
Melanom napodobující maligní nádor měkkých tkání

Mačák J., Zavřelová I.

Ústav patologické anatomie FN a LF MU, Brno

Souhrn

Autoři popisují případ 82letého muže s nodulárním melanomem (Breslow 3 mm) na kůži zad, který metastazoval do lymfatických uzlin krku a později opakovaně v pěti metastázách do krční oblasti. Odtud byl vždy excidován. Cílem práce bylo ukázat změnu fenotypu a imunofenotypu při nádorové progresi. Původní kulaté nebo oválné melanoblasty měly charakteristický imunofenotyp: S100 protein +, HMB45+, Melan A+, MITF+. Již od druhé biopsie se začal měnit imunofenotyp a pozitivních buněk s jednotlivými markery začalo ubývat. V dalších biopsiích se nádor morfolo­gicky změnil. Byly přítomny protáhlé buňky, které tvořily vzájemně propletené svazky, místy s velkými vícejadernými buňkami.

Histologický obraz připomínal maligní mezenchymový nádor typu maligního fibrózního histiocytomu. Ke změně došlo i v imunofenotypu. Druhá až pátá metastáza v krční oblasti byly pouze S100 protein pozitivní. Ostatní, výše uvedené melanomové markery byly negativní. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit neurotropně-dezmoplastický melanom, Bednářův nádor (pigmentovaný dermatofibrosarcoma protuberans; storiformní neurofibrom), maligní nádor periferních nervů (neurogenní sarkom), maligní fibrózní histiocytom.

Klíčová slova: melanom – maligní fibrózní histiocytom – imunohistochemie – fenotyp

Summary

Melanoma Simulating Malignant Soft Tissue Tumour

The authors presented the case of an 82-year-old man with primary nodular melanoma of the skin on the back (Breslow 3 mm) which repeatedly metastasized five times to the cervical lymph nodes. Metastases were excised. The aim of this report was to demonstrate changes in the phenotype and immunophenotype during tumour progression. Originally round and oval melanoblasts had a characteristic immunophenotype. They were S100 protein, HMB45, Melan A, MITF positive. From the second biopsy the immunophenotype began to change, and the amount of positive cells declined. In the succeeding biopsies the morphology was also changed. There were spindle cells which formed mutually intermingled bundles in places with large multinucleate cells. The histological pattern assembled malignant mesenchymal tumour - type malignant fibrous histiocytoma. The immunophenotype was also changed. The second to fifth metastases in the cervical region were only S100 protein positive. The other above-mentioned melanoma markers were negative. Differential diagnosis includes neurotropic-desmoplastic malignant melanoma, Bednář tumour (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans; storiform neurofibroma), malignant peripheral nerve sheath tumour (neurogenic sarcoma) and malignant fibrous histiocytoma.

Key words: melanoma – malignant fibrous histiocytoma – immunohistochemistry – phenotype

Čes.-slov. Patol., 41, 2005, No. 4, p. 146–149

Je všeobecně známé, že histologická stavba melanomu může být velmi pestrá. Buňky melanomu mohou mít vzhled např. epiteloidní, bizarní, prstenčitý, vřetenobuněčný. Mohou být málo kohezivní a připomínat lymfom nebo naopak kohezivní trsy nádorových buněk napodobují různé typy karcinomů. Také cytoplazma nádorových buněk může být eozinofilní, bazofilní, pěnité, rabdoidní, světlá („balloon cells“). Kromě charakteristického solidně alveolárního uspořádání se mohou objevit struktury, např. pseudoglandulár-

ní, pseudopapilární, periteliomatózní, hemangiopericytomatózní, trabekulární a verukózní (3,13).

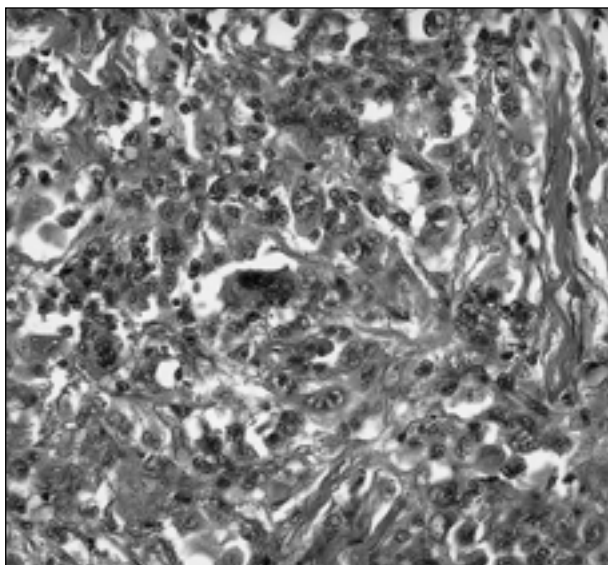
Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit především neurotropně-dezmoplastický melanom, Bednářův nádor, maligní fibrózní histiocytom a obrovskobuněčný fibroblastom.

