

A melanoma malignum hisztopatológiai prognosztikus faktorai

Plótár Vanda¹, Orosz Zsolt¹, Tóth Erika², Szentirmay Zoltán²

Országos Onkológiai Intézet, ¹Daganatpatológiai Osztály, ²Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

A hisztopatológus, dermatopatológus egyre több melanocytás daganattal találkozik a megnövekedett betegszám miatt. A lehető legmegfelelőbb kezelési mód bevezetésénél alapvető fontosságú a kórszövettani lelet tartalma, amely az onkodermatológus, onkológus számára a kezelést meghatározó hisztopatológiai prognosztikus faktorokat tartalmazza. Pontos meghatározásuk nehézséget vethet fel a mindennapi kórszövettani leletezésnél, különös tekintettel a tumorvastagság, az invázió szintjének, az exulceratio típusának eldöntésére, illetve a regresszió megítélésére. E faktorok megfelelő értékelése alapján történik a terápiás terv felállítása, így rendkívül fontos a kórszövettani leletek tartalmának lehetőség szerinti egységesítése, reprodukálható módon. *Magyar Onkológia* 51:39–46, 2007

The incidence of melanocytic skin lesions, including malignant melanoma has increased in the past few years; histopathologists and dermatopathologists have to face them more often. The correct treatment of melanoma patients by the oncodermatologist and oncologist is based on the histopathological report containing the most important histological prognostic factors. However, the accurate interpretation of these factors may be difficult in the everyday practice, especially in reporting tumor thickness, the level of invasion, the type of exulceration and regression. It is important to standardize the content of the histopathological reports in a reproducible way. *Plótár V, Orosz Z, Tóth E, Szentirmay Z. Histopathological prognostic factors of malignant melanoma. Hungarian Oncology* 51:39–46, 2007



A melanoma incidenciája és etiológiája

A melanocyták proliferatív elváltozásainak számos variánsa ismert, beleértve a jóindulatú (congenitalis és szerzett, dysplasticus és atípusos) naevusokat, az in situ és invazív melanomákat. A melanoma malignum a leggyakrabban halálhoz vezető bőrdaganat, amelynek előfordulása az elmúlt 30 évben fokozatosan növekedett (15). Magyarországon a melanoma éves incidenciája az utóbbi időben mind a férfiaknál, mind a nőknél kis mértékben, de fokozatosan nőtt (1. táblázat). 2001 és 2005 között átlagosan 1545 megbetegedést jelentettek a Nemzeti Rákregiszternek.

Közlésre érkezett: 2007. február 28.
Elfogadva: 2007. március 8.

Levelezési cím: Dr. Plótár Vanda,
Országos Onkológiai Intézet, Daganatpatológiai Osztály,
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Tel.: 1-224-8600,
Fax: 1-224-8620, E-mail: plotar.vanda@oncol.hu

A munka a 403/2006 számú ETT, valamint az NFPK1a-0024-05 Jedlik Ányos Program 1. Élettudomány (Nemzeti Onkológiai Konzorcium) támogatásával készült.

A férfi és női együttes melanomás halálozás 1999-2004 között évi 315 és 344 között változott (Központi Statisztikai Hivatal adatai). Lens és mtsai (17) angliai adatai szerint 1971 és 1997 között a melanoma előfordulási gyakorisága férfiaknál négyszeresére, nőknél háromszorosára nőtt, és 35 éves kor alatt férfiaknál az ötödik, nőknél a harmadik leggyakoribb rosszindulatú daganat. Az jelenleg még nem teljesen világos, hogy a melanoma előfordulási gyakoriságának említett erőteljes növekedése pontosan miért is következik be, de epidemiológiai bizonyítékok a napozás erőltetésére és ennek következtében fokozott napfényhatásra utalnak. A melanoma kialakulását végső soron a környezeti faktorok hatására kialakult genetikai elváltozások okozzák, de az egyetlen biztosan azonosított környezeti faktor az ultraibolya (UV) sugárzás (6).

A különböző melanocytás elváltozások diagnosztikája és a legfontosabb prognosztikai markerek meghatározása ma is a hematoxilin-eozinnal festett metszetek szövettani vizsgálatán alapul. Az Országos Onkológiai Intézetben nagyszámú melanocytás elváltozást vizsgálunk, és bizo-

nyos genetikai vizsgálatok rutinszerű alkalmazása is rendelkezésre áll. Ebben a munkában a szövettani diagnosztikában szerzett tapasztalatainkat foglaljuk össze.

A melanocytás elváltozások szövettani feldolgozása

A melanocytás elváltozások sebészi eltávolítása után szükséges terápia meghatározása jelenleg a szövettani leleten és bizonyos szövettani prognosztikai paramétereken alapul. A pontos klinikai és még inkább a szövettani diagnózis alapvető fontosságú a beteg sorsát illetően. A patológusnak nem csak fontos diagnosztikus információkat kell közölnie a leletben, hanem számos egyéb paramétert is meg kell adnia, lehetőleg objektív, reprodukálható módon.

Rendkívül fontos a klinikus és patológus szoros együttműködése, mivel egyes szöveti jelek biztonsággal csak a klinikai kép tükrében értékelhetők. Elengedhetetlen, hogy a vizsgálatra érkezett anyaghoz csatolt vizsgálatkérő lapon a beteg személyes adatain kívül az eltávolított bőrreszlet lokalizációja, a pigmentált elváltozás keletkezésének ideje és változásának dinamikája, mérete, makroszkópos és dermatoszkópos leírása is szerepeljen. Fel kell tüntetni, ha a beteg dysplasticus naevus-szindrómában szenved, vagy ha a családi anamnézisben melanomás beteg szerepel, az esetleges „familial atypical mole and melanoma” (FAMM) szindróma lehetősége miatt.

