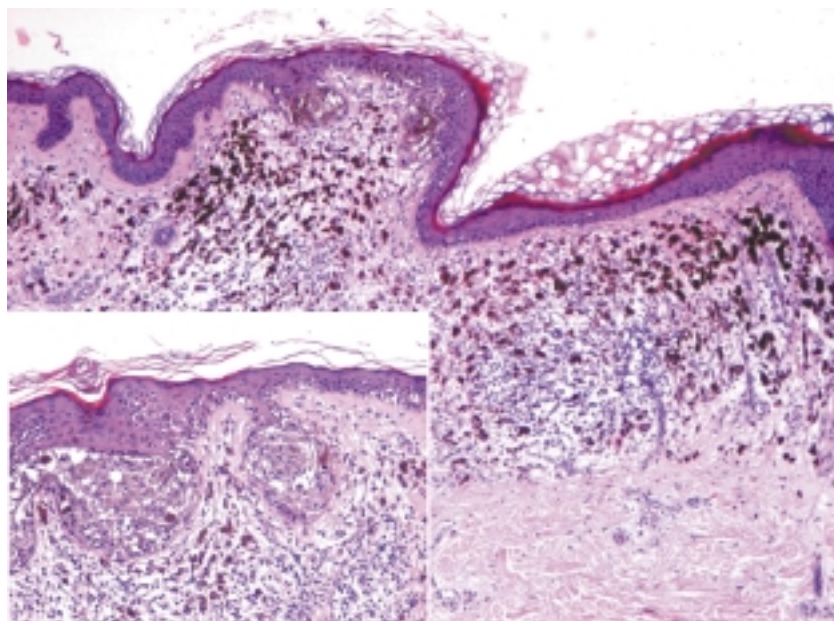
ticus felhalmozódásával, ritkábban valódi vacuolomok képződésével függ össze (2). Az intermedier filamentumok cytoplasmaticus kumulálódása ritkán rhabdoid fenotípust is eredményezhet. Kérdéses esetekben az immunhisztokémiai vizsgálatokat itt is igénybe kell venni, a pecsétgyűrűsejtes és a rhabdoid melanoma többnyire megtartja jellegzetes immunfenotípusát.

Extrém ritka esetben a stroma *myxoid* átalakulása uralja a melanoma szöveti megjelenését (8). A hypocellularis, lobulált daganatban a sejtek általában kisméretűek, lehetnek epithelioid-, orsó- vagy csillag alakúak. Esetenként



15. ábra. Pecsétgyűrűsejtes melanoma nyirokcsomóáttéte, H&E x100.

16. ábra. Regressziós melanoma. A reticularis dermisben változó intenzitású lymphoid beszűrődés és hegesedés látható, H&E x20. Inzert: a junctionalis részen kisebb fészkekben atípusos melanocyták helyezkednek el, epidermotropizmussal, H&E x100.



mucinosus adenocarcinoma áttététől, különböző myxoid lágyrészdaganattól (myxofibrosarcoma, myxoid liposarcoma, myxoid chondrosarcoma, neurothekeoma, szuperficiális angiomyxoma) történő elkülönítése okozhat gondot, ilyenkor az S-100, Melan-A, HMB-45 immunhisztokémiai panel pozitivitása segít eljutni a melanoma diagnózisához.

Regressziós melanoma. A szervezet aktív védekezése a primer melanoma sejtjeit részlegesen, vagy ritkán teljesen elpusztíthatja. Szövetileg ilyenkor a kiszélesedett papillaris dermisben változó intenzitású lympho-plasmocytás infiltrátum, fibrosis és kapillárisproliferáció látható, melanint tartalmazó histiocyták felszaporodása mellett (16. ábra). Az erőteljes lymphoid beszűrődés elfedheti az atípusos melanocytákat, ezért érdemes szokatmetszeteken vizsgálni a junctionalis zónát. Regressziós folyamatot néha naevusokkal összefüggésben is megfigyelhetünk (regressziós, *halo-vagy Sutton-naevus*), ilyenkor a melanomától való elkülönítéshez figyelembe kell vennünk a beteg korát, az elváltozás makroszkópos megjelenését is. Idősebb korban a regressziós naevus előfordulása kevésbé valószínű. A regressziós jeleket a szövettani leletben rögzíteni kell, kiemelve, hogy ezekben az esetekben a Breslow-érték és a Clark-szint meghatározása korlátozott értékű. Teljes regresszió esetén a melanoma diagnózisa szövettani vizsgálattal nem igazolható, de az indirekt jelek alapján fel kell hívni a figyelmet annak lehetőségére.

