



WNT Ενεργοποιημένο Διατρηαίνον Μελανοκύττωμα σε 69χρονη Ασθενή με βλάβη ρινός: Αναφορά Περίπτωσης και σχολιασμός της βιολογικής συμπεριφοράς με βάση τη σύγχρονη βιβλιογραφία

Ιωάννα Α. Πάσχου, Αγγελική Μπεφόν, Μιχαήλ Σοφόπουλος, Μύρων Τσαγκαράκης, Μιχαέλα Πλάκα, Κλειώ Δεσινιώτη, Ειρήνη Στεφανάκη, Βασιλική Νικολάου, Ελένη Λάζου, Κωνσταντίνος Λιοπύρης, Αθηνά Χριστοδούλου, Αλέξιος Ζάρας, Βασιλική Χασάπη, Αλέξανδρος Ι. Στρατιγός

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα

WNT-Activated Deep Penetrating Melanocytoma in a 69-year-old patient with a nasal lesion: Case Report and commentary on biological behavior based on current literature

Ioanna A. Paschou, Aggeliki Befon, Michael Sofopoulos, Myron Tsagkarakis, Michaela Plaka, Clio Dessinioti, Irene Stefanaki, Vasiliki Nikolaou, Eleni Lazou, Konstantinos Liopyris, Athina Christodoulou, Alexios Zaras, Vasiliki Chasapi, Alexander J. Stratigos

“Andreas Sygros” Hospital of Venereal and Dermatological Diseases

Σύγκρουση συμφερόντων: καμία

Χρηματοδότηση: Δεν υπήρξε χρηματοδότηση για τη μελέτη αυτή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με αφορμή την παρουσίαση ενός σπάνιου περιστατικού WNT-ενεργοποιημένου βαθιά διηθητικού μελανοκυττώματος (deep penetrating melanocytoma), η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στο διαγνωστικά απαιτητικό και βιολογικά ενδιάμεσου κινδύνου φάσμα των μελανοκυττωμάτων. Σύμφωνα με την τρέχουσα ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), τα DPNs αναγνωρίζονται ως αλλοιώσεις με χαρακτηριστικά μοριακά ευρήματα – κυρίως μεταλλάξεις στις οδούς β-κατενίνης και MAPK – που από μόνες τους δεν συνεπάγονται κακοήγη εξαλλαγή. Η ακριβής διάγνωση απαιτεί συνδυασμό ιστολογικών, ανοσοϊστοχημικών και μοριακών τεχνικών, καθώς τα DPNs και οι άτυπες μορφές τους (borderline-DPN) εμφανίζουν αμφίβολη βιολογική συμπεριφορά, γεγονός που δυσχεραίνει την πρόγνωση και τη θεραπευτική προσέγγιση. Το συγκεκριμένο περιστατικό αναδεικνύει την ανάγκη για αυστηρή αξιολόγηση και εξατομικευμένη διαχείριση αυτών των όγκων, οι οποίοι δεν εντάσσονται εύκολα στη δυαδική κατηγορία καλοήθους–κακοήθους.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Βαθιά διηθητικό μελανοκύττωμα (DPN), Ενεργοποίηση της οδού WNT, Μετάλλαξη της β-κατενίνης, Οδός MAPK, Μελανοκύττωμα, Ταξινόμηση Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)

ABSTRACT

Prompted by the presentation of a rare case of WNT activated deep penetrating melanocytoma, this report discusses the complex and diagnostically challenging spectrum of intermediate-risk melanocytic tumors, collectively known as melanocytomas. The current World Health Organization (WHO) classification recognizes DPNs as lesions with specific molecular features, primarily mutations affecting the β-catenin and MAPK pathways, which alone do not constitute progress towards malignant transformation. Accurate diagnosis and



appropriate classification require a combination of histological, immunohistochemical, and molecular methods, as DPNs and their atypical forms (borderline-DPN) exhibit ambiguous biological behavior, posing challenges in prognosis and therapeutic management. This case highlights the necessity for stringent evaluation and individualized management of these tumors, which do not easily fit into the classical benign–malignant dichotomy.

KEYWORDS: Deep penetrating melanocytoma (DPN), WNT pathway activation, β -catenin mutation, MAPK pathway, Melanocytoma, WHO classification

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «μελανοκύττωμα» στην τέταρτη και, πιο πρόσφατα, στην πέμπτη έκδοση της Ταξινόμησης των Όγκων του Δέρματος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), χρησιμοποιείται για να περιγράψει μελανοκυτταρικές βλάβες ενδιάμεσου βιολογικού κινδύνου, βάσει συγκεκριμένων ιστολογικών και μοριακών χαρακτηριστικών. Ο όρος αντανακλά την πρόοδο στην κατανόηση της βιολογίας αυτών των όγκων και προσφέρει ένα ακριβέστερο πλαίσιο για βλάβες που δεν εντάσσονται εύκολα στο δίπολο καλοήθειας–κακοήθειας. Η καθιέρωσή του, παρά τις ανησυχίες που έχουν εκφραστεί για πιθανή κατάχρησή του σε βλάβες με αβέβαιο κακόηθες δυναμικό, συνάδει με μια σύγχρονη και πολυπαραγοντική προσέγγιση ταξινόμησης των μελανοκυτταρικών νεοπλασιών¹.

