

Lentigo maligna melanoma

Lentigo maligna melanoma

VÁNYAI BEATRIX DR.¹, SZABÓ IMRE LŐRINC DR.¹, VERES IMRE DR.¹, SOLTÉSZ LILLA¹,
VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.¹, EMRI GABRIELLA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló
Kutatóhely¹, ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport², Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A lentigo maligna melanoma idősek krónikusan napfénykárosodott bőrén, de novo jelentkező, viszonylag ritkán előforduló melanoma altípus. Kezdetben egy változó mértékben pigmentált, esetenként amelanotikus, lassan növekvő, szabálytalan lapos foltként észlelhető a bőrön, ami in situ melanoma (lentigo maligna) és gyakran 10-15 évig is fennáll, mielőtt invazív tumorrá fejlődik. Dermatoszkópos vizsgálattal történő elkülönítése korai stádiumban egyéb melanocytás és nem melanocytás lézióktól kihívást jelenthet. Sokszor a tumorhatárok sem állapíthatók meg pontosan, még szövettanilag sem, emiatt viszonylag gyakori a lokális recidíva. Jelen közlemény a lentigo maligna melanoma klinikopathológiai besorolásának, dermatoszkópos differenciáldiagnosztikájának és kezelésének sajátosságait mutatja be.

Kulcsszavak:

**lentigo maligna melanoma – WHO
klasszifikáció – dermatoszkópia –
differenciáldiagnosztika**

SUMMARY

Lentigo maligna melanoma is a relatively rare subtype of melanoma that appears de novo on the chronically sun-damaged skin of the elderly. Initially, it is a variably pigmented, sometimes amelanotic, slow-growing, irregular flat macule on the skin, which is melanoma in situ (lentigo maligna), and often persists for 10-15 years before developing into an invasive tumour. Dermoscopic examination in differentiating from other melanocytic and non-melanocytic lesions at early stage can be challenging. In many cases, the borders of the tumour cannot be determined precisely, not even histologically, which is why local recurrence is relatively common. In this paper, we present the specifics of the clinicopathological classification, dermoscopic differential diagnosis and treatment of lentigo maligna melanoma.

Key words:

**lentigo maligna melanoma – WHO
classification – dermoscopy – differential
diagnosis**

A melanoma 2018-ban kiadott WHO klasszifikációja megkísérli az etiopatogenezisről, klinikai és szövettani megjelenésről, diagnózisról, prognózisról eddig szerzett tudásunk integrálását, és ez alapján 9 különböző melanoma molekuláris kialakulási útvonalat különböztet meg (1. ábra) (1, 2).

