

# Dysplastinen melanosyyttiluomi

Dysplastinen melanosyyttiluomi on edelleen laajoista tutkimuksista huolimatta ristiriitainen löydös. Kliinisesti tulisi käyttää termiä atyyppinen melanosyyttiluomi, kun nimityksellä dysplastinen melanosyyttiluomi ilmaistaan histologisia tunnusmerkkejä. Luomen yhteys melanoomaan on monimutkainen. Histologiselta kultaan dysplastista melanosyyttiluomea ei aina voi erottaa melanoomasta kliinisen kuvan, dermatoskopian tai edes molekyylibiologisten tai geneettisten tutkimusten perusteella. Runsaasluomisilla potilailla on tärkeää arvioida melanooman kokonaisriski ja seurannan tarpeellisuus sekä motivoida omaseurantaan. Riskipotilaiden melanosyyttiluomien kokonaismäärä on suuri, ja heiltä löytyy runsaasti kliiniseltä kultaan atyyppisiä tai histologisesti dysplastisia melanosyyttiluomia. Myös näiden potilaiden sukulaiset tulee tutkia. Koska melanooma on yleistymässä ja levinneen taudin hoitomahdollisuudet vielä puuttuvat, korostuu riskipotilaiden seurannan sekä melanooman varhaisen diagnosoinnin ja kirurgisen poiston tärkeys.

**Vuonna 1978** yhdysvaltalainen W. H. Clark Jr. tutkimusryhmineen kuvasi melanooman suurentuneen esiintyvyyden tietyissä runsasluomisissa suvuissa. Näiden havaintojen perusteella kehitettiin myöhemmin patogeneettinen malli, joka kuvaa melanooman kehittymistä dysplastisesta melanosyyttiluomesta. Ristiriitaisista tutkimustuloksista huolimatta hypoteesi laajennettiin myöhemmin koskemaan myös sporadisia melanoomatapauksia, ja kiistely tästä mallista on jatkunut tähän päivään saakka (Ackermann 2003, Friedmann ym. 2009).

2492

Tutkimustuloksien vertaamista vaikeuttavat epäyhtenäiset nimitykset ja määritelmät. Atypia-termiä käytetään usein kliinisin perustein, kun taas nimityksellä dysplasia ilmaistaan tiettyjä histologisia tunnusmerkkejä. Valitettavasti termien käyttö on epäyhtenäistä, ja esimerkiksi nimitystä atypia käytetään histologisesti myös kuvaamaan dysplastisen melanosyyttiluomen ja melanooman rajatapauksia (Barnhill ym. 2010, Elder 2010).

Dysplastisia melanosyyttiluomia on aikaisemmin pidetty melanooman esiasteina, ja yhteys melanoomaan on todettu useassa tutkimuksessa (Naeyaert ja Brochez 2003, Roesch ym. 2003). Koska melanosyyttiluomen dysplasialle ei kuitenkaan ole pystytty määrittämään mikro- tai makroskooppisesti yksiselitteisiä, tarkkoja ja toistettavia kriteerejä, aihe pysyy kiistanalaisena. Pääongelmana on se, ettei dysplastista melanosyyttiluomea aina voida erottaa melanoomasta kliinisen kuvan, dermatoskopian tai edes molekyylibiologisten tai geneettisten tutkimusten perusteella (Annessi ym. 2001, Barnhill ym. 2010).

## Epidemiologia

Histologisesti dysplastisten melanosyyttiluomien esiintyvyys terveessä valkoihoisessa väestössä on noin 5–10 % (Tucker ym. 2002, Elder 2010). Geneettinen tausta osittain selittää hyvänlaatuisten ja dysplastisten melanosyyttiluomien määrän, johon ulkoisillakin tekijöillä, kuten aurinkoaltistuksella, on vaikutusta (Bataille ym. 1998). Samamunaisten kaksosten melanosyyttiluomien kokonaismäärä näyttää olevan vahvasti riippuvainen genotyypistä (Roesch ym. 2003). Melanosyyttiluomien ja osittain atyyppisten melanosyyttiluomien määrän on todettu periytyvän autosomissa vallitsevasti epätäydellisellä penetranssilla. On

**TAULUKKO 1.** Melanosyyttiluomien ja melanoomariskin epidemiologinen yhteys.

Kliininen löydös	Melanoomariski	Tutkimus
Melanosyyttiluomien kokonaismäärä yli 120	19-kertainen	Grob ym. 1990
Melanosyyttiluomien kokonaismäärä yli 50	14-kertainen	Garbe ym. 2010
Yli 10 atyyppistä melanosyyttiluomea	12-kertainen	Tucker 2009
Vähintään viisi yli 5 mm:n kokoista hyvänlaatuista melanosyyttiluomea	10-kertainen	Holly ym. 1987
Vähintään yksi atyyppinen melanosyyttiluomi	2-kertainen	Tucker ym. 2002

osoitettu, että jo yhden histologisesti dysplastisen tai kliinisesti atyyppisen melanosyyttiluomen löytyminen kaksinkertaistaa potilaan melanoomariskin ja yli kymmenen atyyppistä melanosyyttiluomea suurentaa melanoomariskin jopa 12-kertaiseksi (Tucker ym. 2002, Tucker 2009) (TAULUKKO 1).