Cílem práce bylo demonstrovat změnu morfolo­gie a imunofenotypu původně epiteloidního melanomu s klasickým imunofenotypem v průběhu nádorové progresie.

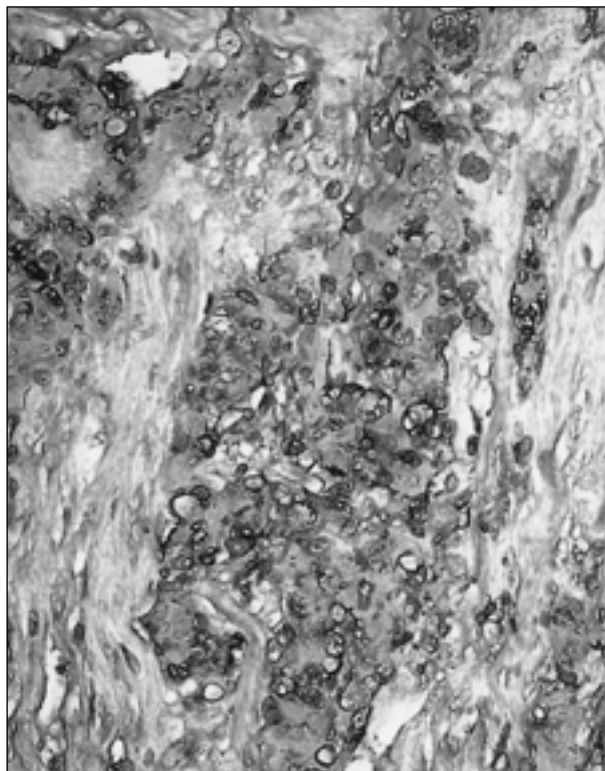
Popis případu

V našem případě šlo o 82letého pacienta s melanomem kůže zad (Breslow 3 mm). Nádor byl odstraněn před dvěma lety. Šlo o nodulární melanom, histologicky tvořený kulatými melanoblasty. Imunohistologicky nádor reagoval s následujícími protilátkami: S100 protein, Melan A, HMB45, MITF (Microphthalmia Transcription Factor – transkripční faktor mikroftalmie). Za několik měsíců byla zjištěna metastáza v krční lymfatické uzlině. Histologický obraz odpovídal první biopsii melanomu kůže, ale imunofenotyp byl pozměněný. Bylo přítomno jen asi 30 % buněk pozitivních s protilátkou proti HMB45. Ostatní protilátky (S100 protein, Melan A) reagovaly pozitivně u velkého množství nádorových buněk. Pozitivita s protilátkou proti MITF byla asi u 70 % buněk, intenzita reakce však byla nízká.

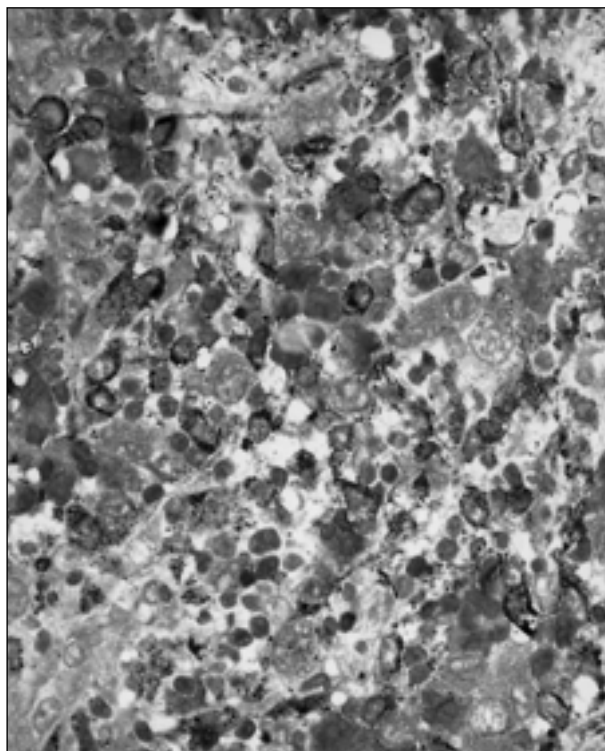
Následovalo pět dalších metastáz do oblasti krku, které byly exstirpovány v nepravidelných intervalech přibližně po několika měsících. Nejdélší interval byl mezi 4. a 5. biopsií a trval 9 měsíců. Již od třetí biopsie byla patrná změna morfologie a imunofenotypu nádoru. Nádor reagoval pouze s protilátkou proti S100 proteinu (obr. 2) a skládal se z protáhlých buněk. Ty tvořily vzájemně propletené snopce, mezi kterými byly místy velké buňky s nepravidelně laločnatými jádry nebo vícejaderné buňky, které měly nenápadná jádérka. Některé vícejaderné buňky měly jádra uspořádaná do podkovy, jiné buňky byly značně zvětšené a jádra tvořila neuspořádaný shluk v cytoplazmě (obr. 1). Zjistili jsme hojně



