

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőr- és Nemikórtani Klinika
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)*

Az agresszív lefolyású malignus melanoma klinikai és szövettani prognosztikai faktorainak vizsgálata

Study of clinical and histological prognostic factors of aggressive course malignant melanoma

BÉGÁNY ÁGNES DR., EMRI GABRIELLA DR., UNGVÁRI ZSOLT DR., HUNYADI JÁNOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az agresszív lefolyást mutató malignus melanoma esetek feldolgozása igazolta, hogy a primer tumor ellátásakor a klinikai és szövettani paraméterek alapján a metasztázis várható esélye prognosztizálható. Ugyanakkor nem adott segítséget annak meghatározásához, mely magas metasztázis kockázatú esetek mutatnak majd agresszív lefolyást. További analízist igényel az a feltevés, hogy nagyobb az agresszív lefolyás kockázata, amennyiben fiatal férfin alakul ki az exulcerált, polipoid megjelenésű, vastag melanoma.

Kulcsszavak:
**malignus melanoma - agresszív lefolyás -
klinikai paraméterek - szövettani
paraméterek**

SUMMARY

Assessment of aggressive course malignant melanoma cases proved that clinical and histological parameters of the primary tumour can be prognostic for metastasis risk, but do not help to select high risk patients suffering from aggressive course disease. The hypothesis, that course of melanoma is more aggressive, if the exulcerated, polypoid, thick tumour develops on young man, need to be analysed further.

Key words:
**malignant melanoma -agressive course -
clinical parameters - histological
parameters**

A malignus melanoma a köztudat szerint rettegett malignus megbetegedés, amelyet vad metasztatizáló képesség, gyógyíthatatlanság és korai halálozás jellemez. Ez a tulajdonság szerencsére csak a későn felismert melanomák egy részére jellemző (1, 12, 13). Későn felismert melanomában szélesben az ébren vezetett műtéti ellátás és a kiegészítő kezelés ellenére az áttét megjelenése valószínű. A metasztázisképzést időbeli dinamika és lokalizációs sajátosságok jellemzik (12). A primer tumor eltávolításától számított 2 éven belül korai, 2-8 év között prolongált, 8 év eltelte után késői áttétképződésről beszélünk. Az agresszív lefolyású melanomában az első évben megjelenő, feltartóztathatatlanul terjedő metasztázisok a primer tumor ellátását követő két éven belül a beteg halálát okozzák (2, 11). Megfigyelések szerint a magas metasztázis kockázatú melanomák kevesebb, mint 5%-a tartozik ebbe a csoportba. Ma még azonban nem tisztázott, mely magas metasztázis kockázatú melanomák fognak agresszív lefolyást mutatni.

Munkánk retrospektív vizsgálat, melyben agresszív lefolyású melanoma eseteket analizáltunk klinikai és szövettani prognosztikai faktorok szempontjából. Eredményeinket az irodalomban leírtakkal hasonlítottuk össze.

Módszerek

A vizsgálati csoportot a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinikáján 2000-2004 között diagnosztizált és kezelt agresszív lefolyású melanoma. A malignum következtében elhunyt betegek alkották. Ezen csoportba tartozó 5 beteg adatait dolgoztuk fel, melyhez a betegek kórlapjain kívül a gondozási lapokat, szövettani metszeteiket használtuk fel.

A klinikai eset feldolgozás szempontjai: 1. Anamnézis: a daganat fennállási ideje, a társuló betegségek. 2. Státusz: a tumor mérete, exulceráció megléte vagy hiánya, lokalizáció, a beteg neme, kora, tumorstádium, nyirokcsomó érintettség. 3. Kórlefordulás: metasztázis jelentkezésének helye, ideje, túlélési idő.

A szövettani analízis szempontjai: klinikopatológiai típus, tumorvastagság, exulceráció, szöveti inváziós mélység (Clark), tumor volumen, sejttípus, necrosis, vascularizáltság, érbetörés, mikrometasztázis, mitózisok száma. A tumorvolumen a makroszkópos méret és az infiltrációs mélység összevetéséből becsültük, az eredményt mm³-ben adtuk meg. A mitotikus aktivitást az 1 mm²-re vonatkoztatott mitózisok számában határoztuk meg.

