

Atypické melanocytární léze: aktualizace

Pock L.¹, Drlík L.², Důra M.³

¹Bioptická laboratoř, s. r. o., Plzeň
vedoucí lékařka prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.

²Kožní ordinace, Mohelnice
vedoucí lékař MUDr. Lubomír Drlík

³Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
přednosta prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.

SOUHRN

Melanocytární léze jsou tumory, jejichž genom a změny v něm determinují jejich morfologii a biologické vlastnosti. Mezi névy a melanomy jsou intermediální léze, které je mnohdy obtížné diagnosticky zařadit. Na základě nových molekulárně-biologických poznatků bylo možné v jejich rámci vyčlenit tzv. melanocytomy a upravit klasifikaci melanocytárních lézí. Článek aktualizuje kapitolu atypických melanocytárních lézí z hlediska diagnózy, terapie a dispenzarizace.

Klíčová slova: atypické melanocytární léze – melanocytomy – léze povrchní – léze hluboké – dermatoskopicko-histopatologické korelace – genové alterace – diagnostické postupy – terapie – dispenzarizace

SUMMARY

Atypical Melanocytic Lesions: An Update

The genome of melanocytic lesions and its changes determinate their morphology and biological behaviour. Inter-medial lesions are situated between nevi and melanomas, and they are difficult to be diagnosed. Melanocytomas have been separated from other atypical melanocytic lesions on the basis of new molecular-biological studies which have changed their classification. The article updates the topic of atypical melanocytic lesions from the point of diagnosis, therapy, and follow-up.

Key words: atypical melanocytic lesions – melanocytomas – superficial lesions – deep lesions – dermoscopic/histopathological correlations – gene alterations – diagnostic procedures – therapy – follow-up

Čes-slov Derm, 98, 2023, No. 5, p. 235–253

ÚVOD

Melanocytární léze (ML) svou mimořádnou morfolo-gickou variabilitou navozují problém vzájemného rozlišení, zvláště pak odlišení od melanomu. Pojmem „atypická ML“ se v tomto článku myslí různé varianty, které jsou v prostoru mezi konvenčními/typickými melanocytárními névy a melanomy. Jde jak o histomor-fologicko-geneticky definované jednotky, tak o těžko zařaditelné případy intermediálních lézí. Pojmem „atypický“ není míněn névus dysplastický, který je jen jednou z mnoha forem atypických ML, avšak víceméně dobře definovanou jednotkou.

Tímto sdělením navazujeme na článek „Atypické melanocytární léze“, který byl publikován v časopisu Česko-slovenská dermatologie před deseti lety [22], a to aktualizací problematiky. Hlavními myšlenkami tohoto článku byly:

1. schopnost vzájemné histomorfologické simulace mezi melanocytárními névy a melanomy a

2. doporučení praktických postupů ve fázi diagnostiky, terapie a dispenzarizace.

I když rozšíření nozologických jednotek přineslo zpřesnění diagnostiky ML, přece však zůstávala jejich část pro spolehlivou diagnózu nedosažitelná [4, 8, 16].

Atypické ML v sobě zahrnují, mimo jiné, zvláštní podtypy melanocytárních névů napodobujících melanom, které se někdy označují jako *pseudomelanomy* (tab. 1) a *melanocytomy* (tab. 2), které byly vyčleněny na základě specifických genových aberací a histomorfologie. Pseudomelanomům byla věnována pozornost ve zmíněném článku, melanocytomům, kombinovaným ML a nezařaditelným ML je věnován tento článek.

VÝZNAM GENOVÝCH ABERACÍ PRO MORFOLOGII A PROGNÓZU MELANOCYTÁRNÍCH LÉZÍ

V posledních třiceti letech přinesla dermatoskopie mnoho poznatků o udivující detailní morfologii nozologických

Tabulka 1. Varianty melanocytárních névů schopných napodobit melanom (pseudomelanomy)

Varianty běžných névů	hypermelanotický névus
	traumatizovaný/rekurentní névus
	desmoplastický névus
	halo névus
	Meyersonův névus
	névus z balonových buněk
	dysplastický névus
	névus ve specifických lokalizacích (ušní boltce, akrální, subunguální, genitální, prsa, kštice)
	malý, růstově aktivní névus
	proliferativní nodule v kongenitálním névu
	melanocytární névus s „ancient“ změnami
Varianty névu Spitzové	angiomatoidní névus Spitzové
	desmoplastický névus Spitzové
	epiteloidní névus Spitzové
	pagetoidní névus Spitzové
	hyperpigmentovaný névus Spitzové
	névus Spitzové s rysy dysplastického névu (SPARK's névus = s cytologií névu Spitzové, architekturou Clarkova, neboli dysplastického névu)
	rekurentní névus Spitzové
	névus Spitzové kombinovaný s Reedovým névem
	névus Spitzové kombinovaný s BAP1-inaktivovaným melanocytomem
regredující névus Spitzové s halo reakcí	
Varianty modrých névů	amelanotický, hypomelanotický, hypermelanotický modrý névus
	sklerozující modrý névus
	modrý névus z jasných či balonových buněk
	plakovitý modrý névus
	atypický celulární modrý névus
kombinovaný modrý névus	

(modifikováno podle [3, 18])

Tabulka 2. Melanocytozy [6]

WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexiformní melanocytom
Pigmentovaný epiteloidní melanocytom
BAP1-inaktivovaný melanocytom
Spitzové melanocytom
Melanocytární tumory s aktivovanou signální dráhou MITF

jednotek ML, o korelacích dermatoskopicko-histopatologických a o vzniku, dynamice a zániku ML. V posledních přibližně patnácti letech převzala iniciativu o jejich poznání molekulárně-genetická studie, která morfologii, dynamice i biologickým vlastnostem ML dodala logiku. Aberace určitých genů je asociována jak s určitými histopatologickými morfologickými vlastnostmi, tak s biologickým chováním. V obecné rovině dochází k deregulaci některé z mnoha intracelulárních signálních kaskád. Tato deregulace má za následek nekontrolované dělení buňky, poruchu diferenciace a ztrátu původní funkce.

Za normálních okolností začíná přenos signálu navázáním působku (růstového faktoru, cytokinu, hormonu) na transmembránový receptor, jehož aktivací dochází k postupnému předávání signálu na další cytoplazmatické posly. Některé druhy receptorů přenášejí signál pomocí tzv. G-proteinů, tedy proteinů lokalizovaných v cytoplazmě pod buněčnou membránou, metabolizujících GTP (guanosintrifosfát). Signál je následně přenesen přes jadernou membránu do jádra a za pomoci specifických proteinů a transkripčních faktorů je iniciována syntéza dalších proteinů. Celý proces je regulován četnými zpětnovazebnými mechanismy [13]. Schéma 1 ilustruje obecný princip signálních kaskád.

Pro rozvoj nádorového onemocnění jsou významné tzv. **protoonkogeny**, tedy geny, jejichž genové produkty zodpovídají zejména za proliferaci a diferenciaci buňky. Při jejich **aktivační mutaci** dochází k nekontrolovatelnému zvýšení jejich aktivity za vzniku tzv. **onkogenu**. Mezi proteiny kódované protoonkogeny patří růstové faktory a jejich receptory, cytoplazmatické proteiny přenášející signál do buněčného jádra, G-proteiny, transkripční faktory a proteiny

regulující buněčný cyklus. Mezi protoonkogeny patří např. *ALK*, *BRAF* či *NRAS*.

Na druhé straně stojí tzv. **tumor-supresorové geny**, jejich genové produkty zodpovídají zejména za regulaci buněčného cyklu a apoptózu. Při jejich *inaktivaci* je funkce tumor-supresorového genu utlumena, následně převládne signál protoonkogenů a ve finále dojde k neregulovanému buněčnému dělení a dysfunkci apoptózy. Mezi tumor-supresorové geny patří např. *CDKN2A*, *BAP1* či *PRKAR1A*.

Porušení funkce protoonkogenů a tumor-supresorových genů vzniká na podkladě různých typů genových aberací. Nejčastěji se jedná o *bodové mutace* charakteru delece či substituce (např. V600E mutace genu *BRAF*) či o vznik tzv. *genové fúze* na podkladě chromozomální přestavby.

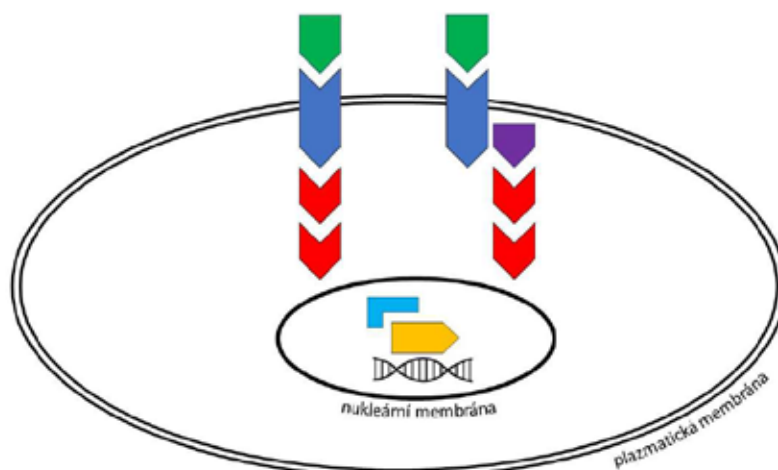
Pro hodnocení obtížně diagnostikovatelné ML je přínosná též analýza genu *TERT*. Tento gen kóduje telomerázovou reverzní transkriptázu, která umožňuje prodlužování a udržování telomery po mitotických děleních. Aktivační mutace v promotoru tohoto genu vede k její zvýšené produkci a následné imortalizaci nádorové

buňky. Mutace promotoru genu *TERT* u melanomu je spojena s jeho horší prognózou. V případě atypických spitzoidních lézí je přítomnost tohoto typu mutace spojena s agresivním biologickým chováním a podporuje diagnózu spitzoidního/Spitzové melanomu [20].

ML může během svého vývoje kumulovat genové aberace různých signálních drah. Melanocytární névus obvykle vykazuje aberaci v jedné signální kaskádě. Konkrétní dysregulace ve dvou signálních drahách posunuje melanocytární lézi do skupiny tzv. **melanocytomu** s definovanými genetickými změnami a s nejistým biologickým chováním. Melanom vykazuje alterace více signálních drah.

V současné době je rozlišováno 5 specifických typů melanocytomů – hluboko penetrující melanocytom, BAP1-inaktivovaný melanocytom, pigmentovaný epiteloidní melanocytom, melanocytom Spitzové a melanocytární tumory s aktivací dráhy MITF.

Hluboko penetrující melanocytom (WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexiformní melanocytom, dříve označovaný jako hluboko penetrující névus), je charakterizován alterací signálních kaskád MAPK









-  růstový faktor, cytokin, hormon
-  transmembránový receptor (např. *ALK*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *NTRK*, *CYSLTR2*)
-  G-protein (např. *GNAQ*, *GNA11*)
-  cytoplazmatický posel signální kaskády (např. *BRAF*, *NRAS*, *MAP2K1*, *APC*, *PLCB4*, *MYO5A*, *MAPK3K8*, *PRKAR1A*, *PRKCA*)
-  nukleární posel signální kaskády (např. *BAP1*, *CTNNB1* = beta-catenin*)
*beta-catenin má funkci jak cytoplazmatického, tak nukleárního posla (z tohoto důvodu je jeho exprese detekována jak cytoplazmaticky, tak nukleárně)
-  transkripční faktor (např. *MITF*)

Schéma 1. Signální kaskády

Podnět zvenčí iniciuje kaskádu přenosu signálu přes cytoplazmatickou i jadernou membránu. Genová alterace vyústí v dysregulaci signální kaskády a k nekontrolované proliferaci nového klonu melanocytů.

a WNT. V MAPK signální kaskádě je obvykle alterován některý z genů *BRAF*, *NRAS* či *MAP2K1*; ve WNT signální kaskádě pak gen *CTNNB1* kódující beta-catenin a gen *APC*. Při jeho progresi do melanomu dochází k aberaci dalších signálních kaskád.