Toisaalta melanoomariskin on todettu suurentuvan myös silloin, kun kliinisesti hyvänlaatuisten melanosyyttiluomien kokonaismäärä on suurentunut. Kokonaismäärän ollessa yli 120 melanoomariskin todettiin yhdessä laajassa aineistossa olevan 19-kertainen (Grob ym. 1990, MacKie ym. 2009). Toisessa aineistossa melanoomariski oli yli kymmenkertainen niillä potilailla, joilla oli ainakin viisi yli viiden millimetrin kokoista hyvänlaatuista melanosyyttiluomea (Holly ym. 1987). Nykyisin runsasluomisuuden rajana pidetään 50:tä melanosyyttiluomea. Tämä määrä on tutkimusten mukaan suurentanut melanoomariskin 14-kertaiseksi verrattuna normaaliväestöön (Garbe ym. 2010) (TAULUKKO 1). Myös melanosyyttiluomien paikan on todettu vaikuttavan melanoomariskiin. Epätyypillisillä alueilla, kuten jalkapohjissa, pakaroissa tai takaraivossa, esiintyvät melanosyyttiluomet suurentavat melanoomariskiä (Bataille ym. 1998). Joissakin tutkimuksissa varsinkin alaraajojen ja säärien melanosyyttiluomien kokonaismäärän on todettu korreloivan positii-visesti melanoomariskiin (Roesch ym. 2003). TAULUKOSSA 1 esitettyjen epidemiologisten tutkimusten tulokset vaihtelevat suuresti ja tulkintaa vaikeuttaa se, että melanoomariskiä on näissä tutkimuksissa verrattu ns. valkoihoi-seen normaaliväestöön. Yksittäisen potilaan absoluuttista melanooma-riskiä on riskikertoi-mien perusteella vaikea arvioida.

## Patogeneesi

Melanoomariskin, melanosyyttiluomien ko-konaismäärän ja atyyppisten melanosyyttiluomien epidemiologisen yhteyden selittämiseksi on esitetty erilaisia teorioita. Melanooman patogeneesiä pidetään nykyään monitekijäisenä prosessina, joka perustuu suurelta osin kolmen mekanismin yhteisvaikutukseen (Kanzler ja Mraz-Gernhard 2001, Friedman ym. 2009): 1) Suurentunut melanosyyttiluomien määrä lisää pelkän solumääränsä takia melanosyyttien geneettisten mutaatioiden riskiä. 2) Geneettiseen taustaan liittyy melanosyytaaristen solujen polygeenisesti periytyvä taipumus proliferaatioon, mikä voi johtaa pahanlaatuiseen (melanoomia suvussa) tai hyvänlaatuiseen proliferaatioon (melanosyyttiluomien kokonaismäärän suurentuminen). 3) Aikaisempi, varsinkin lapsuusiässä, koettu voimakas altistus UV-säteilylle toimii virikkeenä melanosyyttien proliferaatiolle ja suurentaa melanosyyttiluomien kokonaismäärää aikuisiässä. Nämä mekanismit vaikuttavat sekä hyvänlaatuisten että dysplastisten melanosyyttiluomien kehittymiseen ja kokonaismäärään edustaen saman patogeneettisen prosessin kahta ilmenemismuotoa (Friedmann ym. 2009).

Teorialle dysplastisista melanosyyttiluomista melanooman esiasteina löytyy kirjallisuudessa paljon vastatuulta ja osittain myös kumoavia tutkimustuloksia. Eräässä laajassa tutkimuksessa ei todettu korrelaatiota melanooman ja dysplastisten melanosyyttiluomien paikan välillä (MacKie ym. 2009, Garbe ym. 2010). Tunnetusti suurin osa – yli kaksi kolmannesta melanoomista kehittyy kliinisesti terveeseen ihoon ilman esiasteita tai yhteyttä



**KUVA 1.** Vasemmalla hyvälaatuinen melanosyyttiluomi ja keskellä ja oikealla kliinisesti atyyppisiä melanosyyttiluomia.

melanosyyttiluomiin. Joissakin aineistoissa vain 10 % melanoomista ilmaantui melanosyyttiluomiin ja näistäkin suurin osa on kuulunut hyvälaatuisiin tai synnynnäisiin melanosyyttiluomiin (Roesch ym. 2003).