A mikroszkópos vizsgálatot megelőző kórszövettani laboratóriumi feldolgozás során a kimetszett bőrreszletet legalább 12 órán keresztül – esetleg mikrohullámmal segítve – puffertolt formalinban kell fixálni. A pigmentált elváltozás méreteinek három dimenzióban, milliméterben való meghatározása és egyéb jellemzőinek (szimmetria-aszimmetria, éles vagy elmosódott szél, pigmentáció variabilitása, kifekélyesedés, heg vagy depigmentált zóna jelenléte, egyéb pigmentált göb előfordulása) írásban való rögzítésén kívül fontos a sebészi szélek tussal való jelölése, az elváltozás ezektől való legkisebb távolságának meghatározása. A melanoma malignum klinikai diagnózissal érkezett bőrreszlet teljes egészét fel kell dolgozni!

A makroszkópos vizsgálat után a bőrreszlet teljes, 2-3 milliméteres szeletekben való, a kenyrészleteléshez hasonló feldolgozása javasolt a keresztirányú, egymáshoz képest 90 fokban elhelyezett síkokban történő kivágással szemben, mivel utóbbi módszer esetén a teljes architektúra megítélhetetlen. A hámozási („peeling”) technika a kimetszési síkaktól való távolság pontos meghatározását teszi lehetetlenné. Javasolt minden szelvény külön kapszulában való elhelyezése, a szeletek

származási helyének rajzon való rögzítése, illetve egy-egy szelvény több metszetben való mikroszkópos vizsgálata.

A malignus melanoma szövettani altípusai

A melanoma típusának (5) meghatározása egyre kisebb prognosztikus jelentőségű, azonban mégis ajánlott, hiszen egyes típusok jól körülírt klinikopatológiai entitásnak felelnek meg. Előfordulhat a mikroszkópos vizsgálat során, hogy az alább felsorolt különböző szubtypusokra jellemző szövettani jelek egy daganaton belül is jelen vannak, vagy egyik csoportba sem sorolható tulajdonságokkal bír a tumor, megnehezítve a típusba való besorolást. Ilyenkor nem kell mindenáron erőltetni a pontos tipizálást, használhatjuk a „közelebről meg nem határozható” megjelölést. Tekintve, hogy ezen altípusok leírása eredetileg klinikai megfigyelésen alapul, néha problémát okoz, hogy a szöveti kép nem felel meg az adott lokalizációban leggyakrabban előforduló altípusnak (19).

Korábbi vizsgálatok alapján a superficialisan terjedő melanoma és lentigo maligna melanoma típusok jobb prognózisúak, mint az acralis lentiginosus és nodularis típusok, azonban az altípusnak nincs olyan nagy prognosztikai értéke, mint azt korábban gondolták (20).

Superficialisan terjedő melanoma (SSM)

Az összes melanoma kétharmada ebbe a csoportba tartozik. Jellemzője az epidermisben jelenlévő daganatos melanocyták folyamatos proliferációja kifejezett fészekképzési hajlammal, pagetoid terjedéssel (1a. ábra). Az invazív, dermális kötőszövetbe terjedő daganatot először horizontális, majd vertikális növekedés jellemzi. Téves az az elképzelés, ami ezt a típust a horizontális terjedéssel azonosítja.

Nodularis melanoma (NM)

A melanomák 10-15%-a tartozik ebbe a csoportba. Definíció szerint csak vertikális növekedési fázis jellemzi. Lehet szimmetrikus, félgömbszerűen előemelkedő, gyakran kifekélyesedő (1d. ábra).

Az elvékonyodott hámban atípusos melanocytá-proliferáció van jelen, de ez oldalirányban nem haladja meg a tumor fő tömegét három hámcsapnyi távolságon túl. A dermális komponens daganatsejtek expanszív nodulusa jellemzi.

Lentigo maligna melanoma (LMM)

In situ, azaz intraepidermális formája a lentigo maligna (1c. ábra). Általában napfénynek kitett bőrfelületen keletkezik. Jellemzője a solaris károsodást mutató bőr atrophias epidermisének basalis rétegében félhold alakú, sötétre festődő maggal bíró melanocyták folyamatos terjedése, kevésbé pagetoid jelleggel, változó intenzitású fészekképzési tendenciával. A daganatos proliferá-

1. táblázat.
A 2001 és 2005 között
felfedezett és a Nemzeti
Rákregiszternek
bejelentett melanomás
megbetegedések száma
évenként és nemeként

2001		2002		2003		2004		2005	
férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő
591	701	622	766	678	883	759	897	825	1003
$\Sigma = 1292$		$\Sigma = 1388$		$\Sigma = 1561$		$\Sigma = 1656$		$\Sigma = 1828$	

ció a bőrfüggelékek hámját is érinti. Horizontális fázis után vertikális növekedés látható. Az invazív (dermális) komponens gyakran orsósejtes.

Acralis lentiginosus melanoma (ALM)

Tenyéren, talpon és subungualis lokalizációban fordul elő. Szövettanilag a vaskos szaruréteggel bíró, kiszélesedett epidermisben lévő lentiginosus jellegű folyamatos atípusos melanocyta-proliferáció jellemzi, a dermális komponens többnyire orsósejtes, nem ritkán desmoplasticus megjelenést mutat (1b. ábra). A radiális (horizontális) növekedést vertikális fázis követi.

Egyéb, ritkábban előforduló altípusok

Desmoplasticus melanoma (DM)

A daganat atípusos junctionalis, epidermális komponenssel (ez néha csak sorozatmetszetekben fedezhető fel) és fibroticus kollagénrostok