Pigmentovaný epiteloidní melanocytom (PEM) získává ve většině případů mutaci genu *PRKAR1A* (způsobující ztrátu jeho funkce) či fúzi genu *PRKCA*. Zároveň je přítomna dysregulace signálních kaskád typických pro běžné névy.

BAP1-inaktivovaný melanocytom je charakterizován inaktivační mutací v tumor-supresorovém genu *BAP1*. Zároveň je přítomna alterace signální kaskády MAPK, stejně jako v případě hluboko penetrujícího melanocytomu.

Melanocytochy Spitzové jsou geneticky rozmanitou skupinou melanocytárních lézí, které jsou charakterizovány genovými fúzemi zejména genů *ALK*, *BRAF*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *MYO5A*, *MAPK3K8* a *NTRK1,2,3*; případně mutací genu *HRAS*. Fúze některých z uvedených genů

(*BRAF*, *MAPK3K8*) je spojena s high-grade fenotypem těchto lézí [24]. Je-li u morfoloicky spitzoidní léze identifikována bodová mutace (nikoliv fúze) genu *BRAF* na pozici V600, je prakticky vyloučena melanocytární léze ze skupiny tumorů Spitzové [9].

Melanocytární tumory s aktivovanou signální dráhou MITF představují skupinu extrémně vzácných dermálních světlobuněčných tumorů s melanocytární diferenciací, definovanou translokací za účasti transkripčního faktoru *MITF* a nejistým biologickým chováním.

Specifickou skupinou jsou „modré“ melanocytární tumory, tedy primárně dermální léze čítající modrý névus včetně jeho variant a melanom vzniknuvší v modrém névu. Genové aberace u „modrých“ lézí byly identifikovány ve zcela odlišných genech nežli ve výše zmíněných tumorech. Alterace se týkají genů *GNAQ*, *GNA11*, *PLCB4* a *CYSLTR2*.

Výčet nejčastěji alterovaných genů u výše zmíněných lézí sumarizuje tabulka 3.

Tabulka 3. Sumarizace alterovaných genů u jednotlivých typů melanocytárních lézí

Melanocytární léze	Nejčastěji alterované geny
WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexiformní melanocytom	<i>CTNNB1</i> , <i>APC</i> , <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>MAP2K1</i>
BAP1-inaktivovaný melanocytom	<i>BAP1</i> , <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i>
Pigmentovaný epiteloidní melanocytom	<i>PRKAR1A</i> , <i>PRKCA</i>
Spitzové melanocytární léze*	<i>ALK</i> , <i>BRAF</i> , <i>MET</i> , <i>RET</i> , <i>ROS1</i> , <i>MYO5A</i> , <i>MAPK3K8</i> , <i>NTRK1,2,3</i> *; <i>HRAS</i> (tučně jsou označeny genové fúze)
„Modré“ melanocytární léze**	<i>GNAQ</i> , <i>GNA11</i> , <i>PLCB4</i> , <i>CYSLTR2</i>

*zahrnující Spitzové névus, Spitzové melanocytom a Spitzové melanom

**zahrnující modrý névus, atypický celulární modrý névus a melanom vzniklý v modrém névu

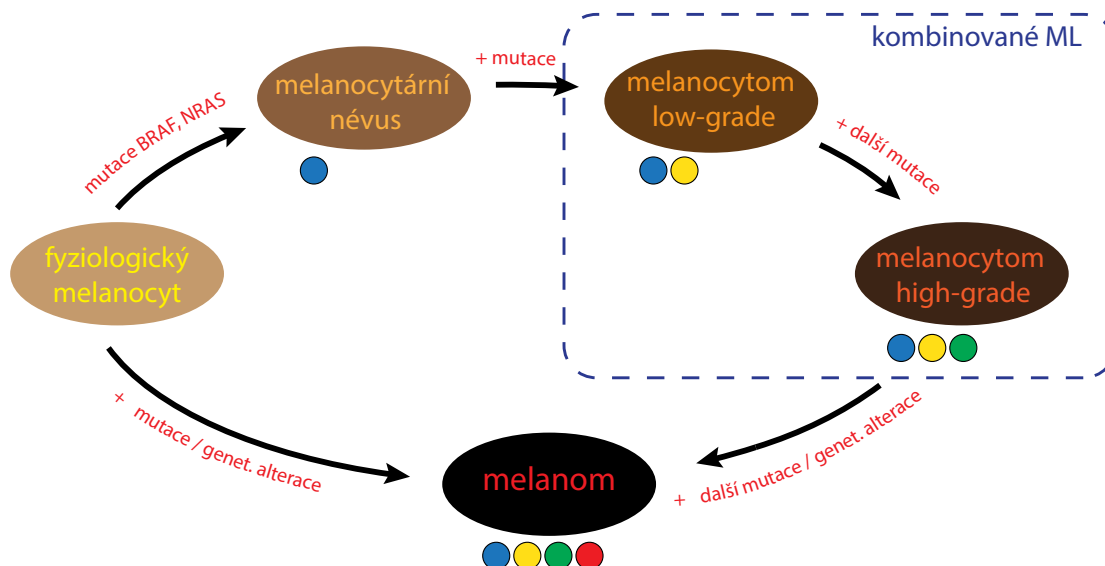


Schéma 2. Genetická nestabilita melanocyty

Fyziologický melanocyt v důsledku jedné mutace (obvykle genu *BRAF* nebo *NRAS*) zakládá névus, který může perzistovat, regredovat nebo v důsledku dalších genových aberací progredovat do intermediálních/kombinovaných ML a ty zase do melanomu v důsledku dalších aberací. To však může proběhnout i bez těchto mezistupňů vývojem přímým, od fyziologického melanocyty do melanomu. Barevné kroužky znázorňují různé klonové melanocyty, které v důsledku aberací vznikají. Ty mohou být přítomny vedle sebe v jedné ML, některé však mohou být nahrazeny jinými při dalším vývoji.

Melanocytozy a další intermediální ML jsou výsledkem klonální evoluce části melanocytů v melanocytárních névech po jejich genové alteraci. Identifikace jejich alterovaných genů umožní jejich přiřazení k jednotlivým typům, avšak nedovoluje většinou určit stupeň progresu do pokročilých stadií. Například přítomnost *GNAQ* mutace potvrdí, že daná ML patří do „modré skupiny melanocytárních neoplazií“, nerozliší však, zda jde o celulární modrý névus, atypický celulární modrý névus nebo melanom vzniklý z modrého névu, odliší ji však od hluboko penetrujícího melanocytomu a pigmentovaného epiteloidního melanocytomu, které jsou mu histologicky podobné. Původní névy jsou v intermediálních ML histopatologicky identifikovány ve 30 % [9].

Prognostické důsledky genových alterací

Histopatologicky běžné melanocytární névy, které jsou definovány jednou mutací a žádnou jinou genovou alterací, jsou považovány za benigní. Riziko progresu do melanomu je u nich velmi nízké, hodnocené jako 1 z 200 000 [26], pravděpodobnější je tedy regrese névu než jeho progresu do melanomu [7].

Na druhé straně melanocytární névy již nejsou považovány za hamartomy, ale za benigní nádory, které obsahují mutace a fúze stejných protoonkogenů, které se vyskytují u melanomu.

Riziko progresu do melanomu u intermediálních lézí je stále nízké, ale o dva řády vyšší než u névů. Obsahují jednu nebo několik málo genetických změn majících vztah k progresi (např. inaktivační mutaci genu *CDKN2A* nebo aktivační mutaci promotoru genu *TERT*). Tyto změny však ještě nestačí pro maligní chování [25]. Přibýváním genových aberací se tedy ML vzdaluje od fyziologického melanocytu v epidermis nebo melanocytu v névu přes melanocytozy/intermediální ML až k melanomu (schéma 2).

MORFOLOGIE ATYPICKÝCH MELANOCYTÁRNÍCH LÉZÍ

Původní jednotky ML definované klinicky a histologicky jsou dnes modifikovány genetickými poznatky. S každým novým vydáním WHO klasifikace se uspořádání ML částečně mění, nejde tedy o konstantní sestavu jednotek. K dnešnímu datu lze hovořit přibližně o 43 jednotkách a podjednotkách ML [3].

V následujícím textu této kapitoly bude věnována pozornost dysplastickému névu, melanocytomům, méně obvyklým variantám modrého névu, kombinovaným ML a některým specifickým atypickým ML.

• Dysplastický névus

V praxi se běžně používá pro „atypický“ pojem „dysplastický“, proto předradíme před melanocytozy a další atypické ML popis dysplastického névu.

Definice podle WHO klasifikace z roku 2023: **Dysplastický névus** je benigní melanocytární névus, který je klinicky atypický a je charakterizován histologicky ar-

chitektonickou poruchou a cytologickou atypií. Pojem „atypický névus“ se nedoporučuje [6].

Klinicky jsou definovány tak, že musí mít plochou komponentu a nejméně 3 následující rysy: neostře hranice, velikost nad 5 mm, barevnou pestrost, nerovnou periferní konturu a erytém. Indikací k excizi jsou výraznější atypie a změny. Lokalizovány jsou kdekoli, nejsou však na akrální kůži. Vznikají typicky ve věku adolescence, u starších osob se jejich počet zmenšuje, zřejmě v důsledku involuce [11]. V jedné studii byl nalezen klinicky dysplastický névus u 43 % pacientů s melanomem a u 10 % kontrolních osob [27]. Dysplastické névy jsou tedy rizikovým znamením pro melanom. Podobně jako získané névy vznikají i dysplastické névy vlivem slunečního záření na kůži s důsledkem genových změn, které se projeví vzrůstající atypií morfolo- gicky.

Histologicky jsou definovány poruchou architektury a cytologickou atypií. Porucha architektury zahrnuje junkční komponentu na periférii smíšené formy nebo kompletně u junkční formy, lentiginózní uspořádání jednotlivých melanocytů nebo tvorbu hnízd ve stratum basale epidermálních výběžků, kolem kterých je koncentrická fibroplazie. Melanocyty jsou často i v dolních vrstvách stratum spinosum epidermis a přítomen je i lymfocytární infiltrát. Cytologicky se atypie projeví většími, často hyperchromními jádry s variabilní nepravidelností (se sklonem k větveným tvarům) i s variabilní velikostí jadérek. Mitózy melanocytů jsou spíše výjimečné (obr. 1).

Grading zahrnuje mírnou dysplazii (low-grade) a těžkou dysplazii (high-grade). Autoři tohoto článku dodávají, že nezřídka je míra dysplazie i „uprostřed“. Míra subjektivity hodnocení je nepřímo úměrná zkušenosti.

