

Nevoidný melanóm ako diagnostický problém

Paula Ďuríková

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Nevoidný melanóm je jeden z najťažšie diagnostikovateľných typov malígneho melanómu, keďže klinicky ako aj histopatologicky pripomína bežný, najčastejšie intradermálny a compound melanocytový névus. Táto zriedkavá lézia sa vymyká konvenčným predstavám o morfológii malígnej melanocytovej neoplázie. Ide o agresívny nádor. Jeho zlá prognóza je v kontraste s jeho organizovanou architektúrou pripomínajúcou banálny nezhubný útvar. Značná časť diagnostiky melanocytových neoplázií stojí na princípe subjektívneho hodnotenia lézie a preto zvýšenie povedomia o tomto zriedkavom type malígneho melanómu môže napomôcť rozhodovaciemu procesu v prípadoch interpretačných nejasností.

Kľúčové slová: nevoidný melanóm, dermatoskopia, histopatológia, melanocytový névus.

Nevoid melanoma as a diagnostic problem

Nevoid melanoma is one of the most difficult types of malignant melanoma to diagnose. Most often, it is clinically and histopathologically similar to the common intradermal and compound melanocytic nevus. This rare lesion defies conventional ideas about the morphology of malignant melanocytic neoplasm. It is an aggressive tumor. Its poor prognosis is in contrast to its organized architecture, which resembles a banal benign lesion. A significant part of the diagnostic process in cases of melanocytic neoplasms is based on the subjective assessment of the lesions. Therefore, increasing awareness of this rare type of malignant melanoma can aid decision-making in cases of interpretative uncertainties.

Key words: nevoid melanoma, dermoscopy, histopathology, melanocytic nevus.

Úvod

Nevoidný melanóm (NM) je považovaný za jeden z najťažšie diagnostikovateľných typov malígneho melanómu (MM). Práve táto skutočnosť mu v literatúre vyslúžila prívlastok „Lawyer’s melanoma“. Podľa údajov z rokov 1995–2001 tvorilo v Spojených štátoch Amerických oneskorenie a nerozpoznanie diagnózy MM dermatológom, alebo dermatopatológom až 13 % z celkového počtu sporov o zanedbanie lekárskej starostlivosti, čo mu vyslúžilo 2. miesto v rebríčku predmetu týchto súdnych sporov vo všetkých medicínskych oblastiach (1). Vo viacerých aspektoch imituje NM benígny melanocytový névus, avšak biologicky je charakteristický lokálnymi rekurenci-

mi a schopnosťou metastázovať, čo korešponduje s vlastnosťami ostatných typov MM (2). Ide o relatívne vzácny typ melanocytovej neoplázie, pričom tvorí menej ako 1 % z celkového počtu MM (3). Presná definícia NM nie je celkom ustálená, existuje značná medzizdrojová variabilita pri popise tejto jednotky, z klinického a histopatologického hľadiska. Pre ustálenie pojmov využívaných v našej práci sme zvolili definíciu podľa Cooka a kol. (2018), ktorá bola použitá pri koncepcii klasifikácie kožných nádorov podľa World Health Organization: „Nevoidný melanóm je subtyp melanómu kože, ktorý klinicky a histopatologicky pripomína bežný najčastejšie intradermálny a compound melanocytový névus.“ (4).

Klinické charakteristiky

Spoľahlivé klinické dáta poskytuje nedávny systematický prehľad, ktorý analyzoval klinické, morfológické a epidemiologické charakteristiky 33 prípadov NM (5). Najčastejšie ide o palpovateľnú, papulóznu až nodulárnu léziu, avšak zriedkavejšie sa vyskytuje aj makulárny variant. Povrch môže byť verukózne zbrázdený. Lézie sú najčastejšie lokalizované na trupe a končatinách, sú homogénne pigmentované, symetrické, ostro ohraničené, svetlohnedej a hnedej farby. Epidemiologicky NM demonštruje rovnomernú distribúciu medzi oboma pohlaviami a širokú škálu postihnutých vekových skupín od 1 do 83 rokov, pričom priemerný vek v čase diagnózy je 52 rokov (5, 6, 7). Z analýz dostupných súborov

