

A malignus melanóma új TNM-klasszifikációja (AJCC, 2009) és az őrszemnyirokcsomó-biopszia patológiai jelentősége

Plótár Vanda¹, Liskay Gabriella², Ladányi Andrea¹, Tóth Erika¹

Országos Onkológiai Intézet ¹Daganatpatológiai Központ, Sebészi és Molekuláris Patológiai Osztály, ²Onkodermatológiai Osztály, Budapest

Az AJCC által 2009-ben kidolgozott TNM-stádiumbeosztás néhány új faktoral bővült a malignus melanóma patológiai „microstaging”-jét illetően. Kiemeli, de teljes terjedelmében nem reprezentálja a vertikális növekedési fázis jelentőségét ezekben a daganatokban. Igényt támaszt az őrszemnyirokcsomók eddiginél részletesebb szövettani vizsgálatára, hiszen izolált tumorsejtek jelenléte is előrehaladottabb stádiumot jelent az új klasszifikáció szerint. Magyar Onkológia 57:68-72, 2013

Kulcsszavak: melanóma, TNM, őrszemnyirokcsomó

The novel TNM staging system (AJCC, 2009) has some new aspects on pathological microstaging of malignant melanoma. It highlights and reflects the importance of vertical growth phase of these tumors. Furthermore, the morphometrical evaluation of sentinel lymph nodes (SLNs) is more important than ever since, according to the new classification, even the presence of isolated tumor cells means more advanced stage.

Plótár V, Liskay G, Ladányi A, Tóth E. New TNM classification (AJCC 2009) and the pathological significance of sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. Hungarian Oncology 57:68-72, 2013

Keywords: melanoma, TNM, sentinel lymph nodes

Levelezési cím: Dr. Plótár Vanda, Országos Onkológiai Intézet, Daganatpatológiai Központ,
1112 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. Tel.: 224-8600, e-mail: plotar.vanda@oncol.hu

A munka az OTKA 72836 sz. grant támogatásával készült.

Közlésre érkezett: 2013. január 10. • Elfogadva: 2013. május 1.

A TNM-KLASSZIFIKÁCIÓ (2009) PATOLÓGIAI VONATKOZÁSAI

A TNM-stádiumbeosztás a leletező patológus számára a malignus melanóma szövettani „microstaging”-jét jelenti, a primer tumort és a nyirokcsomóstátust illetően. Ezen alapul a bevezetendő terápia, segítséget nyújt a kezelés eredményességének retrospektív értékelésében, utal a várható prognózisra, valamint a tudományos kutatás számára is egységes alapot teremt.

A legújabb, az AJCC (American Joint Committee on Cancer) javaslatára kidolgozott stádiumbesorolási rendszer jórészt megegyezik a 2002-ben a UICC, az EORTC és a WHO által elfogadottal, csupán néhány patológiai vonatkozású új elemmel egészült ki. 17 melanómacentrum adatbázisát felhasználva az AJCC 2008 és 2009 között 30946 I-II-III., valamint 7972 IV. stádiumban lévő, szisztémás adjuváns terápiaiban nem részesült beteg klinikai és patológiai paramétereit vizsgálta (1, 2). Breslow-féle tumorvastagság, a mitotikus aktivitás, a kifehélyződés és a nyirokcsomó-érintettség bizonyult a legfontosabb független prognosztikus faktoroknak, amelyek a túlélést befolyásolják.

A 2002-es TNM-besorolásba újdonságként az ulceráció hiánya, illetve jelenléte került beemelésre a Clark-féle inváziós szint helyett (1. táblázat). Olyan faktor, amely 1 mm-nél vékonyabb melanómák esetén pontosabban elkülöníthetővé tenné azt a csoportot, ahol áttétképzés kialakulhat, először a 2009-es TNM-klasszifikációban található meg. A primer tumor vastagsága, mint legfontosabb prognosztikai faktor az új besorolásban is kiemelt jelentőségű. A 2009-ben kiadott 7. kiadás 2010 januárjától érvényes (2. táblázat).