Τα μελανοκυττώματα χαρακτηρίζονται από μια ενεργοποιημένη μετάλλαξη του BRAF, ή λιγότερο συχνά του NRAS, η οποία έπεται από μια δεύτερη γενετική βλάβη και οδηγεί στην επέκταση ενός μορφολογικά

άτυπου κλώνου μελανοκυττάρων². Η μορφολογία αυτού του δευτερογενούς κλώνου εξαρτάται αυστηρά από τον τύπο της δεύτερης μετάλλαξης: η αδρανοποίηση του γονιδίου BAP1 (BRCA1-συσχετιζόμενη πρωτεΐνη) χαρακτηρίζει τα BAP1-αδρανοποιημένα μελανοκυττώματα³, οι μεταλλάξεις ενεργοποίησης του CTNNB1 ή η απώλεια του APC χαρακτηρίζουν τους εν τω βάθει διατιτραίνοντες σπίλους (Deep Penetrating Nevi – DPN) ή μελανοκυττώματα με ενεργοποιημένο το μονοπάτι της β -κατενίνης (β -catenin-activated melanocytomas)⁴, ενώ η απώλεια λειτουργίας του PRKAR1A είναι χαρακτηριστική στα Κεχρωσμένα Επιθηλιοειδή Μελανοκυττώματα (Pigmented Epithelioid Melanocytomas – PEM, PRKAR1A-inactivated melanocytomas)⁵.

Συνοπτικά, οι όγκοι αυτοί διαθέτουν σαφώς καθορισμένα μοριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία επιτρέπουν την ακριβή και αξιόπιστη διάγνωσή τους¹ (Πίνακας 1). Σύμφωνα με την επερχόμενη ταξινόμηση του ΠΟΥ, οι όγκοι του φάσματος DPN αναμένεται να ενοποιηθούν υπό τον όρο WNT-μελανοκύττω-

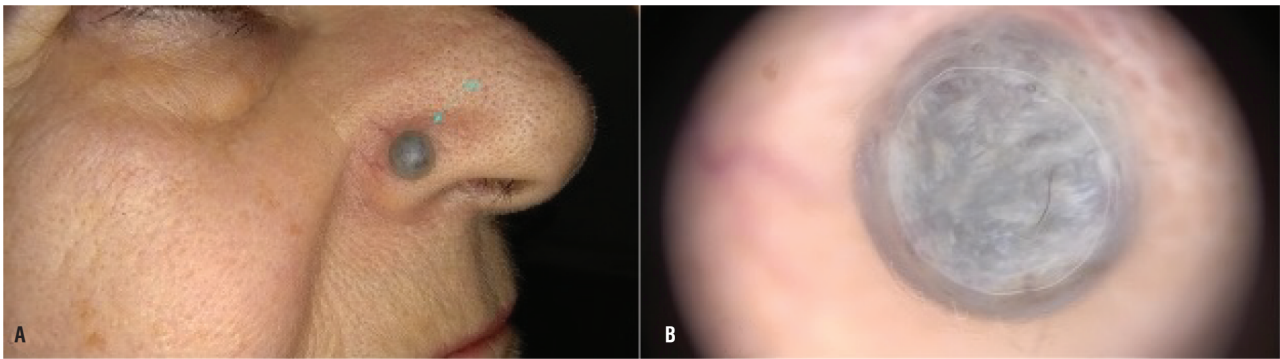
ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Διαγνωστικοί υπότυποι του δερματικού μελανοκυττώματος. Αναδημοσίευση από Duncan LM et al. J Cutan Pathol. 2025.

Διάγνωση	BAP1-αδρανοποιημένο μελανοκύττωμα ^a	Κεχρωσμένο επιθηλιοειδές μελανοκύττωμα ^a	WNT ενεργοποιημένο διατιτραίνον μελανοκύττωμα ^a	Άτυπος όγκος Spitz/ μελανοκύττωμα Spitz
Ιστοπαθολογία	Σπιτζοειδές ή ως επί σπιλοκυτταρικού μελανώματος	Επιθηλιοειδής κυανούς σπίλος	Εν τω βάθει κεχρωσμένος μελανοκυτταρικός σπίλος ή με επιμέρους πλεγματοειδή/δεσμοειδή μορφολογία	Επιθηλιοειδή ή/και ατρακτόμορφα κύτταρα με ευδιάκριτο πυρήνιο, πλούσιο κυτταρόπλασμα και ατυπία
Δευτερεύουσες μοριακές μεταβολές	Διαλληλική απενεργοποίηση του BAP1	Απενεργοποίηση του PRKAR1A	Ενεργοποίηση της β -κατενίνης ή του ID1, απενεργοποίηση του APC	Διαγραφή CDKN2A ή άλλες, όπως του PTEN
Κακόηθες δυναμικό ^b	Χαμηλό-ενδιάμεσο	Χαμηλό–ενδιάμεσο	Χαμηλό-ενδιάμεσο	Χαμηλό-ενδιάμεσο

Σημειώσεις:

a: μονοπάτι χαμηλόβαθμης επίδρασης ηλιακής ακτινοβολίας

b: Αυξημένος κίνδυνος κακοήθους εξελάγχης σχετίζεται με πρόσθετα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου: ηλικία >10 ετών (ιδίως στα νεοπλασμάτα τύπου Spitz), διάμετρος ≥ 1 εκ., εξέλκωση, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα στο χόριο (>6/mm²), διήθηση του υποδορίου, εξωθητικά οζίδια, κυτταρολογική ατυπία υψηλού βαθμού, και επιπλέον μοριακές μεταβολές/μεταλλάξεις του πρωτογενή TERT.