MUDr. Paula Ďuríková

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava
durikova16@uniba.sk

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):47-50

Článek přijat redakcí: 26. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 5. 11. 2022

vyplyva, že pacienti s NM mali negatívnu osobnú aj rodinnú anamnézu (8). Ani jeden z vyššie uvedených príznakov nie je špecifický prítomný len v prípade NM. Naopak všetky z uvedených môžu nasvedčovať aj diagnóze benígneho melanocytového névu a teda nevylučujú najvýznamnejšiu diferenciálnu diagnostickú jednotku. Nešpecifický charakter vyššie uvedených klinických znakov ilustruje dôvod, prečo je NM jeden z najťažšie diagnostikovateľných typov MM.

Dermatoskopia

Dermatoskopicky má väčšina NM névu podobný obraz. Na základe globálnej dermatoskopie je možné väčšinu NM rozdeliť do 3 hlavných skupín (8):

1. Nevus-like NM (48 %) pripomína benígny névus, dermatoskopicky je charakterizovaný vzorom dlažbových kociek („cobblestone“). Medzi ďalšie dermatoskopické znaky tohto typu NM patria milium podobné cysty (38,4 %), nepravidelné globuly (46,1 %) a atypické vaskulárne štruktúry (46,1 %).
2. Amelanotický NM (29,6 %) s klinicky a dermatoskopicky absentujúcou pigmentáciou, pri ktorých býva jediným hodnotiteľným dermatoskopickým kritériom atypický vaskulárny vzor (75 %), menej často bodkovité alebo glomerulárne cievy.
3. Multikomponentný NM (14,8 %), pri ktorom sú prítomné klasické dermatoskopické kritériá MM, ako je modrobielne závojovanie (75 %), nepravidelná pigmentácia (75 %), atypická pigmentová sieť (25 %).

Zmiešaný NM (7,4 %) sa nedá zaradiť do ani jednej z predchádzajúcich skupín, nevykazuje žiadne špecifické dermatoskopické kritériá MM, býva ostro ohraničený a môže pripomínať seboroickú keratózu.

Pri celotelovom preventívnom vyšetrení pohľadom, ako aj po dôkladnom odbere anamnestických dát od pacienta nemusí diagnóza NM nasvedčovať žiaden zo získaných údajov. Rozšírenie klinického vyšetrenia o dermatoskopiю zvýši jeho senzitivitu a špecifitu v diagnostike MM (bez stanovenia morfológického podtypu) na zhodných

90 %, v porovnaní so samotným vyšetrením pohľadom, ktoré dosahuje senzitivitu 71 % a špecifitu 81 % (9). Dermatoskopia v niektorých prípadoch NM demaskuje diskkrétne morfológické známky malignity (10). Práve existencia nádorov ako je NM, ale aj skutočnosť, že klinické známky malignity nemusia byť prítomné v MM menších ako 5 mm hovoria v prospech celotelovej dermatoskopie ako potenciálne život zachraňujúceho postupu (11). Selektia lézií voľným okom s až následnou aplikáciou dermatoskopického vyšetrenia nemusí odhaliť skoré MM alebo MM bez typických klinických charakteristík. Konečný výsledok však neovplyvní len samotná detekcia dermatoskopických kritérií svedčiacich pre malignitu, ale aj aplikácia dostatočne nízkeho excízneho prahu, čo platí najmä pri léziách ako je NM, kde sú aj dermatoskopické znaky malignity relatívne diskkrétne (12).

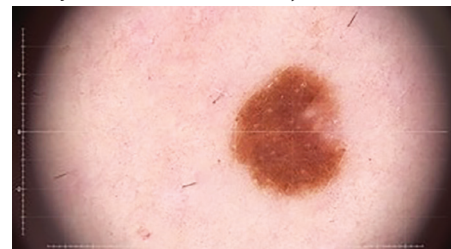
Histopatológia

Histopatologický obraz je podobne ako klinický chudobný na znaky svedčiace pre malignitu. Relatívne organizovaná architektónika lézie pri nízkom zväčšení imponuje benígny melanocytový névus. Až podrobná analýza na cytologickej úrovni môže demaskovať diskkrétne znaky svedčiace o dignite nádoru (13).