Két lényeges, patológiai vonatkozással bíró különbség található az új stádiumbeosztásban az előző, 2002-ben kiadott TNM-hez képest (3, 4):

A T-stádium-besorolásban jelentős változás, hogy pT1b stádium esetén a Clark-féle inváziós szint helyét a mitotikus aktivitás vette át (5). Ez azért kiemelkedő fontosságú, mert a mitózis jelenléte vertikális (tumorigén) növekedési fázist jelez, pl. Clark II-es, 1 mm-nél vékonyabb melanóma esetén szorosabb kontrollt igényel a beteg. Az osztódási aktivitást mindig a mitotikusan legaktívabb fókuszbán („hot spot”) kell értékelni. 40-szeres nagyításnál 1 négyzetmilliméterre adjuk meg az osztódások számát. Amennyiben nem találunk osztódó alakot vagy a dermális invazív daganat területe kevesebb, mint 1 négyzetmilliméter, a mitotikus ráta nem 0/nmm, hanem 1/nmm alattként adható meg. A vertikális növekedési fázis megállapításának egyik szövettani kritériuma az invazív komponensben jelen lévő mitózis. A mitotikus ráta, mivel 1 négyzetmilliméterre számoljuk, alacsony osztódási aktivitással rendelkező daganat esetén törtszám is lehet (pl. 0,25/négyzetmilliméter). Ilyen esetben, annak ellenére, hogy vertikális növekedésről van szó, T1a stádiumot állapítunk meg az érvényes beosztás alapján. 1 mm-nél vastagabb melanómák esetében a mitotikus aktivitás kisebb jelentőséggel bír, hiszen ezek egyéb szövettani jellegzetességeik alapján tumorigén fázist jelenítenek meg.

Az N-stádium-besorolásban az új szisztéma szerint akár 1 tumorsejt jelenléte a nyirokcsomóban pN+ stádiumot jelent, mivel az áttét átmérőjét illetően az eddigi 0,2 mm-es alsó határ eltűnt. Ez a jelenleg érvényben lévő protokoll alapján radikális blokkdiszekciót von maga után, bár ennek indokoltsága nem egyértelműen tisztázott (ld. a következő fejezetben). További változás az előző évekhez

1. táblázat. A TNM-klasszifikáció 6. kiadása (2002)

„T” klasszifikáció	„N” klasszifikáció	„M” klasszifikáció
T1 ≤1,0 mm	N1 1 érintett regionális nyirokcsomó a: mikrometasztázis* b: makrometasztázis**	M1 távoli bőr-, szubkután, ill. nyirokcsomó-metasztázis
T2 1,01–2,0 mm		M2 tüdőmetasztázis
T3 2,01–4,0 mm	N2 2-3 érintett regionális nyirokcsomó a: mikrometasztázis b: makrometasztázis c: in tranzit/szatellita áttét nyirokcsomó-érintettség nélkül	M3 egyéb belszeri metasztázis/M1-M2 + emelkedett LDH
T4 >4,0 mm		
a: ulceráció nélkül b: ulcerációval	N3 4-nél több érintett regionális nyirokcsomó/ N2c + nyirokcsomóáttét	

*nem tapintható regionális nyirokcsomók esetén őrszemnyirokcsomó-biopsziával igazolt nyirokcsomóáttét;

**klinikailag észlelhető (tapintás, ultrahang) és szövettanilag is igazolt áttét

képeket, hogy akkor is pN+ stádiumot kell megállapítani, ha csak immunhisztokémiai módszerrel mutathatók ki tumorsejtek. A forgalomban lévő antitestek közül a protokoll alapján S-100- vagy tirozinázreakciók által jelzett pozitívítás önmagában nem fogadható el, HMB45 és/vagy anti-MelanA ellenanyaggal végzett immunhisztokémiai reakcióval való kiegészítés szükséges.