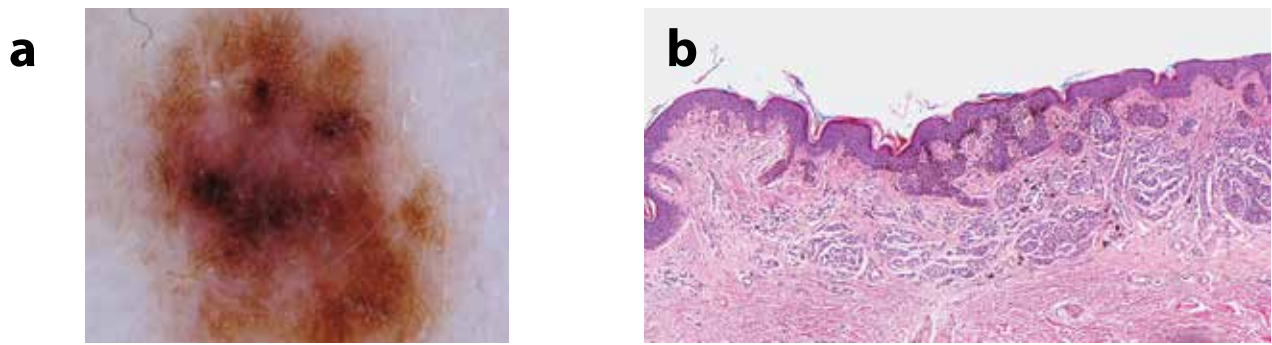
Diferenciální diagnóza zahrnuje lentiginózní typ junkčního a smíšeného névu, melanom in situ a névus ve specifické lokalizaci (křtice, prsní dvorce, boltce, akra končetin, genitál), kde ovšem mohou být i névy dysplastické (vyjma akrální kůže), takže je těžké je odlišit od névů běžných.

Prognosticky jsou dysplastické névy benigní, u těžké dysplazie jde však o hraniční projevy k melanomu a takové by měly být tedy chápány jako intermediální, s nejistými biologickými vlastnostmi. Zda je histopatolog označí jako high-grade dysplastické nebo IAMPUS/SAMPUS (viz dále), je již subjektivní.

Dysplastické névy jsou definovány více histologicky než klinicky, proto je v klinické praxi vhodné u atypických ML, které nejsou běžnými névy dysplastickými, raději použít pojem obecnější „atypická“ ML a poskytnout její podrobný popis.

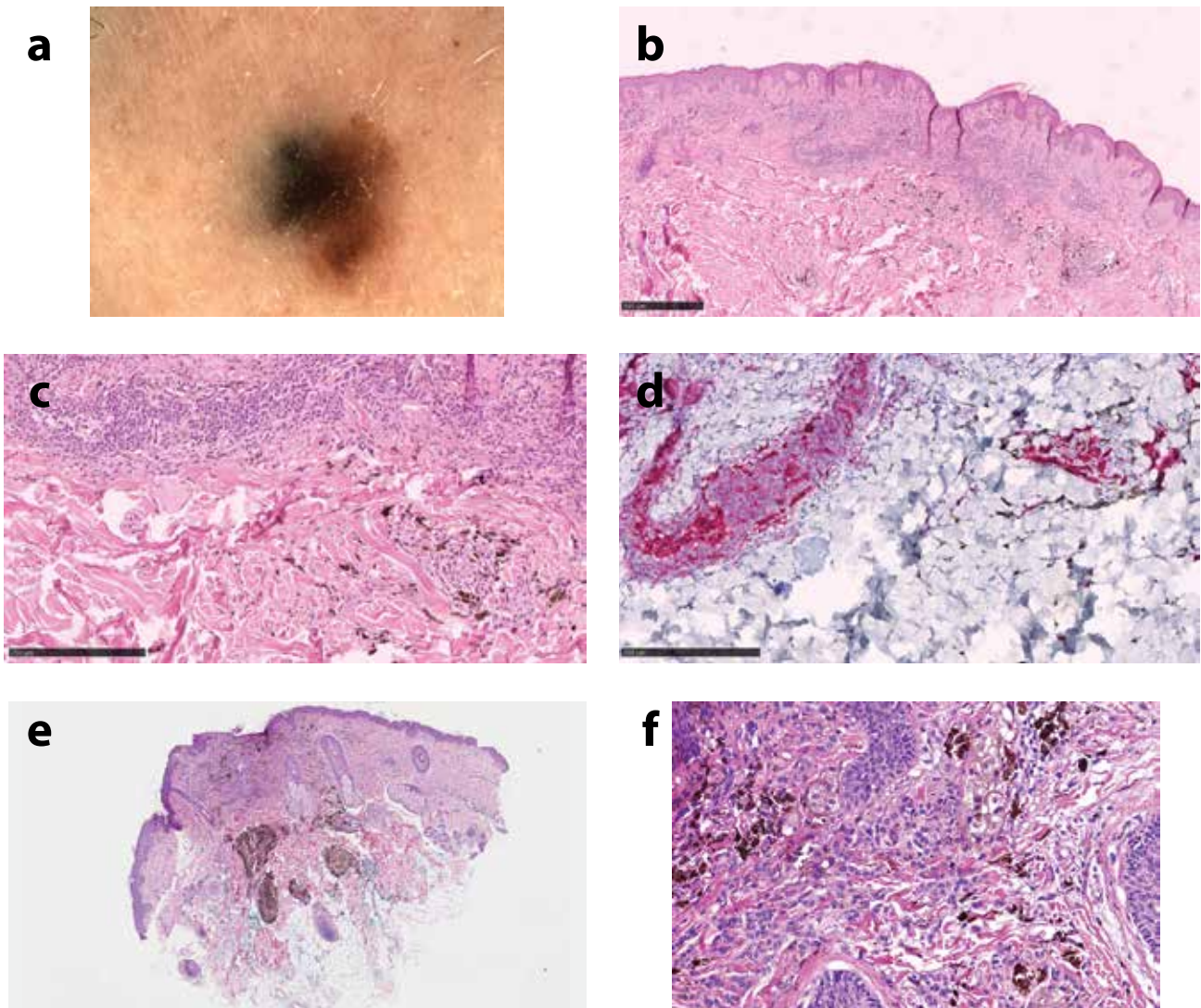
• Melanocytomy

Melanocytozy jsou intermediální ML spojené s definovanými genovými alteracemi a charakteristickými histopatologickými rysy. Jsou většinou benigní, některé však jsou spojeny s metastázami v sentinelové lymfatické uzlině (bez dalších, vzdálenějších metastáz)



Obr. 1. Dysplastický smíšený névus

- a) nepravidelná silueta, nehomogenní pigmentace, retikulární struktura s excentrickou hyperpigmentací i hypopigmentací
b) koncentrická fibroplazie kolem hnízd nepravidelných melanocytů na dermo-epidermální junkci, 100krát



Obr. 2. WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexiformní melanocytom

- a) neostře ohraničený modročerný bezstrukturální ostrov v hnědé, téměř bezstrukturální lézi
b) pod intradermálním névem je v dolní polovině koria pigmentovanější léze s plexiformní architekturou, 40krát
c) rozhraní mezi intradermálním névem v horní polovině obrázku a hluboko penetrujícím melanocytomem v dolní polovině, 100krát
d) beta-catenin imunohistologicky pozitivní v hluboko penetrujícím melanocytomu (tmavě červené značení), negativní v névocytech typu B (světle červenomodré značení)
e) jiná léze s bulbárním ukončením v hloubce, 40krát
f) polodetail z obr. 2e srovnávající menší nepigmentované melanocyty původního névu s většími pigmentovanými melanocyty melanocytomu, 200krát

a některé jsou *atypické*, se zvýšeným rizikem vzdálených metastáz. Jsou jimi: WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexiformní melanocytom, pigmentovaný epiteloidní melanocytom, BAP1-inaktivovaný melanocytom a melanocytom Spitzové. Navíc vzniká v poslední době skupina melanocytárních tumorů s aktivovanou dráhou MITF [6].

WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexiformní melanocytom

Jde o neoplazma z vřetenitých a/nebo epiteloidních melanocytů a melanofágů s klínovitým tvarem, fascikulární nebo plexiformní konfigurací, které často zasahuje do hlubokého koria (obr. 2). Jsou dva podtypy – hluboko penetrující a plexiformní z vřetenitých buněk. Nejčastěji se vyskytuje na hlavě a krku, méně často na trupu a končetinách.

Klinicky se jeví jako symetrická, ostře ohraničená, tmavě pigmentovaná papula, menší než 10 mm. Pokud je významněji zachována komponenta konvenčního melanocytárního névu, pak je asymetrický a je barevně dvousložkový – černomodrý je melanocytom, hnědý je původní névus (obr. 2a). Postihuje kterýkoliv věk, s maximem kolem 30. roku.

Histologicky jde převážně o dermální tumory uspořádané do nepravidelných hnízd větších, pigmentovaných epiteloidních a vřetenitých melanocytů provázených melanofágy (obr. 2b,c). Junkční komponenta je přítomna v 60–85 %. U hluboko penetrující varianty je přítomen celkový klínovitý tvar s bulbárními výběžky do dolní dermis a subcutis a fascikly často podél adnexálních a neurovaskulárních struktur (obr. 2e,f). U vřetenobuněčného podtypu je umístění povrchnější, s fascikulárně-plexiformní konfigurací. Melanocyty obsahují jemně granulární šedohnědý melanin. Často je přítomen i zbytkový běžný melanocytární névus.

Pro diagnózu je cenné imunohistochemické prokázání positivity beta-cateninu, která se směrem do hloubky nezmenšuje (jako je to u běžného névu), většinou jde o pozitivitu cytoplazmatickou a některé melanocyty vykazují i pozitivitu nukleární (obr. 2d). Dále bývá nukleární pozitivita LEF1 a pozitivita HMB-45. Pro

odlišení od melanomu pomáhá retence positivity p16 a negativita PRAME. Blíže k těmto markerům viz kapitola Imunohistochemické a genetické vyšetření.

V diferenciální diagnóze je melanom (primární i metastáza), modrý névus, pigmentovaný epiteloidní melanocytom, pigmentovaný névus Spitzové a kombinované ML.

V obtížných případech je vhodné provést genetické vyšetření z tkáně, které prokáže *CTNNB1* nebo *APC* mutaci a vyloučí dodatečnou mutaci genu *TERT*, inaktivaci genu *CDKN2A* nebo další mutace příznačné pro melanom. Kromě standardního WNT-aktivovaného hluboko penetrujícího/plexiformního melanocytomu se lze setkat i s formou *atypickou*.

WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexiformní melanocytom se kóduje morfologickým kódem M-8720/1. Blíže ke kódování viz níže podkapitola Praktické poznámky.

Prognosticky je tento typ melanocytomu stabilní, zřídka s progresí.

Pigmentovaný epiteloidní melanocytom

Pigmentovaný epiteloidní melanocytom (PEM) je tvořen pigmentovanými epiteloidními melanocyty.

Klinicky se jeví jako pomalu rostoucí pigmentovaný nodulus. Lokalizován může být kdekoliv, vzniká v jakémkoliv věku, většinou ve druhé a třetí dekádě. Vzniká buď sporadicky, nebo u pacientů s Carneyho komplexem (zahrnujícího skvrnitě pigmentace kůže a slizničních přechodů, myxomy kůže a sliznic, kardiální myxomy, nádory štítné žlázy a další).

Histologický obraz často obsahuje i prekurzorový běžný névus. PEM je obvykle silně pigmentovaný, převážně dermální tumor (obr. 3). Malá junkční hnízda jsou přítomna ve 30 % případů. Je tvořen proměnlivými proporcemi pigmentovaných dendritických a epiteloidních melanocytů s melanofágy. Na rozdíl od modrého névu jsou jádra vezikulovaná a s promínujícími jádřky. Epiteloidní melanocyty jsou kulaté, polygonální nebo prodloužené, střední až velké velikosti, s bohatou cytoplazmou.