Melanomaáttétek differenciáldiagnosztikája

Kisméretű, tüneteket nem okozó, vagy regressziós melanomák esetében előfordulhat, hogy a beteg nyirokcsomó-megnagyobbodással fordul orvoshoz, és az eltávolított nyirokcsomó szövettani vizsgálata igazolja a melanoma fennállását. Ezzel a helyzettel találkozhatunk akkor is, ha régebben – akár évekkel korábban – eltávolított pigmentált bőrelváltozás, ami melanoma volt, nem került szövettani vizsgálatra (ma már ez elvileg nem fordulhat elő), vagy az elváltozást tévesen nem melanomaként diagnosztizálták.

Az áttétek klasszikus morfológiai, citológiai megjelenés és pigmenttartalom mellett is diagnosztizálhatók, azonban ha a pigmenttartalom virtuálisan hiányzik, vagy a dedifferenciáció miatt a sejtek polimorfijája nő illetve speciális típusú melanoma – pl. ballonsejtes, desmoplasticus – áttétével állunk szemben, a hisztogenezis megállapítása nem mindig egyszerű. A differenciáldiagnosztika a primer tumorokhoz képest bizonyos szempontból szűkebb, mert lágyrésztumorok nyirokcsomóáttéte ritka – más szempontból azonban figyelembe kell venni néhány speciális nyirokcsomótumor előfordulásának lehetőségét is.

Az epithelioid sejtekből álló, pigmentet nem tartalmazó melanomaáttétek első helyen a glandularis vagy laphám irányú differenciációt nem mutató carcinoma metastasisától különítendőek el. A magok jellegzetességei, a prominens nucleolus vagy az intranuclearis zárványtestek jelen-

léte nem adnak biztos támpontot, így indokolt az S-100, citokeratin, vimentin immunhisztokémiai reakciók elvégzése. Ha az S-100- és a vimentinreakció pozitív, a citokeratin pedig negatív, a rák-áttét lehetősége kizárható. A malignus epithelioid schwannoma a többi lágyrészdaganattal szemben nagyobb affinitást mutat nyirokcsomóáttétek képzésére, ezért S-100-pozitivitás mellett a melanoma igazolására a vizsgálat kiegészítendő Melan-A- és/vagy HMB-45-reakcióval is. Lehetőség szerint mindkettőt érdemes elvégezni, mert az áttéti melanomákban a reakció sokszor egyenetlen, heterogén vagy fokális.

Viszonylag gyakran alakul ki nyirokcsomóáttét epithelioid sarcoma esetében is. A jellegzetes necroticus centrumú fészkekbe, csoportokba rendeződött, enyhe magpolimorfíát mutató sejtek immunhisztokémiai citokeratin-, epithelialis membrán antigén- és vimentin-pozitívak, S-100- illetve melanocyt-marker-negatívak.

A primer nyirokcsomódaganatok közül a gyakran sinusoidális terjedést mutató anaplasticus nagysejtes lymphoma utánozhat áttéti melanomát. Az esetek egy részében negatív lehet a leukocyt common antigen- (LCA) reakció, de a melanomával ellentétben negatív az S-100-, a Melan-A- és a HMB-45-reakció.

Az orsósejtekből felépülő pigmentszegény melanomaáttéteknél is ki kell zárni orsósejtes carcinoma-áttét lehetőségét, míg az orsósejtes lágyrésztumorok nyirokcsomóáttétei igen kis valószínűséggel jönnek szóba. Differenciáldiagnosztika során ugyanakkor nem szabad megfeledkezni a nyirokcsomó dendriticus sejt tumorairól, amelyek közül elsősorban az S-100-pozitív interdigitáló reticulumsejtes sarcoma téveszhető össze orsósejtes melanoma malignum áttétével.

A ritka melanomatípusok áttéteinél a primer formáknál leírtak az irányadók.

