

# Az uvealis melanoma és a dysplasticus naevus-syndroma kapcsolata

Hammer Helga,<sup>1</sup> Tóth-Molnár Edit,<sup>1</sup> Oláh Judit,<sup>2</sup> Dobozy Attila<sup>2</sup>

Szegedi Tudomány Egyetem, ÁOK, <sup>1</sup>Szemészeti Klinika,  
<sup>2</sup>Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

A dysplasticus naevus-syndroma (DNS) az uvealis- (RR: 4,36; CI: 1,84-10,36) és a bőrmelanoma (RR: 4,22; CI: 1,81-9,84) kialakulásának kockázatát mintegy négyszeresére növeli. A DNS-ben szenvedők között szignifikánsan gyakoribbak a kötőhártya- (3,2% vs. 0%;  $p=0,029$ ) és a chorioideanaevusok (5,2% vs. 0,7%;  $p=0,023$ ), valamint az irisszeplők (17,1% vs. 5,6%;  $p=0,002$ ). A DNS-ben szenvedő uvealis melanómások között közel hatszor nagyobb (RR: 5,97; CI: 1,61-22,14) a rosszabb prognózisú epitheloid/kevert sejt melanoma kockázata, mint a DNS-negatívak között. *Magyar Onkológia* 49:15–18, 2005

The dysplastic naevus syndrome increases the risk of cutaneous (RR: 4.36; CI: 1.84-10.36) as well as uveal melanoma (RR: 4.22; CI: 1.81-9.84). A significantly higher occurrence rate of conjunctival naevi (3.2% vs. 0%;  $p=0.029$ ), choroidal naevi (5.2% vs. 0.7%;  $p=0.023$ ) and iris freckles (17.1% vs. 5.6%;  $p=0.002$ ) could be detected in the dysplastic naevus syndrome patients compared to subjects in the control group. The presence of cutaneous dysplastic naevi in uveal melanoma patients increases the risk of the prognostically worse – epitheloid or mixed – forms of uveal melanoma (RR: 5.97%; CI: 1.61-22.14), compared to patients without cutaneous atypical naevi. *Hammer H, Tóth-Molnár E, Oláh J, Dobozy A. Connection between uveal melanoma and dysplastic naevus syndrome. Hungarian Oncology* 49:15–18, 2005



## Bevezetés

Felnőttkorban a szem leggyakoribb rosszindulatú daganata az uvealis melanoma, előfordulási gyakoriságát az europid népességben évente 7–10/1 millió lakosra teszik. Ez más szóval azt jelenti, hogy 2000 személy közül egynek van esélye arra, hogy élete során szemmelanomában betegszik meg.

A szemmelanoma kialakulásának kockázati tényezői még kevésbé ismertek. Vannak adatok arra vonatkozóan, hogy a napfény-expozíció növeli a kötőhártya- és az irismelanoma esélyét (8, 19, 24). Ismert az is, hogy genetikai tényezők, elsősorban a 3-, 6-, 8- és a 9-es kromoszóma károsodása növeli a melanoma kialakulásának a veszélyét (21). Gyakoribb az uvealis melanoma ocularis melanocytosisban és dysplasticus naevust hordozó személyek között is (9–11, 13, 20).

A dysplasticus naevus a pubertás idején, vagy fiatal felnőtt korban, leggyakrabban a háton jelentkező atípusos anyajegy (4, 9). Színe változatos, a barna és a fekete különböző árnyalatait tartalmazza. Széle gyakran erythemás, átmérője rendszerint nagyobb, mint 5 mm. Alakja szabálytalan, aszimmetrikus, határa bizonytalan, nem éles szélű.

Környezetéből rendszerint nem emelkedik ki, ritkábban centrális része tumorszerű. Ilyen esetben tükörtojáshoz, vagy céltáblához hasonlít. Szövettanilag szerkezeti és celluláris atípia, valamint stromális reakció (lymphocytás infiltratio, fibroplasia, érujraképződés és melanophagok megjelenése) jellemzi. Dysplasticus naevus-syndromáról (DNS) akkor beszélünk, ha a vizsgált személyen legalább 5 atípusos anyajegy figyelhető meg.

A jelen munkában azt vizsgáltuk, hogy 1./ a DNS milyen mértékben fokozza az uvealis melanoma kialakulásának veszélyét; 2./ a DNS-ben szenvedők között a szemben gyakrabban fordulnak-e elő pigmenteltérések, mint a megfelelő kontrollcsoportban; és 3./ összehasonlítottuk a DNS-pozitív és -negatív uvealis melanomás betegek daganatának szövettani szerkezetét.