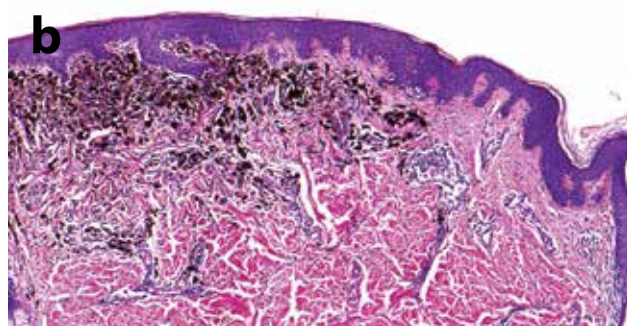
Termín *atypický* PEM vykazuje těžší atypie a/nebo genové aberace naznačující progresi k melanomu.

V diferenciální diagnóze je silně pigmentovaný melanom či jeho metastáza, modrý névus s epiteloidními buňkami, WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexi-

a



b



Obr. 3. Pigmentovaný epiteloidní melanocytom

a) modročerný ostrov překrývá horní polovinu hnědého névu, ze kterého lze odlišit několik hnědých globulí

b) v horní polovině koria je ložisko silně pigmentovaných melanocytů provázených melanofágy, 40krát

formní melanocytom a pigmentovaný névus Spitzové.

Imunohistochemické vyšetření může prokázat ztrátu exprese *PRKAR1A* a další aberace v pozadí (např. *BRAF p.V600E* mutaci nebo *NTRK1/3*, *ALK* nebo *ROS1* fúzi). Detekce těchto aberací imunohistochemicky je možná díky navázání specifické protilátky, která je schopná vazby pouze na protein kódovaný konkrétně mutovaným či fúzovaným genem. U atypické formy může genová aberace *TERT* nebo *CDKN2A* signalizovat přechod v melanom.

Prognosticky je PEM melanocytární tumor s nízkým až středním maligním potenciálem. Do sentinelové uzliny se šíří v 46 % případů [31]. Vzdálené metastázy jsou zcela výjimečné. Prognóza je výborná, dokonce i v případech s uzlinovými metastázami.

BAP1-inaktivovaný melanocytom

BAP1-inaktivovaný melanocytom je charakterizován histologicky epiteloidními melanocyty (obr. 4a). Vyskytuje se sporadicky nebo – v případě vícečetných lézí – v asociaci se **syndromem BAP1 tumorální predispozice**, nejčastěji s uveální melanomem, kožním melanomem, mezoteliomem a renálním karcinomem. Patogeneticky jde o inaktivaci *BAP1* tumor-supresorového genu lokalizovaného na chromozómu 3p21. BAP1-inaktivovaný melanocytom vzniká typicky v běžném melanocytárním névu s následkem klonální expanze BAP1 inaktivovaného klonu.

Klinicky se jeví jako nenápadný nodulus 4–12 mm v průměru, barvy kůže i červenohnědý. Může vzniknout kdekoliv, ale častěji v solární lokalizaci na hlavě, krku, trupu a horních končetinách. Dermatoskopicky jsou bezstrukturní, někdy s excentricky uloženými tečkami a globulemi nebo periferními cévami, někdy s retikulární strukturou a růžovými bezstrukturními okrsky, jindy jako globulární.

Histologicky jde převážně o dermální proliferaci s příležitostnou junkční komponentou. Je tvořen většinou zbytkem névu v podobě malých melanocytů a velkými epiteloidními melanocyty s bohatou eozinofilní cytoplazmou, typicky bez pigmentu, zřetelnou cytoplazma-

tickou membránou, vezikulovanými jádry a prominujícími jádérky (obr. 4a). Míra pleomorfismu a velikosti jader je variabilní v různých tumorech. Někdy jsou jádra epiteloidních buněk menší než lymfocyt, v jiné lézi jsou až gigantická, příznačná jsou stínová jádra [5], počet mitóz je nízký. Transformace do melanomu je zřídka přítomna.

Imunohistologicky je BAP1 jaderná pozitivita zachována v névocytech a nepřítomná v epiteloidních melanocytech (obr. 4b).

V diferenciální diagnóze je melanom vzniklý v névu a névus Spitzové epiteloidního typu.

Prognóza je příznivá, vzácně s možnou metastázou v lymfatické uzlině, ale bez známek vzdálených metastáz. BAP1-inaktivovaný melanocytom často předchází vzniku dalších tumorů v rámci syndromu BAP1-intaktivovaných tumorů, při vyšším výskytu je doporučeno provést screeningové vyšetření očí a kůže, vyšetření ultrazvukem a magnetickou rezonancí k včasnému zachycení případných dalších tumorů.

Tumor se kóduje M-8720/1.

Spitzové melanocytom (atypický tumor Spitzové)

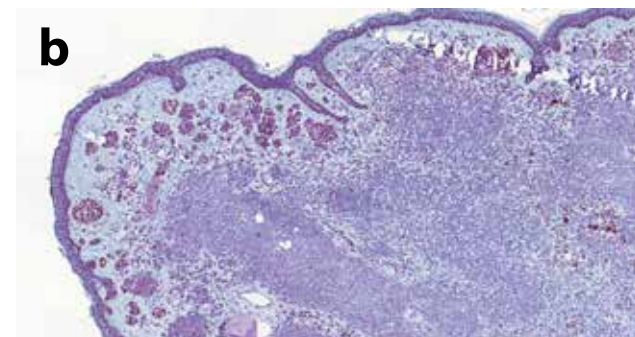
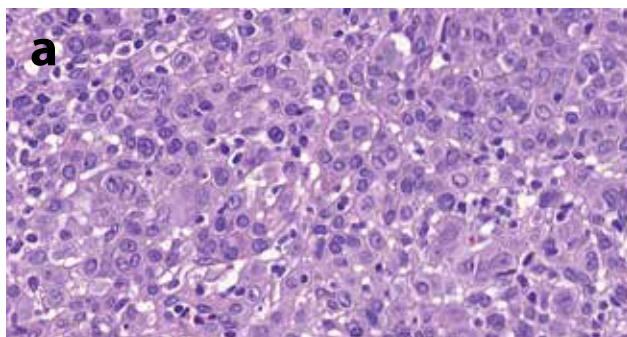
Spitzové melanocytom je charakterizován jedním nebo více atypickými rysy a je morfologicky a geneticky „intermediální“ mezi névem Spitzové a melanomem.

Genové subtypy jsou podobné névu i maligní formě Spitzové, tj. genové fúze *ALK*, *BRAF*, *MET*, *RET*, *ROS1*, *NTRK1,2,3*, *MAP3K8* nebo *HRAS* mutace.

Klinicky se jeví většinou jako nejméně 5, ale často více než 10 mm v průměru velké noduly, které mohou být asymetrické, nehomogenně zbarvené (obr. 5a). Tvarově mohou být ploché, nodulární, polypoidní, verukózní i ulcerované. Mohou vzniknout v jakékoliv lokalizaci, *de novo* nebo v preexistující lézi.

Vznikají v jakémkoliv věku, většinou však u adolescentů a mladých dospělých.

Histologický obraz nese rysy névu Spitzové, ale s řadou možných atypických odchylek, např. v podobě asymetrie, neostrého ohraničení, oploštění i ulcerace epidermis, periferního pagetoidního šíření melanocy-



Obr. 4. BAP1-inaktivovaný melanocytom

- nepigmentované epiteloidní melanocyty se zřetelnou cytoplazmatickou membránou, dosti monomorfními okrouhlými jádry a nejednou s výraznějším jádérkem, 400krát
- ztráta BAP1 jaderné positivity imunohistologicky v BAP1-inaktivovaném melanocytomu v hlubší části léze a zachovalá pozitivita v povrchnějších hnízdech melanocytů patřících původnímu intradermálnímu névu, 40krát

tů, zvýšení počtu mitóz melanocytů a mnoha dalších (obr. 5b).

Odlišení od névu či melanomu má nízkou meziexpertní reprodukovatelnost, je proto často nezbytné provést genetické vyšetření. Kompletní ztráta jaderné pozitivní p16 imunohistochemicky je spojena s inaktivací genu *CDKN2A* a nevyskytuje se u névů, alterace promotoru genu *TERT* v genetickém vyšetření zvyšuje pravděpodobnost metastáz.

Prognóza. Hlavní význam melanocytomu Spitzovému je v nejistém odlišení od melanomu. Malá část případů končí vzdálenými metastázami a smrtí, není však jisté, zda jde o projev jeho biologických vlastností nebo o nerozpoznané melanomy. 40 % vyšetřených sentinelových uzlin bylo pozitivních, ale to nebylo prakticky nikdy prediktivní pro progresi za regionální lymfatické uzliny, proto se biopsie sentinelové uzliny nedoporučuje [14].

Kóduje se M-8770/1.

Melanocytární tumory s aktivovanou signální dráhou MITF

Tumor z jasných buněk s melanocytární diferenciací a *ACTIN:MITF* translokací (CCTMAM) a tumor z jasných buněk s melanocytární diferenciací a *ACTIN:CREM* translokací (CCTMMC) jsou extrémně vzácná dermální neoplazmata s jasnými buňkami a melanocytární diferenciací.

Klinicky mají charakter solitárních kožních nodulů bez pigmentu a bez ulcerace, lokalizovaných na distální části končetin a na trupu. CCTMAM vykazuje zřetelnou predilekci pro ženy jakéhokoliv věku, u CCTMMC nejsou tyto informace známy.

Histologicky jde o dermální tumory s častým růstem do subcutis a neostrými, infiltrativními hranicemi. Buňky jsou velké, s jasnou cytoplazmou, s variabilní mírou pleomorfismu a nízkou mitotickou aktivitou u CCTMAM a vysokou u CCTMMC. Vykazují imunohistochemickou pozitivitu HMB-45, Melan A, MITF a S100.

Prognóza CCTMAM je příznivá, u CCTMMC je t. č. neznámá.

V diferenciální diagnóze je melanom (dermální i metastatický), PEComa (perivascular epithelioid cell tumor) a světlobuněčný sarkom.

• Méně obvyklé varianty modrého névu

Modrý névus vedle dvou základních variant, *dendritické* a *celulární*, existuje i v méně obvyklých variantách, které jsou diagnosticky obtížnější, a u kterých může stát v diferenciální diagnóze melanom. Jsou jimi *sklerotizující*, *hypomelanotická/amelanotická varianta celulárního modrého névu* a *plakovitý typ s rysy dendritické i celulární varianty*.

Sklerotizující dendritický modrý névus napodobuje desmoplastický melanom, liší se však mimo jiné imunohistochemicky – dendritický modrý névus je pozitivní HMB-45, Melan A, SOX10 a často S100, zatímco desmoplastický melanom je pozitivní jen S100 a často i SOX10.

Modré névy mohou vykazovat perineurální i intralymfatické šíření, dále mohou být v lymfatických uzlinách, což však neznamená malignitu.

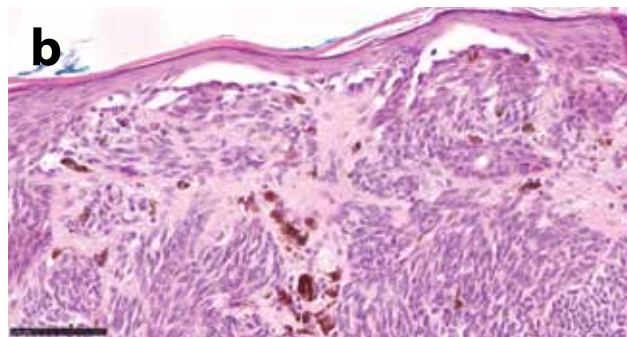
Atypický celulární modrý névus/melanocytom se cytologicky i v architektuře překrývá s melanomem a jeho biologické vlastnosti jsou nejisté. *Melanom vzniklý v modrém névu* vzniká v preexistujícím modrém névu, obvykle celulárního typu. Jde o rychle rostoucí tumory větších rozměrů (10–240 mm), s vysokou buněčností a vysokou mitotickou aktivitou (více než 20 % mitotického indexu Ki-67) vřetenitých a epiteloidních melanocytů, někdy s tumorální nekrózou [6].