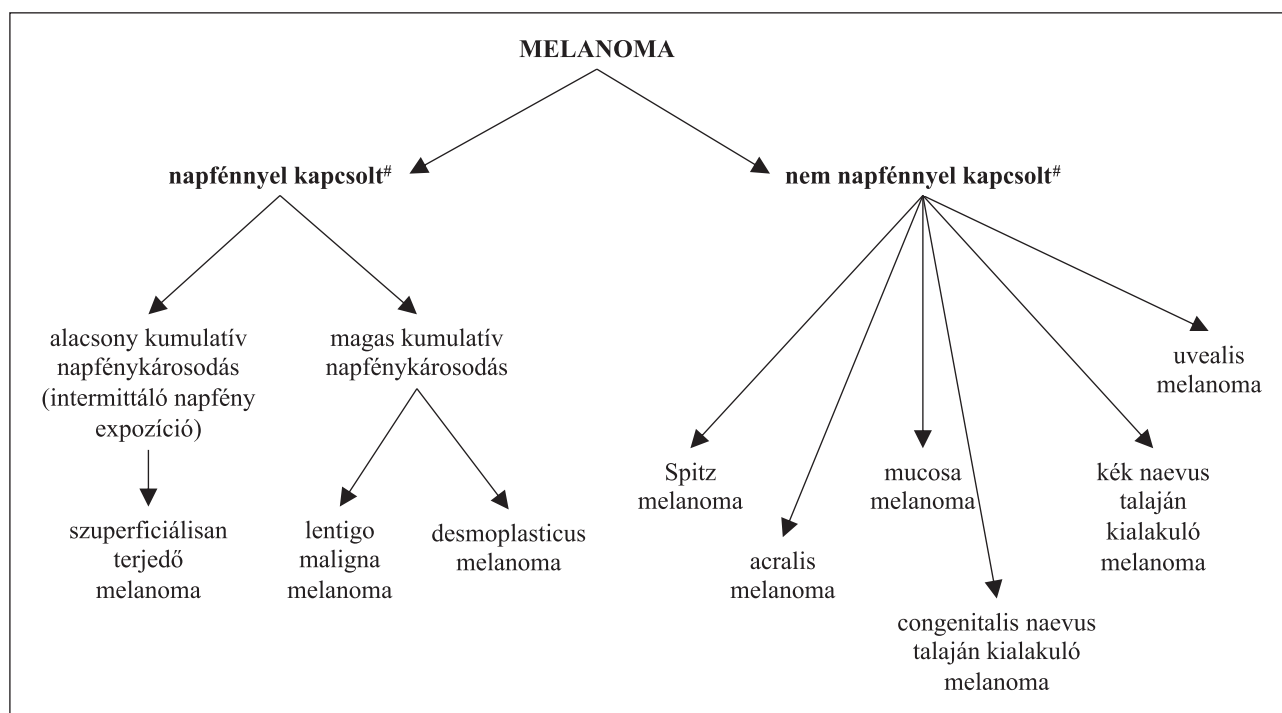
A melanomák kevesebb, mint 29%-a alakul ki naevus talaján, valószínűleg *de novo* keletkező melanomák fordulnak elő leggyakrabban (3). A lentigo maligna melanoma (LMM) biztosan a *de novo* keletkező melanomák közé tartozik, és mint *in situ* melanoma (lentigo maligna, LM) kezdődik, ahol a melanocytá prolifерáció kezdetben az epidermis alsó rétegét érinti (3). A LM nem tartható praecancerosus lézióknak, az *in situ* melanoma az invazív melanoma kialakulásának első lépése (3). A sejt, amiből a LM kiindul, nem ismert, lehet az interfollicularis epidermisben

elhelyezkedő melanocytá vagy follicularis eredetű melanocytá is (4).

A LMM szövettani megkülönböztető jegyei az alacsony napfénykárosodással kapcsolt melanomához képest a súlyos fokú solaris elastosis jelenléte, a lentiginosus (basalis) egysejtes növekedési mintázat a dermo-epidermális junkció mentén a pagetoid növekedési mintázat helyett, az elnyújtott radiális növekedési fázis (1, 2). A benignus lentigótól megkülönböztetik az elsimult hámpapillák, az elvékonyodott epidermis (2).

Patogenezis

A magas kumulatív napfénykárosodáshoz kapcsolt melanoma kialakulási útvonal jellemzően nem BRAF V600E mutáció vezérelt (1). A mitogén-aktivált protein



1. ábra

Melanoma 2018-as WHO klasszifikációja (2)

#A noduláris melanoma nem képez önálló molekuláris útvonalat, a legtöbb melanoma altípus megjelenhet, mint csak vertikális növekedési fázist mutató (noduláris) primer tumor.

kináz (MAPK) jelátviteli útvonalat érintő génelterések ezekben a melanomákban a BRAFV600K, NRAS, KIT onkogén mutációk, illetve az NF1, RASA2 tumorszuppresszor gén mutációk, továbbá jellemzően magas a tumor mutációs teher és nagyszámú UV-signature mutáció (C>T és CC>TT tranzíció) mutatható ki (1, 5). A TERT promóter mutáció és tumorszuppresszor mutációk miatt a lentigo maligna horizontális kiterjedése növekszik, miközben egyre több UV-signature mutációt hordoz (4). Az epidermális szöveti homeosztázis és immune surveillance mint védelmi mechanizmusok idővel bekövetkező károsodása a lentigo melanoma invazív vá válásához vezet (4, 6). Az invazív melanomában a p16 immunhisztokémiai jelölés igen gyakran negatív a CDKN2A tumorszuppresszor gén bi-allélikus inaktíváló mutációja miatt, valamint gyakori az SWI/SNF kromatin remodelling komplexet érintő inaktíváló mutáció, aminek következménye megnövekedett genom instabilitás (4). A mutációs ráta több mint ötször magasabb azokban a melanomákban, melyek súlyos solaris elastosist mutató bőrterületen alakulnak ki, mint azokban a melanomákban, melyek nem napfénykárosodott bőrön jelentkeznek (5). Érdekes módon inverz korreláció van a tumor mutációs ráta és a tumorvastagság között (5).