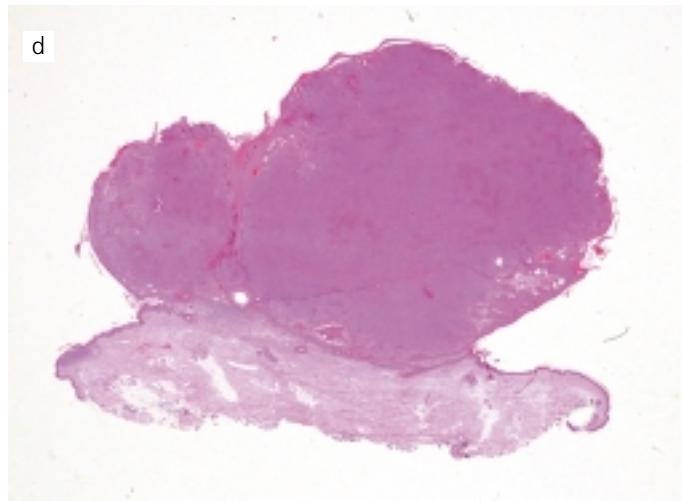
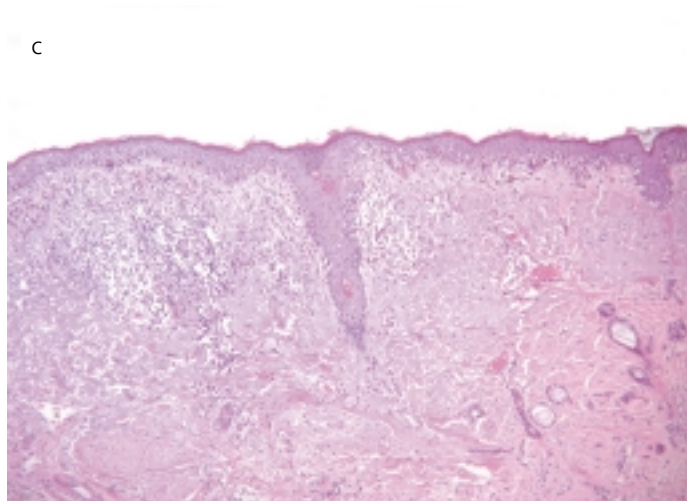
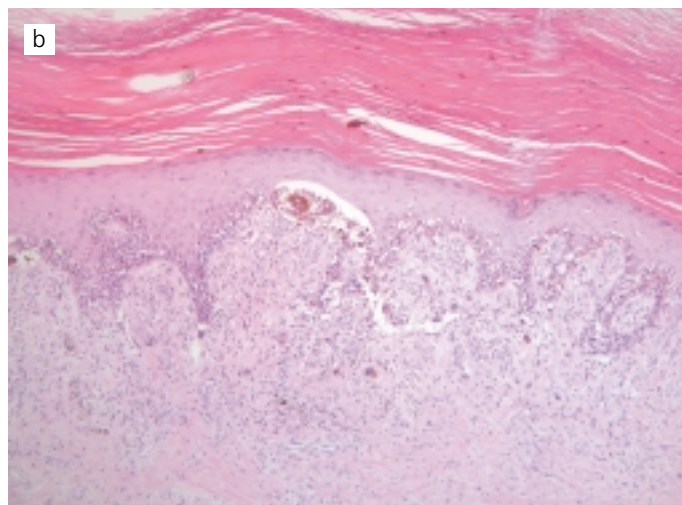
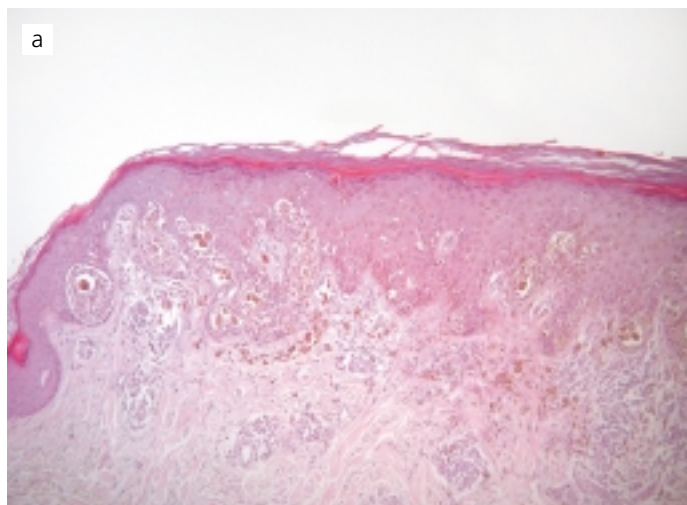
között infiltráló orsósejtes dermális daganatos proliferációval rendelkezik, alacsony mitotikus aktivitást mutat (2a. ábra). Ritkán (1-4%) fordul elő, elsősorban a fej-nyaki régióban.

Mivel a LMM és ALM egyaránt tartalmazhat desmoplasticus területeket, így tisztán desmoplasticus melanomáról akkor van szó, ha egyértelműen ez a megjelenés dominál. Recidívára hajlamos, de nyirokcsomóáttétet is adhat. Dermális orsósejtes lágyrésztumortól (dermatofibroma, neurofibroma, stb.) és hegszövettől kell elkülöníteni.

Neurotrop melanoma

Olyan orsósejtes melanoma (desmoplasiával vagy anélkül), amelynek dermális komponense dominálónan perineurális, idegátmetszethez asszociált megjelenést mutat (2d. ábra). Elkülönítendő a neurogen melanomától, amelynek daganatsejtjei több gócban idegátmetszethez hasonló struktúrákba állnak össze (2c. ábra).

1. ábra. A malignus melanoma altípusai: a. Superficialisan terjedő melanoma in situ a hámban változó nagyságú és orientációjú daganatsejtfészkekkel és az atípusos melanocyta prominens pagetoid terjedésével (4x, HE). b. Acralis lentiginosus melanoma, orsósejtes, részben desmoplasticus invazív komponenssel a talpról származó bőrrészletben (4x, HE). c. Lentigo maligna melanoma in situ (lentigo maligna) az atrophias epidermisben az adnexum hámjára való terjedéssel, solaris elastosis mellett. A jobb alsó sarokban syringoma részlete látható a szem környékéről származó bőrrészletben (4x, HE). d. Nodularis melanoma malignum átnézeti képe. Az előbottosuló, két oldalról hámcsapokkal övezett, exulcerált daganat széli részein nem látható horizontális növekedési fázisban lévő komponens. Ezen típusú daganat definíció szerint vertikális növekedésű.



Kék naevus talaján kialakult melanoma

Rendkívül ritka, főként feji, nyaki lokalizációban fordul elő. Törekednünk kell a meglévő benignus congenitalis vagy szerzett melanocytosis (cellularis vagy egyéb kék naevus, Ota- vagy Ito-naevus, ocularis melanocytoma) felkeresésére.

Naevoid melanoma

Kis nagytással, néha még a klinikai megjelenésében is banális, polypoid vagy verrucosus naevust utánoz (2b. ábra). Alapvetően monoton kissejtes, ritkábban epitheloid sejtes megjelenés jellemzi, azonban a tumorsejtek között az alsó, dermális részeken is találhatók osztódó alakok.