AZ ŐRSZEMNYIROKCSOMÓ-BIOPSZIA PATOLÓGIAI VONATKOZÁSAI

Az őrszemnyirokcsomó az a nyirokcsomó az adott anatómiai régióban, amelyben a legnagyobb valószínűséggel és a legkorábban található meg az elsődleges tumor áttéte. Ezért a korai áttét feltalálása érdekében a patológiai tevékenység különös hangsúlyt kap, hiszen az őrszemnyirokcsomó állapota befolyásolja az általános túlélést, a prognózist, a bevezetendő terápiát, valamint pontosabb stádiumbeosztást tesz lehetővé. Az új, 2009-es TNM-klasszifikáció alapján a nyirokcsomó-érintettség alsó határának eltörlése nyomán pN+ stádiumot diagnosztizálunk már akár izolált tumorsejtek jelenlétekor is, amelyeket legtöbbször csak immunhisztokémiai vizsgálattal fedezünk fel (1, 2). Ezért az őrszemnyirokcsomó részletes feldolgozása mindenképpen szükséges. Meg kell azonban említeni, hogy a szakirodalom közel sem egységes az izolált tumorsejtek, illetve szubmikrometasztázisok biológiai és klinikai jelentősége tekintetében. Több szerző szerint 0,2 (vagy 0,1) mm-nél kisebb áttét – különösen szubkapszuláris lokalizáció esetében – nem jelent nagyobb rizikót a további nyirokcsomók érintettségének tekintetében, és a túlélést sem befolyásolja lényegesen (6, 7), mások ugyanakkor ezzel ellentétes eredményt közöltek (8).

A melanómás betegek 20%-ában számolhatunk pozitív őrszemnyirokcsomóval, ami áttét esetén rosszabb túléléssel párosul. Egyes tanulmányok a szentinelnyirokcsomó-biopszia terápiás előnyeire is felhívják a figyelmet, az ezzel kapcsolatos eredmények azonban ellentmondásosak (9–11).

A szentinel nyirokcsomó felderítésének technikáját és a szövettani feldolgozás módját Morton, Cochran és mtsai (12, 13) dolgozták ki, s az utóbbi időkhöz számos módosításon esett át. Alapvetően a primer tumor helyére limfoszcintigráfiával való izotópbecskendezés és kék festékkel való lokalizálás, majd gamma-kamerával történő felderítés terjedt el a gyakorlatban, mint kettős jelölés.

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia indikációi

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia indikációit képezi a primer melanóma 1,00 mm-t meghaladó vastagsága (klinikailag negatív nyirokrégió esetén), a Clark IV inváziós szint,

valamint az ulceráció. Az új AJCC-klasszifikáció hangsúlyozza a dermális mitózis jelenlétének, tehát a vertikális növekedési fázisnak a jelentőségét, így egyes onkológiai centrumokban ezek a faktorok is indikációt képeznek. Nem egyértelmű a regresszió jelentősége a szentinel nyirokcsomó érintettségének tükrében (9, 10).

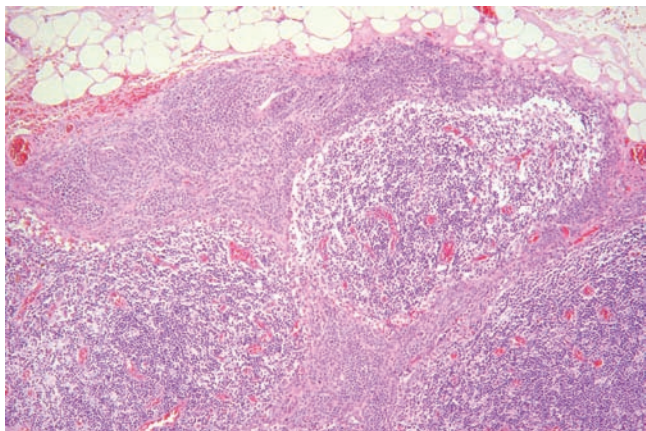
Az őrszemnyirokcsomó-biopszia kontraindikációi

Szisztémás érintettség esetén szükségtelen őrszemnyirokcsomó-biopsziát végezni, illetve klinikailag pozitív nyirokcsomó esetén aspirációs citológiai mintavétel javasolható. Előzetesen elvégzett széles reexcízió zavarhatja a nyirokelvezetés útját, ilyenkor előfordulhat, hogy az