Közlésre érkezett: 2004. november 2.  
Elfogadva: 2004. november 25.

Levelezési cím: Dr. Hammer Helga, Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Szemészeti Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 10-12., Telefon: 62-545-488, Fax: 62-544-573

## Betegek és módszerek

1. A DNS melanomakockázatot növelő hatásának vizsgálatába 75 uveális melanómában (36 nő és 39 férfi; átlagos életkor: 45,4 év) és 86 bőrmelanómában szenvedő beteget (47 nő és 39 férfi; átlagos életkor: 47,3 év) vontunk be. A kontrollcsoportot 143 önkéntes (78 nő és 65 férfi; átlagos életkor: 46,2 év) alkotta.

SPSS program segítségével számítottuk ki a DNS-ben szenvedő személyeknek a kontrollcsoporthoz viszonyított, melanómára vonatkozó relatív kockázatát (relative risk, RR) és a becslés 95%-os valószínűségű hibahatárát (95% konfidenciaintervallum, CI).

2. A DNS-ben szenvedők szemén található pigmentációs eltérések vizsgálatába 152 (85 nő, 67 férfi; átlagos életkor: 42,5 év), a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán működő onkológiai szakrendelésen gondozott beteget vontunk be. Az oculocutan melanocytosis és a neurofibromatosis kizáró okként szerepelt. A kontrollcsoportot 142 (77 nő, 65 férfi; átlagos életkor: 44,2 év) egészséges (atípusos anyajegy- illetve bőrmelanomamentes) önkéntes alkotta. A két csoport nem,

### 1. táblázat.

A *dysplasticus naevus* hordozó (DNS) betegek uveális- és bőrmelanómára vonatkozó relatív kockázata (RR) és a becslés 95%-os hibahatára (95% CI)

Csoportok	Betegek száma	DNS betegek száma	RR	95% CI
Kontroll	143	9	1,00	
Uveális melanoma	75	17	4,36	1,84–10,36
Bőrmelanoma	86	19	4,22	1,81–9,83

### 2. táblázat. A *dysplasticus naevus*-szindrómás (DNS) betegek, illetve a kontrollcsoport tagjai szemszínének megoszlása

Iris színe	DNS betegek (n=152)	Kontrollcsoport (n=142)
Barna	84 (55%)	71 (50%)
Kék	40 (26%)	44 (31%)
Zöld	18 (12%)	14 (10%)
Szürke	10 (7%)	13 (9%)

A két csoport között a szemszín megoszlása nem mutat szignifikáns eltérést (p=0,608)

### 3. táblázat. Szemészeti pigmentált eltérések *dysplasticus naevus*-szindrómás (DNS) betegek és kontroll személyek esetében

	Conjunctiva-naevus	Irisszeplő (>5/iris)	Irisnaevus	Chorioideanaevus
DNS betegek (n=152)	5 beteg (5 szem) 3,2%	26 beteg (46 szem) 17,1%	8 beteg (8 szem) 5,2%	8 beteg (8 szem) 5,2%
Kontrollcsoport (n=142)	0	8 személy (14 szem) 5,6%	2 személy (2 szem) 1,4%	1 személy (1 szem) 0,7%
$\chi^2$	4,752	9,446	3,332	5,142
p	0,029	0,002	0,068	0,023

életkor és bőrtípus (22) szerinti megoszlása hasonló volt.

Mindkét csoport tagjai részletes szemészeti vizsgálaton estek át. Ennek során dokumentáltuk az esetleges kötőhártyanaevusokat, valamint lejegyeztük az iris színét, továbbá az irisen és a chorioideában talált pigmentált elváltozásokat. Az észlelt elváltozásokat Shields szerint csoportosítottuk: irisszeplőt, valamint iris- és chorioideanaevust különítettünk el. Irodalmi adatok alapján irisenként 5 vagy több szeplő jelenlétét tekintettük pozitív elváltozásnak.

Az adatok statisztikai analizéséhez  $\chi^2$ -próbát használtunk.

3. A DNS-pozitív és -negatív személyek uveális melanómája szöveti szerkezetének vizsgálatába a Szemészeti Klinikán 1988-1997 között enucleatióval kezelt uveális melanómás betegeket vontuk be. E periódusban 91 uveális melanómás beteg (42 nő és 49 férfi; átlagos életkor: 45,5 év) bulbusát távolítottuk el. Betegségük 76 esetben chorioideális melanoma, 15 betegnél pedig corpus ciliare-melanoma volt. A tumor szövettani vizsgálatát a Patológiai Intézet hisztológusai végezték. A vizsgálati eredmények alapján a daganatokat epitheloid elemeket tartalmazó és epitheloid elemeket nem tartalmazó csoportba soroltuk.

