

Nowotwory Spitzoidalne: przewidywanie nieprzewidywalnego?

Joanna Lakomy, Wojciech Biernat

Grupa nowotworów melanocytarnych przypominających morfologicznie znamię Spitz jest określana terminem nowotwory Spitzoidalne (NS). Stanowi ona istotny problem diagnostyczny dla patomorfologów, ale także wzbudza kontrowersje co do optymalnego sposobu postępowania z nimi. Niniejsza praca stanowi przegląd dostępnego piśmiennictwa na ten temat. Przedstawia ona różne poglądy na temat biologii i obrazu klinicznego NS oraz wynikające z nich próby klasyfikacji tych guzów. Dodatkowo, zawiera ona krótką charakterystykę poszczególnych jednostek nozologicznych, wyodrębnionych w tym spektrum rozrostów. Opracowanie to uwzględnia także postępy w wykorzystaniu dodatkowych metod diagnostycznych oraz prezentuje możliwości postępowania terapeutycznego z chorymi, u których rozpoznano nowotwór Spitzoidalny.

Spitzoid tumors: predicting unpredictable?

A group of melanocytic tumors that morphologically resemble the Spitz nevus is referred to as Spitzoid tumors and represents an important diagnostic problem in dermatooncology. We present a review of the available literature on the biological behaviour of Spitzoid tumors and attempts at their classification. Additionally, we include a short description of individual entities separated within the whole spectrum of these melanocytic proliferations. The study also discusses the developments in the usage of additional diagnostic methods and presents different opinions about the management of patients in whom a Spitzoid tumor was diagnosed.

Słowa kluczowe: znamię Spitz, atypowe znamię Spitz, czerniak spitzoidalny

Key words: Spitz nevus, atypical Spitz nevus, Spitzoid melanoma

Wprowadzenie

Nowotwór, obecnie określany jako znamię Spitz, po raz pierwszy opisali Darier i Civatte w 1910 r. Pomimo skrupulatnych badań nie byli w stanie określić natury biologicznej szybko rosnącej zmiany skórnej, zlokalizowanej na nosie u małego dziecka [1, 2]. Także dzisiaj, 100 lat później, mimo znaczącego rozwoju metod badawczych, w dobie immunohistochemii i badań genetycznych, nie rzadko zdarza się nam stanąć przed podobnym dylematem diagnostycznym [1, 3].

Aspekt historyczny

Na przestrzeni lat opinie na temat nowotworów Spitzoidalnych ulegały ewolucji, wywołując nieustannie liczne kontrowersje. W 1948 r. Sophie Spitz w pracy o czerniakach dziecięcych stwierdziła, że mają one charakter odmienny od czerniaka rozwijającego się u osób doro-

ślących [4]. U większości chorych przez nią opisanych przebieg kliniczny był łagodny, jedynie u jednego z 13 chorych przebieg był niekorzystny z powodu przerzutów odległych, które doprowadziły do zgonu dziecka. Jednocześnie stwierdziła, że znamię Spitz (nazwane przez nią czerniakiem młodzieńczym, *juvenile melanoma*) jest zmianą łagodną i odróżnialną od czerniaka po wnikliwym badaniu morfologicznym, znajdujemy w kolejnej publikacji tej autorki z 1953 r. [5]. Następną publikacją, opisującą serię chorych z tym nowotworem, ukazała się w 1960 r. Kernen i Ackerman potwierdzili zasadność jego wyodrębnienia z rozrostów melanocytarnych i zaproponowali przyjęcie nazwy „znamię nabłonkowe i wrzecionowatokomórkowe” (*epithelioid and spindle cell nevus*, znamię S&E) [6]. Określenie czerniak młodzieńczy uznali za nieuzasadnione ze względu na wykrywanie tego rodzaju zmian także u dorosłych, jak również podkreślili mylący charakter dotychczasowej nazwy, która sugerowała przebieg złośliwy. Uznali oni, że wśród zmian melanocytarnych nie istnieje trzecia odrębna rokowniczo grupa, inna niż grupa łagodnych znamion albo czerniaków złośliwych.

Przypadki w badaniu Sophie Spitz, w których wystąpiły przerzuty, potraktowali oni jako błędy diagnostyczne [6].