Na základe mikroskopiekej architektúry je možné NM rozdeliť do 3 hlavných typov:

- A. „Nested“ NM je zriedkavá lézia klinicky aj histopatologicky simulujúca junkčný névus. Maligne bunky sú v oblasti dermo-epidermálnej junkcie. Až sériové histopatologické sekcie môžu odhaliť infiltratívny komponent. Bunky sú usporiadané do hniezd imitujúcich benígny junkčný névus. Správnej histopatologickej diagnóze môžu napovedať konfluujúce hniezda, hniezda atypického tvaru a veľkosti, atypia a pleomorfizmus buniek, melanocyty ojedinele prítomné nad úrovňou junkcie.
- B. Papilárny NM je symetrický, ostro ohraničený, bunky sú malé a monomorfne, s hlbšími vrstvami sa zmenšujú, čo môže imitovať maturáciu. Zápalový infiltrát často úplne absentuje. Medzi histopatologické znaky napovedajúce správnej diagnóze

Obr. 1. Dermatoskopický obraz nevus-like NM na dolnej končatine (archív autorky)



patria hniezda melanocytov v hlbšej dermis, ktoré sú väčšie ako tie v plytších vrstvách, cytologicky atypické bunky, početné mitózy a hypercelularita lézie.

- C. Nodulárny NM je plochá alebo kopulovitá papula, imitujúca compound nevus. Tieto lézie majú nevýrazný junkčný komponent, intradermálny je organizovaný do hniezd. Bunky sú malé, névu podobné. Diagnóze NM nasvedčuje len zvláštny tvar a nepravidelná distribúcia dermálnych hniezd melanocytov, cytologická atypia najmä v hlbších oblastiach lézie a častá závažná solárna elastóza okolitej kože (14).

Rovnako ako konvenčná mikroskopia, ani *in vivo* konfokálny mikroskopický obraz nie je bohatý na špecifické známky malignity. Prítomné môžu byť atypické bunky v suprabazálnej a junkčnej vrstve epidermy. Vzhľadom na nedostatok epidermálneho a junkčného komponentu môže však detekcia už tak diskrétnych zmien byť ešte komplikovanejšia ako v bežnom histopatologickom obraze (15).

Hlavnou diferenciálnu diagnostickou jednotkou pre NM je benígny melanocytový névus. Imunohistochemicky imituje NM maturáciu, a teda jav charakteristický pre benígny melanocytový névus, kedy sú markery melanocytovej diferenciácie pozitívne v povrchových a negatívne v hlbších častiach lézie. V prípade NM môže byť prítomný gradient farbenia HMB-45, s pozitivitou klesajúcou s pribúdajúcou hĺbkou. Zvláštnym paradoxom je, že v lézii, ktorá vykazuje histopatologické a imunohistochemické známky maturácie má dobrú diagnostickú výťažnosť index proliferácie aktivity Ki-67. Pri farbení Ki-67, dosahuje NM v niektorých oblastiach lézie hodnotu až 40 % (16). Pre porovnanie, névy vykazujú hodnoty okolo 5 %, väčšina MM dosahuje hodnoty 13 až 30 % (17). Pri

diferenciácií NM od mitoticky aktívneho névu môže byť cenným nástrojom farbenie p16. Úplná strata pozitivity farbenia p16 bola demonštrovaná u 70 % prípadov NM. Tento znak tiež koreloval so stratou génu CDKN2A (chromozóm 9p21) (18, 19). PReferentially expressed Antigen in MELanoma (PRAME) je ďalšie imunohistochemické farbenie, ktoré je využívané v diagnostike MM. Úroveň expresie PRAME antigénu bola asociovaná s proliferácnym a metastatickým potenciálom buniek MM, pričom úlohu má aj pri hodnotení resekčných okrajov. Pozitívita PRAME môže napomôcť pri diferencovaní diskretných známk NM pri léziách, ktoré boli histopatologicky identifikované ako intradermálny névus. Reaktivita PRAME demaskuje aj zdánlivo benígne monomorfne intradermálne uložené bunky NM, ktoré sú usporiadané v hniezdach (20, 21).