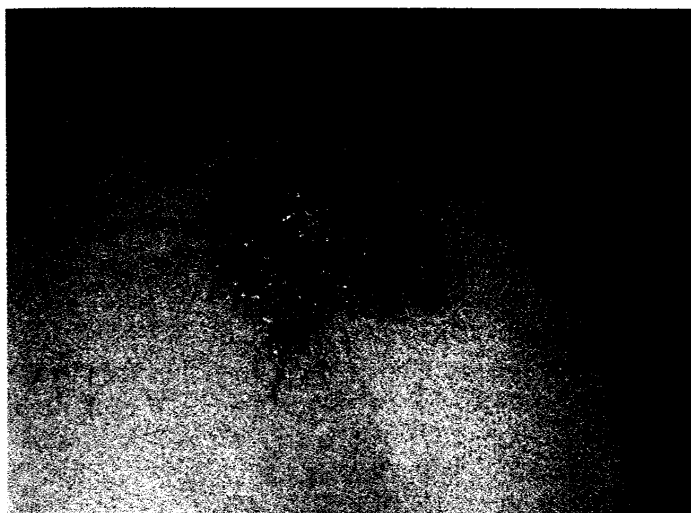
Eredmények

Az összes vizsgált beteg férfi volt, átlag életkoruk 41,6 év (25-52 év) (1. táblázat). A tumorok lokalizációja: 3 alsó végtagi (1 acralis), 1 törzsi, 1 fejtetői (1. ábra). A daganatok 2-18 hónap fennállási idő után távolítottuk el. Említésre

	I. beteg	II. beteg	III. beteg	IV. beteg	V. beteg
Nem	férfi	férfi	férfi	férfi	férfi
Életkor	52 éves	39 éves	47 éves	45 éves	25 éves
Lokalizáció	talp	fejbor	has	lábszár	comb
Tumor átmérők	1,5x1,5 cm	1x1,5 cm	2x1 cm	2x2 cm	0,5x0,5 cm
Társbetegség	–	hypertonia	–	hypertonia	–
Daganat fennállása	2 hónap	18 hónap	hónapok	12 hónap	hónapok
Primer tumor stádium	T _{3b} N ₁ M _x	T _{4b} N _x M _x	T _{4b} N ₁ M _x	T _{4b} N ₁ M _x	T _{1b} N _x M _x

I. táblázat

Az agresszív lefolyású melanoma esetek klinikai jellemzése



1. ábra

Fejbőrre lokalizált melanoma (II. beteg)

(mellkas röntgen, hasi UH) minden betegnél negatívak voltak. Az áttétek 2-20 hónapos intervallumban képződtek, 4 esetben 9 hónapnál korábban, az átlagos áttétképzési idő 9 hónap volt. A metastázisok megjelenési helyüket tekintve széles skálán mozogtak: bőr, nyirokcsomó, máj, csont, agy, mellékvese (2. ábra). Az életfontos szervek közül a máj volt leggyakrabban érintett. Az átlagos túlélési idő 15,4 hónap (9-24 hónap). Az exitus feltételezett oka az 5-ből 3



2. ábra

Enormis exulcerált metastázis konglomerátum a combon (IV. beteg)

méltó társuló betegség nem volt. A tumorok makroszkópos átlagos átmérője 1,35 cm (0,5-2 cm). Makroszkópos exulceratio mind az 5 esetben volt. A primer tumor ellátásakor tapintható nyirokcsomó egy betegnél sem volt. A primer tumor elsődleges ellátása valamennyi esetben a szakma szabályai szerint történt. Őrszem nyirokcsomót 3 betegből távolítottunk el, melynek pozitívítása miatt mindháromszor blockdissectio történt (II. táblázat). Képzővizsgálatok

	I. beteg	II. beteg	III. beteg	IV. beteg	V. beteg
Sentinel node	pozitív	–	pozitív	pozitív	–
Regionális nyirokcsomó blockdissectio	negatív	–	negatív	negatív	–
Áttét megjelenéséig eltelt idő	2 hónap	6 hónap	8 hónap	9 hónap	20 hónap
Áttét helye	lokális recidiva, nyirokcsomó in transit, máj	máj, agy	lokális recidiva, in transit, kiterjedt cutan, csont, tüdő	in transit, kiterjedt cutan, nyirokcsomó,	nyirokcsomó, vese, mellékvese, cutan
Túlélés	10 hónap	9 hónap	19 hónap	15 hónap	24 hónap