Zagadnienie istnienia zmian melanocytarnych o granicznej, czy też niepewnej, złośliwości powróciło w 1975 r., kiedy to Reed i wsp. po raz pierwszy użyli określenia „atypowy nowotwór Spitz” w odniesieniu do bogatokomórkowej zmiany, w której komórki tłoczyły się, uciskając podścielisko guza [7]. W 1989 r. Smith i wsp., analizując serię 32 znamion S&E wykazujących atypię utkania histologicznego i w sześciu przypadkach dających przerzuty do węzłów chłonnych, zastosowali termin „złośliwe znamię Spitz” [8]. Podkreślili odrębność histologiczną nowotworu tego typu, ale również mniejszą złośliwość kliniczną niż w przypadku „klasycznego” czerniaka, ze względu na sugerowany brak zdolności do odległego przerzutowania, pomimo zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. Podobne sugestie, dotyczące mniejszej agresywności tych nowotworów, można znaleźć także w późniejszych doniesieniach [9, 10]. Z kolei inni autorzy wskazują na wielokrotne opisy przerzutów układowych w nowotworach Spitzoidalnych, poczynając od pierwotnego doniesienia Spitz z 1948 r. [11], co wydaje się przeczyć mało złośliwemu przebiegowi klinicznemu tych nowotworów.

Jaka jest biologia nowotworów Spitzoidalnych?

Opisy złośliwego przebiegu NS wywołały kontrowersje dotyczące możliwości pewnego rozpoznania tych zmian, jak również rzeczywistej natury tych rozrostów melanocytarnych. Bardzo arbitralny pogląd A.B. Ackermana, iż znamię Spitz jest zmianą łagodną i odrębną histologicznie od czerniaka (zakładając ściśle stosowanie kryteriów diagnostyki histologicznej), kontrastuje z dwiema innymi teoriami [6, 9, 12-15]. Pierwsza z nich zakłada występowanie pewnego *continuum* zmian wykazujących morfologię Spitzoidalną, od łagodnego znamienia Spitz, przez odrębną histologicznie i biologicznie grupę zmian Spitzoidalnych o niepewnej złośliwości, aż do czerniaka Spitzoidalnego [1, 11, 16-19]. Druga koncepcja określa znamię (nowotwór) Spitz jako odrębny typ czerniaka o niskim stopniu złośliwości; ma on charakteryzować się zarówno rzadkim rozsiewem tego nowotworu, jak i przeważającą, w tych nieczęstych przypadkach, tendencją do szerzenia się drogami chłonnymi i zajęcia głównie regionalnych węzłów chłonnych. Obie te właściwości mają odróżniać znamię Spitz od konwencjonalnego czerniaka. Teorie te tłumaczą do pewnego stopnia trudności w diagnostyce histologicznej zmian Spitzoidalnych, polegające na kłopotach w przewidywaniu klinicznego przebiegu tych nowotworów w oparciu o samą ich morfologię. Wskazuje na to publikacja Barnhilla i wsp. z 1999 r. [1], w której 10 patologów doświadczonych w zakresie diagnostyki dermatopatologicznej oceniło morfologicznie 30 trudnych diagnostycznie zmian Spitzoidalnych. Brak zgodnego rozpoznania analizowanych nowotworów był obecny w 17 z nich! O trudności przewidywania klinicznego przebiegu nowotworów Spitzoidalnych świadczy dodatkowo fakt, że jedna ze zmian, którą zgodnie zakwalifikowano jako ty-

powe znamię Spitz, doprowadziła do zgonu chorego z powodu przerzutów odległych [1].

Diagnostyka histologiczna nowotworów melanocytarnych opiera się na stosowaniu kryteriów zarówno histologicznych („architektoniki” całej zmiany), jak również cytologicznych cech poszczególnych komórek. Stosunkowo proste jest rozpoznanie zmiany, która wykazuje wszystkie cechy nowotworu łagodnego, bądź większość cech czerniaka. Trudność interpretacji (rozpoznania histologicznego) rodzi się w momencie współlistnienia kilku cech łagodnych i kilku przemawiających za procesem złośliwym. W takich przypadkach pomocne dla patologa staje się zastosowanie kategorii zmiany atypowej, którą pierwotnie zaproponowali Reed i wsp. [7]. W wersji współczesnej podział taki uwzględniła publikacja Barnhilla i wsp. w której proponuje się podział NS na 3 grupy: 1) nowotwór Spitz bez atypii (*Spitz tumor without atypicality*), 2) atypowy nowotwór Spitz (*atypical Spitz tumor, AST*), 3) czerniak złośliwy (*malignant melanoma*) [1]. Najwięcej kontrowersji wzbudza wprowadzenie pośredniej kategorii, którą określa się także terminami: nowotwór melanocytarny o niepewnym potencjale złośliwości (*melanocytic tumor of uncertain malignant potential; MELTUMP*) lub Spitzoidalny nowotwór melanocytarny o niepewnym potencjale złośliwości (*Spitzoid melanocytic tumor of uncertain malignant potential; STUMP*) [2, 3, 20, 21]. Pomimo korzyści, jaką odnosi patolog w zastosowaniu tego rozpoznania, kwestią zasadniczą jest charakterystyka biologiczna i przebieg kliniczny chorych z AST, co powoduje trudność w postępowaniu terapeutycznym.