ΕΙΚΟΝΑ 1 | **A.** Κλινική εικόνα της ασθενούς με τη μελαγχρωματική βλάβη ρινός, όπως αυτή παρουσιάστηκε κατά την αρχική κλινική εκτίμηση. **B.** Δερματοσκοπική εικόνα της βλάβης, όπως αυτή παρουσιάστηκε κατά την αρχική κλινική εκτίμηση.

μα (WNT melanocytoma), βάσει της κοινής μοριακής τους υπογραφής – όπως οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CTNNB1 – η οποία θεωρείται υπεύθυνη για τον χαρακτηριστικό ιστομορφολογικό τους φαινότυπο.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι DPN φέρουν χαρακτηριστικές μεταλλάξεις, κυρίως στους μοριακούς άξονες της β-κατενίνης και της MAPK⁴.

Η αναγνώριση αυτών των μοριακών μεταβολών έχει οδηγήσει τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) στην ταξινόμηση των DPN ως μελανοκυττώματα χαμηλού ή υψηλού βαθμού, υπογραμμίζοντας τη σημασία της συνδυαστικής ιστολογικής, ανοσοϊστοχημικής και μοριακής προσέγγισης. Η διάκριση βασίζεται σε μορφολογικά κριτήρια κακοήθειας: στους σπίλους αυτά απουσιάζουν, στα χαμηλόβαθμα μελανοκυττώματα είναι λίγα, στα υψηλόβαθμα παρόντα σε μεγάλο βαθμό, ενώ στο μελάνωμα κυριαρχούν⁶.

Οι μεταλλάξεις στις οδούς της β-κατενίνης και της MAP κίνησης (MAPK) αποτελούν διακριτικά μοριακά γνωρίσματα των DPN. Ωστόσο, τα δεδομένα δείχνουν ότι από μόνες τους δεν επαρκούν για την κακοήθη εξαλλαγή των μελανοκυττάρων. Απαιτούνται επιπλέον γενετικά γεγονότα, όπως μεταλλάξεις στον υποκινητή της TERT και απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου CDKN2A, ώστε ένα DPN να εξελιχθεί σε μελάνωμα τύπου DPN⁴. Η ενεργοποίηση της οδού β-κατενίνης και MAPK ενεργοποιεί τον LEF1 (Lymphoid enhancer-binding factor 1), έναν μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στο φαινόμενο της επιθηλιο-μεσεγχυματικής μετατροπής⁷. Η έκφραση του LEF1 μπορεί να αξιοποιηθεί ως υποστηρικτικό ανοσοϊστοχημικό εύρημα υπέρ της διάγνωσης ενός DPN, διαχωρίζοντάς το από το μελάνωμα.

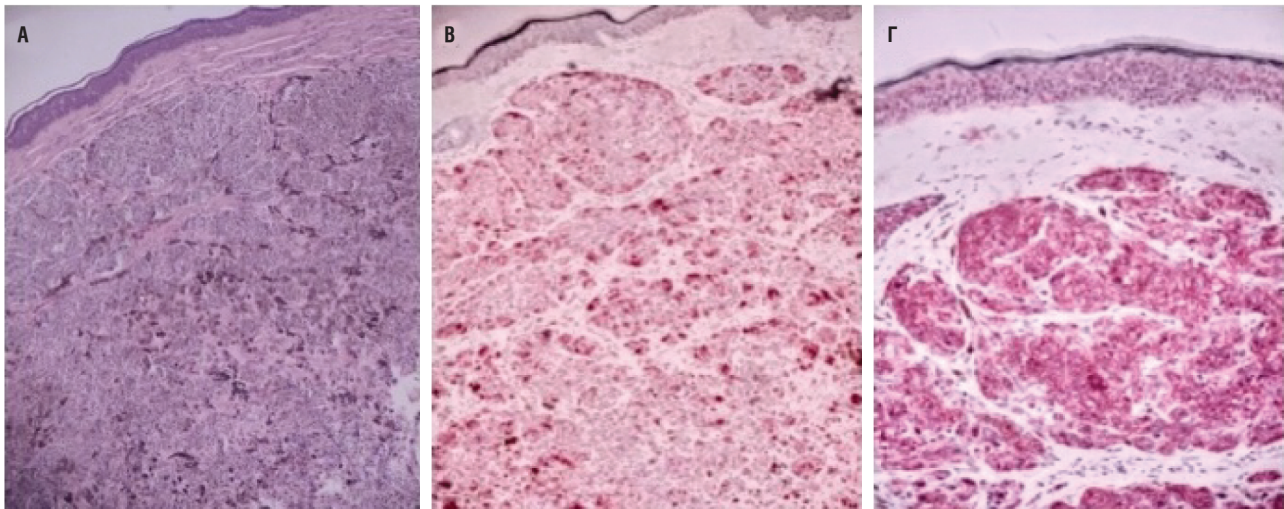
Εκτός από τις μεταλλάξεις που ενεργοποιούν την οδό MAPK (π.χ. MAP2K1 ή BRAF), οι οποίες παρατηρούνται και σε άλλους σπίλους, διαπιστώθηκε ότι τα DPN φέρουν ταυτόχρονες μεταλλάξεις στο γονίδιο CTNNB1(β-catenin). Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε

συνεχιζόμενη ενεργοποίηση της οδού σήμανσης β-κατενίνης. Αυτό παρατηρείται και ιστολογικά: στα κοινά μελανοκυτταρικά νεοπλάσματα (κοινούς σπίλους), τα μελανοκύτταρα μικραίνουν («ωριμάζουν») και παρουσιάζουν μειούμενη ένταση έκφρασης των γονιδίων CTNNB1 και CCND1(Cyclin D1) προς το βάθος του χόριου. Αντιθέτως, στα DPN, τα μελανοκύτταρα δεν «ωριμάζουν» και διατηρούν την ένταση έκφρασης CTNNB1 και CCND1 στο κατώτερο χόριο. Σπάνια, παρουσιάζουν επιπρόσθετες γενετικές αλλοιώσεις, όπως μεταλλάξεις στους προαγωγούς TERT, CDKN2A οι οποίες συνδέονται με κακοήθη συμπεριφορά και κακή πρόγνωση. Αυτά τα ευρήματα έχουν σημαντικές διαγνωστικές προεκτάσεις μιας και μπορεί να αφορούν σε μελανώματα ομοιάζοντα με DPN ή κακοήθη εξαλλαγή DPN. Η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της πρωτεΐνης CTNNB1 μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη για την αναγνώριση βλαβών τύπου DPN, καθώς η πυρηνική της έκφραση αποτελεί χαρακτηριστικό στοιχείο αυτών των όγκων⁸.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα, 69 ετών, με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας, παρουσίασε ασυμπτωματική βλατίδα ρινός (0,5cmX0,5cm) από 3ετίας με σταδιακή αύξηση του μεγέθους της το τελευταίο δίμηνο, μετά από μηχανικό τραυματισμό (Εικόνα 1Α-Β). Πραγματοποιήθηκε χειρουργική εξαίρεση και ιστολογική εξέταση (Εικόνα 2Α-Γ).

Μακροσκοπικά, παρατηρήθηκε λευκόφαιο ογκίδιο διαστάσεων 0,5 × 0,5 × 0,4 εκ., με δερματική βάση εκτάσεως 0,8 × 0,4 εκ., το οποίο στις διατομές εμφάνιζε καστανόφαιη χροιά. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε σχετικά συμμετρική μελανοκυτταρική αλλοίωση, εντοπιζόμενη αποκλειστικά στο χόριο, με διάταξη υπό μορφή ανεστραμμένου τριγώνου. Τα μελανοκύτταρα σχημάτιζαν ανομοιόμορφες φωλεές και δεσμίδες, οι



ΕΙΚΟΝΑ 2 | **A.** Η&Ε Χ100 δεσμιδωτό πρότυπο ανάπτυξης με ομοιόμορφη κατανομή μελανίνης. **B.** Έκφραση BRAFV600E (Χ100). **Γ.** Κυτταρόπλασματική και πυρηνική έκφραση β κατενίνης (Χ100).

οποίες περιβάλλονταν από μελανοφάγα με ομοιογενή κατανομή, δημιουργώντας εικόνα δίκην «σκακιέρας» η δικτύων. Δεν παρατηρήθηκε μιτωτική δραστηριότητα. Ανοσοϊστοχημικά, παρατηρήθηκε δείκτης Ki-67 <1%, θετική έκφραση των δεικτών BRAFV600E και LEF1 (χωρίς διαβάθμιση), πυρηνική χρώση της β-κατενίνης σε περίπου 10% των κυττάρων, ενώ η έκφραση του δείκτη PRAME ήταν αρνητική. Τα ανωτέρω ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα είναι συμβατά με WNT-ενεργοποιημένο διατιτραίνον μελανοκύττωμα. Η εκτομή του όγκου ήταν πλήρης, με το εγγύτερο πλάγιο χειρουργικό όριο να απέχει 2 χιλ. και το εν τω βάθει όριο 1,8 χιλ. Το μέγιστο βάθος διήθησης του νεοπλάσματος εκτιμήθηκε σε 4,8 χιλ. από την υπερκείμενη κοκκιδώδη στιβάδα (κατά Breslow). Δεδομένου ότι πρόκειται για χαμηλού βαθμού μελανοκύττωμα, η εκτομή με περιθώριο 2 χιλ. θεωρείται επαρκής και δεν απαιτήθηκε περαιτέρω χειρουργική παρέμβαση. Η ασθενής παρακολουθείται τριμηνιαίως στο Ογκολογικό Τμήμα του νοσοκομείου για διάστημα δύο ετών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διάγνωση άτυπων μελανοκυτταρικών όγκων αποτελεί πρόκληση για τον παθολογοανατόμο, εξαιτίας της ιδιόμορφης και συχνά αμφίσημης βιολογικής συμπεριφοράς αυτών των βλαβών⁹. Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους βλάβης σχετίζεται άμεσα με τη θεραπεία και την πρόγνωση. Αν και τα DPN περιγράφονται ευρέως ως καλοήθεις βλάβες¹⁰, το φάσμα τους αποτελεί μια διαγνωστικά δύσκολη ομάδα¹¹.