II. táblázat

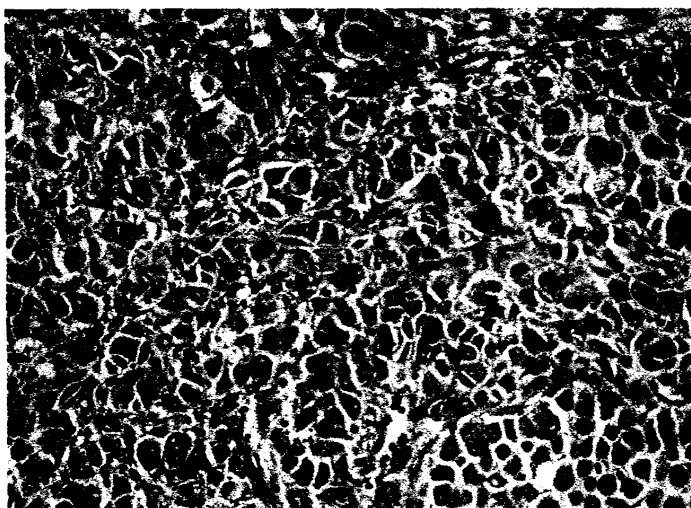
Az agresszív lefolyású melanoma esetek klinikai jellemzése

	I. beteg	II. beteg	III. beteg	IV. beteg	V. beteg
Klinikopatológiai típus	ssm	ssm	nm	nm	ssm
Tumor abszolút vastagság	2,42 mm	7 mm	8,5 mm	12 mm	0,85 mm
Inváziós mélység	Clark III.	Clark III.	Clark IV.	Clark IV.	Clark III.
Exulceratio	van	van	van	van	van
Tumor volumen	427,43 mm ³	549,5 mm ³	1501,31 mm ³	3768 mm ³	16,68 mm ³
Sejttípus	kevert	kevert	kevert	orsósejtes	epitheloid
Necrosis	nincs	nincs	van	van	van
Vascularisáltság	basisnál kp. mértékű	basisnál nagyfokú	enyhe	enyhe	enyhe
Lymphocytás infiltráció	nincs	közepes	csekély	nincs	nincs
Érbetörés	nincs	van	van	nincs	van
Mikrometasztázis	nincs	nincs	nincs	nincs	van
Mitotikus aktivitás	<6/mm ²	>6/mm ²	>6/mm ²	<6/mm ²	>6/mm ²

III. táblázat

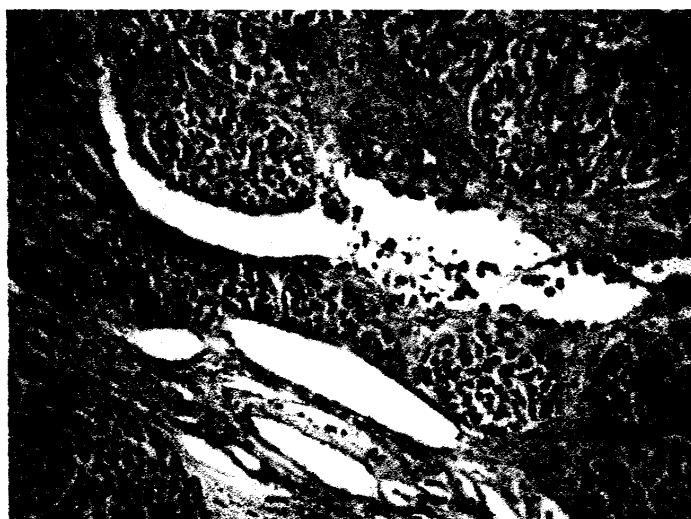
Az 5 agresszív lefolyású melanoma malignum szövettani analízise a prognosztikai faktorok alapján

esetben életfontos szerv tumoros infiltrációja következtében kialakult működési elégtelenség volt.



3. ábra

A szövettani képen nagyfokú sejttypia, a tumorsejtek necrosisa látható (HE, 40x)



4. ábra

A szövettani képen daganatsejtek láthatóak az ér lumenében (HE, 10x)

A szövettani feldolgozás során az átlagos abszolút tumorvastagság 6,15 mm volt, a legvékonyabb 0,85 mm, a legvastagabb 12 mm (III. táblázat). A klinikopatológiai típus 3 esetben vertikális növekedést mutató felszínesen terjedő, 2 esetben nodularis melanoma volt. Minden esetben megfigyelhető volt mikroszkópos exulceratio. A tumor inváziós mélysége 3 esetben Clark III-nak, 2 esetben Clark IV-nek felelt meg. A tumorvolumen átlaga 1252,6 mm³ volt (16,68-3768 mm³). Parenchyma necrosist 2 tumorban figyeltünk meg (3. ábra). Peritumorális vagy infiltráló lymphocytákat 3 melanomában nem, kettőben kismértékűt észleltünk. A tumor vascularisáltsága 1 esetben volt kifejezett. Érbetörést a vizsgált síkokban 5 esetből háromban találtunk (4. ábra). Mikrometasztázist a metszetek analizálása során 1 esetben láttunk. A mitotikus aktivitás az 5 esetből háromban volt 6/mm²-nél nagyobb.