Typowe znamię Spitz (*Spitz nevus, SN*)

Cechy kliniczne

Typowe znamiona Spitz występują najczęściej u dzieci, dużo rzadziej u dorosłych. Prawie 2/3 z nich dotyczy osób w wieku poniżej 20 lat. Przeważnie są to pojedyncze zmiany o charakterze kopulastej grudki, z reguły o średnicy poniżej 10 mm. Większość z tych zmian występuje na twarzy u dzieci albo na kończynach dolnych u młodych dorosłych, zwłaszcza u kobiet. Znamiona te mogą mieć zabarwienie cieliste, lub wykazywać u poszczególnych chorych pełne spektrum barw, przez różowe i czerwono-brązowe, nawet do czarnych. Typowe znamię Spitz rośnie szybko przez pewien czas, po czym jego wielkość stabilizuje się.

Histopatologia

Większość tych nowotworów ma budowę złożoną (skórno-naskórkową), chociaż zdarzają się także postaci o wroście brzeżnym (naskórkowym) lub skórnym. Architektonicznie są one symetryczne, w częściach brzeżnych ostro odgraniczone od otaczającej skóry, w zarysie mają kształt kopulasty lub klinowy, z wierzchołkiem skierowanym w głąb skóry. Istotną ich cechą cytologiczną jest „dojrzwianie w głąb”, przez co rozumie się stopniowe zmniejszanie komórkowości guza, wielkości gniazd

komórkowych, jak i rozmiarów poszczególnych komórek w głębszym komponentie nowotworu.

Znamię Spitz zbudowane jest z monomorficznej populacji komórek wrzecionowatych i/lub epitelioidalnych. Najbardziej „aktywny” wygląd prezentują melanocyty w obrębie złącza skórno-naskórkowego, gdzie tworzą gniazda z charakterystycznym półksiężycowatym prześwitem, oddzielającym je od pokrywającego naskórka. Aktywność mitotyczna jest niska ($<2/\text{mm}^2$). Figury podziału nie występują w głębokich partiach znamienia, a jeśli (rzadko) są obecne, to pojedynczo i nigdy nie są atypowe. Naskórek ponad obszarem znamienia Spitz jest zazwyczaj rozrośnięty i akantocytowy, zaś w obszarze bezpośrednio stykającym się z gniazdami brzeżnymi jest często pozbawiony warstwy podstawnej. Rozsiew pagetoidalny jest ograniczony do centralnej części znamienia i zazwyczaj ma charakter obecności pojedynczych melanocytów w ponadpodstawnych warstwach naskórka. W dnie nowotworu dość typowe jest „ameboidalne” rozpraszanie się małych grup i pojedynczych melanocytów.

Melanina w znamionach Spitz jest zazwyczaj nieobecna, a jeśli występuje, to zazwyczaj jej skupienia są widoczne w powierzchniowych obszarach guza. Dodatkowa obecność telangiektazji i obrzęku podścieliska, a także okołonaczyniowy lub rozlany naciek zapalny z komórek limfocytarnych mogą ułatwiać ostateczne rozpoznanie. Cechą pomocną jest obecność na granicy skórno-naskórkowej ciemnoróżowych, PAS-dodatnich, homogenych ciałek Kamino [1, 14, 21-23].

Wśród tych kryteriów wg Barnhilla i wsp. [1] za rozpoznaniem typowych znamion Spitz najbardziej przemawiają: średnica <10 mm, histologiczna symetria budowy, ostre odgraniczenie w części brzeżnej, nieregularny zarys w dnie guza, dojrzewanie wraz z głębokością, obecność monomorficznej populacji komórek wrzecionowatych i/lub epitelioidalnych, aktywność mitotyczna nieprzekraczająca 2 figur/ mm^2 , z nieobecnych lub rzadko występującymi (ale nieatypowymi) figurami podziału w głębokich partiach zmiany oraz obecność ciałek Kamino.

Należy dodać, że istnieje cały szereg wariantów typowych znamion Spitz. Należą do nich: postać z odbarwieniowym obrąbkiem (*halo* SN) [24], postać cewkowa (*tubular* SN), desmoplastyczna (*desmoplastic* SN), spłotowata (*plexiform* SN) [25], pagetoidalna (*pagetoid* SN) [26], śluzowaciejąca (*myxoid* SN) [27], polipowata (*polypoid* SN), naczyńniakowata (*angiomatoid* SN) [28], szkliwiejąca (*hyalinising* SN) [29], barwnikowa (*pigmented* SN), „zastarzała” (*ancient* SN), olbrzymia (*giant* SN) oraz wrodzona (*congenital* SN). Niektórzy jako odmianę znamienia Spitz traktują także znamię Reeda. Szczegółowe opisy poszczególnych wariantów dostępne są w piśmiennictwie [21, 22].