Megbeszélés

A bőr melanocytás elváltozásával a patológus diagnosztikus munkája során egyre növekvő gyakorisággal találkozunk. Az esetek döntő többsége a szöveti megjelenés alapján egyértelműen besorolható a jóindulatú naevusok közé, kisebb hányaduk valamelyik klasszikus melanomavariánsnak bizonyul. Egy kisebb szegmens ritka, de jól definiált naevus- vagy melanoma-altípusnak felel meg, ezek egy része a klinikai adatokkal összevetve pontosan diagnosztizálható. Ezek után is maradhatnak azonban olyan esetek, amelyek besorolása nem egyértelmű. Ennek oka lehet a ma használatos diagnosztikus támpontok egy részének nehezen reprodukálható volta, mint pl. dysplastikus naevusok esetén, illetve az a tény, hogy a morfológiai elváltozások és a várható biológiai viselkedés nem mindig mutat lineáris összefüggést, mint pl. a Spitz-naevus csoportban. Azokat a kérdéseket, hogy a Spitz-naevus és a melanomák között van-e valódi hisztogenezis, illetve, hogy a sporadikus dysplastikus naevusok valóban melanoma megelőző állapotot jelentenek-e, talán a molekuláris patológiai vizsgálatok segítenek megválaszolni (6,38).

Szokatlan szöveti megjelenésű bőrdaganatok esetében a differenciáldiagnosztikába be kell vonnunk különböző hisztogenezisű lágyrészdaganatok lehetőségét is. Míg a melanocytás laesiók csoportján belül a dignitás megítélésében az immunhisztokémiai vizsgálatok korlátozott értékűek, addig, ha a hisztogenezis megállapítása a feladat, jó hasznát vesszük a szenzitív, de korlátozottan specifikus S-100-, valamint a specifikus és megfelelően szenzitív HMB-45- és Melan-A-reakciónak.