Megbeszélés

A későn felismert malignus melanoma egy szeszélyes lefolyású, agresszíven metasztatizáló fatális kimenetelű megbetegedés. A primer melanoma első ellátásakor az irodalomból jól ismert prognosztikai tényezők alapján a prognózis megállapítható, a metasztázis várható kockázata alapján a daganat besorolható az alacsony (low) vagy magas kockázatú (high risk) csoportba (1, 7). Ennek a besorolásnak a metasztázis kockázat, illetve prognózis meghatározáson kívül terápiás és gondozási konzekvenciái is vannak (5). A magas metasztázis kockázatú melanomás betegek a műtétet kívül adjuváló kezelésre szorulnak és a metasztázis korai felismerése miatt gyakori, rendszeres ellenőrzést igényelnek. A primer melanoma prognózisát befolyásoló számos tényező közül legfontosabb a daganatvastagság. Az 1 mm-nél vékonyabb tumor metasztázis kockázata alacsony, 1 mm felett a daganatvastagsággal egyenes arányban nő az áttétképzés valószínűsége (3). A tumorvastagságon kívül a prognózist befolyásoló tényezők csoportosíthatók klinikai, szövettani és immunológiai, sőt genetikai faktorokra (1). A klinikai

faktorok a kor, a nem, a tumor lokalizáció, a tumor átmérő, a makroszkópos kifekélyesedés, a társuló betegségek. A nők jobb túlélését a két nem primer tumorai közötti jellegzetes lokalizációs különbség és az ebből adódó nyirokkeringési sajátosságok magyarázzák, de a nők hamarabb is fordulnak orvoshoz, így korábbi stádiumban ismerik fel a melanomát. Időskorban ugyanolyan paraméterekkel jellemzett daganat rosszabb prognózisú, ami az idősök csökkent immunitásával magyarázható (1). A lokalizáció szerint a törzsi és fej-nyak, illetve akrális lokalizáció jelenti a rosszabb prognózist (6). A szövettani faktorok közül a már említett tumorvastagságon (Breslow) kívül az anatómiai inváziós szint (Clark), a klinikopatológiai típus, a sejttypia foka, az oszlások száma, a tumor necrosis, az érbetörés, a mikrometasztázis, a lymphocytás infiltráció hiánya emelhető ki (3, 4, 8, 9, 10). Az immunológiai tényezők közül a HLA-DR osztályú antigének expressziója egyenes, a HLA-A, -B, -C antigéneké fordított arányban áll a tumor mélységi inváziójával és a túléléssel. A tumort infiltráló lymphocyták jelenléte javítja a prognózist (14). A molekuláris biológiai vizsgálatok többek között a ras, myc proto-onkogének aktivációját, amplifikációját, illetve a tumorsuppresszor gének, így a MTS (9p21) delécióját mutatták ki (15, 16). A daganatsejtek agresszív biológiai természetén és a felsorolt prognosztikai tényezőkön túl a daganat disszeminációjához hozzájárulhat a daganat nem adekvát ellátása, úgymint téves diagnózist követő helytelen kezelés, roncsolás, nem in toto eltávolítás.

Agresszív lefolyású melanomás eseteket felölelő retrospektív vizsgálatunk a korai középkorúak érintettségét mutatta, betegeink átlagéletkora 41,6 év volt. Az irodalom az idősebb kort jelöli meg rosszabb prognózisúnak, amit a szervezet csökkent védekező és kompenzáló mechanizmusaival magyaráz (1). Bár a betegszám kicsi, adataink ezzel szemben a fiatalabbak nagyobb rizikóját jelzik az agresszív lefolyású betegségre.