Czerniak Spitzoidalny (*Spitzoid melanoma*)

Czerniak Spitzoidalny może rozwijać się *de novo* lub w uprzednio obecnym znamieniu Spitz [30]. Według Barnhilla i wsp. rozpoznanie to jest zazwyczaj stawiane *ex post*, gdy stwierdza się wystąpienie przerzutów odle-

głych, co potwierdza jego agresywny przebieg kliniczny [1]. Spowodowane ma to być podobieństwem tego nowotworu do typowego znamienia Spitz. Większość autorów zgadza się, że do cech, które przemawiają za rozpoznaniem czerniaka Spitzoidalnego należą: średnia lub wysoka aktywność mitotyczna w komponentcie skórnym zmiany i/lub występowanie atypowych figur podziału, pagetoidalne szerzenie się w naskórku pojedynczych komórek, występujące nie tylko w jego części centralnej, ale także w brzegach zmiany, brak dojrzewania wraz z głębokością, nadbarwliwość jąder, pleomorfizm komórkowy, obecność owrzodzenia i martwicy [1, 14, 21-23, 30]. Brak jest jednoznacznego kryterium, które byłoby rozstrzygające w przypadkach kontrowersyjnych diagnostycznie.

Walsh i inni [22, 31] na podstawie przeglądu piśmiennictwa doszli do wniosku, że takie cechy jak obecność ciałek Kamino, symetria i jednorodność gniazd komórkowych wskazują raczej na rozpoznanie SN, natomiast aktywność mitotyczna w komponentcie skórnym przekraczająca 2 figury podziału/ mm^2 , obecność mitoz w odległości mniejszej lub równej 2,5 mm od podstawy zmiany oraz występowanie nieprawidłowych mitoz przemawiają raczej za rozpoznaniem czerniaka Spitzoidalnego. Z kolei według Ackermana wystarczające do jednoznacznej diagnostyki nowotworów Spitzoidalnych jest zastosowanie analogicznych kryteriów, jak w przypadku konwencjonalnych znamion melanocytarnych i czerniaka złośliwego.

Atypowe znamię Spitz (*Atypical Spitz nevus, ASN*)

Rodzi się zatem pytanie, czym ma być atypowe znamię Spitz? Ogólnie rzecz ujmując, jest to nowotwór melanocytarny z cytologicznymi cechami komórek jak w znamieniu Spitz, który wykazuje cechy architektoniczne i/lub cytologiczne odbiegające od obrazu typowego znamienia Spitz, jednak w niewystarczającym stopniu, aby uznać go za czerniaka złośliwego. Należy przy tym zaznaczyć, że ani liczba, ani nasilenie cech atypowych, które są konieczne do rozpoznania atypowego znamienia Spitz, jak dotąd nie zostały dokładnie zdefiniowane. Co więcej, do pewnego stopnia w ocenie atypii takiego nowotworu należy uwzględnić wiek pacjenta, gdyż według niektórych autorów atypię wyższego stopnia można dopuszczać w nowotworach dziecięcych, ale nie w guzach rozwijających się u osób dorosłych [1].

Cechy atypowe mogą dotyczyć komponentu naskórkowego lub skórnego zmiany. W naskórku obserwuje się nieuporządkowaną proliferację komórek melanocytarnych, asymetrię i śródnaskórkowe szerzenie się komórek w bocznych jej marginesach. W skórze widać zwiększoną komórkowość, asymetrię, brak dojrzewania wraz z głębokością oraz zwiększoną liczbę figur podziału u podstawy zmiany [1, 18, 22, 23, 32].

Barnhill i wsp. [1] definiują atypową zmianę Spitzoidalną jako taką, która architektonicznie i/lub cytologicznie znacząco odbiega od typowego znamienia Spitz. Szczególnie dotyczy to wielkości zmiany w wymiarze horyzontalnym (>10 mm), jak również głębokości

wzrostu (w głąb skóry lub w obrębie tkanki podskórnej). Dodatkowo, nowotwór taki ma charakteryzować się rozprężliwym sposobem wzrostu (zaokrąglony zarys dolny guza), owrzodzeniem, asymetrią, rozsiewem pagetoidalnym w naskórku, bogatą komórkowością, oraz brakiem „dojrzenia” w głębokich obszarach guza i brakiem ciałek Kamino. Komórki takiego nowotworu mają z reguły wysoki stosunek jądrowo-cytoplazmatyczny, ziarnistą cytoplazmę i nadbarwliwe jądra o pogrubiłych błonach jądrowych, z dużymi jąderkami. Zmiany te wykazują podwyższony indeks mitotyczny ($>2-6/\text{mm}^2$) i obecność figur podziału w swoich głębokich obszarach.