### Oireet ja löydökset

Hyvälaatuinen melanosyyttiluomi on kliinisesti alle viiden millimetrin läpimittainen, tarkkarajainen, vaaleanruskeasta tummanruskeaan hyperpigmentoitunut, symmetrinen läiskä (KUVA 1). Sporadisten, kliinisesti tyypillisten melanosyyttiluomien pigmentaatio on yleensä homogeeninen. Saman potilaan melanosyyttiluomien ulkonäkö on usein yhtenäinen ja kokonaismäärä alle 50. Melanosyyttiluomien kehitysdynamiikka on tyypillinen (Friedmann ym. 2009). Määrä on suurimmillaan varhaisessa aikuisiässä, jonka jälkeen regression myötä kehittyä dermaalisia melanosyyttiluomia ja lopulta seuraa fibroosi (involuutio).

Atyyppinen melanosyyttiluomi eroaa tästä kuvasta selvästi. Kyseessä on usein 6–12 millimetrin suuruinen, epäsymmetrinen, heterogeenisesti hyperpigmentoitunut läiskä, jossa on polysyklinen, epätarkkarajainen ja punoittava reuna. Joskus keskellä esiintyy myös papulainen komponentti (KUVA 1). Ne paikantuvat eri lailla kuin hyvälaatuiset melanosyyttiluomet, ja varsinkin ns. dysplastisen luomioireyhtymän yhteydessä melanosyyttiluomia esiintyy myös auringolta suojatuilla ihoalueilla, esimerkiksi pakaroiden alueella, rinnoissa tai selässä (Naeyaert ja Brochez 2003). Kliinisesti atyyppisiä tai histologisesti

dysplastisia melanosyyttiluomia esiintyy valkoihoisessa väestössä usein myös sporadisesti, eri aineistoissa jopa 8–53 %:lla (Friedmann ym. 2009). Ne paikantuvat samoin kuin hyvälaatuiset melanosyyttiluomet, joita voi kehittyä kaikkialle ihoon ja joskus harvoin myös limakalvoille.

Melanoomariskin arvioimiseksi kliinisin perustein on kehitetty ns. ABCDE-sääntö, joka on esitetty TAULUKOSSA 2 (Malvey ym. 2007, Friedmann ym. 2009). Sääntöä on käytetty osittain myös atyyppisten melanosyyttiluomien kuvaamiseen. Pääongelmaksi on osoittautunut metodin epäherkkyys, eikä melanoomaa aina voida kliinisesti erottaa atyyppisestä melanosyyttiluomesta (KUVAT 1 ja 2). Epäselvissä tapauksissa potilaan muut melanooman riskitekijät, kuten sukutausta, on hyvä kartoittaa. Atyyppiset melanosyyttiluomet pysyvät yleensä kooltaan ja ulkonäöltään vakaina, ja kasvutendenssi voi viitata melanoomaan (KUVA 3).

**TAULUKKO 2.** Melanosyyttiluomen arviointi ABCDE-säännöllä.

Asymmetry	Asymmetria luomen muodossa tai pigmentaation värissä yhden tai kahden akselin suhteen
Border	Epätarkkarajaisuus, häilyvä reuna, reunaman punoitus
Color	Epäyhtenäinen pigmentaatio, useita värisävyjä (valkoinen, punainen, vaalean- ja tummanruskea, musta, sininen)
Diameter	Läpimitta yli 6 mm
Evolution	Melanosyyttiluomen kasvu tai muuttuminen



**KUVA 2.** Pinnallisia melanoomia, joissa on nähtävissä pigmentaation ja muodon epäsymmetria.



**KUVA 3.** Runsasluomisen potilaan seurannassa kasvanut melanosyyttiluomi vasemmalla ylävatsalla osoittautui histologisesti melanomaksi (Breslow 0,8 mm). Kuvien aikaväli kolme vuotta. Muut melanosyyttiluomet ovat pysyneet muuttumattomina.

Dermatoskopia (epiluminesenssimikroskopia) on vakiintunut melanosyyttiluomien diagnostiikassa ja kuuluu ihotautilääkärin perusvälineistöön. Menetelmän tärkein etu on melanoomariskin nopea arviointi ilman kirurgista toimenpidettä ja histologisia tutkimuksia (Malveyh ym. 2007). Erilaisia pistejärjestelmiä on kehitetty melanooman tunnistamiseksi, ja parhaimmillaan dermatoskopia onkin juuri silmämääräisesti epäselvän melanooman tunnistamisessa ja erottamisessa atyyppis-

tä melanosyyttiluomesta. Dermatoskopian tehokkuudesta ja roolista melanooman varhaisdiagnostiikassa on esitetty ristiriitaisia tuloksia, koska rajatapauksissa menetelmän diagnostinen arvo riippuu usein tutkijan kokemuksesta. Dermatoskooppisen kuvan ja histologisen dysplasian on todettu kuitenkin usein korreloivan (Malveyh ym. 2007).