Congenitalis naevus talaján kialakult melanoma

Főként az óriás congenitalis naevus esetén fordulhat elő (1:20 000). Érintheti a felhámot, vagy attól függetlenül a dermisben is kialakulhat expanszív nodule formájában. Egyértelműen malignus, a környező naevussejtektől eltérő sejtkép,

megnövekedett mitotikus aktivitás, esetleg necrosis jellemzi.

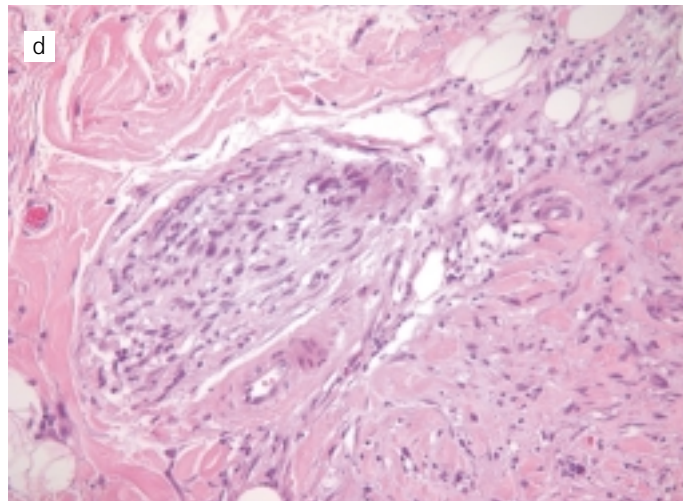
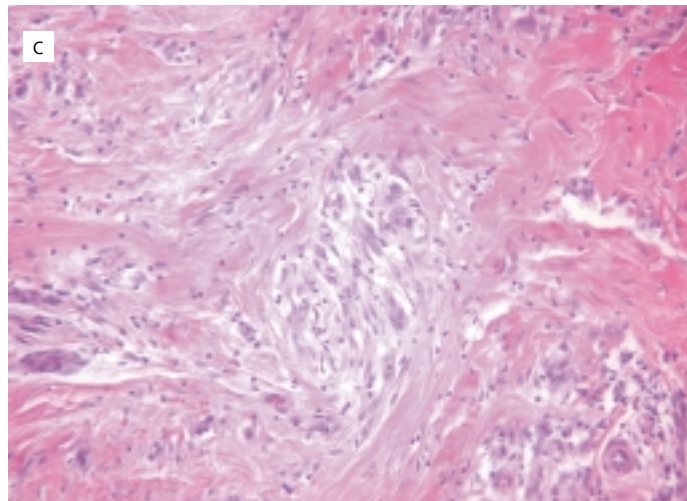
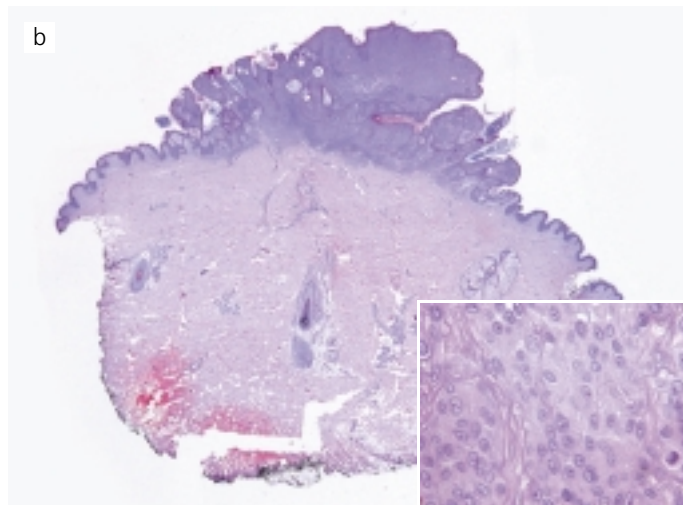
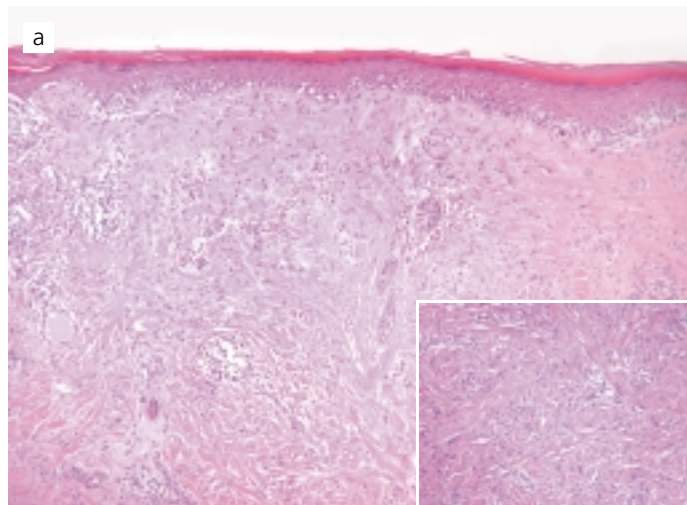
Szövettani prognosztikai faktorok

A kórszövettani leletben feltüntetendő prognosztikus faktorokat az egész daganat mikroszkópos vizsgálata alapján határozzuk meg. A leletben mindegyik faktorra ki kell térni, azonban ezek némelyikének interpretálása sok szubjektív elemet hordoz, hiszen egyes paraméterek részben „szemikvantitatív” módon kerülnek meghatározásra (8). A különböző diagnosztikus protokollok ismerete és figyelembevétele esetén is számos értékelési probléma merülhet fel.