Uważa się, że atypowe znamiona Spitz powinny być kategoryzowane w zależności od potencjalnego ryzyka złośliwego przebiegu [1, 18, 22, 23, 33]. Spatz i wsp. opublikowali [18] system stopniowania nasilenia ryzyka zmian atypowych w nowotworach Spitzoidalnych u dzieci i młodzieży. Bierze się w nim pod uwagę 5 kryteriów: 1) wiek pacjenta (0-10 i 11-17 lat), 2) średnicę zmiany (<10 mm i >10 mm), 3) naciek tkanki tłuszczowej (brak lub obecny), 4) owrzodzenie (brak lub obecne) i 5) aktywność mitotyczną zmiany w 1 mm^2 (0-5; 6-8; >8). Każdej z tych cech przypisuje się punkty: dla wieku i średnicy odpowiednio „0” i „1”, dla nacieku tkanki tłuszczowej i owrzodzenia odpowiednio „0” i „2”, a dla aktywności mitotycznej – „0”, „2” lub „5” punktów. Ostatecznie zsumowana punktacja określa ryzyko złośliwego przebiegu klinicznego: niskie (<3), średnie (3-4), bądź wysokie (5-11).

Badanie Spatz i wsp. obejmowało 30 przypadków atypowych zmian Spitzoidalnych, z których 15 sklasyfikowano jako zmiany niskiego ryzyka, 6 – pośredniego ryzyka i 9 – wysokiego ryzyka. Przerzuty wystąpiły u 7 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, 3 z pośredniego i 1 osoby z grupy niskiego ryzyka. Wyniki te wskazują, że chociaż przyjęty system stratyfikacji ryzyka nie jest doskonały, to jednak w znaczącym stopniu odzwierciedla rzeczywisty przebieg kliniczny danej zmiany Spitzoidalnej.

Profil ekspresji białek

Mimo rozwoju immunohistochemii i technik genetycznych, diagnostyka NS wciąż opiera się głównie na obrazie mikroskopowym preparatu barwionego standardowo hematoksyliną – eozyną. Metody dodatkowe mogą być jednak w pewnym stopniu w tej diagnostyce przydatne [1, 23].

Spośród markerów immunohistochemicznych najbardziej pomocny w różnicowaniu NS wydaje się indeks ekspresji Ki67, odzwierciedlający odsetek komórek badanej zmiany znajdujących się w cyklu proliferacyjnym. Kapur i wsp. [34] wykazali, że indeks ten wzrasta wraz z progresją złośliwości zmiany. W zwykłych znamionach melanocytarnych ekspresja Ki67 wynosi średnio około 0,53%, w typowych znamionach Spitz – 5,04%, w atypowych znamionach Spitz – 10%, a w czerniakach złośliwych 36,83%. Jednakże zakresy wartości indeksu Ki67 dla poszczególnych typów zmian w pewnym stopniu nakładają się na siebie, w związku z czym sama war-

tość indeksu mitotycznego nie rozgranicza ostro poszczególnych jednostek. Vollmer i wsp., z kolei wskazali [35], że indeks Ki67 $<2\%$ odpowiada typowemu znamieniu Spitz. Jego wartość przekraczająca 10% charakteryzuje czerniaka złośliwego, natomiast indeks Ki67 o wartościach pośrednich (2-10%) przemawiałby za rozpoznaniem AST. Istotnym problemem, na który zwrócił uwagę Vollmer i wsp., jest fakt określenia tych wartości dla jednostek, które bez metody analizy Ki67 przyjmuje się diagnostycznie *a priori* jako znamię Spitz, AST lub czerniaka złośliwego. W rzeczywistości dopiero przebieg kliniczny ostatecznie weryfikuje postawione rozpoznanie.

Interesujące wydaje się również doniesienie Dhaybi i wsp. [23], którzy badali ekspresję CD133 w NS u dzieci. CD133 jest markerem komórek macierzystych i wykazuje ekspresję w licznych nowotworach złośliwych, w tym w czerniaku złośliwym. Obecność CD133 odnotowano w czterech spośród 12 czerniaków Spitzoidalnych. Były to jednocześnie jedyne przypadki, w których wystąpiły przerzuty węzłowe bądź odległe. Żadne z typowych znamion Spitz nie wykazało ekspresji CD133. Marker ten może zatem wskazywać nowotwory wykazujące tendencję do rozsiewu w tej grupie nowotworów melanocytarnych.

Udowodniono także, że typowe i atypowe znamiona Spitz, w porównaniu z czerniakami złośliwymi, rzadziej wykazują ekspresję białka p53, antyapoptotycznego białka bcl-2, antygeny CD99 oraz syntazy kwasów tłuszczowych [1, 2, 23, 36].

Poza oceną ilościową ekspresji poszczególnych białek, dość istotną w nowotworach melanocytarnych, w tym także w grupie NS, wydaje się dystrybucja tkankowa niektórych markerów. O ile ekspresja białka S-100 i Mart-1 widoczna jest w sposób rozlany zarówno w łagodnych, złośliwych NS jak i AST, to wspomniany antygen proliferacyjny Ki67, białko HMB-45 oraz tyrozynaza w większym stopniu występują w komórkach powierzchniowych obszarów typowych i atypowych znamion Spitz, nie wykazując takiej „strefowości” rozkładu ekspresji w czerniaku złośliwym [1, 2].