## Histologia

Dysplastisen melanosyyttiluomen histologisen diagnostiikan ongelmana on se, että dysplasia voi puuttua kliinisesti atyyppisistä melanosyyttiluomista ja kääntäen kliinisesti hyvänlaatuisesta melanosyyttiluomesta saattaa löytyä dysplasiaa (Annessi ym. 2001, Elder 2010).

Epiteelikudosten neoplastisissa muutoksissa, esimerkiksi ihon okasolusyövässä, voidaan histologinen dysplasia määrittää asteittain. Melanosytaarisissa proliferaatioissa, kuten melanosyyttiluomissa, dysplasian määrittäminen on monimutkaisempaa, koska fysiologinen kudusrakenne puuttuu ja melanosyyttiluomien solut edustavat normaaliin ihoon kuulumatonta rakenneosaa. Kehitysbiologisesti neuroendokriinisen alkuperänsä takia melanosyyttiluomien biologinen käyttäytyminen on lähempänä neuraalisia kuin epiteliaalisia kudoksia (Roesch ym. 2003).

Dysplastisessa melanosyyttiluomessa on histologisesti todettu muutoksia kudusrakenteessa, melanosyyttien sytologiassa ja dermaaliossa kudoksessa (Barnhill ym. 2010). Dysplasiakriteerien ongelmana on se, että ne

määritettiin jälkepäin, melanosyyttiluomien ja melanooman epidemiologisten yhteyksien löytymisen jälkeen (Ackermann 2003, Elder 2010).

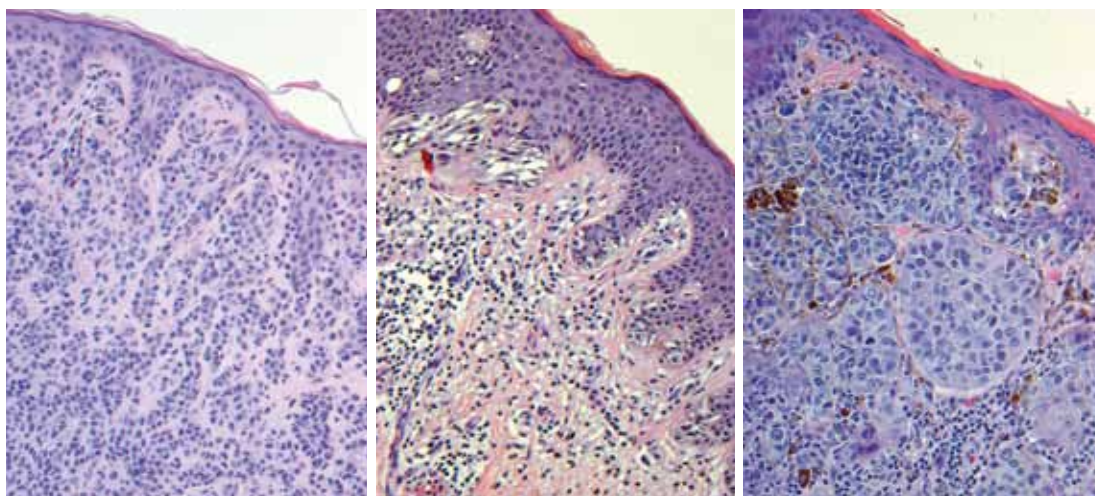
Valitettavasti histologisia dysplasiakriteereitä käytettäessä esiintyy selvää diagnostista epätarkkuutta ja patologikohtaisia eroja. Tutkimuksissa jopa 80 %:ssa hyvälaatuisista melanosyyttiluomista on löydetty yksittäisiä tai useita dysplasian piirteitä ja usein kliinisesti atyyppisen melanosyyttiluomen ja histologisten dysplasiakriteereiden välillä ei todettu selvää korrelaatiota (Brochez ym. 2002, Elder 2010). Kirjallisuudessa esitetyt dysplastisen melanosyyttiluomen histologiset kriteerit ovat ristiriitaisia. Kriteereihin lasketaan kudosaikenteen osalta epäsymmetria, epidermisen suprabasaalinen infiltraatio yksittäisillä tai ryhmittyneillä melanosyyttiarisilla soluilla, ylädermisen fibroosi ja lymfocytaarinen dermaalinen infiltraatti. Sytologisesti taas todetaan tumapleomorfia, solu- ja tumakoon vaihtelua sekä huonoa koheesiota melanosyyttien välillä (Barnhill ym. 2010) (KUVA 4).