• Kombinované ML

Kombinované ML lze rozdělit na kombinovaný névus a kombinované ML v širším slova smyslu.

1. Kombinovaný névus (synonymum klonální névus)

Kombinovaný névus podle WHO klasifikace z roku 2023 je definován jako benigní melanocytární neoplazma s dvěma nebo více fenotypicky odlišnými buněčnými nádorovými populacemi (obr. 6). *Nepatří* sem geneticky definované tumory, jako WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexiformní melanocytom, BAP1-inaktivovaný melanocytom a pigmentovaný epiteloidní melanocytom. V tomto vymezení je změna proti



Obr. 5. Spitzové melanocytom

a) asymetrická léze má v levé polovině znaky Reedova névu (dvojrůstnatost a obroubení šedohnědými globulemi), v pravé polovině je tvořena světle hnědými globulemi a bezstrukturálním středem

b) epidermis je ztenčena tlakem velkých hnízd vřetenitých pigmentovaných melanocytů (tzv. consumption) – zorné pole ilustruje střed léze, 200krát

ještě nedávno přijímané klasifikaci, kdy i tyto melanocyty v kombinaci s původním konvenčním névem byly vnímány jako kombinované névy [3]. V nové klasifikaci dle genové alterace je jiná alterace u melanocytomů a jiná u kombinovaných névů. Ke kombinovaným névům nepatří ani kolizní tumory.

Klinicky jde většinou o noduly do 5 mm, ve kterých dojde ke změně barvy a/nebo k růstu. Kombinované névy se mohou vyskytnout v kterémkoliv věku, většinou však u dětí a mladistvých. Vznikají v jakékoliv lokalizaci. Dermatoskopicky lze zachytit jen případy s hyperpigmentovanou buněčnou populací. Jde většinou o klony v dermis, proto je dermatoskopický obraz podle vzoru „modrá v hnědé“, respektive modrého ostrova (obr. 6a, schéma 5) [21], někdy však i modročerného a hnědočerného. Kombinace s nepigmentovaným klonem, nepigmentovaným névem Spitzové či nepigmentovaným melanomem se dermatoskopicky tímto způsobem neprojeví.

Histopatologický obraz je reprezentován smíšeným nebo intradermálním névem s fokálním klonem, který je většinou v povrchní dermis (obr. 6b). Tento klon může být morfologicky jakýkoliv, převládá však nepigmentovaný nebo hyperpigmentovaný epiteloidní klon. Cytologické atypie a mitotická aktivita jsou velmi malé. Imunohistochemicky a geneticky by měly být vyloučeny melanocyty a proliferativní nodulus v kongenitálním névu u dětí. Sekundární klon je však obvykle malý, proto jsou možnosti těchto vyšetření omezené.

2. Kombinované ML v širším slova smyslu

Pokud bychom rozšířili kategorii na kombinované ML obecně, tedy včetně melanocytomů, variace se znásobí. Oprávnění k tomuto rozšíření je v praxi proto, že zdaleka ne u každé takové kombinované ML lze provést detailní imunohistochemické a genetické vyšetření nebo takové vyšetření nepřinese rozlišující informaci. Důvodem může být vykrájení menšího ložiska nebo technické překážky kladené genetickému vyšetření, jako je přílišná fixace nebo nedostatek bioptického materiálu.

Kombinované ML jsou často asymetrické, se dvěma nebo více barvami – v hnědé je tmavší hnědá, černá, modrá, někdy červená. *Klinický vzhled* je zalo-

žen na typu kombinované ML. Kombinace s hluboko penetrujícím melanocytomem nebo pigmentovaným epiteloidním melanocytomem se projeví jako tmavě hnědá či černomodrá na světlejším hnědém pozadí. Kombinace s névem/melanocytomem Spitzové a BA-P1-inaktivovaným melanocytomem se projeví jako nodulus barvy kůže nebo červený.

Histologicky se v zásadě může v névoceleulárním névu vyskytnout jakýkoliv fenotyp melanocytu – modrý névus – dendritický, celulární i atypický celulární, hluboko penetrující melanocytom, névus Spitzové nebo névus z velkých pigmentovaných epiteloidních melanocytů. Je zajímavé, že kombinované léze mohou být i mnohočetné, systemizované a stále progredující jako v případě kombinovaného névu névoceleulárního a modrého dendritického [23]. Névoceleulární névus je tvořen hlavně névocyty typu B bez pigmentu (tj. menšími melanocyty situovanými pod povrchní vrstvou větších névocytů typu A), nová populace melanocytů obsahuje variabilní množství pigmentu. Možné kombinace uvádí tabulka 4.

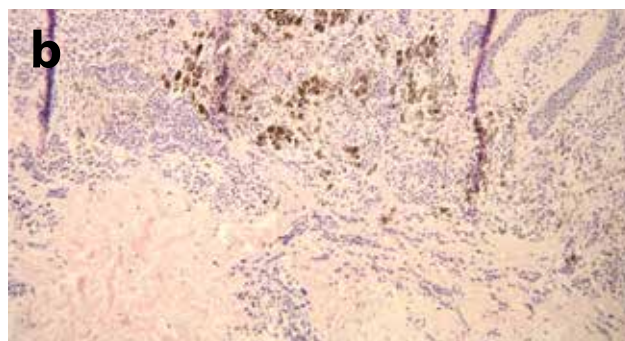
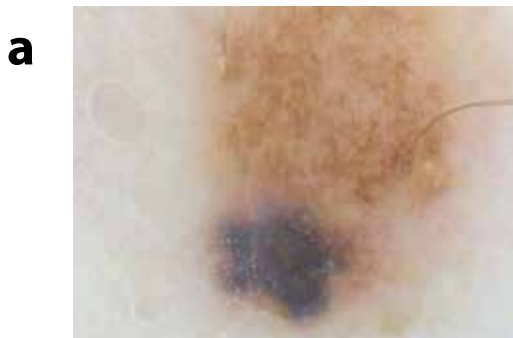
ATYPICKÉ NEZAŘADITELNÉ MELANOCYTÁRNÍ LÉZE

Atypické ML lze členit i podle hloubky, kam léze zasahuje, tedy na povrchní a hluboké. V tomto vertikálním

Tabulka 4. Variace kombinovaných ML

Běžný melanocytární névus a:	modrý névus
	klonální névus
	névus Spitzové
	dysplastický névus
	neurotizovaný vřetenobuněčný névus a/nebo desmoplastický névus
	névus z balónových buněk některý z melanocytomů
Modrý névus a:	névus Spitzové

(modifikováno podle [3])



Obr. 6. Kombinovaný (klonální) névus

a) excentrický modrý ostrov v světle hnědém névu s jemně retikulární strukturou

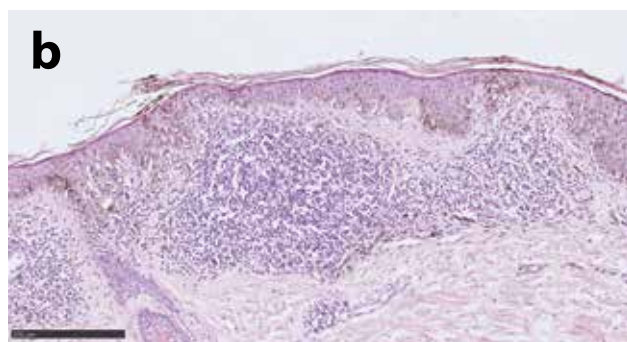
b) ve světlém intradermálním névu je okřesek pigmentovanějších větších melanocytů provázených melanofágy, 100krát

členění jsou to ty intermediální ML, které nelze spolehlivě přiřadit k žádné z jednotek podle WHO klasifikace. Význam tohoto členění je v biologických vlastnostech, prognóze, velikosti požadovaných nepostižených okrajů při excizi a dispenzarizaci.

• **Povrchní nezařaditelné ML**

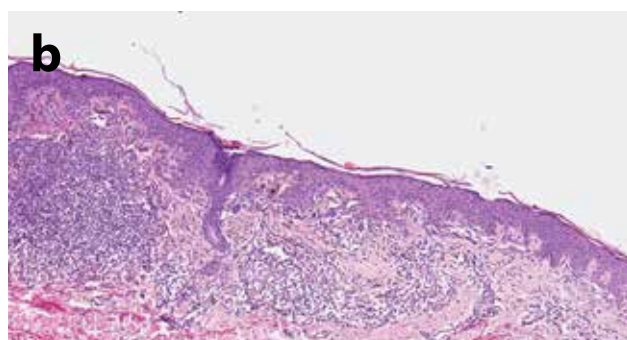
WHO ediční rada pro ně podporuje popisnou terminologii – **IAMPUS** (intraepidermal atypical melanocytic proliferation of uncertain significance, česky intraepidermální atypická melanocytární proliferace

nejasného významu) – obr. 7, a **SAMPUS** (superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance, česky superficiální atypická melanocytární proliferace nejasného významu) – obr. 8 pro léze s radiální růstovou fází [6]. U nich je v diferenciální diagnóze melanoma in situ (IAMPUS) nebo melanom invazivní, ale zcela povrchní (SAMPUS), prakticky bez potenciálu pro metastázy, ale s možností lokální perzistence, rekurence nebo progresu při nekompletní excizi. Tyto léze mají velmi dobrou



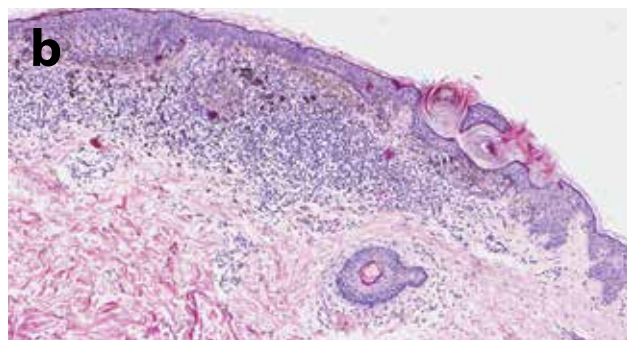
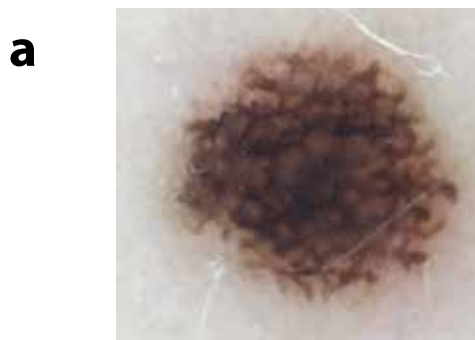
Obr. 7. IAMPUS

- a) akcentovaná, v centru nepravidelná a ztrácející se pigmentová síť s několika hnědými globulemi
- b) junkční léze s nepravidelnou distribucí shluků pigmentovaných nepravidelných melanocytů, transepidermální eliminace melaninu a husté zánětlivé infiltráty lymfocytů, 100krát