Jakkolwiek powyższe doniesienia nie są jeszcze usystematyzowane, to wydaje się, że w pewnym stopniu mogą one okazać się pomocne w diagnostyce różnicowej NS.

Odrębne ścieżki molekularne rozwoju nowotworów Spitzoidalnych

Przeszło 30 lat badań nad zaburzeniami molekularnymi nowotworów melanocytarnych pozwoliły na stwierdzenie określonych typów mutacji, determinujących rozwój „konwencjonalnych” znamion barwnikowych i czerniaka złośliwego. W obu tych nowotworach występuje mutacja genu BRAF^{V600E}, którego produkt białkowy reguluje proces proliferacji komórkowej, stanowiąc element przekazywania wewnątrzkomórkowego szlaku, regulowanego m.in. przez RAS. Mutacje BRAF wydają się być wczesnym zaburzeniem na ścieżce rozwojowej konwencjonalnych nowotworów melanocytarnych. Jest ono rzadko spotykane w guzach Spitzoidalnych [37-42]. Podobnie mutacje genu N-RAS są rzadkie w znamionach Spitzoidalnych

[43], chociaż często występują w konwencjonalnych nowotworach melanocytarnych, ale również w Spitzoidalnym czerniaku [44]. W tych ostatnich zazwyczaj lokalizują się w kodonie 12, 13, 59 i 61 [45].

Większość znamion Spitz nie wykazuje mnogich aberracji chromosomalnych, co kontrastuje z czerniakiem, który w ponad 95% wykazuje liczne zaburzenia chromosomalne. W około 14% znamion Spitz stwierdzono nadliczbowy materiał, pochodzący z ramienia krótkiego chromosomu 11 (11p+) [46]. Wydaje się, że głównym zaburzeniem wywołanym przez 11p+ jest aktywacja genu *HRAS*, który dodatkowo może wykazywać zmiany strukturalne, zwłaszcza w kodonie 61 [46, 47]. Także utrata ekspresji białka wiążącego insulinowy czynnik wzrostu 7 (IGFBP7) wydaje się być częstą w nowotworach o fenotypie Spitzoidalnym [43]. Znamiona Spitz z mutacją genu *HRAS* posiadają odrębny obraz morfologiczny, gdyż zazwyczaj mają charakter znamienia skórno i wykazują częstą obecność odczynu desmoplastycznego [46, 47]. Dodatkowo, *HRAS*-dodatnie znamiona Spitz są zmianami łagodnymi, które nie wykazują rozsiewu [1, 23].

Wszystkie te dane świadczą o odrębności molekularnej nie tylko znamion (typowych i atypowych) typu Spitz oraz konwencjonalnych nowotworów melanocytarnych, ale również czerniaków Spitzoidalnych.

Chociaż techniki genetyczne wydają się obiecującym narzędziem diagnostycznym, to jednak ich czułość i specyficzność nie są idealne. Co więcej, zmiany o niepewnym potencjale złośliwości często wykazują także graniczne cechy na poziomie cytogenetycznym [23].

Postępowanie w przypadku rozpoznania zmiany Spitzoidalnej

Każdorazowo zaleca się doszczętne wycięcie typowego znamienia Spitz [1, 18, 23]. Atypowe znamiona Spitz powinno się wyciąć z marginesem tkanek zdrowych (1 cm), co ma zmniejszyć odsetek nawrotów miejscowych, a nawet rozsiewu odległego [1]. Znaczenie doszczętności resekcji AST podnosi dodatkowo fakt, iż w nawracających/przetrwałych znamionach Spitz odnotowuje się zazwyczaj wzrost atypii [1]. Zalecenia dotyczące resekcji czerniaków Spitzoidalnych są analogiczne, jak w przypadku konwencjonalnych czerniaków złośliwych [1, 23].

Typowe znamię Spitz nie wymaga biopsji węzła wartowniczego, wymaga jej natomiast czerniak Spitzoidalny [1, 9, 19, 23]. Problematyczne wydaje się wykonywanie biopsji węzła wartowniczego w AST [1, 19]. Atypowe znamiona Spitz mogą wykazywać przerzutowe depozyty komórkowe w węzłach chłonnych, jednak niektórzy autorzy poddają w wątpliwość znaczenie ich obecności dla złośliwego przebiegu choroby. Sama obecność komórek melanocytarnych w węzłach może wynikać nie tyle z ich faktycznej zdolności do przerzutowania nowotworu pierwotnego, co po prostu z ich „mechanicznego transportu” [19] i „łagodnego” charakteru przerzutów węzłowych. Wydaje się więc, że depozyty melanocytarne w atypowych znamionach Spitz mają najprawdopodobniej inne znaczenie niż przerzuty węzłowe w czerniaku złośliwym.