Tumorvastagság (Breslow-érték)

Az egyik legfontosabb prognosztikus tényező (13). Az invazív daganat legnagyobb vastagságát századmilliméter pontossággal adjuk meg. Kife-

2. ábra. Különleges megjelenésű, ritka melanoma-altípusok: a. Desmoplasticus melanoma a hámban atípusos melanocyta-proliferációval, a dermis rostos kötőszövetében alattomosan infiltráló tumorsejtekkel (inzert, 10x, HE), lymphoid halmazokkal (4x, HE). b. Polypoid naevoid melanoma. A daganat klinikailag és szövettanilag (átnézeti kép) is naevushoz hasonló megjelenést mutat, azonban nagy nagytással a kisméretű daganatsejtek maghártyája egyenetlen, prominens eosinophil nucleolusok láthatóak a sejtmagban. A daganat alsó részén is láthatóak osztódó alakok (inzert, 40x, HE). c. Neurogen melanoma. A tumor szöveti megjelenését a daganatsejtek idegszerű képződményekbe való rendeződése uralja (10x, HE). d. Neurotrop melanoma. Az orsósejtes vagy desmoplasticus komponenssel is rendelkező melanomát igen kifejezett intra- és perineuralis terjedés jellemzi (10x, HE).



kélyesedést nem mutató tumor esetén a hám granularis rétegének tetejétől, exulceratio esetén a fekélyalaptól a tumor legmélyebb pontjáig mérjük, lehetőleg a regressziót nem mutató területben. A Breslow-értékbe nem építhető be a periadnexalis kötőszövetben lévő daganatsejtfészkek, a benignus naevus-maradvány, illetve a tumor fő tömegétől különálló mikroszkópos szatellitagöb. Amennyiben a daganat felett kifejezett hámhyperplasia látható, azt a leletben fel kell tüntetni. A mérés okuláris mikrométerrel történik.

Az invázió szintje (Clark-level)

Clark I szint: In situ, non-invazív, csak az epidermist érintő daganatról van szó. Ez a radiális növekedés első fázisa. A leletben mindig fel kell tüntetni, ha az in situ melanoma alatt regressziós jeleket látunk, hiszen feltételezhető, hogy eredetileg invazív daganatról lehetett szó, amely regrediált és mikroszkóp alatt már csak Clark I-nek megfelelő szintet tudunk diagnosztizálni. Ilyen esetben az S100, Melan-A, vagy a melanocytákat feltüntető egyéb immunhisztokémiai vizsgálat is indokolt a dermisben esetlegesen túlélő tumorsejtek detektálására.

Clark II szint: A papillaris dermisben egyenletes eloszlásban 10-15 tumorsejtnél kisebb fészkek jelennek meg, a dermalis papillát ki nem töltve. Többnyire radiális (horizontális) növekedést jelez. Ha a hám alatt a papillaris dermisben csupán néhány tumorsejt található, mikroinvazív II. szintről beszélünk.

Clark III szint: Heterogén eloszlásban jelenlévő dermalis daganatsejtfészkek jelennek meg, amelyek a papillaris dermis teljes vastagságát elfoglalják, vagy azt kiszélesítik. Ez a szint már vertikális növekedést jelez, egyértelműen tumorigén viselkedésre számíthatunk.

Clark IV szint: Az invazív daganat a reticularis dermist aktívan infiltrálja a vertikális növekedés folyamán.

Clark V szint: A lokális vertikális növekedés igen előrehaladott fázisában a tumor betérjed a subcutan zsírszövetbe.

Megjegyzendő, hogy a diagnosztizálók közötti legnagyobb eltérések a Clark II és III szint megítélésében vannak (24). Ennek egyik oka a papillaris és reticularis dermis elkülönítésének nehézsége. Segítséget nyújthat a két compartment között húzódó érhalózat (superficialis dermalis érplexus), valamint a közel vertikális helyzetű, finomabb kollagenrostokból felépülő papillaris és a horizontális lefutású, sűrűbb rostokat tartalmazó reticularis dermis vizsgálata polarizált fény alatt.

Amennyiben polypoid vagy verrucosus daganatról van szó, azonban a mikroszkópos vizsgálat során a daganatsejtfészkek a papillaris dermist nem töltik ki teljesen, az e tumoroknál tapasztalt kedvezőtlenebb kimenetel miatt javasolt a III. szintbe való besorolás (21).

Az invázió szintjének prediktív értéke az AJCC-stádiumbeosztás alapján csak a vékony (T1) melanomák esetén van. T1a stádiumban a daganat nem vastagabb, mint 1,0 mm, az invázió

szintje Clark II vagy III, exulceráció nem látható. Ezen stádiumban az 5 éves túlélés 95%. T2b stádiumban a tumor 1,0 mm-nél vékonyabb, az invázió szintje IV vagy V, illetve a daganat exulcerált (Clark-szinttől függetlenül). Ilyenkor az 5 éves túlélés valamivel alacsonyabb, mint 91% (2).

A növekedés fázisa

Rendkívül fontos, elsősorban az áttétképző hajlammal összefüggő prognosztikai faktor.

Radiális (horizontális) növekedési fázisban lévő tumor esetén egyesével elhelyezkedő, vagy 10-15-nél kevesebb daganatsejtből álló invazív komponens van jelen. Fontos, hogy a dermisben található legnagyobb tumorsejtfészkek mérete kisebb legyen a hámban helyet foglaló fészkek méreténél. Ebben a fázisban a dermalis komponens profilja horizontális, a hámban és a dermisben lévő tumorsejtek citológiailag hasonló megjelenésűek. A Clark I és II melanomák jó része sorolható ide. Alapvető kritérium, hogy a radiális növekedési fázisban nem fordulhat elő mitózis a dermalis komponensben. Azon Clark II tumorok, legyenek bármennyire vékonyak is, amelyek invazív komponensében akár egy osztódó sejtalak is felfedezhető, már vertikális növekedési fázisúnak tekintendők (12).

Vertikális növekedési fázisban olyan tumorról van szó, amelynek invazív sejtjei a dermalis és egyéb, megváltozott mikro környezetben proliferációra, tumorképzésre képesek. Szövettanilag ez a fázis a hámkomponens sejtfészkeinél nagyobb méretű dermalis fészkekben, az eltérő citológiai sajátosságok megjelenésében és az invazív komponensben között fellelhető mitózisokban nyilvánul meg. Ide tartoznak a Clark III és Clark IV melanomák (26).