Obr. 1. Metastáza melanomu připomínající maligní fibrozní histiocytom. Přítomny jsou snopce protáhlých buněk nádoru, mezi kterými jsou pruhy kolagenních vláken. Místy jsou zřetelné velké vícejaderné buňky. HE, 400krát



Obr. 2. Pozitivita S100 proteinu v metastáze melanomu. Imunohistologické vyšetření s protilátkou proti S100 proteinu, 400krát



Obr. 3. V nádoru je množství CD68 pozitivních histiocytárních buněk. Některé nádorové buňky se tímto markerem znázorňují rovněž. Imunohistologické vyšetření s protilátkou proti CD68 antigenu, 400krát

histiocytární buňky (CD68, alfa1AT a alfa1CT pozitivní) (obr. 3). Domníváme se, že i některé nádorové buňky pozitivně reagovaly s těmito markery. Z morfologického obrazu bylo velmi obtížné odlišit nádorové a histiocytární buňky. Mitotická aktivita nebyla výrazná. Nádor byl prostoupený snopci kolagenních vláken. Bylo patrné, že tumor infiltrativně proniká mezi svalová vlákna. Protáhlé nádorové buňky byly v různých biopsiích zastoupeny různě intenzivně. V některých metastázách byly přítomny úseky s velkými oválnými buňkami epiteloidního vzhledu. Ty byly poměrně hustě vedle sebe nakupeny, jádra byla značně nepravidelná s jemně hrudkovitým chromatinem a nezřetelnými jádérky. V některých biopsiích se našly nádorové buňky se světlou až „prázdnou“ cytoplazmou. Nádor byl S100 protein pozitivní, ale ostatní melanomové markery (HMB45, Melan A, MITF) byly negativní.

Elektronově mikroskopické vyšetření

Část nádoru, který byl fixován ve formalinu, se následně fixoval v 3% glutaraldehydu. Po následném vypírání v kakodylátovém pufru se tkáň postfixovala v 1% OsO₄. Po dalším vypírání v kakodylátovém pufru byla tkáň zalita do Durcupanu ACM. Po polymeraci byly zhotoveny ultratenké řezy, které se kontrastovaly 2% uranylacetátem a Pb-Reinolds. Pozorování jsme prováděli v elektronovém mikroskopu MORGANI 268/D.

Výsledky elektronově mikroskopického vyšetření

Mezibuněčné spoje byly tvořeny dezmosomy, bazální membrána nebyla přítomna. V cytoplazmě jsme zjistili četné buněčné organely včetně lysozomů nebo jejich zbytků. Kontury jader byly nepravidelně výrazně zprohýbané, jádérka byla nezřetelná. Zcela ojediněle jsme zjistili oválné výrazně pigmentované struktury v cytoplazmě se špatně zřetelnými příčně orientovanými žebříčkovitými substrukturami, které nejspíše odpovídaly melanosomům či premelanosomům.

Diskuse

Podle Zelgerové (18) melanomy napodobující nádory měkkých tkání se objevují asi u 0,4 % melanomů. Mohou se objevovat nejrozličnější morfologické obrazy, které připomínají dermatofibrosarcoma protuberans, atypický fibroxantom, maligní

fibrózní histiocytom, maligní Schwannom (2, 7). Do této skupiny je možné zařadit i náš případ. Melanom také může napodobovat fibrosarkom a leiomyosarkom, ale i chondrosarkom a osteosarkom (2, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 15). Kromě mezenchymových nádorů může imitovat různé typy karcinomů, neuroendokrinní nádory (např. karcinom z Merkelových buněk, olfaktorický neuroblastom, paragangliom), lymfomy (např. anaplastický velkobuněčný lymfom, plazmocytom, sarkom z dendritických buněk) a germinální nádory (2).