A nem vonatkozásában feltűnő, hogy mind az öt beteg férfi volt. Az irodalom a nők kilátásait tartja kedvezőbbnek (1). A tapasztalatokat különböző elméletekkel próbálják magyarázni: hormonális különbségek, a melanoma eltérő lokalizációja. A férfiak kedvezőtlenebb prognózisához hozzájárulhat továbbá a rájuk jellemző indolencia. Vizsgálataink szerint egyik betegünk az opus után 20 hónapig, a hasi szerveket érintő kiterjedt metasztázis megjelenéséig nem jelentkezett kezelőorvosánál. Az anamnesztikus adatokból kiderül, hogy valamennyi beteg későn, több hónapos daganat fennállási idő után fordult szakemberhez. A primer tumor átmérője, amennyiben meghaladja a 2 cm-t, rossz prognózist jelez. Vizsgált eseteinkben átlagosan 1,35 cm volt a tumor átmérő. Az irodalmi adatok szerint immunosuppresszióval járó állapotok, pl. diabetes, transzplantáció utáni állapot, immunosuppresszív terápia kedvez a melanoma kialakulásának. A vizsgált betegekben immunosuppressziót okozó állapot nem állt fenn. A metasztázis kialakulásában szerepet játszhat a nem megfelelő elsődleges ellátás. A betegek ellátása a szakma szabályai szerint történt: ki-

metszés szélesen az épbén, sentinel node eltávolítás, annak pozitivitása esetén blockdissectio. A klinikai paraméterek analizálása nem derített fényt olyan tényezőre, amelynek kiemelt szerepe lehetne az agresszív lefolyás kialakulásában. Az a tény, hogy valamennyi beteg férfi és fiatal középkorú, figyelmet és további vizsgálatokat igényel.

A szövettani metszetek analizálása során a vizsgált esetek mindegyikénél megfigyeltük a fokozott metasztázis kockázatot is jelentő exulcerációt. Az átlagos tumorvastagság 6,15 mm volt. Az 5 betegből négyenél a daganat extrém vastag volt, kivételt egy eset képez, ahol alacsony metasztázis kockázatú, 0,85 mm-es vastagságot mértünk. Érdekes megfigyelés, hogy a szakirodalom párhuzamot von a tumorvastagság növekedése és az exulceratio megjelenése között. Ez azt jelenti, hogy a vastagabb tumorok inkább mutatnak kifekélyesedést. A tumor volumen az irodalom szerint meghatározó prognosztikai faktor (4), de pontos számítása nehézkes. Az általunk választott volumenbecslés inkább tájékozódó jellegű, mint pontos, de mindenképpen informatív: az átlagos tumor volumen 1252,6 mm³ volt. Az 5 esetből négyben a tumorvolumen nagy volt, mely rossz prognózist sejtetett. A kis tumorvolumenű agresszív eset azt mutatja, hogy a kis tumorvolumen nem kizáró ok a metasztázisképzésben. A tumort felépítő sejtek alaki megjelenése nem prognózist befolyásoló tényező. Ennek ellenére vizsgáltuk, és a kapott eredmények azt mutatják, 5 esetből háromban a kevert, orsó és epitheloid sejtek együtt fordultak elő. Az anatómiai inváziós mélység, a Clark által meghatározott IV. és V. a rossz prognózist jelzi. Eseteinkben megtévesztő a polipoid tumoroknál észlelt alacsonyabb Clark szint, 2 esetben Clark III. inváziós szint. A tumorsejtek necrosis a kutatások szerint a kedvezőtlenebb lefolyás irányába hat. Az 5 betegből háromban a tumorparenchyma területén kiterjedt necrosisok voltak megfigyelhetők (3. ábra). Az érbetörés jelentősen megnöveli a tumor metasztatikus potenciálját, megteremtve a haematogen szóródás lehetőségét. Az 5 esetből háromban is megfigyelhető volt tumorsejtcsoport az érlumenben (4. ábra). A mikrometasztázis jelenléte nyilvánvalóvá teszi a tumor terjedését a primer megjelenési helyről. A mikrometasztázis hiánya azonban egyáltalán nem zárja ki a metasztázis lehetőségét vagy akár jelenlétét. Ezt alátámasztja az is, hogy az 5-ből csak 1 esetben volt megfigyelhető a mikrometasztázis, mialatt in transit és távoli metasztázis a többi esetben is kialakult. A nagy oszlási aktivitást mutató tumorok metasztatizáló potenciálja nagyobb. Az oszló alakok száma 3 esetben több volt, mint 6/mm², ami rossz prognózist jelent (9, 10).