## Genetiikka

Geneettisillä ja molekyylibiologisilla tutkimuksilla pyritään löytämään dysplastisista melanosyyttiluomista melanooman esiastei-

den tuntomerkkejä (Hussein ym. 2005). Melanooman genetiikkaa ja molekyylibiologiaa on tutkittu laajalti, ja geneettiin mutaatioihin perustuvia hoitoja toteutetaan esimerkiksi inhiboimalla RAS-MAPK-signaalipolkua kinaasineestäjillä (Hersey ym. 2009, Keiran ym. 2010). Periytyvän melanooman patogeneesissä mm. kromosomaalisen lokuksen 9p21-alueella sijaitsevan *CDKN*-geenin (cyclin-dependent kinase inhibitor) mutaatiota on pidetty tärkeänä (Bishop ja Gruis 2007) (TAULUKKO 3). Kyseinen geeni, *CDKN2a*, koodaa proteiinia, joka estää proliferaatiota edistäviä syklinistä riippuvaisia kinaaseja (CDK 4/6). Antiproliferatiivisen vaikutuksensa takia se lasketaan kasvunrajoitegeneihin, ja mutaatio on yhteydessä myös muihin kasvaimiin, esimerkiksi keuhko- ja haimakasvaimiin. Kolmasosalla potilaista, jotka kuuluvat ns. melanoomasukuihin, on geneettinen muutos kyseisessä lokuksessa, kun taas sporadisissa melanoomissa tämä mutaatio todetaan vain noin 8 %:lla potilaista (Hussein ym. 2005).

Melanoomalle altistavien geneettisten mutaatioiden rooli dysplastisissa melanosyyttiluomissa on vielä suurelta osin epäselvä. Autosomissa vallitsevasti periytyvänä pidetylle dysplastiselle luomioireyhtymälle on geneettisillä tutkimuksilla yritetty löytää melanoomaan yhdistäviä tekijöitä. Oireyhtymässä



**KUVA 4.** Histologisia kuvia hyvälaatuisesta (vasemmalla) ja dysplastisesta (keskellä) melanosyyttiluomesta sekä melanoomasta (oikealla).

**TAULUKKO 3.** Keskeiset geneettiset löydökset dysplastisissa melanosyyttiluomissa.

Löydös	Tutkimus
<i>CDKN2a</i> :n mutaatio (9p21)	Bishop ja Gruis 2007
PITSLRE-lokuksen mutaatio (1p36)	Hussein ym. 2003
<i>p53</i> -geeni (9p ja 17p), LOH-analyysi (loss-of-heterozygosity)	Hussein ym. 2005
Mikrosatelliitti-instabiliteetit (MSI)	Birindelli ym. 2000
<i>BRAF</i> -mutaatiot	Loewe ym. 2004

9p21-mutaation on todettu korreloivan pigmenttiluomien kokonaismäärään mutta ei atyyppisten melanosyyttiluomien määrään. Tämä puoltaa hypoteesia, jonka mukaan kokonaismäärä on dysplastisia melanosyyttiluomia tärkeämpi melanooman riskitekijä (Naeyaert ja Brochez 2003). Myös kromosomaalista aluetta 1p36 (PITSLRE-lokus), jossa sijaitsee solusykliä kontrolloiva, proteiinkinaasia p58 koodaava geeni, on melanoomariskin kannalta tutkittu intensiivisesti. Kyseisen lokuksen geneettisiä mutaatioita on löydetty dysplastisista melanosyyttiluomista ja dysplastista luomioireyhtymää potevilta, mutta yhteys melanoomaan on ristiriitainen (Hussein ym. 2003).

Kasvurajoitegeenien ”two-hit”-hypoteesin perusteella neoplasian kehittyminen vaatii kummankin alleelin inaktivoitumista. Kuten melanoomassa myös dysplastisista melanosyyttiluomista on löydetty tällaisia geneettisiä muutoksia. LOH-analyysillä (loss-of-heterozygosity) on todettu alleelin menetyksiä kromosomaalisilla alueilla 9p ja 17p, jotka koodaavat mm. *p53*-suppressorigeeniä (Hussein ym. 2005). Myös UV-säteilyn on osoitettu vaikuttavan dysplastisten melanosyyttiluomien 9p21:n mutaatioihin. DNA:ssa on todettu laajasti mutaatioita, jotka johtuvat siitä, että UV-säteilyn aiheuttamien vaurioiden korjausmekanismit toimivat puutteellisesti (Noz ym. 1996).

Joissakin tutkimuksissa melanosyyttiluomissa on todettu ns. mikrosatelliitti-instabiliteettejä (MSI), joita pidetään geneettisen epävakauden tuntomerkkeinä (Roesch ym. 2003). Tunnetaan esimerkiksi useita ns.

mismatch repair eli MMR-proteiineja, jotka korjaavat tätä epävakautta. Dysplastisista melanosyyttiluomista löydetty mikrosatelliitti-instabiliteetit ovat olleet verrannollisia melanoomista löydettyihin muutoksiin, eikä näitä ole voitu osoittaa hyvänlaatuisista melanosyyttiluomista (Birindelli ym. 2000).