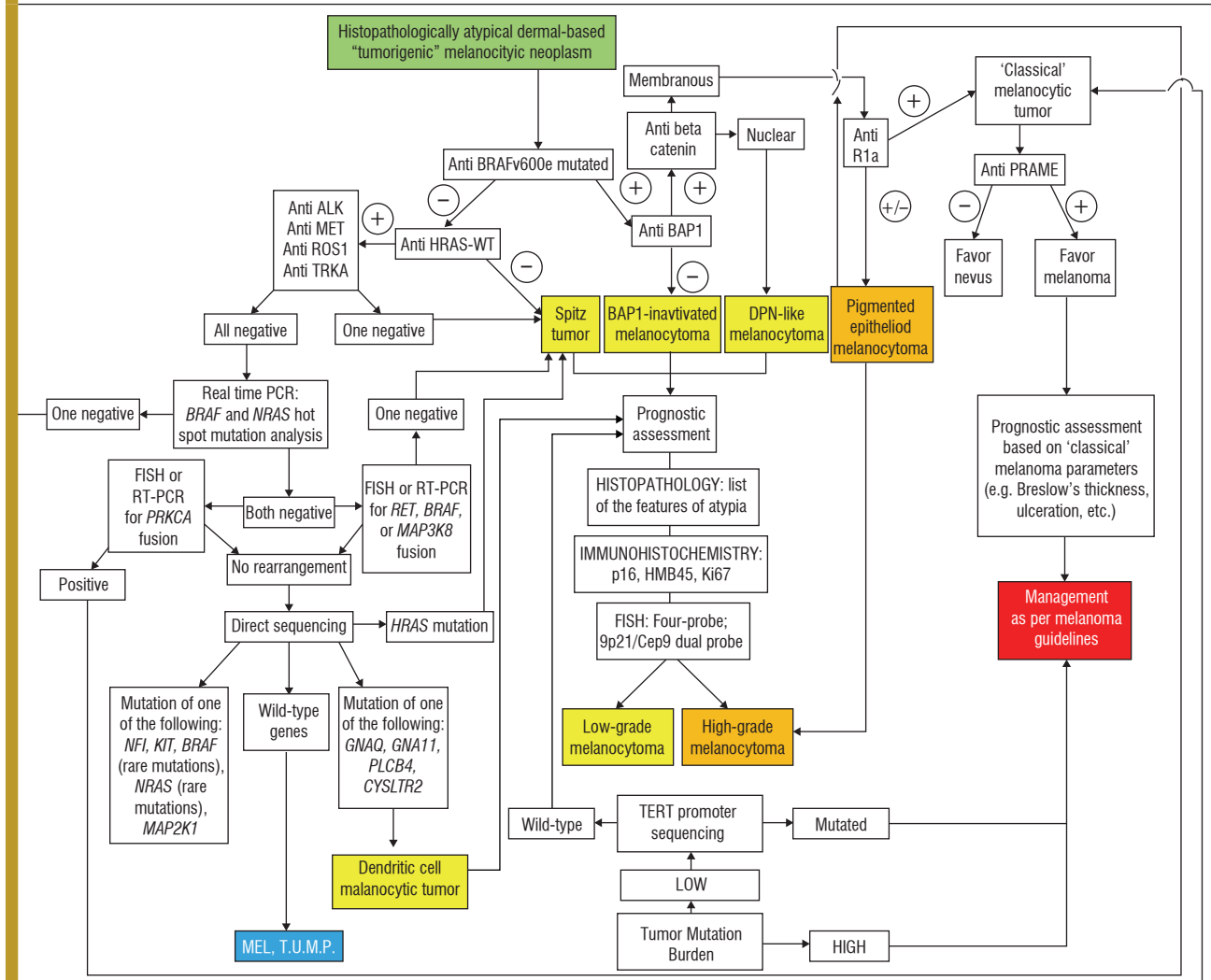
Έχουν αναφερθεί μεταστατικά DPN με οριακά ή

άτυπα ιστολογικά χαρακτηριστικά, υποδηλώνοντας το αβέβαιο δυναμικό και τις προκλήσεις διάγνωσης και διαχείρισης¹².

Οι B-DPN (borderline Deep Penetrating Nevi) αποτελούν μελανοκυτταρικές βλάβες ενδιάμεσου βιολογικού δυναμικού, οι οποίες παρουσιάζουν ιστομορφολογικά χαρακτηριστικά που εν μέρει επικαλύπτονται με εκείνα του μελανώματος. Παρά τη διαγνωστική τους πρόκληση, η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) δεν προβαίνει σε σαφή διαχωρισμό των B-DPN από τους συμβατικούς DPN, πιθανώς επειδή θεωρούνται παραλλαγές του ίδιου βιολογικού φάσματος (WNT-ενεργοποιημένα μελανοκυττώματα). Παρά την απουσία κυτταρογενετικών ανωμαλιών (FISH/CGH) στις περισσότερες περιπτώσεις, έχουν περιγραφεί διήθηση λεμφαδένων και εξέλιξη σε μελάνωμα. Σε σχετική μελέτη, το 1/3 των βλαβών παρουσίασε θετικό φρουρό λεμφαδένα, ενώ οι περιπτώσεις με επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση (ευρεία εκτομή ± Sentinel Lymph Node Biopsy) είχαν ευνοϊκή πρόγνωση. Στην ίδια μελέτη συνιστάται έλεγχος φρουρού λεμφαδένα, ανεξαρτήτως κυτταρογενετικής εικόνας¹².

