

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,

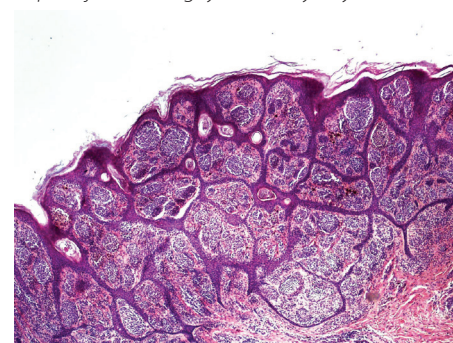
aj keď malej, kohorte NM pozoruhodným nálezom (23). Pre potvrdenie hypotézy o kauzálnom súvisi NRAS mutácií so vznikom NM bude však nutných viac dôkazov.

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 nepriniesol 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.

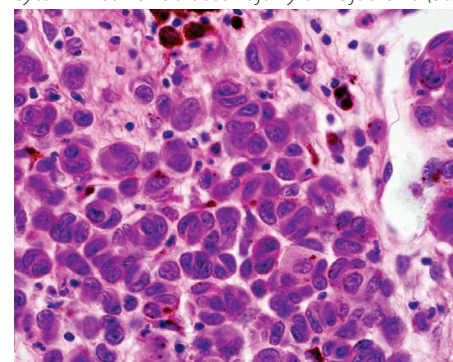
Prognóza

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.