Aikaisemmin melanoomista löydettyjä *BRAF*-mutaatioita on löydetty myös dysplastisista melanosyyttiluomista. *BRAF* kuuluu *Raf*-geeniperheeseen ja koodaa tiettyä sytoplasmista seriinitreoniinkinaasia, joka välittää soluissa RAF-MAP-kinaasin polkua (Raf/mitogen-activated protein pathway) vaikuttan solujen proliferaatioon ja erilaistumiseen. *BRAF*-mutaatioiden on epäilty stimuloivan myös dysplastisten melanosyyttiluomien kasvua (Loewe ym. 2004).

Dysplastisten melanosyyttiluomien geneettisissä tutkimuksissa on löydetty osittain samanlaisia mutaatioita kuin melanoomasta. Kuitenkaan ei ole löydetty käytännön kliinistä työtä helpottavia geneettisiä tuntomerkkejä, joilla erotettaisiin alkava melanooma dysplastisesta luomesta ja voitaisiin luotettavasti löytää riskipotilaita (Friedman ym. 2009).

## Hoito ja ennuste

Suurin osa dysplastisista melanosyyttiluomista ei kehity melanoomaksi, mikä puoltaa seurantalinja. Ehkäiseviä luomenpoistoja ei suositella pääosin seuraavista syistä (Tucker 2009, Friedmann ym. 2009): 1) Runsasluomilla potilailla yksittäisen melanosyyttiluomen pahanlaatuistumisriski on erittäin pieni ja suurin osa kliinisesti atyyppisistä melanosyyttiluomista pysyy hyvänlaatuisina. Edeltäkäsien ei ole ennustettavissa, mitkä kehittyvät melanoomaksi. 2) Potilaiden säännöllinen seuranta, tarvittaessa dermatoskopian ja koko vartalon digitaalikuviav avulla sekä potilaan omaseuranta mahdollistavat epäilyttävien melanosyyttiluomien selektiivisen poiston. 3) Suurin osa melanoomista kehittyy melanosyyttiluomista riippumattomina terveeseen ihoon, ja profylaktisista luomenpoistoista huolimatta riskipotilaita joudutaan seuraamaan (KUVA 7).

Potilaiden seurannasta on useissa mais-

## KATSAUS



**KUVA 5.** Runsasluomisia potilaita seurannassa. Vasemmanpuoleisen potilaan oikean lapaluun alueelta poistettiin histologisesti dysplastinen melanosyytti-uumi (nuoli).



**KUVA 6.** Seurannassa kasvanut atyyppinen melanosyytti-uumi oikeassa hartiassa dorsaalialueella osoittautui histologisesti pinnalliseksi melanoomaksi (Breslow 0,5 mm). Kuvien aikaväli viisi vuotta.

sa julkaistu suosituksia, joista suurimmassa osassa on pitäydytty vuotuisiin tarkastuksiin (Garbe ym. 2010). Jos sukuanamneesi on positiivinen taikka melanosyyttiluomien kokonaismäärä on yli 50 tai paikantuminen epätyypillistä (pakara-alue, kämmenet ja jalkapohjat, takaraivo), seuranta voidaan tihentää. Hiuspohjan atyyppisten melanosyyttiluomien seuranta on vaikeaa, ja tällöin ehkäisevä kirurginen poisto saattaa olla suositeltavaa. Seurannassa muuttuvat atyyppiset melanosyyttiluomet poistetaan pienillä, noin kahden millimetrin marginaaleilla, ja mikäli melanosyyttiluomi osoittautuu histologisesti dysplastiseksi, suoritetaan uusintaeksisio 3–5 millimetrin marginaaleilla (KUVAT 3 ja 6). Viiden millimetrin marginaaleja suositellaan siitä syystä, että histologisesti dysplastista melanosyyttiluomea ei aina voida erottaa pinnallisesta melanoomasta. Koska melanoomalle diagnostiset histologiset muutokset saattavat sijaita vain tietyssä osassa ihokasvainta, ei kliinisesti atyyppisistä melanosyyttiluomista suositella tehtäväksi osapoistoja, esimerkiksi stanssi-biopsiaa tai ns. shave-biopsiaa. TAULUKOSSA 4 on esitetty keskeiset asiat runsasluomisten potilaiden seurannassa.

## Omat potilaat

HYKS:n ihotautien poliklinikassa käy vuodessa noin 100 runsasluomista potilasta seurannassa (KUVA 5). Useimmiten on kyse suuren melanoomariskin potilaista, joista suurin osa on jo sairastanut melanooman. Potilaita seurataan kerran vuodessa ihotautilääkärin kliinisellä tutkimuksella, epäilyttävien me-

## YDINASIAT

- ▶ Dysplastista melanosyyttiluomea ei aina voi erottaa melanoomasta kliinisen kuvan, dermatoskopian tai edes molekyylibiologisten tai geneettisten tutkimusten perusteella.
- ▶ On tärkeää motivoida riskipotilasta omaseurantaan ja tutkia myös hänen sukulaisensa.
- ▶ Melanoomariski on suurentunut potilailla, joilla on positiivinen sukutausta, melanosyyttiluomien kokonaismäärä on suuri ja joilta löytyy atyyppisiä melanosyyttiluomia. Melanooma kehittyy kuitenkin suurimmalle osalle potilaista terveeseen ihoon.
- ▶ Suuren melanoomariskin potilaiden seuranta kannattaa.

lanosyyttiluomien dermatoskopialla ja koko vartalon digitaalikuilla. Potilaille annetaan digitaalikuvat myös mukaan, ja heidät ohjeistetaan ihon omatoimiseen tutkimiseen kerran kuukaudessa. Useassa tutkimuksessa potilaiden omatoimisen ihon tutkimisen ja koko vartalon digitaalikuviin käytön on todettu johtavan melanooman varhaisempaan diagnoosiin (Garbe ym. 2010).