Klinikai jellemzők

A LM elsősorban idős emberek (70-80 évesek) krónikusan napfénykárosodott bőrön alakul ki, leggyakrabban az orcákon, orron (7). Megjelenése fiatalabb életkorban is a magas kumulatív napfénykárosodásra, emellett való-

színűleg genetikai fogékonyságra vezethető vissza. Egyes melanocortin 1 receptor (MC1R) variáns („red hair color”) allélek hordozói fokozottan érzékenyek az UV-sugárzásra (8). Ezeknél az egyéneknél a krónikus napfény expozíció és a melanoma kialakulásának kockázata között erősebb az összefüggés, mint MC1R variánst nem hordozóknál (8).

A LM lassan növekszik, sokáig (évek) csak horizontálisan terjed. Ebben a stádiumban nem tapintható macula az elemi jelenség, melyet fontos észben tartani a differenciáldiagnózisnál. A lézió szabálytalanul pigmentált, szabálytalan szélű, aszimmetrikus foltként kezdődik, főként a barna és fekete árnyalatait mutatja, azonban lehet részben vagy teljesen amelanotikus is (2).

Dermatoszkópos differenciáldiagnosztika

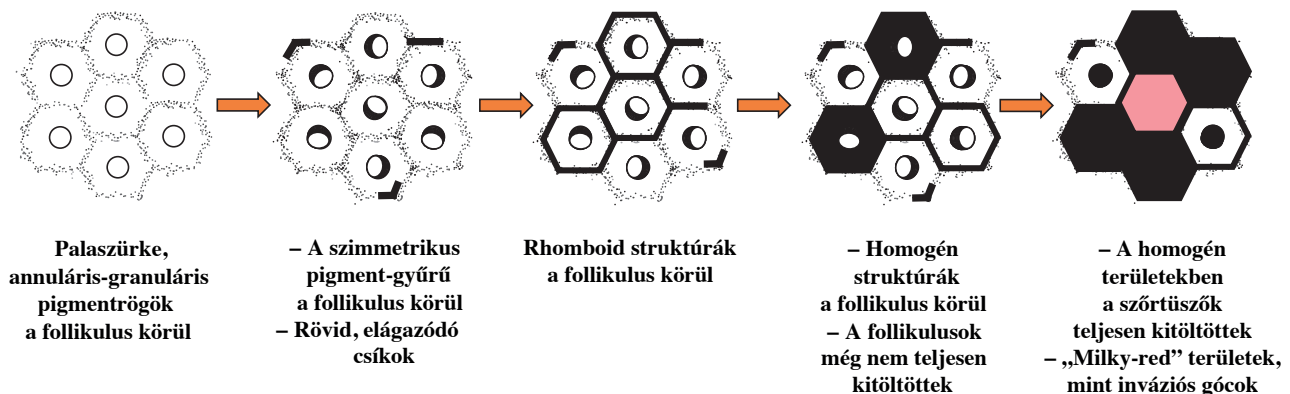
Az arcon, a krónikusan napfénykárosodott bőrön megjelenő lapos barna foltok lehetnek benignus, premalignus vagy malignus, melanocytá vagy nem melanocytá eredetű léziók (9). A LM-t el kell különíteni a solaris lentigótól, a seborrhoeás keratosisztól, a pigmentált solaris keratosisztól, a lichen planus-szerű keratosisztól. Ezen képletek arcon való megjelenését alapvetően meghatározza az arc bőr szöveti architektúrájának egyéb testtájaktól való eltérése. Az arc bőrén – különösen az időskorra akkumulálódott napfényártalom miatti epidermális atrophia esetén – a dermo-epidermális határ elsimult, a papillarizáció kevésbé kifejezett. Ezért a pigmentált léziók mintázatát inkább a függelékek (főleg a rendkívül dúsan elhelyezkedő szörtü-

szők) határozzák meg, így inkább pseudo-(pigment)hálót látunk, nem pedig a hámpapillák adott pontjain akkumulálódó fészkek vagy terjedés folytán mutatkozó pigmentáló vagy globulus jelenik meg dermatoszkópos vizsgálat során. Emellett a régióban a nem melanocytar vagy nem pigmentált léziók is hasonló, a folliculusok közötti terjedés miatti pseudo-hálózatos mintázatban mutatkoznak (pl. solaris keratosis – eper mintázat).