A klinikai kezelés alkalmával a betegeket dermatológus (O.J.) vizsgálta, hogy bőrükön található-e *dysplasticus naevus*, illetve melanoma. A DNS-pozitív és -negatív betegek fotobiológiai bőrtípusának megoszlása nem mutatott szignifikáns eltérést. Mindkét csoportban a magyar népesség átlagának megfelelően kb. 80%-ban a III-as, 15%-ban a II-es, és 5%-ban az I-es bőrtípus fordult elő.

Az adatokat SPSS számítógépes program segítségével dolgoztuk fel. Kiszámítottuk a DNS-pozitív uveális melanómások epitheloid elemeket tartalmazó daganat kialakulására vonatkozó relatív kockázatát (RR) és a becslés 95%-os valószínűségű hibáját (95% CI).

## Eredmények

Az uveális és a bőrmelanómás betegek, valamint a daganatos betegségekben nem szenvedők között a DNS előfordulását, valamint a DNS-nek a melanoma kialakulására vonatkozó kockázatát az 1. táblázatban foglaltuk össze. DNS szignifikánsan gyakrabban fordult elő a melanómában szenvedők között, mint a kontroll csoportban. Az uveális melanoma relatív kockázata 4,36-nak (95% CI: 1,84–10,36), míg a bőrmelanomáé 4,22-nek (95% CI: 1,81–9,84) bizonyult.

A szemészeti pigmentált eltérések vizsgálatába bevont személyek szemszínének megoszlását a 2. táblázat tünteti fel. A két csoportban a szemszín megoszlása nem mutatott szignifikáns eltérést (Pearson-féle  $\chi^2$  érték: 1,834; p=0,608). A DNS betegcsoportban az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő kötőhártyanaevus, irisszeplő és chorioideanaevus. Az irisnaevusok megosz-

lása nem mutatott szignifikáns eltérést a két vizsgált csoport között (3. táblázat).

A DNS-pozitív és a DNS-negatív uvealis melanomas betegek daganatának szövettani vizsgálata során azt találtuk, hogy a rosszabb prognózisú epitheloid és kevert szövettani típusú daganatok kialakulásának relatív kockázata 5,97-szer nagyobb (95% CI: 1,61–22,14) a dysplasticus naevusszal rendelkező betegcsoportban (4. táblázat).

## Megbeszélés

Az elmúlt évtizedek során az iparosodott országokban a melanoma gyakorisága nagyon gyorsan nőtt. A bőrmelanoma gyakoriságát befolyásoló faktorok jól ismertek (14, 15), de az uvealis daganat kockázati tényezőit még kevesebben vizsgálták. Tucker és mtsai már 1985-ben felhívták a figyelmet arra, hogy a tartós napozás fokozza az uvealis melanoma kialakulásának veszélyét (24). Az uvealis melanoma kivételesen fordul elő sötét bőrszínű emberek között, gyakorisága kifejezetten növekszik a világos irisűek között (8). Ismert, hogy a szem melanómája gyakoribb bizonyos kromoszóma-rendellenességek esetén, és arra is van adat, hogy DNS-ben és bőrmelanomások között gyakrabban fordul elő az uvealis melanoma (8, 10). Az ocularis melanocytosis hajlamosító tényező. Adatok vannak arra vonatkozóan is, hogy az episclera, sclera és az uvea veleszületett hiperpigmentációja szintén növeli a szemmelanoma kialakulásának veszélyét.

A jelen vizsgálat során a DNS-ben szenvedők melanomakockázatát mintegy négyszer nagyobb-nak találtuk, mint az azonos korú, atípusos anyajeggyel nem rendelkezőkét. Korábbi munkánkban másokkal egyezően hasonló megfigyelésekről számoltunk be (11, 12). Eredményeink szerint a DNS-ben szenvedők esetében a szem pigment-eltérései is lényegesen gyakrabban fordulnak elő.

A bőrgyógyászatban általános gyakorlat, hogy a nagyszámú dysplasticus naevusszal rendelkező betegeket rendszeresen ellenőrzik a bőrmelanoma veszélye miatt. Eredményeink szerint e betegeknél az uvealis és bőrmelanoma kialakulásának valószínűsége csaknem azonos mértékben fokozódik, ezért a szemészeti vizsgálat is indokoltan látszik.