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και οι Cosgarea et al. (2020), υπογραμμίζοντας ότι τα B-DPN συνιστούν μελανοκυτταρικές βλάβες με εν δυνάμει προσβολή των περιοχικών λεμφαδένων και ικανότητα κακοήθους εξαλλαγής, ακόμη και σε περιπτώσεις όπου το κυτταρογενετικό τους προφίλ δεν αποκαλύπτει υψηλού κινδύνου μοριακές αλλοιώσεις. Για τον λόγο αυτό, προτείνουν επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση, η οποία περιλαμβάνει πλήρη χειρουργική εξαίρεση και διενέργεια βιοψίας φρουρού λεμφαδένα, ανεξαρτήτως των μοριακών ευρημάτων¹³.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Διάγραμμα ροής θεραπευτικά προσανατολισμένης προσέγγισης για άτυπους μελανοκυτταρικούς όγκους με νεοπλασματική συμπεριφορά. Βασικά σημεία: i) διάκριση μεταξύ μελανοκυτωμάτων (με ειδικές γενετικές υπογραφές) και MELTUMP (χωρίς γνωστές driver μεταλλάξεις), ii) εντός των μελανοκυτωμάτων, διαφοροποίηση μεταξύ χαμηλής και υψηλής κακοήθειας, και iii) εντός των MELTUMP, διάκριση ανάλογα με το φορτίο μεταλλάξεων, με τους όγκους υψηλού φορτίου να προσεγγίζονται ως «κλασικά» μελανώματα. Αναδημοσίευση από Ferrara G, Argenziano G. *Front Oncol.* 2021;11:675296.



Στην εν λόγω ανασκόπηση 403 περιστατικών (355 DPN, 48 B-DPN), αναφέρθηκαν δύο τοπικές υποτροπές και καμία μετάσταση στους DPN, επιβεβαιώνοντας καλοήγη πορεία. Στους B-DPN, 24 ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία φρουρού (12 θετικές, 50%), πέντε σε λεμφαδενικό καθαρισμό και κάποιοι σε ιντερφερόνη-άλφα. Καταγράφηκαν 4 τοπικές και 3 μεταστατικές υποτροπές (2 με αναθεωρημένη αρχική διάγνωση). Σύμφωνα με μερικούς συγγραφείς, τα δεδομένα υποδεικνύουν ενδιάμεση και ενίοτε απρόβλεπτη βιολογική συμπεριφορά, απαιτώντας επαγρύπνηση και κατάλληλη διαχείριση¹³.

Η ιστολογική διάγνωση των μελανοκυτταρικών όγκων απαιτεί απλοποίηση της ορολογίας. Έτσι, ανα-

πτύχθηκε η ταξινόμηση MPATH-Dx (V2.0) που παρέχει μια τετραβάθμια ταξινόμηση, καθοδηγούμενη από τον εκτιμώμενο κίνδυνο εξέλιξης του όγκου¹⁴. Στόχος της δεν είναι η αντικατάσταση των υπάρχουσών όρων, αλλά η ενοποίηση των διαφορετικών διαγνωστικών ορολογιών σε ένα συνεκτικό πλαίσιο για τη θεραπευτική διαχείριση.

Η MPATH-Dx V2.0 εναρμονίζεται με τις διαδρομές εξέλιξης του μελανώματος σύμφωνα με τον ΠΟΥ και κατηγοριοποιεί τα μελανοκυτταρικά νεοπλάσματα σε όγκους καλοήθεις (Class I), ενδιάμεσους (Class II), και κακοήθεις (Class III-IV), ενώ εισάγει και ταυτόχρονα ταξινομεί τον όρο «μελανοκύττωμα» για όγκους ενδιάμεσου κινδύνου, διακριτούς από τα αβέβαιης κακοή-



ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Γενικά μορφολογικά κριτήρια για την ατυπία, *Virchows Arch.* 2021 Jul;479(1):3-11.

- Αρχιτεκτονικά κριτήρια (ανάλυση χαμηλής μεγέθυνσης)
- Διάμετρος > 6 mm
- Ασυμμετρία
- Εξάλειψη/αντικατάσταση της επιδερμίδας από νεοπλασματικά κύτταρα
- Εξέγκωση
- Κυτταροβρίθεια
- Νεοπλασματικοί κλώνοι
- Απώλειας ζώνης Grenz
- Απουσία κάθετης «ωρίμανσης» (κυτταρολογικής και αρχιτεκτονικής)
- Σχηματισμός εξωθητικών οζιδίων
- Καταστροφικό πρότυπο ανάπτυξης (καταστροφή εξαρτημάτων)
- Εν τω βάθει υποδόρια επέκταση
- Παζετοειδής διασπορά
- Κυτταρολογικά κριτήρια (ανάλυση υψηλής μεγέθυνσης):
- Κυτταρική πλειομορφία
- Ευδιάκριτα ηωσινόφιλα πυρήνια
- Ετερογένεια πυκνότητας χρωματίνης
- Ακανόνιστη πυρηνική μεμβράνη
- Αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα χοριακού στοιχείου (> 1mm², άτυπες μιτώσεις περιμετρικές/εν τω βάθει)
- Αλληλοεπικαλυπτόμενοι πυρήνες
- Νέκρωση

θείας μελανώματα (MELTUMP)².