Irodalom

- Ackerman AB. What nevus is dysplastic, a syndrome and the commonest precursor to malignant melanoma? A riddle and an answer. *Histopathology* 13:241-256, 1988
- Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology* 36:387-402, 2000
- Barnhill RL, Barnhill MA, Berwick M, Mihm MC. The histologic spectrum of pigmented spindle cell nevus: A review of 120 cases with emphasis on atypical variants. *Hum Pathol* 22:52-58, 1991
- Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, et al. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumours in childhood. *Cancer* 76:1833-1845, 1995
- Barnhill RL, Argenyi ZB, From L, et al. Atypical Spitz nevi/tumors: Lack of consensus for diagnosis, discrimination from melanoma, and prediction of outcome. *Hum Pathol* 30:513-520, 1999
- Bastian BC. Molecular cytogenetics as a diagnostic tool for typing melanocytic tumors. *Recent Results Cancer Res* 160:92-99, 2002
- Bhawan J, Cao SL. Amelanotic blue nevus: a variant of blue nevus. *Am J Dermatopathol* 21:225-228, 1999
- Bhuta S, Mirra JM, Cochran AJ. Myxoid malignant melanoma: a previously undescribed histologic pattern noted in metastatic lesions and a report of four cases. *Am J Surg Pathol* 10:203-211, 1986
- Blessing K, Evans AT, Al-Nafussi A. Verrucosus naevoid and keratotic malignant melanoma: A clinicopathologic study of 20 cases. *Histopathology* 23:453-458, 1993
- Carney JA, Ferreira JA. The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol* 20:259-272, 1996
- Christensen WN, Friedman RJ, Woodruff J, Hood AF. Histological characteristics of vulvar naevocellular naevi. *J Cutan Pathol* 14:87-91, 1987
- Clark WH, Reimer RR, Greene MH, et al. Origin of familial malignant melanoma from heritable melanocytic lesions: 'the B-K mole syndrome'. *Arch Dermatol* 114:732-738, 1978
- Clark WH, Hood AF, Tucker MA, Jampel RM. Atypical melanocytic nevi of the genital type with a discussion of reciprocal parenchymal-stromal interaction in the biology of neoplasia. *Hum Pathol* 29(Suppl):S1-24, 1998
- Conley J, Latterly R, Orr W. Neurotropic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 28:914-936, 1971
- Cook MG, Clarke TJ, Humphreys S, et al. CRC Melanoma Panel. A nation-wide survey of observer variation in the diagnosis of the thin cutaneous malignant melanoma including MIN terminology. *J Clin Pathol* 50:202-205, 1997
- Crotty KA, Scolyer RA, Li L, et al. Spitz naevus versus Spitzoid melanoma: when and how can they be distinguished? *Pathology* 34:6-12, 2002
- Cserni G. Melanoma malignus betegnek sentinel nyirokcsomóinak patológiai vizsgálata. *Magyar Onkológia* 47:51-57, 2003
- Diaz-Cascajo C, Hoos A. Histopathologic features of malignant peripheral nerve sheath tumor are not restricted to metastatic malignant melanoma and can be found in primary malignant melanoma also. *Am J Surg Pathol* 24:1438-1439, 2000
- Edwards SL, Blessing K. Problematic pigmented lesions: approach to diagnosis. *J Clin Pathol* 53:409-418, 2000
- Elder DE, Green MH, Guerry D, et al. The dysplastic nevus syndrome: Our definition. *Am J Dermatopathol* 4:455-460, 1982
- Elder DE, Murphy GF. Atlas of Tumor Pathology. Melanocytic Tumors of the Skin. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1990, pp 40-57
- Haupt HM, Stern JB. Pagetoid melanocytosis: histologic features in benign and malignant lesions. *Am J Surg Pathol* 19:792-797, 1995
- King R, Busam K, Rosai J. Metastatic malignant melanoma resembling malignant peripheral nerve sheath tumor. Report of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 23:1499-1505, 1999
- Levene A. On the histological diagnosis and prognosis of malignant melanoma. *J Clin Pathol* 33:101-124, 1980
- National Institutes of Health Consensus Development Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 268:1314-1319, 1992
- O'Grady TC, Barr RJ, Billman G, Cunningham BB. Epithelioid blue nevus occurring in children with no evidence of Carney complex. *Am J Dermatopathol* 21:483-486, 1999
- Okamura JM, Barr RJ, Cantos KA. Benign atypical junctional melanocytic hyperplasia associated with intradermal nevi: a common finding that may be confused with melanoma in situ. *Mod Pathol* 13: 857-860, 2000
- Orosz Zs, Kelemen J, Szentirmay Z. Granular cell variant of atypical fibroxanthoma. *Pathol Oncol Res* 2:244-247, 1996
- Orosz Zs. Melan-A/MART-1 expression in various melanocytic lesions and in non-melanocytic tumors. *Histopathology* 34: 517-525, 1999
- Panagio-Pereira C, Maize JC, Ackerman AB. Nevus of large spindle and/or epithelioid cells (Spitz's nevus). *Arch Dermatol* 114:1811-1823, 1978
- Reed RJ, Ichinose H, Clark WH JR, et al. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Semin Oncol* 2:119-147, 1975
- Rhodes AR, Harrant TJ, Day CL et al. Dysplastic nevi in histologic association with 234 primary melanomas. *J Am Acad Dermatol* 9:563-574, 1983
- Seab JA, Graham JH, Helwig EB. Deep penetrating nevus. *Am J Surg Pathol* 13:39-44, 1989
- Schmoekel C, Castro CE, Braun-Falco O. Nevoid malignant melanoma. *Arch Derm Res* 277:362-369, 1985
- Smith KJ, Barrett TL, Skelton HG, et al. Spindle and epithelioid cell nevi with atypia and metastasis (malignant Spitz nevus). *Am J Surg Pathol* 13:931-939, 1989
- Tronnier M, Smolle J, Wolff H. Ultraviolet irradiation induces acute changes in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 104:475-478, 1995
- Truong LD, Rangdaeng S, Cagle P, et al. The diagnostic utility of desmin. A study of 584 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 93:305-314, 1990
- van Dijk MC, Rombout PD, Mooi WJ, et al. Allelic imbalance in the diagnosis of benign, atypical and malignant Spitz tumors. *J Pathol* 197:170-178, 2002
- Vereczkey I, Orosz Zs. Mélyen penetráló naevus. *Magyar Onkológia* 42:45-48, 1998
- Weedon D, Little JH. Spindle and epithelioid cell nevi in children and adults: A review of 211 cases of Spitz nevus. *Cancer* 40:217-225, 1977
- Zembowicz A, Granter SR, McKee PH, Mihm MC. Amelanotic cellular blue nevus: a hypopigmented variant of the cellular blue nevus: clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 26:1493-1500, 2002