Niektórzy autorzy [9] takie znalezisko traktują jako pewny dowód na złośliwy charakter zmiany i na jego podstawie reklasyfikują pierwotne rozpoznanie. Inni natomiast [19] uważają, że wobec braku obiektywnych informacji na temat występowania węzłowych depozytów melanocytarnych w typowych znamionach Spitz, nie da się określić ich faktycznego znaczenia w zmianach atypowych [48]. Pogląd ten ma także popierać dość korzystny przebieg kliniczny u chorych z atypowymi znamionami Spitz i depozytami melanocytarnymi w węzłach [9,19], co obserwuje się zwłaszcza u dzieci [48]. W tej ostatniej grupie wiekowej zajęcie węzłów chłonnych nie pociąga za sobą rozsiewu odległego przez wiele lat, co przypomina przebieg niedawno zdefiniowanej nowej melanocytarnej jednostki nowotworowej, tzw. nabłonkowatego melanocytoma barwnikowego (*pigmented epithelioid melanocytoma*) [49, 50]. Wykonywanie biopsji węzła wartowniczego wydaje się zatem w takich przypadkach dostarczać danych, które powinny być interpretowane dość ostrożnie na obecnym etapie wiedzy [19, 48].

Nowotwory Spitzoidalne stanowią od lat wyzwania diagnostyczne, a ich klasyfikacja wzbudza nieustannie gorącą dyskusję. Z pewnością do lepszego poznania natury NS potrzebne są dalsze wielośrodkowe i długofalowe badania, nie tylko histopatologiczne i kliniczne, ale także immunohistochemiczne i molekularne [23]. Zrozumienie biologii tych zmian umożliwi ich prawidłową klasyfikację, co nie tylko ułatwi kontakt patologa z klinicystą, ale przede wszystkim przyniesie korzyść pacjentom, bo mniejszy odsetek zmian zarówno niedodiagnozowanych, jak i przeddiagnozowanych [1, 19].

Joanna Lakomy, Wojciech Biernat

Katedra Patomorfologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk
e-mail: biernat@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Barnhill RL. The Spitzoid lesion: rethinking Spitz tumors, atypical variants, 'Spitzoid melanoma' and risk assessment. *Mod Pathol* 2006; 19 Suppl 2: S21-S33.
2. Quatresooz P, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Highlighting the immunohistochemical profile of melanocytomas: review. *Oncol Rep* 2008; 19: 1367-72.
3. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. *Pathology* 2004; 36: 428-34.
4. Spitz S. Melanomas of childhood. *Am J Pathol* 1948; 24: 591-609.
5. Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma. A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953; 6: 1-45.
6. Kernen JA, Ackerman LV. Spindle cell nevi and epithelioid cell nevi (so-called juvenile melanomas) in children and adults: a clinicopathological study of 27 cases. *Cancer* 1960; 13: 612-25.
7. Reed RJ, Ichinose H, Clark WH, Jr. i wsp. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. *Semin Oncol* 1975; 2: 119-47.
8. Smith KJ, Barrett TL, Skelton HG i wsp. Spindle cell and epithelioid cell nevi with atypia and metastasis (malignant Spitz nevus). *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 931-9.
9. Urso C. A new perspective for Spitz tumors? *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 364-6.