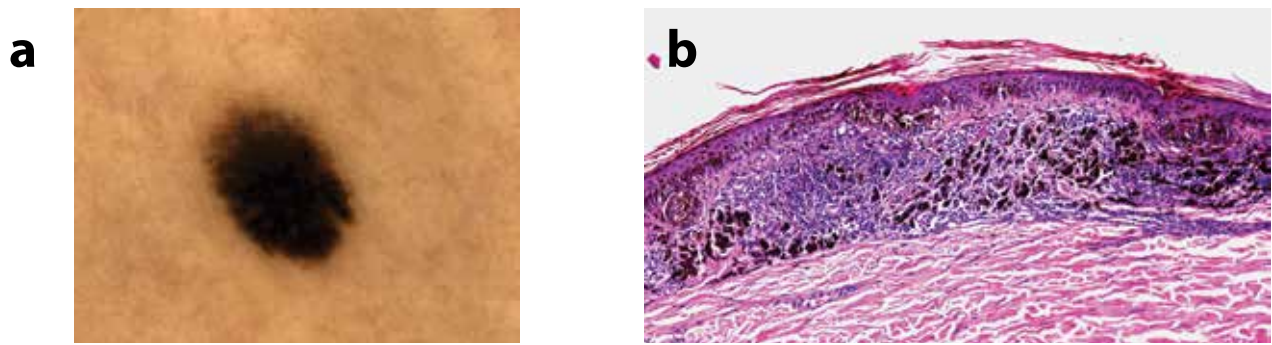
Obr. 8. SAMPUS

- a) akrouhlá, symetrická léze s globulární strukturou a inverzní pigmentovou sítí
- b) na junkci jsou splývající hnízda pigmentovaných pleomorfních, často větvenitých melanocytů, pod kterými je koncentrická až plošná fibroplazie a husté infiltráty lymfocytů, 100krát



Obr. 9. Malá růstově aktivní ML

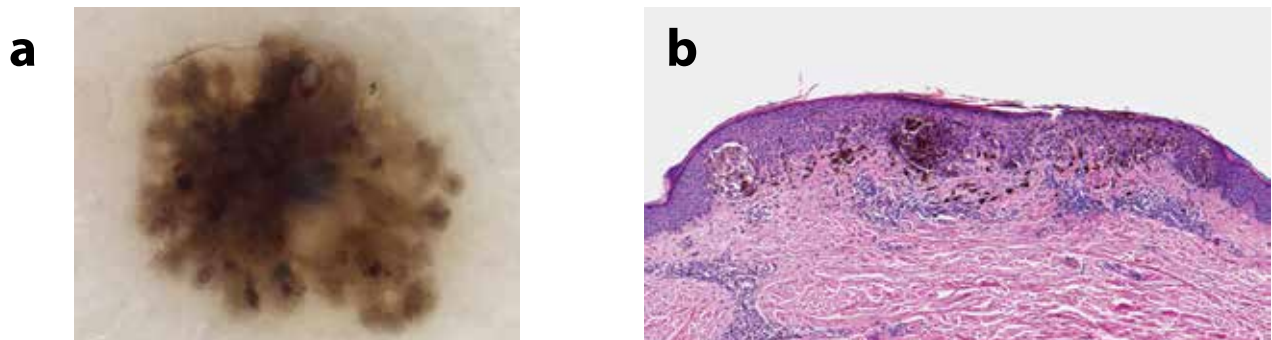
- a) akcentovaná, ale pravidelná pigmentová síť
- b) nepravidelná hnízda pigmentovaných melanocytů s určitým stupněm pleomorfismu, dosti husté infiltráty lymfocytů, 100krát



Obr. 10. IAMPUS/SAMPUS napodobující hypermelanotický névus

a) šedočerná bezstrukturní léze oválného tvaru

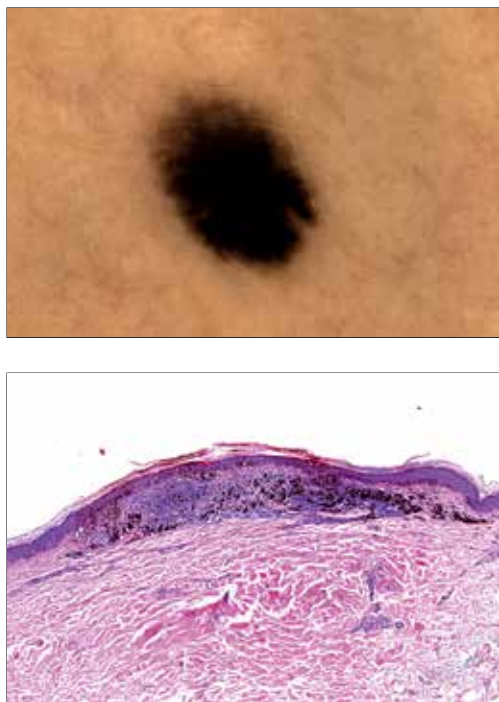
b) nepravidelná hnízda na junkci tenké epidermis s intenzivní transepidermální eliminací i inkontinencí pigmentu a hustými infiltráty lymfocytů, 100krát



Obr. 11. IAMPUS/SAMPUS napodobující Reedův névus

a) šedohnědé velké, neostře ohraničené globule s náznakem výbuchu hvězdy („vystřelení“ globulí ze středu do krajů) a bezstrukturním centrem

b) různě velká hnízda silně pigmentovaných pleomorfních, zčásti vřetenitých melanocytů ve stratum basale širší epidermis s transepidermální eliminací melaninu, 100krát



- malý, růstově aktivní junkční/smíšený névus
- junkční/smíšený névus s transepidermální eliminací
- Reedův névus
- IAMPUS/SAMPUS
- IAMPUS/SAMPUS napodobující hypermelanotický névus
- IAMPUS/SAMPUS napodobující Reedův névus
- melanom v horizontální růstové fázi

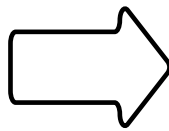


Schéma 3. Nejčastější diferenciální diagnóza malých černohnědých plochých lézí

Tmavě hnědá až černá ML je spojena s velkým obsahem melaninu v lézi, většinou i s jeho transepidermální eliminací. Histologicky jde nejčastěji o některou z možností uvedených za šipkou.

prognózu po kompletní excizi. Termín „nejistého významu“ znamená riziko lokálního růstu a další progresu v případě neúplné excize.

K nim lze přiřadit i některé specifické atypické povrchní ML – malé černé makuly a heterogenní léze s černým ostrovem. V případě **malých, černých, plochých lézí** se nabízí různé diagnostické možnosti. Jsou jimi např. malé, růstově aktivní névy (obr. 9), které mají jednu nenápadný dermatoskopický obraz odpovídající junkčnímu névu, ale atypický obraz histologický, jindy mají i dermatoskopický obraz atypický. Dále může jít o IAMPUS/SAMPUS napodobující dermatoskopicky, někdy i histologicky hypermelanotický névus (obr. 10) nebo IAMPUS/SAMPUS napodobující Reedův névus (obr. 11). Souhrn variací je znázorněn na schématu 3. Tento typ ML představuje nový fenomén navazující na zavedení celotělových dermatoskopů do praxe, které umožňují zachytit nově vznikající, a tedy velmi drobné ML. Ty nestačily histologicky „vyzrát“ ani se diagnosticky vyvinout a mají proto nejednou atypické rysy.

Další možností povrchních atypických ML jsou **heterogenní ML s černým ostrovem** (vzor „černá v hnědé“). Zde může jít o névy s fokálně zvýšenou melaninogenezi, rekurentní/traumatizované névy (obr. 12), ML s jen hypotetickou možností původu ve zranění (obr.

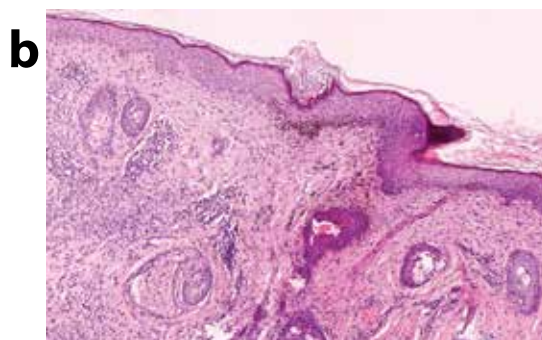
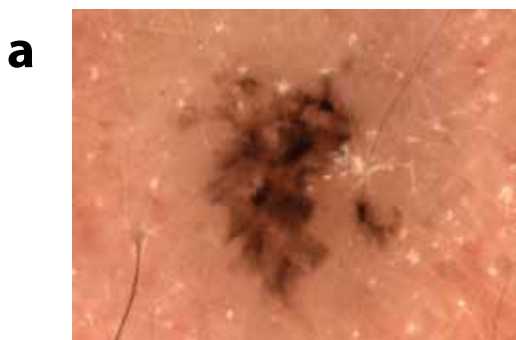
13), asymetrický dysplastický névus, IAMPUS, SAMPUS, melanom v névu či melanom (schéma 4).

• **Hluboké nezařaditelné ML**

Pro intermediální ML bez možnosti přesnějšího zařazení s hlubší dermální složkou WHO ediční rada doporučuje termín **MELTUMP** (melanocytic tumour of uncertain malignant potential, česky melanocytární tumor nejistého maligního potenciálu) – obr. 14 [6]. U nich stojí v diferenciální diagnóze melanom ve vertikální růstové fázi. Termín „maligní potenciál“ v této souvislosti znamená riziko metastáz a smrti i v případě kompletní excize. Patří sem ML napodobující následující jednotky – WNT-aktivovaný hluboko penetrující/plexiformní melanocytom, névus Spitzové, pigmentovaný epitelioidní melanocytom, atypický celulární modrý névus či BAP1-inaktivovaný melanocytom a další variace (tabulka 4). Pokud je atypická hluboká komponenta pigmentovaná, vznikají variace podle schématu 5.

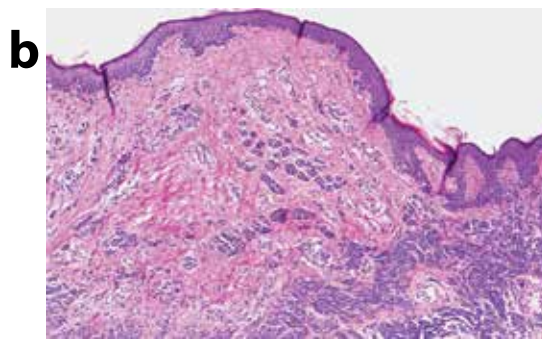
ML všech těchto akronym (IAMPUS, SAMPUS, MELTUMP) se kódují M-8720/1.

Nutno přiznat, že i když nejde o termíny nové, v běžné české praxi se – nejspíše pro komplikovanost názvů – příliš neujaly a řeší se opisem, např. atypická povrchní ML (IAMPUS, SAMPUS) nebo atypická hluboká ML (MELTUMP) nejistých biologických vlastností.



Obr. 12. Rekurentní/traumatizovaný névus

- a) šedočerná bizarní pigmentace na světlém pozadí
b) pigmentace koreluje s úsekem hyperpigmentace a zmožených melanocytů ve stratum basale epidermis nad horním korielem, kde chybí dermální komponenta intradermálního névu. Pod tímto úsekem je zachovalý intradermální névus, 100krát



Obr. 13. Melanocytární léze napodobující rekurentní névus – diagnóza je nejistá

- a) téměř bezstrukturní obraz s fokální hyperpigmentací i hypopigmentací
b) polodetail na rozhraní mezi névem (v pravé třetině) a atypickou komponentou (v levých dvou třetinách), ve které jsou ostře ohraničená hnízda pigmentovaných melanocytů ve sklerotizovaném kolagenním vazivu a vymizení névu, 100krát

IMUNOHISTOCHEMICKÉ A GENETICKÉ VYŠETŘENÍ MELANOCYTÁRNÍCH LÉZÍ

Imunohistochemické vyšetření (IHC) využívá určitých markerů s různou mírou specifity pro melanocyt fyziologický, v névu a v melanomu. Žádný z markerů není absolutně specifický pro melanom a u všech je nutná značná zkušenost pro adekvátní interpretaci. Uvedeme jen ty, které patří k nejčastěji užívaným.