Η ταξινόμηση του ΠΟΥ διακρίνει τα ενδιάμεσα μελανοκυττώματα σε χαμηλού και υψηλού βαθμού δυσπλασία, με τα μορφολογικά κριτήρια που τα ορίζουν να είναι τα ίδια με αυτά της γενικής ιστοπαθολογίας. Σε σπίλο σχεδόν κανένα κριτήριο δεν υπάρχει, σε μελανοκύττωμα χαμηλού βαθμού λίγα, σε υψηλού βαθμού σχεδόν τα μισά, και σε μελάνωμα η πλειονότητα⁶ (Πίνακας 3).

Οι ESP, EORTC και EURACAN (De la Fouchardière et al., 2021) υιοθετούν τον όρο «μελανοκύττωμα υψηλού βαθμού» (high-grade melanocytoma) αντί του MELTUMP (melanocytic tumor of unknown malignant potential), καθώς ορισμένοι θεωρούν ότι οι βλάβες που διαγιγνώσκονται ως MELTUMP θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως μελάνωμα, δεδομένου ότι το ενδεχόμενο μετατροπής σε μελάνωμα δεν μπορεί να αποκλειστεί⁶.

Στην ταξινόμηση του ΠΟΥ (2018) για τους μελανοκυτταρικούς όγκους του δέρματος παρουσιάζεται με λεπτομέρεια μια θεραπευτικά προσανατολισμένη διαγνωστική προσέγγιση, η οποία βασίζεται στον συνδυασμό μορφολογικών και μοριακών χαρακτηριστικών. Η προσέγγιση αυτή στοχεύει στην ακριβέστε-

ρη ταξινόμηση των όγκων, ώστε να διευκολύνεται η κλινική λήψη αποφάσεων, ιδίως για νεοπλάσματα με ενδιάμεση ή αβέβαιη κακοήθεια, με το πρώτο βήμα στη διαχείριση ενός άτυπου μελανοκυτταρικού όγκου να είναι η διαφοροδιάγνωση μεταξύ του «κλασικού» τύπου μελανοκυτταρικού όγκου και του «μελανοκυττώματος», διαδικασία που υποστηρίζεται από τη χρήση ανοσοϊστοχημικών και μοριακών τεχνικών. Το τελευταίο βήμα αυτής της διαγνωστικής προσέγγισης περιλαμβάνει τη μοριακή ανάλυση μέσω NGS (Next-Generation Sequencing), η οποία καθιστά δυνατή την ανίχνευση μελανοκυτταρικών όγκων με «σπάνιες» γενετικές υπογραφές και υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden)² (Πίνακας 2).

Συμπερασματικά, όσον αφορά το κλινικό μας περιστατικό, βάσει των ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων, η βλάβη εντάσσεται σε μελανοκυττώματα χαμηλού βαθμού, συγκεκριμένα ως ενεργοποιημένο διατιτραίνον μελανοκύττωμα (*wnt-activated melanocytoma*). Η απουσία μιτωτικών μορφών και η χαμηλή έκφραση Ki-67 (<1%) υποδεικνύουν καλοήγη πορεία. Η θετική έκφραση BRAF V600E και η πυρηνική έκφραση β-catenin (10%) συμβαδίζουν με την κατηγορία των μελανοκυττωμάτων. Η αρνητικότητα του PRAME συνηγορεί υπέρ καλοήθους συμπεριφοράς. Το Breslow-like βάθος των 4,8 mm από μόνο του δεν αποτελεί διαγνωστικό ή προγνωστικό κριτήριο κακοήθειας και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για εκτίμηση της βαρύτητας ή πρόγνωσης στους μελανοκυτταρικούς όγκους τύπου μελανοκυττώματος, λόγω των σημαντικών μορφολογικών και γενετικών διαφορών τους από το μελάνωμα. Ωστόσο, η καταγραφή του βάθους παραμένει σημαντική και οφείλει να περιλαμβάνεται στην ιστολογική έκθεση.

Η αντιμετώπιση μελανοκυτταρικών βλαβών απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση. Για τα χαμηλού βαθμού μελανοκυττώματα, η εκτομή με περιθώριο 2 mm είναι συνήθως επαρκής, δεν απαιτείται περαιτέρω παρέμβαση, εκτός ειδικών ενδείξεων. Για τα υψηλού βαθμού μελανοκυττώματα, ενδείκνυται επανεκτομή με περιθώρια 5–10 mm και τακτική παρακολούθηση για τουλάχιστον 5 έτη. Αν δεν αποκλείεται μελάνωμα, εφαρμόζεται πρωτόκολλο βάσει TNM (Tumor, Node, Metastasis). Οι μη ταξινομήσιμες βλάβες χρειάζονται στενής παρακολούθησης⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα WNT ενεργοποιημένα διατιτραίνοντα μελανοκυττώματα (WNT activated deep penetrating melanocytoma) είναι σπάνιοι μελανοκυτταρικοί όγκοι, κυρίως στην κεφα-

λή-τράχηλο, με χαρακτηριστική ενεργοποίηση των μονοπατιών MAP-kinase και WNT. Σε περιπτώσεις κακοήθους εξαλλαγής ανευρίσκονται πρόσθετες γονιδιακές αλλοιώσεις όπως απώλεια του υποκινητή TERT ή του CDKN2A.