10. Wong TY, Suster S, Duncan LM i wsp. Nevoid melanoma: a clinicopathological study of seven cases of malignant melanoma mimicking spindle and epithelioid cell nevus and verrucous dermal nevus. *Hum Pathol* 1995; 26: 171-9.
11. Barnhill RL, Argenyi ZB, From L i wsp. Atypical Spitz nevi/tumors: lack of consensus for diagnosis, discrimination from melanoma, and prediction of outcome. *Hum Pathol* 1999; 30: 513-20
12. Urso C, Borgognoni L, Saieva C i wsp. Sentinel lymph node biopsy in patients with "atypical Spitz tumors." A report on 12 cases. *Hum Pathol* 2006; 37: 816-23.
13. Ferrara G, Zalaudek I, Argenziano G. Spitz nevus: an evolving clinicopathologic concept. *Am J Dermatopathol* 2010; 32: 410-4.
14. Massi G. Melanocytic nevi simulant of melanoma with medicolegal relevance. *Virchows Arch* 2007; 451: 623-47.
15. Urso C. Atypical Spitz tumors: facts and opinions on intranodal melanocytes. *Hum Pathol* 2008; 39: 470.
16. Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M i wsp. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. *Cancer* 1995; 76: 1833-45
17. Piepkorn M. The Spitz nevus is melanoma. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 367-9.
18. Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S i wsp. Spitz tumors in children: a grading system for risk stratification. *Arch Dermatol* 1999; 135: 282-5.
19. Wick MR. Melanocytic lesions with features of Spitz nevus. *Hum Pathol* 2006; 37: 779-80.
20. Lee JB. Spitz nevus versus melanoma: limitation of the diagnostic methodology exposed. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 223-4.
21. Rutten A. Spitz nevus vs 'spitzoid' malignant melanoma. A diagnostic dilemma?. *Pathology* 2007; 28: 422-9.
22. Dahlstrom JE, Scolyer RA, Thompson JF i wsp. Spitz naevus: diagnostic problems and their management implications. *Pathology* 2004; 36: 452-7.
23. Miteva M, Lazova R. Spitz nevus and atypical spitzoid neoplasm. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 165-73.
24. Harvell JD, Meehan SA, LeBoit PE. Spitz's nevus with halo reaction: a histopathologic study of 17 cases. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 611-9.
25. Spatz A, Peterse S, Fletcher CD i wsp. Plexiform Spitz nevus. An intradermal Spitz nevus with plexiform growth pattern. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 542-6.
26. Busam KJ, Barnhill RL. Pagetoid Spitz nevus. Intraepidermal Spitz tumor with prominent pagetoid spread. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1061-7.
27. Hoang MP. Myxoid Spitz nevus. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 566-8.
28. Diaz-Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Angiomatoid Spitz nevus. A distinct variant of desmoplastic Spitz nevus with prominent vasculature. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 135-9.
29. Suster S. Hyalinizing spindle and epithelioid cell nevus. A study of five cases of a distinctive histologic variant of Spitz's nevus. *Am J Dermatopathol* 1994; 16: 593-8.
30. Kamino H. Spitzoid melanoma. *Clin Dermatol* 2009; 27: 545-55
31. Walsh N, Crotty K, Palmer A i wsp. Spitz nevus versus spitzoid malignant melanoma: an evaluation of the current distinguishing histopathologic criteria. *Hum Pathol* 1998; 29: 1105-12.
32. de Giorgi V, Sestini S, Massi D i wsp. Atypical Spitz tumour: a 'chameleon' lesion. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 309-11.
33. Quatresooz P, Arrese JE, Pierard-Franchimont C i wsp. Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol* 2004; 24: 211-6.
34. Kapur P, Selim MA, Roy LC i wsp. Spitz nevi and atypical Spitz nevi/tumors: a histologic and immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 2005; 18: 197-204.
35. Vollmer RT. Use of Bayes rule and MIB-1 proliferation index to discriminate Spitz nevus from malignant melanoma. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 499-505.
36. King MS, Porchia SJ, Hiatt KM. Differentiating spitzoid melanomas from Spitz nevi through CD99 expression. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 576-80.
37. Fullen DR, Poynter JN, Lowe L i wsp. BRAF and NRAS mutations in spitzoid melanocytic lesions. *Mod Pathol* 2006; 19: 1324-32.
38. La Porta CA, Cardano R, Facchetti F i wsp. BRAF V599E mutation occurs in Spitz and Reed naevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1164-5.
39. Da Forno PD, Pringle JH, Fletcher A i wsp. BRAF, NRAS and HRAS mutations in spitzoid tumours and their possible pathogenetic significance. *Br J Dermatol* 2009; 161: 364-72.
40. Yazdi AS, Palmedo G, Flaig MJ i wsp. Mutations of the BRAF gene in benign and malignant melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1160-2.
41. Gill M, Renwick N, Silvers DN i wsp. Lack of BRAF mutations in Spitz nevi. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1325-6.
42. Saldanha G, Purnell D, Fletcher A i wsp. High BRAF mutation frequency does not characterize all melanocytic tumor types. *Int J Cancer* 2004; 111: 705-10
43. Emley A, Yang S, Wajapeyee N i wsp. Oncogenic BRAF and the tumor suppressor IGFBP7 in the genesis of atypical spitzoid nevocytic proliferations. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 344-9.
44. van Dijk MC, Bernsen MR, Ruiter DJ. Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1145-51.
45. Demunter A, Stas M, Degreef H i wsp. Analysis of N- and K-ras mutations in the distinctive tumor progression phases of melanoma. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1483-9.
46. Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features 8. *Am J Pathol*. 2000; 157: 967-72.
47. van Engen-van Grunsven AC, van Dijk MC, Ruiter DJ i wsp. HRAS-mutated Spitz tumors: A subtype of Spitz tumors with distinct features. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1436-41.
48. LeBoit PE. What sentinel node biopsy in patients with melanoma (or patients whose doctors worry that they could have melanoma) might and might not do. *Clin Dermatol* 2009; 27: 588-93.
49. Mandal RV, Murali R, Lundquist KF i wsp. Pigmented epithelioid melanocytoma: favorable outcome after 5-year follow-up. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1778-82.
50. Zembowicz A, Carney JA, Mihm MC. 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: 31-40.

Otrzymano: 11 marca 2011 r.

Przyjęto do druku: 3 czerwca 2011 r.