Az uveában és a bőrben megfigyelhető jó- és rosszindulatú festékes daganatok melanocytákból, illetve praecursor sejtjeikből alakulnak ki. A bőr és a kötőhártya, valamint az uvea dendritikus melanocytái egyaránt ektodermális eredetűek, és az embrionális fejlődés folyamán vándorolnak végleges helyükre. A két melanocytá-populáció között immunológiai kapcsolat is van, közös bőr- és uvealis melanoma-antigének mutathatók ki. Albert és mtsai uvealis melanomas betegekben multiplex bőr halo naevusok, valamint vitiligo kialakulását írták le (1), míg Fournier vitiligós betegen létrejött chorioidealis halo naevus esetét közölte (7). Ezen tényezők és a klinikai tapasztalatok alapján a bőr és a szem pigmentált elváltozásai között bizonyos összefüggés feltételezhető, azonban viszonylag kevés adat áll rendelkezésünkre mindezek megerősítésére.

Munkánk során DNS betegekben vizsgáltuk a szemén előforduló pigmentált eltéréseket. DNS betegekben a kötőhártya- és az uvealis naevusok, valamint az irisszeplők is szignifikánsan gyakrabban fordultak elő az atípusos anyajeggyel nem rendelkező, önkéntesekből álló kontrollcsoporthoz viszonyítva. Kis számú beteg vizsgálata során hasonló eredményeket közölt Rodriguez-Sains (17), Nordlung és mtsai (16), valamint Albert és mtsai (2), akik arról számoltak be, hogy bőrmelanomas betegek esetében irisnaevusok szignifikánsan gyakrabban fordultak elő, mint a kontrollcsoportban. Eredményeink arra utalnak, hogy a DNS uvealis melanoma esélyét fokozó genetikai kockázata mellett az uvealis melanoma gyakori kialakulásában szerepe lehet a praecursor sejtek nagyobb számának is.

A már kialakult uvealis melanoma biológiai viselkedését számos, ma még hiányosan ismert faktor határozhatja meg. Prognosztikai tényezőként szerepel a daganat uveán belüli lokalizációja, átmérője, az extraocularis terjedés, a sejtek mitotikus aktivitása és a daganat citológiai-hisztológiai típusa. A tumorszövet hisztológiai-citológiai analizésén alapuló beosztást 1931-ben Callender publikálta (5). Az azóta módosított klasszifikáció orsósejtes, epitheloid sejttes, kevert, és necroticus formákat különböztet el (6, 18). Az orsósejtes daganattípus jobb prognózisú, az 5 éves túlélés 60–75%. A rossz prognózisú uvealis melanomák, ahol az 5 éves túlélési arány 20–35%, leggyakrabban a kevert szövettani típusba, vagy a tisztán epitheloid sejttes típusba sorolhatók.

Eredményeink szerint a DNS-ben szenvedő uvealis melanomas betegek esetében a rossz prognózisú epitheloid és kevert formájú tumortípusok aránya megnőtt. Ez arra utal, hogy az uvealis melanoma esetében a rossz prognózist meghatározó egyik legfontosabb faktor genetikailag meghatározott (23). Nagy előrelépést jelenthet az egyéni kórjósolat meghatározásában az uvealis melanomák genetikai klasszifikációja, amely valószínűleg a közeljövőben elkészül.

## Összefoglalva

A dysplasticus naevus-syndroma (DNS) az uvea (RR: 4,36; CI:1,84–10,36) és a bőrmelanoma (RR: 4,22; CI: 1,81–9,84) kialakulásának kockázatát mintegy négyszeresére növeli. A DNS-ben szenvedők között szignifikánsan gyakoribbak a kötőhártya- (3,2% vs. 0%;  $p=0,029$ ) és a chorioidealis naevusok (5,2% vs. 0,7%;  $p=0,023$ ), valamint az irisszeplők (17,1% vs. 5,6%;  $p=0,002$ ). A DNS-ben szenvedő uvealis melanomasok között közel hatszor nagyobb (RR: 5,97; CI: 1,61–22,14) a rosszabb prognózisú epitheloid/kevert sejttes melanoma kockázata, mint a DNS-negatívak között.