2. táblázat. A TNM-klasszifikáció 7. kiadása (AJCC, 2009)

T (tumor)		
Tis	in situ melanóma	a: ulceráció nélkül és kevesebb, mint 1/nmm mitózisszámmal
T1	1,00 mm vagy kisebb tumorvastagság	b: ulcerációval vagy legalább 1/nmm mitózisszámmal
T2	1,01–2,00 mm-es tumorvastagság	a: ulceráció nélkül b: ulcerációval
T3	2,01–4,00 mm tumorvastagság	a: ulceráció nélkül b: ulcerációval
T4	4,00 mm tumorvastagság felett	a: ulceráció nélkül b: ulcerációval
N (nyirokcsomók)		
N0	nincs áttét	
N1	1 érintett nyirokcsomó	a: mikrometasztázis b: makrometasztázis
N2	2–3 érintett nyirokcsomó	a: mikrometasztázis b: makrometasztázis c: in tranzit/szatellita áttét, nyirokcsomó-érintettség nélkül
N3	legalább 4 érintett nyirokcsomó, vagy in tranzit/szatellita áttét nyirokcsomó-érintettséggel	
M (távoli áttét)		
M0	nincs távoli áttét	
M1	a: távoli bőr-, szubkután vagy nyirokcsomóáttét, LDH normál tartományban b: tüdőáttétek, LDH normál tartományban c: egyéb távoli, ill. szervi áttét, LDH normális vagy emelkedett	

1. ábra. Névuszinklúzió jellegzetes kapszuláris lokalizációja nyirokcsomóban

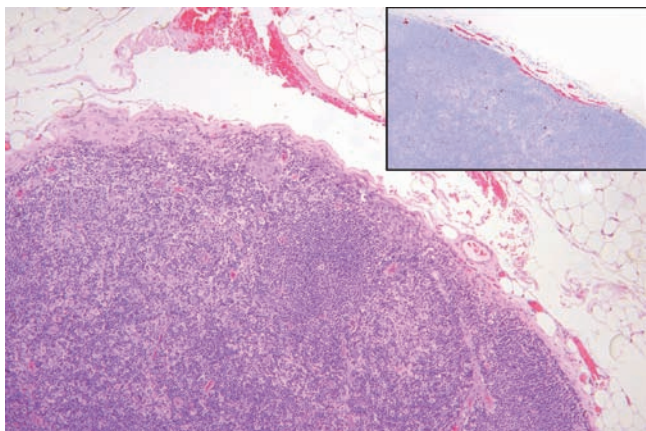


eltávolításra került nyirokcsomó nem szentinel jellegű. Dezmoplasztikus melanóma esetén ritkán találkozunk őrszemnyirokcsomó-pozitivitással.

Az eltávolított nyirokcsomó őrszem jellegének megerősítése

Az őrszemnyirokcsomó pontos identifikálása a nukleáris medicina szakorvosa és a műtétet végző sebész felelőssége. Előfordulhatnak technikai problémák, amikor egyéb nyirokcsomó kerül eltávolításra. 5 mm-nél nagyobb áttétet hordozó nyirokcsomó esetén néha a festék és a radiotracer felvétele nem történik meg, ilyenkor ezek a jelzőanyagok egymásik, nem szentinel nyirokcsomó felé terelődnek. A szakirodalomban pontos szám nem áll rendelkezésünkre arra vonatkozóan, hogy hány nyirokcsomó kerülhet szentinelként eltávolításra, csupán emlőráknál végzett biopsziáknál jelölnek meg négy nyirokcsomót, amely szentinelként értékelhető, ezen felül ugyanis elenyésző a további várható pozitív nyirokcsomók száma.

2. ábra. Szinusoidális melanómaáttétét őrszemnyirokcsomóban



Szövettani feldolgozás során már ritkán látunk kékes festenyzettséget (lymphazurin, metilénkék stb.). A radiotracer (^{99m}Tc) rövid felezési ideje és az alacsony aktivitás miatt a műtői, illetve a patológiai feldolgozásban részt vevő személyzet sugárterhelése minimális, dozimetriai ellenőrzést nem tesz szükségessé (14).