A tumor mitotikus rátája (TMR)

Invazív tumornál alapvető fontosságú, még ha vékony is, hogy minden metszetet alaposan átvizsgálva osztódó forma után kutassunk (lásd vertikális növekedési fázis). A daganat osztódási aktivitása független, az egyik legfontosabb prediktív prognosztikus faktor (4, 18, 23). Melanomák esetén mindig a mitotikusan legaktívabb területen („hot spot”) végezzük a számolást, a mitóziusszámot négyzetmilliméterre vonatkoztatjuk (mitóziusszám/mm²). Ez alacsony mitotikus aktivitás esetén lehet akár nulla is. A protokollok szerinti előírás miatt fontos a látótér kalibrálása. A gyakran használt Olympus BH2 mikroszkópon 5 nagy nagyítású (40x) látótér felel meg 1 mm²-nek. A jelenlegi állásfoglalások alapján a metafázisnak és telofázisnak megfelelő, kondenzált kromatinállománnyal bíró sejteket is bele kell számolni a TMR-ba (1). Amennyiben a TMR 6 mitózis/mm²-nél nagyobb, számolnunk kell áttét kialakulásával („high risk for metastasis”).

Exulceratio

A kifelélyződés kiterjedése prognosztikus jelentőségű. Azt tapasztalták, hogy 6 mm-nél nagyobb exulceratio esetén a nyirokcsomóáttétek kialakulá-

sának valószínűsége is növekszik. E prognosztikus faktor fontosságát tükrözi a 2002. évi TNM-beosztásba való bekerülése is (pTa vagy pTb) (22). A hisztopatológus számára nehézséget jelenthet annak eldöntése, hogy traumás vagy tumoros exulcerációról van-e szó. A prognózis szempontjából irreleváns traumás kifekélyződés esetén lekerekedett fekélyszéleket, alatta ék alakú sarjszövetet látunk. További támpontot ad a klinikus részéről való megerősítés, a pontos anamnézis ismerete. A tumoros kifekélyződés megjelenhet erózió (infiltratív) formában, leggyakrabban prominens pagetoid terjedést mutató SSM esetén, ahol a hámban infiltráló tumorsejtek direkt módon károsítják a keratinocyták sejtkapcsoló struktúráit. Expanzív növekedésű tumornál (pl. NM) attenuatív exulceratio jön létre, hiszen itt nyomó- és feszítőhatás következtében szűnik meg a hámsejtek közti kohézió (3).

Regresszió

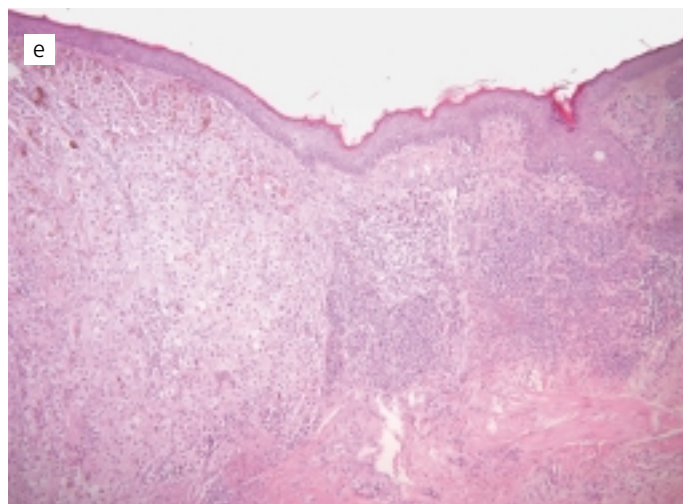
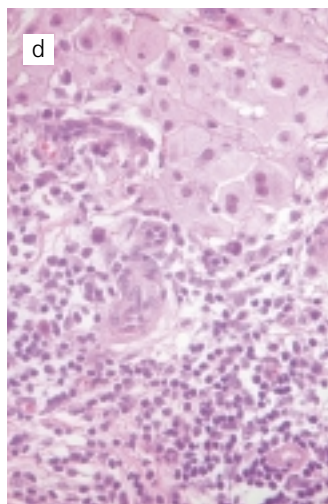
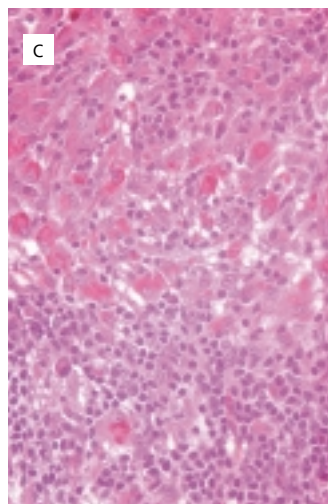
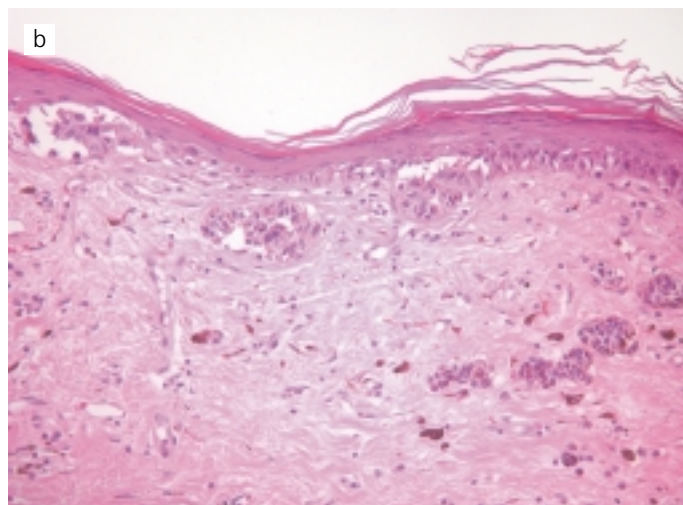
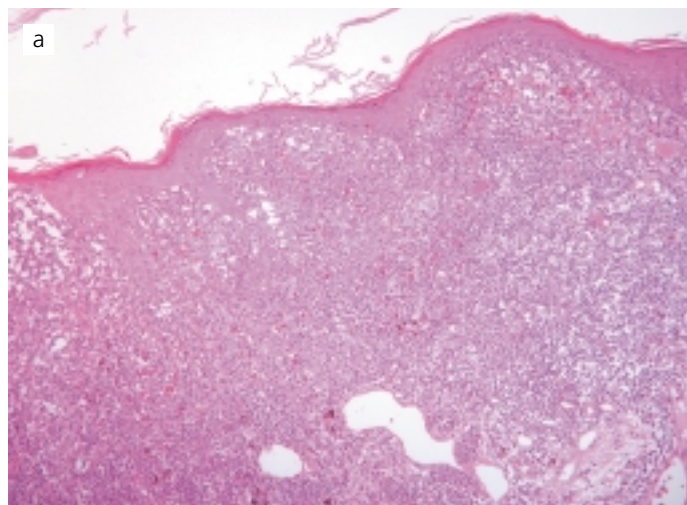
A regressziót mutató tumorok, ha nem is olyan mértékben, mint korábban gondolták, nagyobb