Részben emiatt, a melanomára általánosan jellemző mintázatok, struktúrák vagy jellegzetességek közül a LMM és LM esetén csak a többféle színárnyalat és az aszimmetria hasonlít az egyéb testtájak melanomáira. A folliculusok melanoma sejtek általi inváziója a LM szöveti progressziója során dermatoszkópos megjelenés alapján 4 lépésben írható le: kezdetben palaszürke rögök és globulusok a folliculus nyílások körül (annularis-granuláris mintázat), majd aszimmetrikusan hyperpigmentált follicularis nyílások észlelhetőek, ezt követően rhomboid pigmentált területek jelennek meg, melyek végül egybefolynak és a folliculus nyílásokat elfedő hyperpigmentáció lesz látható (2. ábra) (9). A LM-ra jellemző, magas szenzitivitást és specificitást biztosító dermatoszkópos kritériumok az aszimmetrikusan pigmentált follicularis nyílások, a sötét (barna vagy fekete) rhomboid struktúrák, de leg hangsúlyosabban a palaszürke rögök és globulusok, amelyek jelenléte egy arci lézióban mindig malignitás gyanúját kelti (3. a ábra) (10). Bár ezek a jellegzetes struktúrák a progressziós modell szerint fokozatosan jelennek meg, jellemzően együtt is előfordulnak egy lézióban, és az említett jellemzők együttes jelenléte egyes vizsgálatok alapján 89%-os szenzitivitással és 96%-os specificitással különbözteti el az LMM-et egyéb arci lokalizációjú képletektől (3. b ábra) (10). Ezen túlmenően, dermatoszkópos vizsgálattal a szabad szemmel látotthoz képest sötétebb szín

feltűnése vagy a perilezionálisan észlelhetőhöz képest az érhálózat nagyobb denzitása a lézió belül, a vörös rhomboid struktúrák, illetve a target-szerű mintázat olyan további sajátosságok, melyek a diagnosztikus érzékenységet növelik LMM irányában (11). Érdemes még megemlíteni, hogy egy amelanotikus/hypomelanotikus lézió is lehet LM vagy LMM, erre jellemző dermatoszkópos jegyek a milky red területek (több mint egy árnyalata a rózsaszínek), a periférián elhelyezkedő világosbarna struktúra mentes területek, a lineáris irreguláris erek és az aszimmetrikusan pigmentált folliculusok (12).