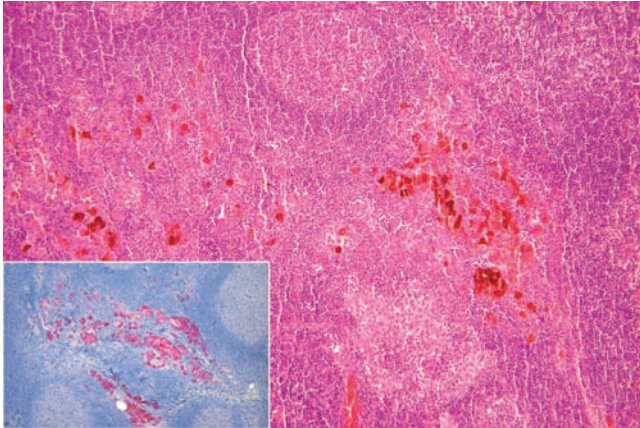
Az eltávolított nyirokcsomó szentinel jellegét támasztja alá mikroszkópos vizsgálatnál, ha karbonszemcséket látunk a szubkapszuláris szinuszok mentén, illetve parakortikális dendritikus sejtek jelenléte is erre utal.

Az őrszemnyirokcsomó szövettani feldolgozása

Az eltávolított nyirokcsomó feldolgozása formalinos fixálás után, hagyományos szövettani feldolgozással történik. Intraoperatív fagyasztásos vizsgálat az anyagkárosodás miatt szuboptimális morfológiai eredményt hoz, valamint a szubkapszuláris régió károsodott volta miatt az áttét megsemmisülhet, így őrszemnyirokcsomó vizsgálatára alkalmatlan (15). Jelenleg nincs teljes megegyezés a feldolgozás mikéntjéről. A „gold standard”-et azonban a sorozatmetszetek vizsgálata és immunhisztokémiai reakciók végzése képezi. A UCLA ajánlása szerint a hilusnál felezett nyirokcsomó mindkét feléből 10-10 sorozatmetszet készül, az 1., 3., 5. és 10. metszeteket HE-nal festjük, a 2.-ből anti-S-100, a 4.-ből HMB45, a 6.-ból anti-Melan-A immunhisztokémiai vizsgálattal kiegészítve. Az EORTC-protokoll 50 mikronos intervallumként javasol HE-festett szintet egy S-100 proteinnel ellentesttel való immunpreparátummal, egy-egy üres tartalék metszettel, kiegészítő immunhisztokémiai vizsgálatok céljából (16). Intézetünkben a hilusánál kettévágott nyirokcsomó mindkét felét a teljes nyirokcsomó elfaragásáig sorozatmetszetekben dolgozzuk fel, 250 mikrométeres intervallumokkal. Minden szintből HE-festett metszetek, illetve minden 3. szintből MelanA immunhisztokémiai reakciók készülnek.

HE-festett sorozatmetszetekben az áttét lehet epitelioid vagy orsósejtes, pigmentált vagy amelanotikus, gyakran hasonló a primer daganat sejtípusához, így diagnosztikus nehézség esetén javasolt az eredeti tumorról való összehasonlítás. A melanómaáttétet el kell különíteni a szinuszokban megjelenő pigmentált makrofágoktól (ez utóbbiakban nagy szemcsés pigmenttartalom van), valamint a tokban és fibrotikusan átalakult szinuszokban helyet foglaló nevuszinklúzióktól (1. ábra). Áttét esetén leggyakrabban a szubkapszuláris szinuszt érintő lokalizációval találkozunk (2. ábra), de parenchimálisan (3. ábra) is megjelenhetnek (Dewar-kritérium) (17). Ez utóbbiak prognosztikailag kedvezőtlenebb státuszt jelentenek. Keresnünk kell a tokáttörést és a perinodális zsírszövet infiltrációját, hiszen ilyenkor nemcsak blokkdiszekció, hanem posztoperatív besugárzás is szükséges lehet. A legnagyobb daganatos át-