A szövettani paraméterek vizsgálata megerősítette az irodalomban leírtakat, eredményeink korrelálnak azokkal. A nagy tumorvolumen, a nagy tumorvastagság, az oszló alakok nagy száma, az érbetörés, a necrosis a tumorban, az exulceratio jelenléte a vizsgált esetek zömében mind a rossz prognózist jelezték. Az inváziós szint viszont, az irodalomtól eltérően nem jelezte a várható prognózist, amelyet az exophyticusan növekvő tumor általában alacsony Clark szintje magyaráz. Mindenképpen figyelem

felhívó, hogy a vizsgált 5 agresszív lefolyású esetből 4 exophyticus növekedésű, polipoid megjelenésű melanoma volt.

Az agresszív lefolyású melanomás esetek klinikai és szövettani feldolgozása igazolta, hogy a primer tumor el-látásakor a prognózist befolyásoló klinikai és szövettani paraméterek alapján prognosztizálható a metasztázis várható esélye. Az 5 agresszív lefolyású eset analizálása nem ad segítséget azonban annak meghatározásához, mely magas metasztázis kockázatú esetek lesznek majd agresszív lefolyásúak. Az 5 eset együttes értékelése alapján az tétel-lezhető fel, hogy nagyobb az agresszív lefolyás kockázata, amennyiben fiatal férfín alakul ki az exulcerált, polipoid megjelenésű, vastag melanoma, ennek azonban további analizálása szükséges nagyobb betegszámon.

IRODALOM

1. Balch C. M., Soong S. J., Gershenwald J. E. és mtsai.: Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients, validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* (2001) 19, 3622-3634.
2. Bégány Á., Vezekényi K.: Korai metasztázis melanomában. *Magy Onkol* (1993) 2, 146-149.
3. Breslow A.: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol* (1977) 1, 131-143.
4. Friedmann R. J., Rigel D. S., Kopf A.W. és mtsai.: Volume of malignant melanoma is superior to thickness as a prognostic indicator. Preliminary observation. *Dermatol Clin* (1991) 4, 643-648.
5. Garbe C., Stadler R., Orfanos C.: Prognosis orientierte Therapie bei Malignen Melanoma. *Hautarzt* (1986) 37, 365-372.
6. Gigren P., Brattström G., Frisell J. és mtsai.: Effect of primary site on prognosis with cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Research* (2005) 15, 25-132.
7. Grob J. J., Richard M. A., Gouvernet J. és mtsai.: The kinetics the visible growth of a primary ecto the tumor aggressiveness and is an independent prognostic marker: a prospective study. *Int J Cancer* (2002) 102, 34-38.
8. Liu W., Dowling J. P., Murray W. K. és mtsai.: Rate in growth in melanomas. *Arch Dermatol.* (2006) 142, 1551-1558.
9. Plotar V., Orosz Zs., Tóth E., Szentirmay Z.: A melanoma malignum hisztopatológiai prognosztikus faktora. *Magy Onkol* (2007) 51, 39-46.
10. Scolyer R. A., Thompson J. F., Shaw H. M. és mtsai.: The importance of mitotic rate as a prognostic ac or oca Ise. malignant melanoma. *J cutan Pathol* (2006) 33, 369-372.
11. Sober A. J., Calvin L. D., Thomas M. D. és mtsai.: Early death from clinical stage: melanoma. *J Invest Dermatol* (1983) 80, S50-52.
12. Somlai B.: A melanoma áttétképzésének klinikai jellemzői. *Magy Onkol* (2003) 47, 85-88.
13. Schramm P.: Melanomnachsorge 8 Jahre Erfahrung mit dem Mainzer Modell. *Z. Hautkr* (1988) 63, 816-821.
14. thor Straten P., Becker J. C., Seremet T. és mtsai.: Clonal T cell responses in tumor infiltrating lymphocytes from both regressive and progressive regions of primary human malignant melanoma. *J Clin Invest* (1996) 98, 279-284.
15. Straume O., Sviland L., Akslen L. A.: Loss of nuclear p16 protein expression correlates with increased cell proliferation (Ki67) and poor prognosis in patient with vertical growing phase melanoma. *Clin Cancer Res.* (2000) 6, 1845-1853.
16. Treszl A., Ádány R., Balázs M. és mtsai.: Extra copies of c-myc are more pronounced in nodular melanomas than in superficial spreading melanomas as revealed by fluorescence in situ hybridisation. *Cytometry* (2004) 60, 37-46.