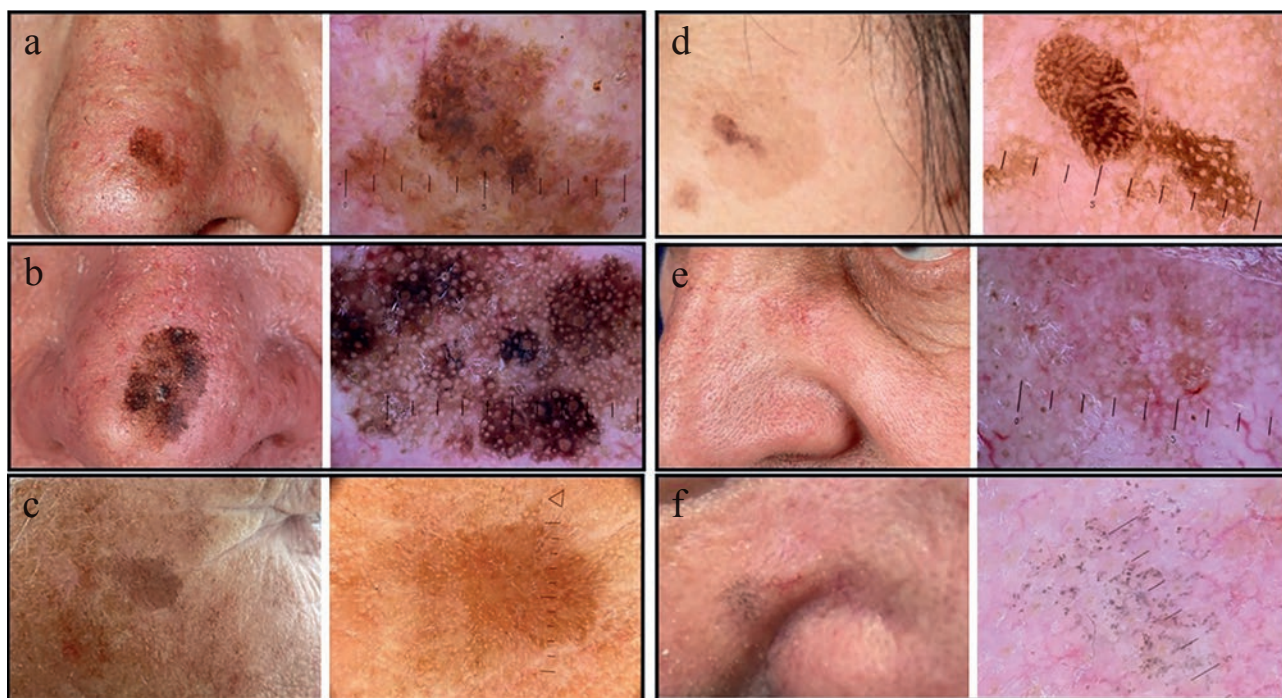
A solaris lentigo pigmentáltsága a keratinocyták megnövekedett melanintartalmából adódik. Homogén világosbarna, bélyegszerű pigmentfoltként jelentkezik, élesen elhatárolódó, csipkés („molyrágta”) széllel, ujjlenyomat-szerű területekkel, pszeudohálóval (homogén pigmentáció a bőrfüggelékek körüli pigmentáció-hiánnyal) (3. c ábra) (13). A kezdődő seborrhoeás keratosis dermatoszkópos képe a solaris lentigoval megegyező, később a papillomatous epidermális hyperplasia miatt aztán kifejezettebbé válik a rá jellemző hálózatos, cerebriform, illetve „kövér ujj”-szerű mintázat, felismerhetőkké válnak a miliumszerű cysták és comedoszerű nyílások (3. d ábra). A solaris lentigohoz és kezdődő seborrhoeás keratosishez képest a LM színe sötétebb, markánsabb irreguláris pigmentáció figyelhető meg benne, felszíne sima (13). A pigmentált solaris keratosisban a solaris keratosisra jellemző rózsaszín-vörös pszeudoháló, diszkrét fehér hámlás, érdes felszín, erythemás háttérrel a kiszélesedett, fehér, sárga keratosisal kitöltött follicularis nyílások („eper mintázat”) mellett a bazális hyperpigmentáció miatt felszínes barna háló is látható, valamint melanophagok jelenléte miatt perifollicularis szürke pontok, szürke-barna vonalak, akár aszimmetrikusan pigmentált follicularis nyílások is, nehezítve



2. ábra

Lentigo maligna/Lentigo maligna melanoma (LM/LMM) dermatoszkópos progresszió modell (9)

A sematikus ábrán a jellemző, különböző árnyalatú barna, sokszor élesen elhatárolódó pigmentált alpmintázatot nem jelöltük, a differenciáldiagnosztikában fontos, jellegzetes dermatoszkópos struktúrákat mutatjuk be az LM/LMM progressziós modelljén keresztül. Kezdetben palaszürke rögök és globulusok jelennek meg a folliculus nyílások körül (annularis-granuláris mintázat), majd hyperpigmentált follicularis nyílások észlelhetőek, és a rögök növekedésével rövid, elágazódó csíkok láthatóak a korábbi annularis mintázatnak megfelelően. Ezt követően rhomboid pigmentált területek jelennek meg, melyek végül egybefolynak, és bár kezdetben a folliculus megkímélt, nem teljesen kitöltött, végül a folliculus nyílásokat elfedő hyperpigmentáció lesz látható. A „milky-red” területek (többféle rózsaszín árnyalatból álló homogén struktúra) már az invazív (LMM) lézió kifejlődését jelenti.



3. a, b, c, d, e, f ábra

Arci pigmentált léziók: a) Lentigo maligna, b) lentigo maligna melanoma, c) solaris lentigo, d) seborrhoeás keratosis, e) pigmentált solaris keratosis, f) lichen planus-szerű keratosis klinikai és dermatoszkópos képei

elkülönítésüket a LM-tól és a lichen planus-szerű keratostól (3. e ábra). A polarizált dermatoszkópia során látható rozetta (négy fehér rög négyzetbe rendeződően) inkább szól keratinocita eredetű lézió mellett (9). A lichen planus-szerű keratosisra a melanophagok, dermalis melanin granulomok okozta granuláris mintázat jellemző, a barna, szürke, kékesszürke, fehéresszürke pontok egyenletesen elszóródva vagy a lézió egy részén láthatóak, nagyobbak, durvábbak, mint melanoma esetén, és gyakran összecsapzódnak (3. f ábra). Differenciáldiagnosztikai szempontból érdekes lehet még a pigmentált basalioma, amikor az erre a daganatra jellegzetes érmintázat hiányzik, de a rózsaszín alapon látható rhomboid struktúrák (folliculusok körüli szögletes vonalak), emellett fénylő fehér területek, vonalak (polarizált dermatoszkópia) felvetik a basalioma lehetőségét (14).