3. ábra. Parenchimás melanómaáttét őrszemnyirokcsomóban



tét kétdimenziós mérete (Rotterdam-kritérium), valamint a Breslow-érték módosításaként a toktól mért mélysége (Starz-kritérium) is a szövettani lelet része (10, 18). Starz szerint ugyanis 1 mm-nél nagyobb mélységű áttét 50%-kal növeli a további nem szentinel nyirokcsomók érintettségét. Átmérő tekintetében az EORTC adatai alapján 0,1–1 mm között mikrometasztázisról, 0,1 mm alatt szubmikrometasztázisról beszélünk (16).

Immunhisztokémiai módszerrel az izolált tumorsejteket, kis tumorcsoportokat derítjük fel. Ekiegészítő vizsgálatokkal 12%-kal több pozitív nyirokcsomót tudunk diagnosztizálni, mint HE-festett metszetek esetén. Az immunhisztokémiai reakció értékelésekor figyelembe kell venni a vizsgált nyirokcsomó és a primer tumor HE-festett metszetben megfigyelhető morfológiáját. MelanA gyakran makrofágokban is megjelenik, a HMB45-festődéssel ellentétben. Orsósejtes áttétek gyakran csak az S-100-at expresszálják. Nodális névus esetében Ki67-tel alacsony proliferációs aktivitást látunk, a melanómaáttéttel ellentétben.

A melanócita-antigének messenger RNS-ének eddig kutatási célból alkalmazott, PCR-rel való detektálása a szentinel nyirokcsomók rutin diagnosztikájában jelenleg nem elfogadott, hiszen nodális névusok esetében is pozitív reakciót eredményez. Tehát továbbra is a szövettani feldolgozáson alapul a szentinel nyirokcsomók értékelése (15).

A nagy gyakorlatot igénylő őrszemnyirokcsomó-biopszia technikai, műtéti kivitelezése és szövettani feldolgozása az arra felkészült és specializálódott centrumokban a leghatékonyabb. A betegek számára kis beavatkozást jelentő eljárás lehetővé teszi a patológiai stádium pontosabb meghatározását, valamint más sebészi és nem sebészi terápiai eljárások korai bevezetését.

IRODALOM

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Melanoma of the skin. In: AJCC Cancer Staging Manual. Eds. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, 7th ed. Springer, New York 2010
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27:6199–6206, 2009
- Oláh J, Dobozy A. A melanóma malignum új TNM-beosztása. *Magy Onkol* 47:59–61, 2003
- Gilde K, Plótár V, Remenár É, et al. Melanoma malignum. In: Az onkológia alapjai. Szerk. Kásler M. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2011
- 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
- Van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, et al. Expert opinion in melanoma: The sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the micro-anatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer* 45:2736–2742, 2009
- van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 29:2206–2214, 2011
- Scheri RP, Essner R, Turner RR, et al. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 14:2861–2866, 2007
- Liszky G, Orosz Z, Péley G, et al. Relationship between sentinel lymph node status and regression of primary malignant melanoma. *Melanoma Res* 15:509–513, 2005
- Prieto VG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. *Surg Path Clin* 2:553–563, 2009
- Baldwin BT, Cherpelis BS, Sondak V, Fenske NA. Sentinel node biopsy in melanoma: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 28:319–323, 2010
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127:392–399, 1992
- Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al. The Augsburg Consensus: Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 89:237–241, 2000
- Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, et al. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 6:75–82, 1999
- Prieto VG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: handling, examination, and clinical repercussion. *Arch Path Lab Med* 134:1764–1769, 2010
- van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Schmitz PL, et al. EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam criteria. *Eur J Cancer* 46:2414–2421, 2010
- Dewar DJ, Newell B, Green MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 22:3345–3349, 2004
- Starz H, Balda BR, Kraemer KU, et al. A micromorphometry based concept for routine staging classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance in melanoma patients. *Cancer* 91:2110–2121, 2001