Ďalšou modernou metódou v diagnostike melanocytových lézií s nevýpovednou histopatológiou je využitie metódy Fluorescence in situ hybridization (FISH). Diagnostické testy, ktoré produkujú kvantitatívne dáta majú potenciál redukovať inherentnú subjektivitu diagnostického procesu. Intenzita a počet jadrových signálov sú numericky vyjadriteľné hodnoty, čo pridáva diagnostike na objektivitu. Bunky MM často vykazujú viaceré genetické aberácie, ktoré absentujú v benígnych melanocytových léziách. Klonálne chromozomálne zmeny detekované metódou FISH naznačujú zlyhanie kritických kontrolných bodov tumor-supresorov, ktoré normálne bránia ďalšiemu deleniu buniek po výskyte mitotickej chyby. MM demonštruje vysokú mieru genomickej heterogenity. Vývoj sond pre FISH za touto skutočnosťou zaostáva a preto je negatívna prediktívna hodnota tejto metódy zatiaľ nejasná (22). Existujú len veľmi limitované dáta opisujúce molekulárne charakteristiky NM. Z dostupnej analýzy 11 prípadov vyšetrených pomocou technológie cieleného sekvenovania novej generácie bolo 7 prípadov pozitívnych na mutáciu NRAS a zároveň wild-type na BRAF, 2 boli pozitívne na mutáciu BRAF, a 2 boli wild type na BRAF aj NRAS. Vzhľadom k skutočnosti, že mutácia BRAF je najčastejšou podmieňujúcou mutáciou v patogenéze MM, je výrazná dominancia NRAS mutácií v tejto,

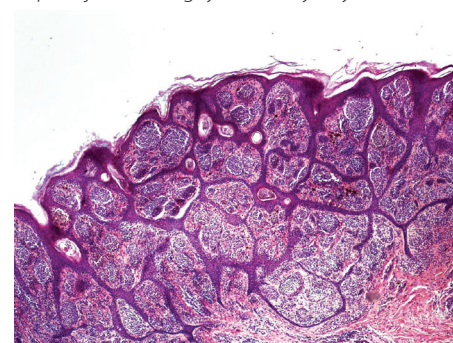
aj keď malej, kohorte NM pozoruhodným nálezom (23). Pre potvrdenie hypotézy o kauzálnom súvisi NRAS mutácií so vznikom NM bude však nutných viac dôkazov.

NRAS mutácie sú interpretované ako nepriaznivý prognostický faktor, charakteristický pre agresívne nádory s nízkou mierou prežívania. Vývoj cielených terapeutických možností ovplyvňujúcich aktivitu mutantného NRAS, refraktérneho voči inaktivačným enzýmom doposiaľ nepriinesol uspokojivé výsledky. Jednou z príčin tejto skutočnosti sú nepriaznivé alosterické pomery molekuly kódovanej mutovaným génom. Dôvodom na opatrný optimizmus môžu byť najnovšie dáta hodnotiace efekt blokady horizontálnych a vertikálnych signalizačných dráh NRAS, (napr. MEK inhibítormi), ktoré demonštrovali efekt na predĺženie prežívania bez progresie ochorenia (24). V liečbe neresekovateľného alebo metastatického NRAS mutovaného melanómu však majú aktuálne najvýznamnejšiu úlohu inhibítory kontrolných bodov imunitných dráh. Štúdia analyzujúca PD-L1 status NM doposiaľ nebola realizovaná.