A korai stádiumú LM-ra vonatkozó diagnosztikus érzékenység növelésére ajánlható az inverz komparatív megközelítés alkalmazása (15). Ennek alaptétele, hogy a léziót domináló dermatoszkópos struktúrára figyeljünk, és ha nem ismerjük fel a keratinocita eredetű léziók, a solaris lentigo, a reticulált seborrhoeás keratosis, a benignus lichenoid keratosis vagy a pigmentált solaris keratosis tipikus jegyeit, LM-ra gondoljunk. A vizsgálandó struktúrák a hámlás, a fehér/sárga és széles follicularis nyílás és az erythema (solaris keratosis), valamint a reticularis vagy párhuzamos barna vonalak, az élesen elhatárolódó szél és a miliumszerű cysták, comedoszerű nyílások (solaris lentigo/seborrhoeás keratosis). Ez a gondolkodásmód szignifikánsan javíthatja a lapos pigmentált arci léziók klinikum alapján történő elkülönítésének a képességét (15).

Prognózis

A LMM a *de novo* kialakuló, nem naevus-asszociált melanomák közé tartozik (2). A daganatképződés kezdetben az epidemisre korlátozódik, *in situ* melanoma fejlődik, gyakori a folliculus hámban történő lentiginosus terjedés, később válik a tumor invazívá. A LM a hosszú ideig tartó horizontális növekedés miatt relatíve nagy átmérőt is elérhet, mielőtt orvoshoz fordulnak vele (7). A fénykárosodott bőrön a tumor szélének klinikai megítélése nehéz, emellett az anatómiai viszonyok is nehezíthetik a korrekt biztonsági zóna tartását, ezért műtétechnikai szempontból is kihívást jelenthet (7). Sokkal gyakoribb a lokális recidíva, mint az alacsony napfénykárosodással kapcsolt melanoma esetén, emiatt a betegek szoros követése javasolt a műtétet követően (2). Prognózis tekintetében a többi klinikopatológiai típushoz hasonlóan mérvadó a tumorvastagság és ulcerációs státusz (16, 17).

Kezelés

Elsőként választandó a műtéti eltávolítás (7). A jelenleg érvényben lévő konszenzus alapján a javasolt biztonsági zóna (klinikai ép szél) *in situ* melanoma esetén 5 mm (18). Vizsgálati adatok azonban azt támasztják alá, hogy negatív patológiai ép szél és alacsony lokális recidíva arány eléréséhez széles (>9 mm) biztonsági zóna szükséges, fejnyaki régióban és 1 cm-nél nagyobb tumor átmérő esetén pedig még ennél is szélesebb (12 mm), ezért Mohs technika alkalmazása preferált (19, 20). Az invazív LMM esetén javasolt biztonsági zóna a primer tumor patológiai stádiumának megfelelő (18). Inadekvát sebészi szélek esetén vagy

ha műtét nem kivitelezhető, multidiszciplináris onkológiai tanácsadó testület dönthet sugárkezelésről (21, 22). Lentigo maligna esetén alternatíva lehet az 5%-os imiquimod lokális kezelés (6-7x/hét, összesen >60x) (23, 24). Továbbá, az 5%-os imiquimod krémmel történő adjuváns kezelés (7x/hét, 6-13 hét) csökkentheti a recidíva előfordulást LM keskeny klinikai ép széllel történt kimetszését követően (24).

Az őrszemnyirokesomó biopszia értéke LMM esetén nem egyértelmű, irodalmi adatok szerint a találati arány igen alacsony (16, 25). Áttétes esetben a kezelés elvei nem térnek el a metasztatikus melanoma kezelésének általános irányelveitől (18).