Vyloučení výše uvedených maligních nádorů měkkých tkání může být v některých případech poměrně obtížné.

Neurotropně-dezmoplastický melanom, který se většinou odvozuje z melanocytů epidermis, je tvořený od samého začátku protáhlými nádorovými buňkami, které připomínají vazivové struktury. V recidivách se však naopak poměrně často objevují epiteloidní struktury. Podle Rosaie (13) může být prekurzorová léze neurotropně-dezmoplastického melanomu přehlédnuta a primární ložisko nebo recidiva mohou být hodnoceny jako primární nádor měkkých tkání. Melaninu je v nádorových buňkách velmi málo nebo zcela chybí. Tkáň je pak bělavé barvy. Ultrastrukturálně melanosomy nebo premelanosomy chybí, buňky mohou mít vzhled Schwannových buněk. Imunohistologicky jsou nádorové buňky S100 protein pozitivní, někdy ložiskovitě. Vyšetření s klasickými melanomovými markery jako je HMB45, Melan A, NK1/C3 bývají pozitivní v různém počtu případů, např. HMB45 bývá podle některých údajů pozitivní v méně než 10 % nádorů (16). Melan A bývá pozitivní u méně než 50 % dezmoplastických melanomů (5, 8). Nádorové buňky však obsahují MITF. Tento faktor reguluje vývoj a přežití melanocytů a retinálního pigmentového epitelu a je také zapojen do transkripce genů enzymů důležitých v melanogenezi jako je např. tyrozináza.

Maligní fibrohistiocytární nádory bývají pouze vzácně S100 protein pozitivní a naproti tomu marker CD34, který je charakteristický pro dermatofibroma protuberans a jiné nádory měkkých tkání, je obvykle u melanomu negativní.

Další nádor, který je nutno vyloučit, je Bednářův nádor (pigmentovaný dermatofibrosarcoma protuberans; storiformní neurofibrom) (16, 17). Má zřetelné storiformní uspořádání a ojedinělé buňky, které obsahují melanin, melanosomy a premelanosomy. V našem případě jsme jednoznačně storiformní uspořádání nádoru jsme nezjistili.

Někteří autoři (14) ukázali, že změna morfologie melanomů je vyvolána změnou syntézy chemických látek uvnitř buňky. Melanomy s morfologií podobající se fibroblastickým buňkám ztrácejí schopnost syntetizovat ester retinylu, zatímco nádory s buňkami kulatého nebo oválného tvaru si tuto schopnost ponechávají. Změna morfolo-

gie při dediferenciaci melanomu vede i ke změnám imunofenotypu. To jsme mohli pozorovat i v našem případě. Melanomové markery byly přítomny pouze u prvních dvou vyšetření. Primární kožní ložisko melanomu bylo tvořeno melanoblasty s kulatými jádry a poměrně obsáhlou cytoplazmou. Buňky většinou tvořily kohezivní ložiska solidně alveolárně uspořádaná. Imunohistologicky nádorové buňky obsahovaly všechny klasické melanomové markery. V pořadí od třetí metastázy se pozitivní výsledky s melanomovými markery (HMB45, Melan A, MITF) ztrácejí a zůstává pouze S100 protein pozitivita. Jde o výrazný odlišující znak od fibrohistiocytárních nádorů. Navíc se objevuje výrazná přítomnost histiocytárních buněk CD68 pozitivních což odlišení fibrohistiocytárních nádorů znesnadňuje. Tento nálezný se objevuje i v práci Zelgerové (18). Ztráta pozitivita s melanomovými markery je vyvolána ztrátou schopnosti tvorby melanosomů a premelanosomů nádorovými buňkami. Jejich výrazné snížení jsme prokázali elektronově mikroskopickým vyšetřením. Melanosomy jsme zjistili pouze ojediněle. Změny imunofenotypu můžeme pozorovat i u jiných typů melanomů, např. melanomu s rhabdoidními buňkami (1). Jde o projev dediferenciace nádoru, která je v některých případech tak velká, že nádor neexprimuje ani S100 protein. Zubovits a spol. (19) zhodnotili imunofenotyp metastáz melanomu do uzlin. Ze čtyř protilátek (S100 protein, NK1/C3, HMB45, Melan A) byl nejcitlivějším markerem S100 protein a NK1/C3 a nejméně citlivým markerem HMB45. Některé nádory jsou HMB45 pozitivní a Melan A negativní a naopak. V jejich sestavě 126 metastáz v jednom případě nezjistili žádnou pozitivitu, 5 % případů reagovalo s protilátkou proti S100 proteinu a NK1/C3. Tato práce poukazuje na poměrně značnou diverzitu imunofenotypu. V našem případě dediferenciace měla za následek ztrátu melanomových markerů, ale ve všech metastázách si nádor zachoval S100 protein pozitivitu.