Χαρακτηρίζονται από σφηνοειδείς και σπανιότερα επίπεδες αλλοιώσεις από ομάδες μελανοκυττάρων που τις περιβάλλουν μελανινοφάγα και συχνά εκτείνονται μέχρι το βαθύ δικτυωτό χόριο. Η βιολογική τους συμπεριφορά ποικίλλει από Low ως High grade melanocytoma, γεγονός που απαιτεί αυξημένη επαγρύπνηση και πλήρη χειρουργική αφαίρεση.

Η παραδοσιακή διαίρεση των μελανοκυτταρικών

όγκων σε καλοήθεις και κακοήθεις δεν επαρκεί για την περιγραφή της βιολογικής ποικιλομορφίας τους. Υπάρχουν όγκοι με αβέβαιη βιολογική συμπεριφορά, που απαιτούν εξειδικευμένη διαγνωστική προσέγγιση και εξατομικευμένη κλινική διαχείριση. Η ακριβής κλινικοπαθολογική αξιολόγηση είναι κρίσιμη για την ορθή διάγνωση, την πρόγνωση και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της έκβασης και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Μελλοντικές πολυκεντρικές μελέτες με μοριακή τεκμηρίωση θα μπορούσαν να ενισχύσουν την προγνωστική ακρίβεια και να οδηγήσουν σε πιο στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Duncan LM, Elder DE, Piepkorn MW et al. Shifts in Cutaneous Melanocytic Tumor Diagnostic Terminology: Melanocytoma, MPATH-Dx V2.0 and the WHO Skin5. *J Cutan Pathol*. 2025 Apr 4. doi:10.1111/cup.14788. Epub ahead of print. PMID: 40181698.
- Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 Classification of Cutaneous Melanocytic Neoplasms: Suggestions From Routine Practice. *Front Oncol*. 2021 Jul 2;11:675296. doi: 10.3389/fonc.2021.675296. PMID: 34277420; PMCID: PMC8283700.
- Zhang AJ, Rush PS, Tsao H, Duncan LM. BRCA1-associated protein (BAP1)-inactivated melanocytic tumors. *J Cutan Pathol*. 2019 Dec;46(12):965-972. doi: 10.1111/cup.13530. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31233225.
- Yeh I, Lang UE, Durieux E et al. Combined activation of MAP kinase pathway and β -catenin signaling cause deep penetrating nevi. *Nat Commun*. 2017 Sep 21;8(1):644. doi:10.1038/s41467-017-00758-3. PMID: 28935960; PMCID: PMC5608693.
- Cohen JN, Joseph NM, North JP et al. Genomic Analysis of Pigmented Epithelioid Melanocytomas Reveals Recurrent Alterations in PRKAR1A, and PRKCA Genes. *Am J Surg Pathol*. 2017 Oct;41(10):1333-1346. doi:10.1097/PAS.0000000000000902. PMID: 28796000.
- de la Fouchardiere A, Blokx W, van Kempen LC et al. ESP Dermatopathology Working Group; EORTC Melanoma Group; EURACAN. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch*. 2021 Jul;479(1):3-11. doi: 10.1007/s00428-020-03005-1. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33432480.
- Raghavan SS, Saleem A, Wang JY et al. Diagnostic Utility of LEF1 Immunohistochemistry in Differentiating Deep Penetrating Nevi From Histologic Mimics. *Am J Surg Pathol*. 2020 Oct;44(10):1413-1418. doi:10.1097/PAS.0000000000001513. PMID: 32520758.
- de la Fouchardière A, Caillot C, Jacquemus J et al. β -Catenin nuclear expression discriminates deep penetrating nevi from other cutaneous melanocytic tumors. *Virchows Arch*. 2019 May;474(5):539-550. doi:10.1007/s00428-019-02533-9. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30756182.
- Cerroni L, Barnhill R, Elder D et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):314-26. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cf7fa0. PMID: 20118771.
- Seab JA Jr, Graham JH, Helwig EB. Deep penetrating nevus. *Am J Surg Pathol*. 1989 Jan;13(1):39-44. doi: 10.1097/00000478-198901000-00005. PMID: 2909196.
- Gill P, Aung PP. Conventional and Atypical Deep Penetrating Nevus, Deep Penetrating Nevus-like Melanoma, and Related Variants. *Biology (Basel)*. 2022 Mar 17;11(3):460. doi: 10.3390/biology11030460. PMID: 35336833; PMCID: PMC8945163.
- Magro CM, Abraham RM, Guo R et al. Deep penetrating nevus-like borderline tumors: A unique subset of ambiguous melanocytic tumors with malignant potential and normal cytogenetics. *Eur J Dermatol*. 2014 Sep-Oct;24(5):594-602. doi: 10.1684/ejd.2014.2393. PMID: 25118781.
- Cosgarea I, Griewank KG, Ungureanu L et al. Deep Penetrating Nevus and Borderline-Deep Penetrating Nevus: A Literature Review. *Front Oncol*. 2020 May 20;10:837. doi: 10.3389/fonc.2020.00837. PMID: 32509588; PMCID: PMC7251176.
- Barnhill RL, Elder DE, Piepkorn MW et al. Revision of the Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis Classification Schema for Melanocytic Lesions: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2250613. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.50613. PMID: 36630138; PMCID: PMC10375511.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Αγγελική Μπεφόν
drbefon@yahoo.gr