gyakorisággal adnak lokális és távoli áttétet (14). Regressziót leggyakrabban a vékony (Clark II, Breslow 1 mm alatt) melanomák esetén figyelhetünk meg, az összes melanomára vonatkoztatva, az eltérő irodalmi adatokat összesítve 40-58%-ban. Mindenesetre könnyen belátható, hogy a regressziós tumoroknál mikroszkóp alatt a valószínűsíthető valódi tumorvastagságnál kisebb értéket mérünk, tehát az egyik legfontosabb prognosztikus faktort, a Breslow-értéket negatív irányba befolyásolja (15).

A jelenlegi adatok alapján elsődleges fontosságú a regresszió által érintett terület nagysága az egész daganatszövet kiterjedéséhez viszonyítva. Ennek megítélése szemikvantitatívan történik. Ha a regresszió mértéke 75%-nál nagyobb, rosszabb prognózzal számolhatunk (11).

A regresszió kora prognosztikus jelentőséggel nem bír, csupán a diagnosztikus felismerés szempontjából fontos. A különböző korú fázisok egy tumoron belül is előfordulnak. Korai (aktív) regresszió esetén a tumor perifériáján kereksejtes lobos beszűrődés jelenik meg, amely a tumorsej-

3. ábra. a. Korai regresszió az invazív komponens területében, lymphohistiocytar lobbal, tág erekkel (4x, HE). b. Késői regresszió. Az epidermis elvékonyodott, a hámkomponens alatt a fibroticus dermisben bezáródott daganatsejtcsoportok, érátmetszetek, melanophagok láthatók. Szármottevő lobos beszűrődés már nincs (10x, HE). c. A tumor alján intenzív, infiltratív tumort infiltráló lymphocyták ("TIL brisk") (20x, HE). d. A daganat bázisán a lobsejtek nem terjednek be a melanocyták közé ("TIL absent") (20x, HE). e. A melanoma széli részén intradermalis naevus maradványa látható a jobb oldalon (4x, HE).



tek degenerációjához vezet (3a. ábra). Jellemző a hám halvány megjelenése, hypergranulosis, desquamált vagy vaskos orthokeratin réteggel. McGovern szerint aktív fázisról akkor nyilatkozhatunk, ha túlélő daganatsejteket látunk a lobos beszűrődésben. Késői regresszió során a lobsejtek száma csökken, majd eltűnnek, horizontális fibrózist, ebbe bezáródva „drop out” tumorsejteket hátrahagyva (3b. ábra). Jellegzetesek a vertikális helyzetű érátmetzetek. A melanophagok nagy számban jelennek meg.

Tumort infiltráló lymphocyták (TIL)

Független prediktív prognosztikus faktor, amely a prognózt pozitív irányba befolyásolhatja (6, 9). Clark nyomán akkor beszélünk TIL-ről, ha a lymphocyták körülveszik és szétválasztják a vertikális fázis daganatsejtjeit. Három megjelölést használunk. Előfordulhat, hogy nincsenek jelen, illetve lymphoid elemek jelen vannak, de nem terjednek a tumorsejtek közé („TIL absent”) (3d. ábra). Máskor a lymphocyták csak fokálisan terjednek be a tumorsejtek közé, illetve a tumor bázisának csak egy részét érintik („TIL non-brisk”). Megfigyelhetjük azt is, amikor a lymphoid sejtek diffúzan infiltrálják az egész invazív komponens, illetve a vertikális fázis bázisát („TIL brisk”) (3c. ábra).

Calonje (8) a megítélés szubjektivitását elkerülendő az infiltratív és non-infiltratív TIL megjelölés használatát preferálja.

Mikroszkópos szatellita jelenléte

A szatellita olyan, a primer tumortól 2 cm-en belül elhelyezkedő, 0,05 milliméternél nagyobb daganatos göb, amely a tumor fő tömegével sorozatmetszetekben sem mutat összefüggést. A szatelliták felderítése miatt szükséges az egész bőrrésztet feldolgozása. A szatellitákat a 2002. évi TNM-beosztás lokális metasztázisnak tartja, jelenlétük rosszabb prognózt jelent, mint a többszörös nyirokcsomó-áttét (25). A Breslow-értékbe nem mérhető bele.

Érinvázió

A kórszövettani leletben fel kell tüntetnünk a nyirokér- vagy vérérbetörést. Arteficiális részképződés nehezíti a megítélést, ilyen esetekben sorozatmetszetek vizsgálata és immunhisztokémiai reakciók végzése javasolható.

Perineuralis terjedés

Előfordulhat a perineurium infiltrációja, illetve intraneuralis terjedés formájában. Perineuralisan elhelyezkedő, igen feltűnő lympho-plasmocytás beszűrődés esetén javasolt a perineuralis terjedés sorozatmetszetekben való felkeresése.

Domináns sejttípus

Korábbi vizsgálatok alapján az orsósejtes és desmoplasticus melanomák prognózisa jobb, mint a

kis- és epitheloid sejtes tumoroké, jelenleg a sejttípus prognosztikus értéke vitatott.