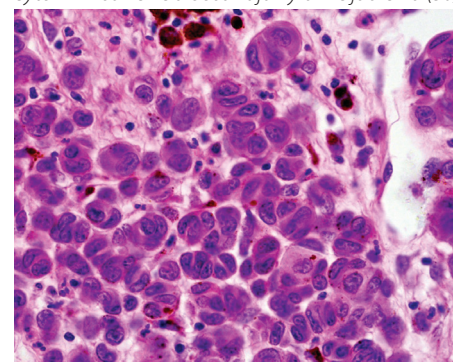
Prognóza

Podľa najnovšej revízie Európskych diagnostických odporúčaní pre MM ale aj odporúčaní American Joint Committee on Cancer (AJCC), sú najdôležitejšími prognostickými faktormi MM: vertikálna hrúbka nádoru (Breslowova hĺbka), prítomnosť histopatologicky definovanej ulcerácie a počet mitóz na mm² (AJCC už nezohľadňuje tento parameter). Podľa nedávneho systematického prehľadu, ktorý analyzoval histopatologické znaky v 20 prípadoch NM, bola priemerná Breslowova hrúbka v čase excízie 2 mm, ulcerácia a regresné štruktúry sú invariabilne neprítomné (14, 25, 26). Relatívne organizovaná architektonika NM vytvorila základ pre hypotézu o pozitívnom prognostickom význame tohto typu MM. Táto hypotéza však nebola potvrdená, miera metastatického rozsevu a letality dosahuje pri 3-ročnej perióde sledovania zhodne až 37,5 % (27). Pre porovnanie, pri prognostickej analýze 123 360 prípadov invazívneho MM (bez ďalšej špecifikácie morfológického podtypu) bola miera letality počas 3-ročnej periódy sledovania 10 % (28).

Obr. 2. Nevoidný melanóm (2x). Proliférácia melanocytov usporiadaná do melanocytových hniezd imponujúcich benígne melanocytový névus (29)



Obr. 3. Nevoidný melanóm (40x). Bunky NM s atypiami vytvárajú malé hniezda čo môže imponovať benígne melanocytový névus. Jadrá melanocytov NM sú veľké a obsahujú výrazné jadierka (30)



Vyššia miera letality NM demonštrovaná v niektorých súboroch zrejme reflektuje jeho sťaženie a teda často oneskorenú diagnostiku, vedúcu k vyššej Breslowovej hrúbke v čase excízie. Nepriaznivým prognostickým faktorom NM je aj prítomnosť mutácií NRAS. MM s týmito mutáciami sú vysoko agresívne, a sú asociované s nižšou mierou prežívania. Napriek tejto skutočnosti možnosti liečby NRAS mutovaných melanómov zaostávajú za ich BRAF mutovanými náprotivkami (24).

Záver

NM sa vymyká konvenčným predstavám o morfológii malígnej melanocytovej neoplázie. Napriek tomu, že vo viacerých aspektoch imituje benígne melanocytový névus, ide o nádor s relatívne zlou prognózou. Predkladaný prehľad stručne zhŕňa klinické, dermatoskopické a histopatologické charakteristiky tejto zriedkavej melanocytovej neoplázie. Zvýšenie interdisciplinárneho povedomia o tomto zriedkavom type MM medzi dermatológmi, dermatopatológmi ako aj onkológmi môže napomôcť rozhodovaciemu procesu v prípadoch interpretačných nejasností.