IRODALOM

1. Yeh I, Bastian BC: Melanoma pathology: new approaches and classification. *Br J Dermatol.* (2021) 185(2), 282-293.
2. Elder DE, Bastian BC, Cree IA és mtsai.: The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* (2020) 144(4), 500-522.
3. Saida T: Histogenesis of cutaneous malignant melanoma: The vast majority do not develop from melanocytic nevus but arise de novo as melanoma in situ. *J Dermatol.* (2019) 46(2), 80-94.
4. Shain AH, Bastian BC: From melanocytes to melanomas. *Nature reviews. Cancer.* (2016) 16(6), 345-358.
5. Mar VJ, Wong SQ, Li J és mtsai.: BRAF/NRAS wild-type melanomas have a high mutation load correlating with histologic and molecular signatures of UV damage. *Clin Cancer Res.* (2013) 19(17), 4589-4598.
6. Emri G, Paragh G, Tószaki Á és mtsai.: Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update. *J Photochem Photobiol B.* (2018) 185, 169-175.
7. Requena C, Manrique E, Nagore E: Update on Lentigo Maligna: Diagnostic Signs and Treatment. *Actas Dermosifiliogr.* (2023) 114(5), 413-424.
8. Caini S, Gandini S, Botta F és mtsai.: MC1R variants and cutaneous melanoma risk according to histological type, body site, and Breslow thickness: a pooled analysis from the M-SKIP project. *Melanoma Res.* (2020) 30(5), 500-510.
9. Costa-Silva M, Calistru A, Barros AM és mtsai.: Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions-evolution of lentigo maligna diagnostic criteria. *Dermatol Pract Concept.* (2018) 8(3), 198-203.
10. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T és mtsai.: Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol.* (2000) 42(1 Pt 1), 25-32.
11. Pralong P, Bathelier E, Dalle S és mtsai.: Dermatoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol.* (2012) 167(2), 280-287.
12. Pizzichetta MA, Polesel J, Perrot JL és mtsai.: Amelanotic/hypomelanotic lentigo maligna: Dermoscopic and confocal features predicting diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) 37(2), 303-310.
13. Tanaka M, Sawada M, Kobayashi K: Key points in dermoscopic differentiation between lentigo maligna and solar lentigo. *J Dermatol.* (2011) 38(1), 53-58.
14. Navarrete-Dechent C, Uribe P, Rabinovitz H és mtsai.: Basal Cell Carcinomas Presenting as Flat Pigmented Macules on the Face Mimicking Lentigo Maligna on Dermoscopy: A Case Series. *Dermatol Pract Concept.* (2023) 13(1).
15. Lallas A, Lallas K, Tschandl P és mtsai.: The dermoscopic inverse approach significantly improves the accuracy of human readers for lentigo maligna diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(2), 381-389.
16. Elshot YS, Zupan-Kajcovski B, Ouwerkerk W és mtsai.: A cohort analysis of surgically treated primary head and neck lentigo maligna (melanoma): Prognostic value of melanoma subtype and new insights in the clinical value of guideline adherence. *Eur J Surg Oncol.* (2023) 49(4), 818-824.
17. Cox NH, Aitchison TC, Sirel JM és mtsai.: Comparison between lentigo maligna melanoma and other histogenetic types of malignant melanoma of the head and neck. *Scottish Melanoma Group. Br J Cancer.* (1996) 73(7), 940-944.
18. Garbe C, Amaral T, Peris K és mtsai.: European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* (2022) 170, 256-284.
19. Elshot YS, Tio D, van Haersma-de With ASE és mtsai.: Lentigo maligna (melanoma): A systematic review and meta-analysis on surgical techniques and presurgical mapping by reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) 37(5), 871-883.
20. Kunishige JH, Doan L, Brodland DG és mtsai.: Comparison of surgical margins for lentigo maligna versus melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 81(1), 204-212.
21. Farshad A, Burg G, Panizzon R és mtsai.: A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol.* (2002) 146(6), 1042-1046.
22. Hendrickx A, Cozzio A, Plasswilm L és mtsai.: Radiotherapy for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma – a systematic review. *Radiat Oncol.* (2020) 15(1), 174.
23. Tio D, van der Woude J, Prinsen CAC és mtsai.: A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) 31(4), 616-624.
24. Lallas A, Moscarella E, Kittler H és mtsai.: Real-world experience of off-label use of imiquimod 5% as an adjuvant therapy after surgery or as a monotherapy for lentigo maligna. *Br J Dermatol.* (2021) 185(3), 675-677.
25. Fröhlich SM, Cazzaniga S, Kaufmann LS és mtsai.: A Retrospective Cohort Study on Patients with Lentigo Maligna Melanoma. *Dermatology.* (2019) 235(4), 340-345.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.05.