Vuoden 2009 seurannassa kävi 93 potilasta. Kumulatiivinen seuranta-aika oli 3 486 kuukautta ja potilaita oli seurattu keskimäärin 37,6 kuukautta. Laskennallisesti potilaiden kumulatiivisessa seurannassa löytyi 7,68 melanoomaa vuodessa, mikä osoittaa seurannan tarpeellisuuden ja tehokkuuden. Seurannassa löytyneet melanoomat olivat pinnallisia ja siten hyväennusteisia, jos ne poistetaan nopeasti (KUVAT 3, 6 ja 7). Melanooman tärkein hoito on varhainen kirurginen poisto. Vartijaimusolmuketutkimusta ei pinnal-



**KUVA 7.** Koko vartalon digitaalikuvia vertaillaessa todettiin aikaisemmin terveelle iholle kasvanut pigmentoitunut läiskä, joka osoittautui histologisesti melanoomaksi (Breslow 0,4 mm). Kuvien aikaväli kaksi vuotta.



**TAULUKKO 4.** Keskeiset asiat runsasluomisten potilaiden seurannassa.

<b>Alttiustekijät</b>
Runsasluomisuus, kliinisesti atyyppiset tai histologisesti dysplastiset melanosyyttiluomet tai todettu melanooma potilaalla tai suvussa
<b>Kliininen tutkimus</b>
Koko ihon tutkiminen, mukaan luettuina hiuspohja ja auringolta suojatut alueet
<b>Kirurginen poisto</b>
Atyyppinen melanosyyttiluomi kasvanut tai muutunut, uuden pigmentoituneen ihomuutoksen ilmaantuminen riskipotilaalle, muu poikkeava melanosyyttiluomi
<b>Ehkäisy</b>
Auringolta suojautuminen, auringonsuojavoiteiden käyttö, riskipotilaiden lähisukulaisten tutkiminen, potilaan informointi ja omaseurantaan motivointi
<b>Diagnostiset mahdollisuudet</b>
Koko vartalon digitaalikuivat, digitaalikuivat atyyppisistä melanosyyttiluomista, dermatoskopia

lisissä alle 1 mm:n paksuisissa melanoomissa yleensä tarvita (Garbe ym. 2010).

## Lopuksi

Hypoteesit dysplastisesta melanosyyttiluomesta olivat aikoinaan innovatiivisia ja käynnistivät tähän päivään asti jatkuneen keskustelun melanooman riskitekijöistä. Progressiohypoteesilla yritettiin löytää epidemiologia ja melanosyyttiluomien histologiaa yhdistäviä tekijöitä.

Nykyään asiat näyttävät monimutkaisemmilta. Jäykkä, skeemamainen luokittelu ei vastaa melanosyyttiaristen ihomuutosten biologiaa, kliinistä käyttäytymistä tai histologista kuvaa. Melanosyyttiaristen muutosten kirjossa, jonka ääripäitä edustavat hyvänlaatuinen melanosyyttiluomi ja invasiivinen melanooma, ei voida vetää selvää rajaa. Kliiniseen diagnostiikkaan soveltuva molekyylibiologista markkeria ei vielä ole käytössä. Sellaiselle olisi suuri tarve.

Dysplastisten melanosyyttiluomien kliininen tärkeys liittyy epidemiologiseen melanooma-assosiaatioon, ja nämä luomet muodostavat nykykäsityksen mukaan muista altistavista tekijöistä riippumattoman melanoomariskin.

HYKS:n iho- ja allergiasairaalan vuoden 2009 potilasaineistossa runsasluomisten potilaiden seuranta osoittautui tehokkaaksi. Koska melanooma on yleistymässä ja levinneen taudin hoitomahdollisuudet puuttuvat, korostuu riskipotilaiden löytäminen sekä melanooman varhaisen diagnosoinnin ja kirurgisen poiston tärkeys. ■

\* \* \*

Kiitämme dermatopatologi, tohtori Leila Jeskasta histologisia seikkoja koskevista arvokkaista neuvoista ja histologisista kuvista.