LITERATURA

1. Crowson AN. Medicolegal aspects of Neoplastic Dermatology. *Mod Pathol*. 2006;19(2):148-154.
2. Tsujimura M, Kaku Y, Yasuhide T, et al. Maturing papillomatous nevoid melanoma in the scalp mimicking recurrent melanocytic nevus: A case report of previously undescribed subtype of nevoid melanoma. *Pathol Int*. 2022;72(1):59-64.
3. Cabrera R, Recule F. Unusual clinical presentations of malignant melanoma: A review of Clinical and histologic features with special emphasis on dermatoscopic findings. *Am J Clin. Dermatol*. 2018;19(1):15-23.
4. Elder DE, Massi D, Scolyer R, et al. WHO Classification of Skin Tumours IARC WHO Classification of Tumours, 4th Edition. Lyon: IARC; 2018.
5. Pampena R, Lai M, Lombardi M, et al. Clinical and dermoscopic features associated with difficult-to-recognize variants of cutaneous melanoma. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):430-440.
6. Kossard S, Wilkinson B. Small cell (naevoid) melanoma: A clinicopathologic study of 131 cases. *Aust J Dermatol*. 1997;38(1):54-58.
7. Blessing K, Evans AT, Al-nafussi A. Verrucous naevoid and keratotic malignant melanoma: A Clinico-Pathological Study of 20 cases. *Histopathology*. 1993;23(5):453-458.
8. Longo C, Piana S, Marghoob A, et al. Morphological features of naevoid melanoma: Results of a multicentre study of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):961-967.
9. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A Meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):669-676.
10. Argenziano G, Briatico G, Brancaccio G, Clinical Clues to Avoid Missing Melanoma When Morphology is Not Enough. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(4):41-43.
11. Lee KJ, Soyer PH. Future developments in teledermoscopy and total body photography. *Int J Dermatol Venerol*. 2019;2(1):15-18.
12. Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol*. 2011;164(4):785-790.
13. Zulauf EE, Connors JC, Hardy MA, et al. Use of fluorescence in situ hybridization for diagnosis of rare Nevoid Melanoma: A case report. *FASTRAC*. 2021;1(1):1-4.
14. Massi G, LeBoit PE. Histological diagnosis of Nevi and melanoma. Darmstadt: Springer; 2014.
15. Martín-Alcalde J, Gamo-Villegas R, Floristán-Muruzábal MU, et al. Nevoid melanoma: Dermoscopic and in vivo reflectance confocal microscopic aspects in 4 cases. *JAAD Case Rep*. 2021;11(2):132-136.
16. Tinca AC, Friciu C, Niculescu R, et al. Nevoid melanoma - the unique histological and immunohistochemical appearance. *Bull Transilv Univ*. 2022;15(64):25-32.
17. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, et al. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol*. 2008;35(5):433-444.
18. Mesbah Ardakani N, Singh S, Thomas C, et al. Mitotically active nevus and nevoid melanoma: A Clinicopathological and Molecular Study. *Am J Dermatopathol*. 2020;43(3):182-190.
19. Koh SS, Lau SK, Roehmholdt B, et al. Immunohistochemistry of p16 in nevi of pregnancy and nevoid melanomas: a clinical follow-up study. *J Clin Path*. 2021;20:(7).
20. Lohman ME, Steen AJ, Grekin RC, North JP. The utility of PRAME staining in identifying malignant transformation of melanocytic Nevi. *J Cutan Pathol*. 2021;48(7):856-862.
21. Gassenmaier M, Hahn M, Metzler G, et al. Diffuse PRAME Expression Is Highly Specific for Thin Melanomas in the Distinction from Severely Dysplastic Nevi but Does Not Distinguish Metastasizing from Non-Metastasizing Thin Melanomas. *Cancers*. 2021;13(15):1-15.
22. North JP, Garrido MC, Kolaitis NA, et al. Fluorescence in situ hybridization as an ancillary tool in the diagnosis of ambiguous melanocytic neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(6):824-831.
23. Cook MG, Massi D, Blokx WA, et al. New insights into naevoid melanomas: A clinicopathological reassessment. *Histopathol*. 2017;71(6):943-950.
24. Salzmänn M, Pawlowski J, Loquai C, et al. MEK inhibitors for pre-treated, NRAS-mutated metastatic melanoma: A multicentre, retrospective study. *Eur J Cancer*. 2022;166:24-32.
25. McNutt NS, Urmacher C, Hakimian J, et al. Nevoid malignant melanoma: Morphologic patterns and immunohistochemical reactivity. *J Cutan Pathol*. 1995;22(6):502-517.
26. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:236-255.
27. Zembowicz A, McCusker M, Chiarelli C, et al. Morphological Analysis of nevoid melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2001;23(3):167-175.
28. Sacchetto L, Rosso S, Comber H, et al. Skin melanoma deaths within 1 or 3 years from diagnosis in Europe. *Int J Cancer*. 2021;148(12):2898-2905.
29. Wozniak L, Zielinski KW. Skin Tumors-P6231204. In: commons.wikimedia.org [Internet]. 2011 Jun 23. [cited 2022 oct 30]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skin_Tumors-P6231204.jpg (CC BY-SA 3.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>.
30. Wozniak L, Zielinski KW. Skin Tumors-069.jpg. In: commons.wikimedia.org [Internet]. 2011 Sep 7. [cited 2022 nov 5]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skin_Tumors-069.jpg (CC BY-SA 3.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>.