Benignus naevus-maradvány jelenléte melanomában

Leginkább epidemiológiai jelentősége van (3e. ábra). Kissejtes melanomák esetén, amelyek túlnyomó része rendkívül alacsony mitotikus aktivitással rendelkezik, nehézséget okozhat annak eldöntése, hogy tumorsejtcsoportokról vagy naevussejtfészkekről van-e szó a dermisben. Sokszor az immunhisztokémiai vizsgálatok (HMB-45, Ki-67) sem segítenek. Ilyenkor sorozatmetszetek vizsgálata javasolt abban a reményben, hogy osztódó alakok fellelésével vagy egyéb, malignitás gyanúját megerősítő vagy elvető jelek megjelenésével döntésre jutunk.

Sebészi szélek érintettsége

Babérlevél alakú, bőr alatti kötőszövetet is tartalmazó, tusjelölés után feldolgozott bőrrésztet mikroszkópos vizsgálata során tizedmilliméter pontossággal kell megadnunk a legközelebb eső (babérlevél alakú preparátum esetén a tumor hossz tengelyére merőleges) oldalsó, illetve a basalis sebészi széltől való távolságot.

Megbeszélés

A melanomában szenvedő betegek kezelésének alapja a szövettani prognosztikus paramétereket tartalmazó hisztopatológiai lelet. E faktorok meghatározása során törekedni kell a pontosságra, alaposra és tárgyyszerűsége, amely követelmények teljesítését egyes faktorok szemikvantitativ jellege rendkívül megnehezíti.

Az abszolút tumorvastagság, mint legfontosabb prognosztikus faktor az invazív daganat felszíntől való legnagyobb vastagságát adja meg, míg a Clark-szintek a bőr daganat által érintett rétegeiről adnak információt. A tumorvastagságot (Breslow-érték) a daganat életciklusának egyik jelensége, a regresszió jelentősen befolyásolhatja, hiszen ilyenkor kisebb vastagságot mérünk, mint amekkora a tumor eredetileg volt. Az onkológus számára tehát a regresszió leletben való kiemelése rendkívül fontos. Testtájanként a bőr egyes rétegei különböző vastagságúak, ezért előfordul, hogy előrehaladott Clark-szintnél alacsony Breslow-értéket mérünk (pl. a lábszár boka körüli részén), illetve Clark III szint esetén több milliméter vastagságú a daganat (pl. hát). A daganat mitotikus aktivitása a dermális komponensben és a kifehélyződés egyértelműen rosszabb prognózt jelent áttétképzés szempontjából. A tumort infiltráló lymphocytás beszűrődés a szervezet lokális reakciókészségét tükrözi a vertikális növekedési fázisban. Lobos beszűrődés mély melanomák esetén idegátmetzetek és ectaticus erek körül is megjelenik, felkeltve a figyelmet a valódi érinvázió és perineuralis terjedés megkeresésére, további metszetek készítésére. Sorozatmetszetek készítésére van szükség szatellitagöb

jelenléte esetén annak bizonyítására, hogy a daganat fő tömegével nem függ össze, a köztük lévő területben regresszió sem látható.

A szövettani prognosztikus faktorok vizsgálata során felmerülő bizonytalanság csökkenthető az onkodermatológussal való konzultáció, a klinikai illetve dermatoszkópos kép segítségével.

Irodalom

1. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 97:1488-1498, 2003
2. Balch CM, Buzaid AC, Soong S-J, et al. Final version of the american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19:3635-3648, 2001
3. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 45:3012-3017, 1980
4. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, et al. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 32:268-273, 2005
5. Barnhill RL. Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma. Springer Verlag, New York, 2004 ISBN 0-387-40326-4
6. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 16:297-306, 2003
7. Busam KJ, Antonescu CR, Nehal KS, et al. Histologic classification of tumor infiltrating lymphocytes in primary cutaneous malignant melanoma: a study of interobserver agreement. *Am J Clin Pathol* 115:856-860, 2001
8. Busam KJ. Lack of relevant information for tumor staging in pathology reports of primary cutaneous melanoma. *Am J Clin Pathol* 115:743-746, 2001
9. Calonje E. The histological reporting of melanoma. *J Clin Pathol* 53:587-590, 2000
10. Clemente CG, Mihm MC, Bufalino R, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 77:1303-1310, 1996
11. Compton CC, Barnhill R, Wick MR, Balch C. Protocol for examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med* 127:1253-1262, 2003
12. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report and the sentinel lymph node. *Mod Pathol* 19:S71-S87, 2006
13. Fisher NM, Schaffer JV, Berwick M, Bolognia JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 53:393-406, 2005
14. Fontaine D, Parkhill W, Greer W, Walsh N. Partial regression of primary cutaneous melanoma: is there an association with subclinical sentinel lymph node metastasis? *Am J Dermatopathol* 25:371-376, 2003
15. Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case control study of 43 cases. *Arch Dermatol* 138:603-608, 2002
16. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 53:5-26, 2003
17. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 150:179-185, 2004
18. Massi D, Borgognioni L, Franchi A, et al. Thick cutaneous malignant melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Res* 10:153-154, 2000
19. McGovern VJ, Cochran AJ, Van der Esch EP, MacLennan R, et al. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: a revision of the 1972 classification. *Pathology* 18:12-21, 1986
20. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW, Farago GA. Prognostic significance of the histological features of malignant melanoma. *Histopathology* 3:385-393, 1979
21. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognostic significance of a polypoid configuration in malignant melanoma. *Histopathology* 7:663-672, 1983
22. Ruiter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, et al. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol* 29:370-381, 2002
23. Schmidt-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, et al. Prognostic index for cutaneous melanoma: an analysis after follow up of 2715 patients. *Melanoma Res* 11:619-626, 2001
24. Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Stretch JR, et al. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol* 127:1571-1576, 2003
25. Shaikh L, Sagebiel RW, Ferreira CM, et al. The role of microsatellites as a prognostic factor in primary malignant melanoma. *Arch Dermatol* 141:739-742, 2005
26. Slominski A, Wortsman J, Carlson AJ, et al. Malignant melanoma: an update. *Arch Pathol Lab Med* 125:1295-306, 2001

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS
A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

által 2006-os évre

„A daganatos stróma”

címmel meghirdetett

KROMPECHER ÖDÖN

pályázat nyertese:

I. helyezett: „Cseresznye” jeligével **Lukács Lilla** SE ÁOK IV. évf. hallgató

Budapest, 2007. március

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA és a
MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA VEZETŐSÉGE