**ALEXANDER SALAVA, LL, erikoistuva lääkäri**

**ANNAMARI RANKI, professori, ylilääkäri**

**OLLI SAKSELA, dosentti, osastonylilääkäri**

HYKS:n iho- ja allergiasairaala

PL 160, 00029 HUS

## Summary

### Dysplastic melanocytic nevus

The dysplastic melanocytic nevus remains an issue of controversy despite extensive investigations. On clinical grounds the term atypical melanocytic nevus should be used, while dysplastic melanocytic nevus describes histological characteristics. The association with melanoma is complex. With the clinical picture, dermatoscopy and molecular biological or genetic examinations one can often not distinguish a histological dysplastic nevus from a melanoma. In patients with large amounts of melanocytic nevi it is important to assess the total melanoma risk, the need for patient surveillance and motivate the patient for self-examination. In high-risk patients the amount of benign melanocytic nevi is increased and many clinically atypical and microscopically dysplastic nevi can be found. The relatives of these patients should also be examined. Because of the rising incidence of melanoma and the lack of therapeutic options in disseminated disease, the surveillance of high risk patients, the early detection of melanoma and excision play a key role in patient management.

## KIRJALLISUUTTA

- Ackerman AB. Dysplastic nevus" syndrome: does a survey make it real? *J Am Acad Dermatol* 2003;48:461-3.
- Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D, ym. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:77-85.
- Barnhill RL, Cerroni L, Cook M, ym. State of the art, nomenclature, and points of consensus and con-troversy concerning benign melanocytic lesions: outcome of an international workshop. *Adv Anat Pathol* 2010;17:73-90.
- Bataille V, Grulich A, Sasieni P, ym. The association between nevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer* 1998;77:505-10.
- Birindelli S, Tagni G, Bartoli C, ym. Detection of microsatellite alterations in the spectrum of melano-cytic nevi in patients with or without individual or family history of melanoma. *Int J Cancer* 2000;86:255-26.
- Bishop JA, Gruis NA. Genetics: what advice for patients who present with a family history of melanoma? *Semin Oncol* 2007;34:452-9.
- Brochez J, Verhaeghe E, Grosshans E, ym. Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol* 2002;196:459-66.
- Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome". *Arch Dermatol* 1978; 114:732-8.
- Elder DE. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology* 2010;56:112-20.
- Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The "dysplastic" nevus. *Clin Dermatol* 2009;27:103-15.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, ym. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010;46:270-83.
- Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, ym. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990;66:387-95.
- Hersey P, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, ym. Small molecules and targeted therapies in distant metastatic disease. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 6:vi35-40.
- Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:459-68.
- Hussein MR, Roggero E, Tuthill RJ. Identification of novel deletion loci at 1p36 and 9p22-21 in melanocytic dysplastic nevi and cutaneous malignant melanomas. *Arch Dermatol* 2003;139:816-7.
- Hussein MR. Melanocytic dysplastic naevi occupy the middle ground between benign melanocytic naevi and cutaneous malignant melanomas: emerging clues. *J Clin Pathol* 2005;58:453-6.
- Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:260-76.
- Keiran S, Smalley M. Understanding Melanoma signalling networks as the basis for molecular targeted therapy. *J Invest Dermatol* 2010;130,28-37.
- Lapatto O, Kariniemi AL, Asko-Selja-vaara S. Onko suomalaisilla melanooma-potilailla dysplastisia luomia? *Duodecim* 1992;108:1054.
- Loewe R, Kittler H, Fischer G, Faé I, Wolff K, Petzelbauer P. BRAF kinase gene V599E mutation in growing melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2004;123:733-6.
- MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6:vi1-7.
- Malvey J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP. International Dermoscopy Society Board members: der-moscopy report: proposal for standardiza-tion. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:84-95.
- Naeyaert JM, Brochez L. Dysplastic naevi. *N Engl J Med* 2003;349:2233-40.
- Noz KC, Bauwens M, van Buul PP, ym. Comet assay demonstrates a higher ultraviolet B sensitivity to DNA damage in dysplastic nevus cells than in common melanocytic nevus cells and foreskin melanocytes. *J Invest Dermatol* 1996;106:1198-202.
- Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Melanocytic lesions. Kirjassa: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, toim. Braun Falco's Dermatology. 3. painos. Berliini: Springer 2008, s. 1511.
- Roesch A, Landthaler M, Vogt T. Dysplastischer melanozytärer Nävus. *Hautarzt* 2003;54:871-85.
- Snellman E, Koulu L, Rantanen T. Luomet, aurinko ja melanoomarisiki. *Duodecim* 2002;118:359-66.
- Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, ym. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer* 2002; 94:3192-209.
- Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:383-95.
- Vuola J, Pakkanen M. Luomen poiston aiheet, käypä hoito. *Duodecim* 1993; 109:2247-54.

## SIDONNAISUDET

**ALEXANDER SALAVA:** Ei sidonnaisuuksia

**ANNAMARI RANKI:** Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

**OLLI SAKSELA:** Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista