

Patologija malignega melanoma

Matej Bračko

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. S kliničnim pregledom je mogoče postaviti le sum na melanom, za dokončno diagnozo pa je potreben histopatološki pregled odstranjene spremembe. Histološko ločimo več podtipov melanoma, ki pa nimajo posebnega napovednega pomena. Najpomembnejši napovedni dejavniki so debelina tumorja po Breslowu, globina invazije po Clarku ter prisotnost ulceracije, satelitskih vozličev in zasevkov v regionalnih bezgavkah.

Zaključki. Patologova vloga ja v diagnostiki malignega melanoma ključna. Histopatološki izvid mora poleg diagnoze vsebovati tudi vse podatke, s katerimi je mogoče oceniti prognozo in natančno določiti stadij bolezni.

Ključne besede: maligni melanom, patologija

Uvod

Maligni melanom je maligni tumor, ki vznikne najpogosteje v intraepidermalnih, redkeje v intradermalnih melanocitih. Pojavi se lahko na novo, neredko pa se razvije iz preeksistentnega melanocitnega nevusa.^{1,2} S kliničnim pregledom – zlasti z uporabo pravila ABCD – je mogoče postaviti sum na melanom, dokončno diagnozo pa lahko postavi le patolog z mikroskopskim pregledom tkiva.

Histološka diagnoza melanoma je pri napredovalih tumorjih razmeroma lahka, razlikovanje med zgodnjim melanomom in nekaterimi benignimi melanocitnimi lezijami pa je pogosto težavno. Pri tem razlikovanju patolog upošteva številne arhitekturne

in citološke lastnosti tako epidermalne kot dermalne komponente. Pomembni arhitekturni kriteriji v epidermisu so simetrija, razmejenost, razmerje med posamičnimi in v skupinah ležečimi celicami ter širjenje melanocitnih celic v povrhnje sloje epidermisa; v dermisu so najpomembnejši simetrija, oblika oz. silhueta lezije, dozorevanje melanocitov v globini in prisotnost mitotske aktivnosti.³

Faze tumorske progresije in klasifikacija malignega melanoma

Maligni melanom je v najzgodnejši fazi razvoja v večini primerov ploščata lezija, ki se širi centrifugalno – to je *radialna faza* rasti. Histološke spremembe so lahko v tej fazi omejene na epidermis, v katerem vidimo pomnožene posamične ali v gnezdih ležeče atipične neoplastične melanocite (*melanom in situ*). Neoplastične celice lahko vdirajo

v dermis, kjer pa ne proliferirajo (*mikro-invazivni melanom*). O naslednji, *vertikalni fazi* rasti govorimo, ko se v dermisu pojavi tumorski vozlič, ki je večji od največjega tumorskega gnezda v epidermisu, oziroma takrat, ko v dermalnih tumorskih celicah najdemo mitoze. Vertikalna faza rasti, katere ključna biološka lastnost je sposobnost tumorskih celic, da v dermisu preživijo in se delijo, se lahko pojavi ob predhodni radialni fazi rasti, lahko pa tudi na novo.

Maligni melanom razvrščamo v posamezne histološke podtipе predvsem glede na prisotnost in značilnosti radialne faze rasti, upoštevamo pa tudi klinične značilnosti.¹⁻³

Povrhnje rastoči melanom

Je najpogostejši podtip melanoma pri belcih (pri katerih predstavlja okrog dve tretjini vseh melanomov) in se pojavlja predvsem na soncu neizpostavljeni koži. Zanj je značilna radialna faza rasti, ki jo tvorijo veliki neoplastični melanociti, ki se pagetoidno širijo med keratinociti. Vertikalno fazo tvorijo običajno epiteloidne celice, ki – za razliko od benignega nevusa – v globini ne dozorevajo, obrisi intradermalne komponente pa so praviloma izrazito asimetrični.

Lentigo maligna

Je oblika *melanoma in situ*, ki se pojavlja pri starejših ljudeh na soncu izpostavljeni koži, najpogosteje na licu. Zanj je značilna pretežno junksijska intraepitelijska proliferacija izrazito pleomorfnih melanocitov, ki se iz epidermisa širijo v epitel lasnih foliklov in znojničnih izvodil, epidermis je atrofičen, v dermisu pa je praviloma izražena huda solarna elastoza. Če je ob opisani radialni fazi rasti prisotna tudi invazivna komponenta, ki je pri tem tipu pogosto vretenastocelična, govorimo o *lentigo maligna melanomu*.

Akralno-lentiginozni melanom

Se pojavlja na dlaneh in podplatih ter pod nohti in je najpogostejša oblika melanoma pri temnopoltih ljudeh. V radialni fazi rasti je značilna lentiginozna proliferacija atipičnih, pogosto močno pigmentiranih melanocitov v bazalnem epidermisu, ki jo spremljata izrazita akantoza in hiperkeratoza. Vertikalno fazo običajno tvorijo vretenaste tumorske celice.

Nodularni melanom

Je oblika melanoma, pri kateri je prisotna le vertikalna faza rasti, kar pomeni, da v epidermisu lateralno od dermalne komponente tumorja ne najdemo melanomskih celic. Je drugi najpogostejši podtip melanoma in pri belcih predstavlja 10 do 15% vseh melanomov.

Dezmoplastični melanom

Sodi med redkejše podtipе melanoma. Zanj je značilna proliferacija vretenastih, običajno nepigmentiranih in fibroblastom podobnih neoplastičnih melanocitov v fibrozirani stromi dermisa. Pogosto (v približno 30%) je izražena tudi perinevralna invazija – v teh primerih govorimo o *dezmoplastičnem nevrotropnem melanomu*.

Drugi redki melanomi

Izjemno redki so *melanomi*, ki vzniknejo v *modrem nevusu*. Redki so tudi *melanomi*, ki se razvijajo v *orjaških kongenitalnih nevusih*. Omeniti je treba tudi t.i. *nevroidni melanom*, ki ga je zaradi simetrične konfiguracije in pičlega intraepidermalnega širjenja včasih težko razlikovati od običajnega dermalnega ali sestavljenega nevusa.

Tabela 1. Globina invazije po Clarku

I	tumorske celice zgolj v epidermisu (melanom <i>in situ</i>)
II	mikroinvazija v papilarni dermis
III	ekspanzija papilarnega dermisa zaradi kohezivnega tumorskega vozliča
IV	invazija v retikularni dermis
V	invazija v podkožno maščevje

Globina invazije po Clarku in debelina tumorja po Breslowu

Globina invazije, ki jo je leta 1967 Clark razvrstil v pet nivojev (Tabela 1) in ki jo oceni patolog ob mikroskopskem pregledu kirurško odstranjenega tumorja, je pri malignem melanomu pomemben napovedni dejavnik. Njegova slaba stran pa je, da je ocena nivojev dokaj subjektivna. Objektivnejša je debelina tumorja, ki jo je leta 1969 Breslow definiriral kot v milimetrih izraženo razdaljo med vrhom granularnega sloja epidermisa in tumorsko celico, ki leži najgloblje v dermisu. Debelina tumorja je

pri melanomu najpomembnejši napovedni dejavnik in predstavlja glavni kriterij, po katerem določimo kategorijo T v sklopu TNM klasifikacije malignega melanoma (Tabela 2).⁴

Ulceracija in drugi morfološki napovedni dejavniki

Novejše raziskave so pokazale, da je pri določeni debelini tumorja prisotnost ulceracije povezana s slabšo prognozo. Ta spoznanja upošteva tudi zadnja izdaja TNM klasifikacije iz leta 2002 (Tabela 2).⁴

Tabela 2. Kategorije pT pri malignem melanomu

pTX	nedoločljiv (npr. pri "shave" biopsiji ali pri popolni regresiji tumorja)
pT0	ni primarnega tumorja
pTis	melanom <i>in situ</i> (Clark I)
pT1	tumor debeline 1 mm ali manj
	pT1a: Clark II ali III, brez ulceracije
	pT1b: Clark IV ali V ali z ulceracijo
pT2	tumor debeline > 1 mm in ≤ 2 mm
	pT2a: brez ulceracije
	pT2b: z ulceracijo
pT3	tumor debeline > 2 mm in ≤ 4 mm
	pT3a: brez ulceracije
	pT3b: z ulceracijo
pT4	Tumor debeline > 4 mm
	pT4a: brez ulceracije
	pT4b: z ulceracijo

Tabela 3. Kategorije N pri malignem melanomu

NX	prizadetosti bezgavk ni mogoče določiti
N0	bezgavke brez zasevkov
N1	zasevek v eni bezgavki N1a: mikroskopski (klinično okultni) zasevek v bezgavki N1b: makroskopski (klinično manifestni) zasevek v bezgavki
N2	zasevki v 2 ali 3 bezgavkah <i>ali</i> intralimfatični regionalni zasevki N2a: samo mikroskopski zasevki v bezgavkah N2b: makroskopski zasevki v bezgavkah N2c: satelitski zasevki ali zasevki v prehodu ("in-transit") brez prizadetih bezgavk
N3	zasevki v 4 ali več bezgavkah <i>ali</i> medsebojno zraščene bezgavke z zasevki <i>ali</i> satelitski/"in-transit" zasevki s prizadetimi bezgavkami

Med morfološke lastnosti primarnega tumorja, ki so se v posameznih – a ne vseh – raziskavah malignega melanoma izkazale za prognostično pomembne, sodijo mitotška aktivnost, infiltracija tumorja z limfociti, prisotnost limfovaskularne invazije in prisotnost regresije.^{2,3}

Regionalni zasevki

Maligni melanom se, podobno kot karcinom, širi predvsem limfogeno, zato se zasevki običajno najprej pojavijo v regionalnih bezgavkah. Za razliko od karcinoma pa najdemo pri melanomu razmeroma pogosto makroskopske ali mikroskopske tumorske vozličke tudi v koži ali podkožju med primarnim tumorjem in bezgavkami. Če so ti infiltrati od primarnega tumorja oddaljeni manj kot 2 cm, govorimo o satelitih, če pa je razdalja večja, so to zasevki v prehodu ("in-transit" metastaze). Prisotnost teh vozličev je prognostično pomembna, upošteva pa jih tudi TNM klasifikacija v kategoriji N (Tabela 3).⁴

Prizadetost regionalnih bezgavk, ki poleg prej opisanih satelitskih sprememb določa kategorijo N, je pri melanomu tesno povezana z debelino primarnega tumorja.

Morebitno mikroskopsko prizadetost klinično nesumljivih bezgavk določimo z biopsijo varovalne bezgavke. To bezgavko natančno pregleda patolog, ki bezgavko serijsko nareže, ob negativnem izvidu pa uporabi še imunohistokemične preiskave. S

Tabela 4. Stadiji malignega melanoma

0	pTis	N0	M0
I	pT1	N0	M0
IA	pT1a	N0	M0
IB	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
IIC	pT4b	N0	M0
III	katerikoli	N1, N2, N3	M0
IIIA	pT1a-4a	N1a, 2a	M0
IIIB	pT1a-4a	N1b, 2b, 2c	M0
	pT1b-4b	N1a, 2a, 2c	M0
IIIC	pT1b-4b	N1b, 2b	M0
	katerikoli	N3	M0
IV	katerikoli	katerikoli	M1

takšno obdelavo včasih v bezgavki najdemo le posamezne tumorske celice ali skupine celic velikosti do 0,2 mm – v tem primeru govorimo o izoliranih tumorskih celicah (ITC). Biološki pomen ITC ni jasen, zato jih zaenkrat klasificiramo kot pN0(i+).

Zaključki

Patologova vloga je v diagnostiki malignega melanoma ključna. Histopatološki izvid mora poleg diagnoze vsebovati vse podatke, s katerimi je mogoče oceniti prognozo in natančno določiti razširjenost oziroma stadij bolezni (Tabela 4) ter na tej osnovi izbrati najprimernejši način zdravljenja.

Literatura

1. Elder DE, Murphy GF. *Melanocytic tumors of the skin. Atlas of tumor pathology, 3rd series, fascicle 2.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1990.
2. Barnhill RL, Piepkorn M, Busam KJ. *Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma.* 2nd edition. New York: Springer-Verlag; 2004.
3. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A, editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of skin tumors.* Lyon: IARC Press; 2006.
4. Sobin LH, Wittekind C, editors. *UICC TNM classification of malignant tumors.* 6th edition. New York: Wiley-Liss; 2002.