4. táblázat.  
DNS-pozitív uvealis melanomas betegek-nél epitheloid/kevert sejttes szövettani típusú daganat kialakulásának relatív kockázata

Csoportok	Orsósejtes melanoma	Epitheloid/kevertsejttes melanoma	RR	95% CI
	Esetszám	Esetszám		
DNS-pozitív	2	15 (5/10)	5,97	1,61-22,14
DNS-negatív	52	22 (1/21)	1,00	

## Irodalom

1. Albert DM, Todes-Taylor N, Wagoner M, et al. Vitiligo or halo nevi occurring in two patients with choroidal melanoma. *Arch Dermatol* 118:34-36, 1982
2. Albert DM, Searl SS, Forget B, et al. Uveal findings in patients with cutaneous melanoma. *Am J Ophthalmol* 95:474-479, 1983
3. Albert LS, Rhodes AR, Sober AT. Dysplastic nevi and cutaneous melanoma: markers for increased risk for affected persons and blood relatives. *J Am Acad Dermatol* 22:69-75, 1990
4. Bergman W, Fusaro RM. Precursor lesions to melanoma. *Clin Dermatol* 10:21-29, 1992
5. Callender GR, Wilder HD, Ash JE. Five hundred melanomas of the choroid and ciliary body followed five years or longer. *Am J Ophthalmol* 25:962, 1942
6. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 100:1389-1898, 1993
7. Fournier GA, Albert DM, Wagoner MD. Choroidal halo nevus occurring in a patient with vitiligo. *Surv Ophthalmol* 28:671-672, 1984
8. Gallagher RP, Elwood JM, Rootman I, Williamson C. Risk factors for ocular melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst* 74:775-778, 1985
9. Greene MH, Clark WH, Tucker MA, et al. Acquired precursors of cutaneous malignant melanoma. The familial dysplastic nevus syndrome. *N Engl J Med* 312:91-97, 1985
10. Hammer H, Oláh J, Tóth-Molnár E. Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 6:472-474, 1994
11. Hammer H, Tóth-Molnár E, Oláh J, Dobozy A. Cutaneous dysplastic naevi: risk factor for uveal melanoma. *Lancet (letter)* 346:255-256, 1995
12. Hammer H, Tóth-Molnár E, Oláh J. A dysplastic naevus növeli az uvea melanoma kockázatát. *Szemészet* 133:45-46, 1996
13. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, et al. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol* 130:999-1001, 1994
14. Kripke ML. Ultraviolet radiation and immunology: something new under the sun. *Cancer Res* 54:6102-6105, 1994
15. Nelemans PJ, Verbeek ALM, Rampen FHJ. Nonsolar factors in melanoma risk. *Clin Dermatol* 10:51-63, 1992
16. Nordlund JJ, Kirkwood J, Forget BM, et al. Demographic study of clinically atypical (dysplastic) nevi in patients with melanoma and comparison subjects. *Cancer Res* 45:1855-1861, 1985
17. Rodriguez-Sains RS. Ocular findings in patients with dysplastic naevus syndrome. *Ophthalmology* 93:661-665, 1986
18. Rummelt V, Folberg R, Woolson RF, et al. Relation between the microcirculation architecture and the aggressive behavior of ciliary body melanomas. *Ophthalmology* 102:844-851, 1995
19. Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, et al. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 108:1274-1280, 1990
20. Sober AJ, Kang S, Barnhill RL. Discerning individuals at elevated risk for cutaneous melanoma. *Clin Dermatol* 10:15-20, 1992
21. Thompson FH, Emerson J, Olson S, et al. Cytogenetics in 158 patients with regional or disseminated melanoma. *Cancer Genet Cytogenet* 83:93-104, 1995
22. Tóth-Molnár E, Oláh J, Hammer H. Szemészeti pigmentált eltérések dysplasticus naevus szindrómás betegekben. *Szemészet* 138:93-95, 2001
23. Tóth-Molnár E, Oláh J, Dobozy A, Hammer H. Ocular pigmented findings in patients with dysplastic naevus syndrome. *Melanoma Res* 14:43-47, 2004
24. Tucker MA, Shields JA, Hartge P, et al. Sunlight exposure as a risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med* 313:789, 1985

## HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS  
A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

## KROMPECHER ÖDÖN

2005. évi pályamunka díjazására **120.000.- Ft** pályadíjat tűz ki az orvostanhallgatók és a fogorvostanhallgatók számára.

A pályamunka címe: „**Össejtek szerepe az onkológiában**”

A pályamunka terjedelme az irodalommal és dokumentációval együtt maximum 80 oldal lehet.

A munkán csak a **jelige** szerepelhet, melyhez mellékelni kell egy borítékot, rajta a jeligével. A lezárt borítékban a nevet, évfolyamot, pontos lakcímet, telefonszámot, e-mail címet kell feltüntetni.

A pályamunka beadási határideje: **2005. november 30.**

Helye: SE II. sz. Patológiai Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93.

Díjazást elért pályázat esetén a Társaságok javaslatot tesznek a pályamunka szakdolgozatként való elfogadására.

Budapest, 2005. március

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA és  
MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA VEZETŐSÉGE