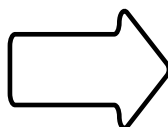
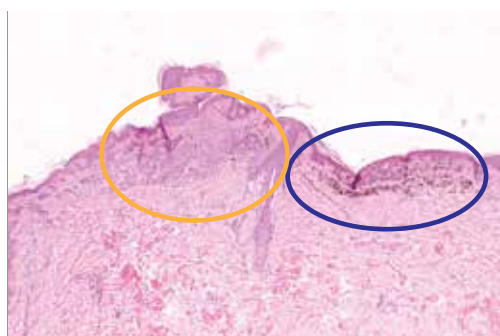
MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T cells-1)/Melan A

Velice specifický a senzitivní marker pro melanocyty, odliší lézi melanocytární od pigmentované léze nemelanocytární (např. benigní lichenoidní kerató-

zy, pigmentované varianty keratosis actinica nebo pigmentované varianty morbus Bowen), je však negativní u desmoplastické varianty melanomu. Jeho pozitivita je cytoplazmatická. Protože jsou někdy melanocyty mezi pigmentovanými keratinocyty, pro snazší odlišení lze užít SOX10, který vykazuje pozitivitu nukleární.

HMB-45 (Human Melanoma Black-45, prokazuje pre-melanozomový protein gp100)

Je pozitivní v junkčních a povrchních dermálních melanocytech, což koreluje s konceptem „zrání“ névů, „zralé“ melanocyty jsou HMB-45 negativní [12]. U melanomu je tato stratifikace obvykle porušena, je však pozitivní i u modrých névů, hluboko penetrujících a některých spitzoidních tumorů.



- junkční/smíšený névus s fokálně zvýšenou melaninogenezí
- traumatizovaný/rekurentní névus
- asymetrický dysplastický névus
- IAMPUS/SAMPUS
- melanom v névu

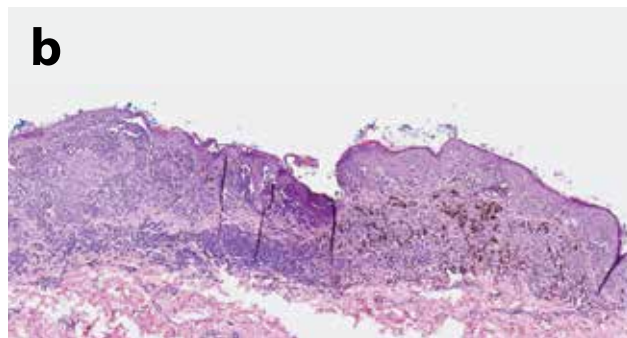
Schéma 4. Nejčastější diferenciální diagnóza černých ostrovů v lézi

Černý ostrov („černá v hnědé“) v lézi, často nově vzniklý, má různé koreláty histologické. Nejčastější jsou za šipkou. Žlutá elipsa zachycuje smíšený névus, modrá elipsa atypickou povrchní komponentu.

a



b



Obr. 14. MELTUMP

a) černomodrý ostrov ve světle hnědé lézi s globulární strukturou

b) nepravidelná architektura původního névu s nezvykle velkými hnízdy melanocytů v horním koriu v levé třetině a pigmentovaná část v pravé třetině, kde byly i zřetelnější cytologické nepravidelnosti, 40krát

p16

Expres p16 (cytoplazmatická a/nebo nukleární) je spojena s tumor-supresorovým genem *CDKN2A*. Inaktivace genu se promítá do ztráty pozitivitu p16. Většina névů (98 %) je pozitivních difuzně nebo ložiskově („šachovnicově“), negativita (ztráta pozitivitu) kompletní nebo „bloková“ zvyšuje pravděpodobnost melanomu.

PRAME (PReferentially expressed Antigen in MELanoma)

Nukleární pozitivita je u 83,2 % melanomů a negativita u 86,4 % névů [15]. Je též negativní u Spitzové névů, modrých névů a hluboko penetrujících melanocytomů. Existují však i PRAME-negativní melanomy a PRAME-pozitivní névy [12]. Jako pozitivní se hodnotí případy s pozitivitou více než 75 % melanocytů. [15]. Jeho užití dovede markantně oddělit melanom od névu v heterogenních lézích.

IHC vyšetření může ve srovnání s genetickým vyšetřením rychleji pomoci při identifikaci některých intermediálních ML, neboť existují protilátky proti určitým produktům mutovaných genů. IHC vyšetření tak může identifikovat specifické mutace genu *BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, mutaci genu *CTNNB1* (průkazem pozitivitu beta-cateninu), inaktivaci (ztrátu pozitivitu) genu *BAP1*, inaktivaci (ztrátu pozitivitu) genu *PRKARIA*. Blíže viz jednotlivé melanocytomy v podkapitole Melanocytomy.

Genetické vyšetření genových aberací významně upřesňuje diagnostické zařazení atypických ML [2, 9], i když s různou mírou senzitivity a specifity. Jejich uži-

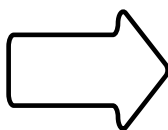
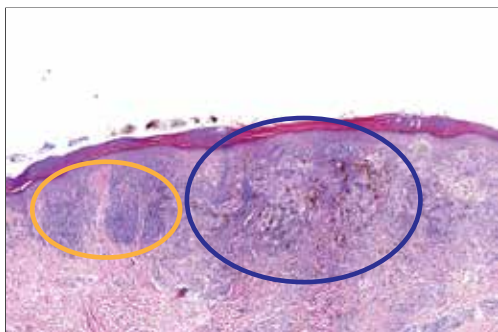
tí je však širší – lze je užít i pro odlišení névu od melanomu, prognózu u pacientů s melanomem, klasifikaci melanocytárních tumorů a předvídání odpovědi na systémovou terapii pacientů s melanomem [1].

Jednotlivé genetické vyšetřovací metody přesahují rámec tohoto sdělení. Jejich realizace se děje na půdě větších patologických laboratoří ve vysoce specializovaných pracovních týmech.

VÝZNAM KLINICKÝCH ÚDAJŮ PRO HLEDÁNÍ HISTOPATOLOGICKÉ DIAGNÓZY ATYPICKÝCH MELANOCYTÁRNÍCH LÉZÍ

Aby byla **histopatologická diagnóza** atypických ML co nejpřesnější, experti tří mezinárodních organizací (ESP – The European Society of Pathology, EORTC – The European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EURACAN – The European Rare Adult Cancer Network) doporučují klinickému lékaři při iničiální biopsii poskytnout maximální klinické informace, kterými jsou: doba vzniku a trvání, lokalizace, velikost, změny v ML vedoucí k excizi, klinický a dermatoskopický obraz nebo alespoň schematický náčrtek, navrhovaná klinická diagnóza [9].

Důvodů je pro tento požadavek více. Histopatolog nemusí dostat do řezů dermatoskopicky atypické okrsky a pokud o nich neví, nebude je v běžném névu aktivně hledat. U sekundárního melanomu v kongenitálním névu může být jen malá část léze pro diagnózu



- klonální nevus
- hluboko penetrující melanocytom
- pigmentovaný epiteloidní melanocytom
- celulární modrý nevus
- dendritický modrý nevus
- hyperpigmentace névocytů typu A
- MELTUMP
- melanom v dermální části névu
- melanom

Schéma 5. Nejčastější diferenciální diagnóza modrých ostrovů v lézi

Modrý ostrov („modrá v hnědé“) v lézi, rovněž většinou nově vzniklý, může mít histologické podklady uvedené za šipkou. Modrá barva může mít v takovém případě alternativy v černohnědé či černomodré – barevný tón je výsledkem spolupůsobení místních anatomických poměrů, hloubky i intenzity melaninu, prokrvení a případné fibrózy se zánětlivou složkou atypické komponenty. Žlutá elipsa zachycuje smíšený akrolní nevus, modrá nově vzniklou atypickou hlubokou komponentu.

kritická a histopatolog musí o ní vědět, aby ji hledal při dalším prokravování. Ideální je proto zaslat dermatoskopický obraz s biopsií současně. U hraničních ML zvyšuje přesnost diagnózy i přihlídnutí k základním klinickým údajům.

Nejčastějšími chybami při zaslání biopsie atypické ML jsou: chybějící výše uvedené klinické údaje, chybějící status localis, užití pojmu „dysplastický“ v případech, kde je zřejmé, že nejde o névus dysplastický jako nozologickou jednotku, ale o suspektní atypickou heterogenní lézi s možností sekundárního melanomu v névu nebo o jiné atypie, dále je to volba obecných slov, jako například „zhoršení nálezu“, místo konkrétního např. „vznik a růst excentrické hyperpigmentace v lézi“ nebo „změna barvy a zdvojnásobení rozměru“ apod.

Klíčová pro další klinický postup je sice histopatologická diagnóza, ta však nemůže být oddělena od anamnestických a klinických dat nebo jim být nadřazena. Klinicko-patologická korelace je v rukou klinického lékaře. Chybou je, pokud ten v případě výraznější neshody mezi klinickým očekáváním maligní či silně atypické ML a benigní histopatologickou diagnózou neuplatní zpětnou vazbu k jejímu autorovi. V takovém případě nemusí jít jen o chybnou histologickou diagnózu, ale též o důsledek toho, že pro ni kritická část léze zůstala mimo histologické řezy.

Iniciální excize by měla být, pokud možno totální, neboť tím je umožněno kompletní zpracování bioptického materiálu pro histologickou diagnózu a minimalizována pravděpodobnost lokální perzistence, rekurence a progresu. Měla by mít 2 mm nepostižených okrajů a měla by zahrnovat i subcutis.

U rozsáhlých lézí (např. suspektního lentigo maligna, kongenitálních névů s atypickými okrsky apod.) lze provést nejprve excizi probatorní zaměřenou na atypická místa. Ta však je vhodné excidovat celá.

TERAPIE A DISPENZARIZACE PACIENTŮ S ATYPICKÝMI MELANOCYTÁRNÍMI LÉZEMI

Doporučení pro léčbu a další sledování pacientů s atypickými ML nejsou zakotvena na národní či kontinentální úrovni. Je to dáno zejména různorodostí atypických ML a rychle se zvyšujícím počtem poznatků v jejich diagnostice a klasifikaci. Nové informace o povaze atypických ML jsou z velké části založeny na pokročilém molekulárně-genetickém testování. I přes mnohé nejednoznačnosti v biologické povaze atypických ML se dosavadní recentní literatura shoduje ve stěžejních terapeutických doporučeních a následné dispenzarizaci.

Terapeutickou metodou volby atypických ML je kompletní chirurgická excize. Velikost *bezpečnostního lemu* se odvíjí od histopatologického gradingu (low-grade versus high-grade). U low-grade atypických ML je doporučován bezpečnostní lem 2 mm, u lézí hodnocených jako high-grade je to lem 5–10 mm [9].

Vyšetření *sentinelové lymfatické uzliny* (SLN) se u atypických ML v současné době obecně nedoporučuje. Toto doporučení je založeno na zjištěních, že pozitivita či negativita SLN u atypických ML nemá jasný prognostický význam, kterého dosahuje u melanomu. Procento pozitivní SLN je u atypických ML poměrně vysoké, je však v signifikantní diskrepanci s dobrou prognózou těchto lézí. Samotná pozitivita SLN tedy není svěbytným faktorem, který by primární melanocytární nádor klasifikoval jakožto melanom [19].