Transformace melanomu do morfologického obrazu, který je podobný MFH, je poměrně vzácná. Změna morfologického obrazu vede i ke změně imunofenotypu se ztrátou exprese melanomových markerů (HMB45, Melan A, NK1/C3, MITF). Nádory podobné podobného vzhledu jako maligní fibrohistiocytární nádory by měly být zevrubně imunohistologicky vyšetřeny, protože se za nimi může skrývat i metastáza melanomu.

Literatura

1. **Abbott, J.J., Amirkham, R.H., Hoang, M.P.:** Malignant melanoma with a rhabdoid phenotype. Histological, immunohistochemical, and ultrastructural study of a case and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 128, 2004, s. 686–688. – 2. **Banerjee, S.S., Harris, M.:** Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology* 36, 2000, s.387–402. – 3. **Bittesini, L., Dei Tos, A.P., Fletcher, C.D.M.:** Metastatic malignant melanoma showing a rhabdoid phenotype. Further evidence of a non-specific histological pattern. *Histopathology* 20, 1992, s.167–169. – 4. **Brisigotti, M., Moreno, A., Llistosella, E., Prat, J.:** Malignant melanoma with osteocartilaginous differentiation. *Surg. Pathol.* 2, 1989, s.73–78. – 5. **Busam, K.J., Chen, Y.T., Old, L.J. et al.:** Expression of melan-A (MART 1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma. *Am. Surg. Pathol.* 22, 1998, s.976–982. – 6. **Conley, J., Lattes, R., Orr, W.:** Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 28, 1971, s.914–936. – 7. **Fletcher, C.D.:** Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 16, 1992, s.213–228. – 8. **Kahn, H.J., Marks, A., Thon, H., Baumal, R.:** Role of antibody to S100 protein in diagnostic pathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 79, 1983, s.341–347. – 9. **Lucas, D.R., Tazelaar, H.D., Unni, K.K. et al.:** Osteogenic melanoma. A rare variant of malignant melanoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 17, 1993, s.400–409. – 10. **Moren, A., Lamarca, J., Martinez, R., Guix, M.:** Osteoid and bone formation in desmoplastic malignant melanoma. *J. Cutan. Pathol.* 13, 1986, s.128–134. – 11. **Nakagawa, H., Imakado, S., Nogita, T., Ishibashi, Y.:** Osteosarcomatous changes in malignant melanoma. Immunohistochemical and ultrastructural studies of a case. *Am. J. Dermatopathol.* 12, 1990, s.162–168. – 12. **Pellegrini, A.E., Scalomonga, P.A.:** Malignant melanoma with osteoid formation. *Am. J. Dermatopathol.* 12, 1990, s. 607–611. – 13. **Rosai, J.:** Ackerman's surgical pathology. Eighth edition, Mosby, St. Louis, 1996, s. 2509. – 14. **Simmons, D.P., Andreola, F., De Luca, L.M.:** Human melanomas and epithelial morphology differ widely in their ability to synthesize retinyl esters. *Carcinogenesis* 23, 2003, s. 1821–1830. – 15. **Suster, S.:** Epithelioid leiomyosarcoma of the skin and the subcutaneous tissue. Clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of five cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 18, 1994, s. 232–240. – 16. **Weiss, S.W., Goldblum, J.R.:** Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Fourth edition, Mosby, London, 2001, s. 1622. – 17. **Zámečník M., Michal, M.:** Giant-cell fibroblastoma with pigmented dermatofibrosarcoma protuberans component. *Am. J. Surg. Pathol.* 18, 1994, s.736–740. – 18. **Zelger, B.G., Steiner, H., Wambacher, B., Zelger B.:** Malignant melanomas simulating various types of soft tissue tumors. *Dermatol. Surg.* 23, 1997, s.1047–1054. – 19. **Zubovits, J., Buzney, E., Yu, L., Duncan, L.M.:** HMB-45, S-100, NK1/C3, and MART-1 in metastatic melanoma. *Hum. Pathol.* 35, 2004, s.217–223.

*Prof. MUDr. J. Mačák, CSc.
Ústav patologické anatomie FN a LF MU
Jihlavská 20
625 00 Brno*