Výše uvedená zjištění ilustruje robustní analýza provedená Vareyem et al. (2023), který analyzoval follow-up u 1649 pacientů s atypickými ML [28]. Z tohoto počtu nemělo 94,7 % pacientů recidivu onemocnění, 3,2 % recidivu rozvinulo a 1,8 % pacientů zemřelo v důsledku metastatického postižení. Z celkového počtu 1649 pacientů bylo vyšetření SLN provedeno u 837 z nich. Pozitivita SLN však byla nalezena u 32 % (!) pacientů.

Obecně příznivou **prognózu** atypických ML prokázala i nizozemská analýza z roku 2022 [29]. Celkově bylo analyzováno 1685 lézí hodnocených jako MELTUMP a 1957 lézí označených jako SAMPUS s délkou klinického sledování minimálně 3 roky. Lokální recidiva byla zjištěna u 7 případů MELTUMP a u 3 případů SAMPUS; metastatické uzlinové postižení bylo identifikováno u 8 případů a vzdálené metastázy u 1 případu MELTUMP; metastatický proces nevykázal žádný případ SAMPUS.

Obecně platná doporučení pro další **dispenzarizaci** pacientů po excizi atypické ML nejsou jednoznačně definována. Pro high-grade atypické ML jsou podle literatury v prvních 5 letech od excize doporučeny pravidelné kontroly každých 6 měsíců s případným sonografickým vyšetřením spádových lymfatických uzlin v závislosti na hloubce invaze. V případě, že nemůže být histopatologicky přechod atypické ML v melanom vyloučen, doporučeno je k lézi přistupovat jako k melanomu s adekvátní hodnotou Breslowova indexu [9].

Praktické poznámky

Podle 10. vydání Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) jsou atypické ML označeny kódem **D48.5** (novotvar nejistého nebo neznámého chování, kůže). V případě melanoma in situ je léze kódována **D03.x** (v závislosti na lokalitě léze); invazivnímu melanomu náleží kód **C43.x**.

Tabulka 5. Přehled morfologických (MKN-O-3) a klinických (MKN-10) kódů melanocytárních lézí

Biologická povaha	Morfologický kód	MKN-10
Benigní	M xxxx/0	D22.x
Nejistá/hraniční	M xxxx/1	D48.5
Neinvazivní (<i>in situ</i>)	M xxxx/2	D03.x
Maligní invazivní	M xxxx/3	C43.x
Metastáza	M xxxx/6	C43.x

Při nejednoznačném závěru histopatologického vyšetření je výhodou vyhledat tzv. **morfolo­gický kód**, tedy kód, který určuje histopatologickou diagnózu a biologickou povahu léze a bývá uveden v závěru nálezu. Tento kód vychází z klasifikace MKN-O-3, tedy z 3. vydání Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii. Obvykle sestává ze 4 čísel a jednoho čísla za lomítkem (např. SSM nese morfolo­gický kód 8743/3). Číslo za lomítkem určuje biologickou povahu léze – benigní léze jsou za lomítkem označeny nulou, hraniční léze číslem 1, in situ nádory číslem 2 a invazivní nádory číslem 3. Přehled výše zmíněných kódů shrnuje tabulka 5.

V lékařské zprávě by se měl objevit doslovný přepis závěru histopatologického nálezu. Jednalo-li se např. o „atypickou melanocytární lézi nejisté biologické povahy nejbližší obrazu smíšeného névu Spitzové“, na místě není parafrázování tohoto závěru např. do podoby „nejspíše névus Spitzové“.

Rutinní otázkou je dostatečnost excize a nutnost případné reexcize. Patologem provedené zhodnocení volných resekcí okrajů excidované léze je ovlivňováno jevem **retrakce tkáně** po jejím odběru. Ke smršťování biotického vzorku dochází jak po samotné excizi, tak po fixaci ve formalinu. Bylo zjištěno, že po provedení kožní excize z dolní končetiny se excidát zmenšuje o 12 % v dlouhé ose a o 9 % v krátké ose. K dalšímu smrštění dochází vlivem fixace ve formalinu, a to o 8 % v dlouhé ose a o 2,6 % v krátké ose. Zpracovaný vzorek je ve výsledku o 28,6 % menší nežli původní léze *in vivo*. Roli hraje věk pacienta, anatomická lokalita a typ léze [30]. Tento fakt je nutno vzít v úvahu při zvažování dostatečnosti excize a nutnosti reexcize. Podle některých prací je doporučen korekční faktor 15 % [10] nebo 20 % [17].

ZÁVĚR

Kapitola ML prodělala v posledních dvaceti letech závažný vývoj, který by byl pro dermatology a histopatology o dvě generace starší sotva představitelný. Pro dermatology přinesla nové pohledy především dermatoskopie a dermatoskopický follow-up, pro histopatology přehodnocení intermediálních ML v důsledku nových poznatků o genových aberacích. Spolupráce mezi oběma obory dermatologie a patologie vnesla logiku do chápání vzniku, evoluce i zániku ML a do vztahu mezi jejich histomorfologií a biologickými vlastnostmi.

LITERATURA

- ANDEA, A. A. Molecular testing for melanocytic tumors: a practical update. *Histopathology*, 2022, 80, p. 150–165.
- BENTON, S., ZHAO, J., ZHANG, B. et al. Impact of next-generation sequencing on interobserver agreement and diagnosis of spitzoid neoplasms. *Am. J Surg Pathol*, 2021, 45 (12), p. 1597–1605.
- BUSAM, K. J., GERAMI, P., SCOLYER, R. A. Pathology of Melanocytic Tumors. Available from: Elsevier eBooks+, Elsevier – OHCE, 2018.
- CERRONI, L., BARNHILL, R. L., ELDER, D. et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential. Results of a tutorial held at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34, p. 314–326.
- DONATTI, M., MARTÍNEK, P., STEINER, P. et al. Novel insight into the BAP1-inactivated melanocytic tumor. *Modern Pathology*, 2022, 35, p. 664–675.
- ELDER, D. E., BARNHILL, R. L., BASTIAN, B. C. et al. Melanocytic neoplasms, In: *WHO Classification of Tumours Editorial Board: Skin Tumours. (Internet: beta version ahead of print. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12). Dostupné na www: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64.*
- ELDER, D. E., MASSI, D., SCOLYER, R. A. et al. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon: IARC. 2018. ISBN 978-92-832-2440-2.
- ELMORE, J. G., BARNHILL, R. L., ELDER, D. E. et al. Pathologist's diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ*, 2017, 28, p. 357.
- de la FOUCHARDIERE, A., BLOKX, W., van KEMPEN, L. C. et al. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch*, 2021, 479 (1), p. 3–11.
- FRIEDMAN, E. B., DODDS, T. J., LO, S. et al. Correlation between surgical and histologic margins in melanoma wide excision specimens. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26 (1), p. 25–32.
- HALPERN, A. C., GUERRY, D., ELDER, D. E. et al. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol*, 1993, 29 (1), p. 51–57.
- HOSLER, G. A., MURPHY, K. M. Ancillary testing for melanoma: current trends and practical considerations. *Hum Pathol*, 2023, S0046-8177 (23)00106–5.
- KUMAR, V., ABBAS, A. K., ASTER, J. C. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Elsevier – Health Sciences Division. 2017, p. 281–283.
- LALLAS, A., KYRGIDIS, A., FERRARA, G. et al. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (4), p. 178–183.
- LEZCANO, C., JUNGBLUTH, A. A., NEHAL, K. S. et al. PRAME expression in melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42, p. 1456–1465.
- LODHA, S., SAGGAR, S., CELEBI, J. T. et al. Discordance in the diagnosis of difficult melanocytic neoplasms in the clinical settings. *J Cutan Pathol*, 2008, 35 (4), p. 349–352.

17. MARSDEN, J. R., NEWTON-BISHOP, J. A., BURROWS, L. et al. Revised U. K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Derm*, 2010, 163, p. 238–256.
18. MASSI, G., LeBOIT, P. E. Proliferative nodules in congenital and acquired nevi. In MASSI, G., LeBOIT, P. E. *Histological diagnosis of nevi and melanoma* (2nd ed.). Heidelberg, Springer; 2014, p. 97–112.
19. MAURICHI, A., MICELI, R., PATUZZO, R. et al. Analysis of sentinel node biopsy and clinicopathologic features as prognostic factors in patients with atypical melanocytic tumors. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18 (10), p. 1327–1336.
20. MOTAPARTHI, K., KIM, J., ANDEA, A. A. et al. TERT and TERT promoter in melanocytic neoplasms: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *J Cutan Pathol*, 2020, 47 (8), p. 710–719.
21. POCK, L., FIRKLE, T., DRLÍK, L. et al. *Dermatoskopický atlas*. 2. vyd., Praha: Phlebomedica, 2008, 149 s. ISBN 978-80-901298-5-6.
22. POCK, L. Atypické melanocytární léze. *Čes-slov Derm*, 2013, 88 (3), p. 107–122.
23. POCK, L., TRNKA, J., VOSMÍK, F. et al. Systematized progradient multiple combined melanocytic and blue nevus. *Am J Dermatopatol*, 1991, 13 (3), p. 282–287.
24. QUAN, V. L., PANAH, E., ZHANG, B. et al. The role of gene fusions in melanocytic neoplasms. *J Cutan Pathol*, 2019, 46 (11), p. 878–887.
25. SHAIN, A. H., YEHL, I., KOVALYSHYN, I. et al. The genetic evaluation of melanoma from precursor lesion. *N Engl J Med*, 2015, 373 (20), p. 1926–1936.
26. TSAO, H., BEVONA, C., GOGGINS, W. et al. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population based estimate. *Arch Dermatol*, 2003, 139 (3), p. 282–288.
27. TUCKER, M. A., HALPERN, A., HOLLY, E. A. et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA*, 1997, 277 (18), p. 1439–1444.
28. VAREY, A. H. R., WILLIAMS, G. J., LO, S. N. et al. Clinical management of melanocytic tumours of uncertain malignant potential (MeTUMPs), including melanocytomas: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023, 37 (5), p. 859–870.
29. VERMARIËN-WANG, J., DOELEMEN, T., van DOORN, R. et al. Ambiguous melanocytic lesions: A retrospective cohort study of incidence and outcome of melanocytic tumor of uncertain malignant potential (MELTUMP) and superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance (SAMPUS) in the Netherlands. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 88 (3), p. 602–608.
30. de WAAL, J. Skin tumour specimen shrinkage with excision and formalin fixation-how much and why: a prospective study and discussion of the literature. *ANZ J Surg*, 2021, 91 (12), p. 2744–2749.
31. ZEMBOWICZ, A., CARNEY, J. A., MIHM, M. C. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28 (1), p. 31–40.

Poděkování

Děkujeme prim. MUDr. Yvettě Vantuchové, Ph.D. (Kožní oddělení FN Ostrava), MUDr. Monice Kotrlé (kožní ambulance Šumperk) a MUDr. Romaně Macháčkové (kožní ambulance Náchod) za poskytnuté dermatoskopické obrázky a spolupráci při hledání histopatologických diagnóz.

Prohlášení o střetu zájmů

Autoři v souvislosti s tématem práce v posledních 12 měsících nespolečně spolupracovali s žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce došlo dne 19. 9. 2023.

Adresa pro korespondenci:
doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.
Bioptická laboratoř s.r.o.
Mikulášské nám. 4
326 00 Plzeň
e-mail: pock@biopticka.cz