

Minek nevezzetek? A Spitz tumorok patológiája

What should I call you? Pathology of Spitz tumors

FÓNYAD LÁSZLÓ DR.

Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS

Kevés ellentmondásosabb területe van a bőrpatológiának, mint a Spitz tumorok megítélése. Jól tükrözi ezt, hogy az egyik legnagyobb patológiai interobserver variabilitás a Spitz-spektrum: Spitz naevus / Spitz melanocytoma (korábbi nevén atípusos Spitz tumor) / Spitz melanoma megítélésében látható. Nem segít a folyton változó nomenklátúra sem, aminek része, hogy sokan a Spitz melanoma / Spitzoid melanoma kifejezéseket szinonimaként használják. Az elmúlt évtizedben a Spitz tumorok genetikájának feltérképezése lehetőséget teremtett pontosabb diagnosztikára és klasszifikációra, továbbá precízebb prognosztikára. A feltárt eltérések alapján jelenleg négy fő genetikai szubtípus különböztethető meg: 1 – HRAS mutációval járó Spitz tumorok (kiegészülve lehetséges 11p amplifikációval vagy 6q23 delécióval), 2 – tyrosine-kináz fúzióval (ALK, ROS1, NTRK1-3, MET, RET) járó Spitz tumorok, 3 – serine/threonine-kináz fúzióval (BRAF, MAP3K8) járó Spitz tumorok, 4 – egyéb, ritka genetikai eltérésekkel járó Spitz tumorok. Az egyes genetikai szubtípusoknak jellegzetes morfológiai megjelenése van (lehet), amik gondos mikroszkópos vizsgálattal megfigyelhetők, lehetővé téve részletesebb genetikai vizsgálatok célzott indikálását. A fenti driver-eltérések mellett esetlegesen megjelenő másodlagos genetikai hibák kimutatása a prognózis megítélésében nyújt támpontot. A BRAF mutációval (és nem az említett fúzióval!) járó melanocyter tumorokat, Spitz-morfológia mellett is a rosszabb prognózisú melanomák közé soroljuk, a Spitzoid melanoma elnevezés használata ekkor helytálló. Közleményünkben áttekintést adunk a különböző Spitz tumor altípusok morfo-molekuláris- és klinikai jellemzőiről, valamint a pontos diagnosztikában használatos módszerekről.

Kulcsszavak:

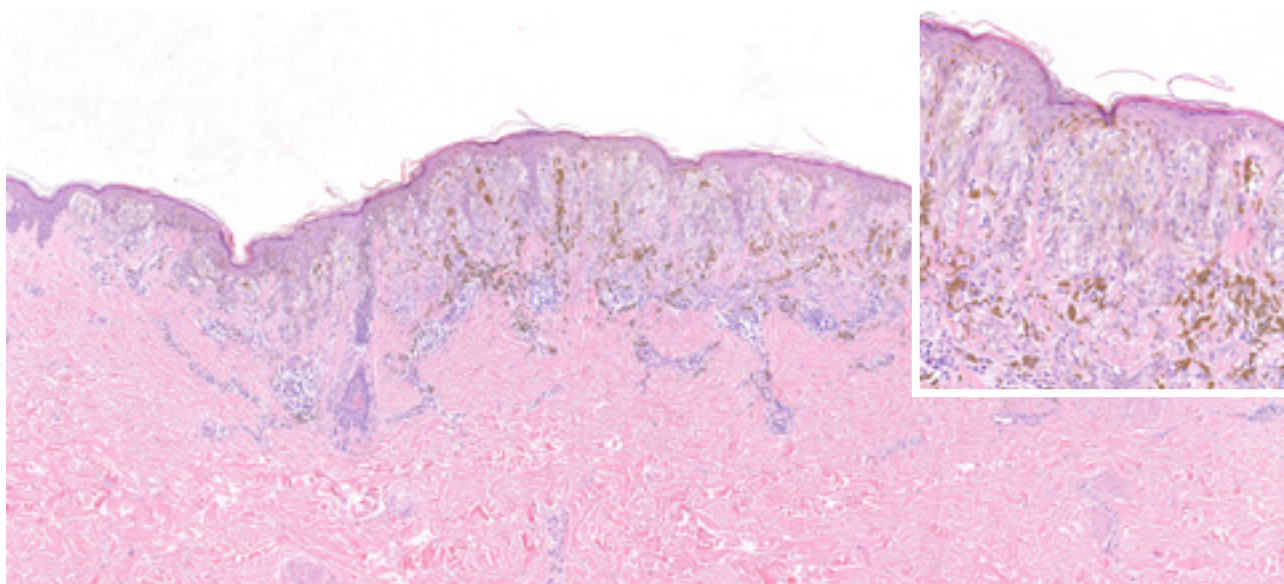
Spitz naevus – melanocytoma – melanoma – Spitzoid melanoma

SUMMARY

There are few areas in dermatopathology more controversial than the assessment of Spitz tumours. This is well reflected by the fact that one of the highest levels of pathological interobserver variability is seen in the evaluation of the Spitz spectrum: Spitz nevus / Spitz melanocytoma (formerly known as atypical Spitz tumours) / Spitz melanoma. The constantly changing nomenclature does not help either, with many people using the terms Spitz melanoma / spitzoid melanoma interchangeably. Over the past decade, the mapping of the genetics of Spitz tumours has provided opportunities for more accurate diagnostics and classification, as well as more precise prognostication. Based on the identified differences, four main genetic subtypes can currently be distinguished: 1 – Spitz tumours with HRAS mutation (potentially accompanied by 11p amplification or 6q23 deletion), 2 – Spitz tumours with tyrosine-kinase fusions (ALK, ROS1, NTRK1-3, MET, RET), 3 – Spitz tumours with serine/threonine-kinase fusions (BRAF, MAP3K8), 4 – Spitz tumours with other rare genetic alterations. Each genetic subtype may have characteristic morphological features that can be observed through careful microscopic examination, allowing for the more targeted indication of detailed genetic tests. Furthermore, the detection of secondary genetic errors in addition to the above-mentioned driver alterations provides guidance in prognostic assessment. Melanocytic tumours with a BRAF mutation (and not the aforementioned fusion!), even with Spitz morphology, are classified among melanomas with poorer prognosis, making the use of the term Spitzoid melanoma only appropriate in this case. In our publication, we provide an overview of the morpho-molecular and clinical characteristics of the different Spitz tumour subtypes and the methods used for accurate diagnosis.

Key words:

Spitz naevus – melanocytoma – melanoma – Spitzoid melanoma



1. ábra

Spitz naevus, HE, 10x/40x (inzert); Tiposus Spitz naevus szöveti képe. Fürtökbe rendeződő fészkekben, felszínre merőlegesen álló, orsó alakú naevus sejtek. Az elváltozás oldalirányokba fészkekkel ér véget

A Spitz tumor elnevezés *Sophie Spitz*, amerikai patológus nevéhez fűződik, aki először írta le, az akkor juvenilis melanómának nevezett eltérést (1). A prototipikus Spitz naevus jellegzetesen kicsi (<5 mm), szimmetrikus, halványvörös, dóm-szerű előemelkedés, gyermekekben vagy fiatal felnőttekben. Mikroszkópos vizsgálattal az elváltozás területén kiszélesedő, hyperplastikus laphám látható, a naevus-sejtek változó méretű és sejtsűrűségű fészkekbe rendeződnek, a sejtek széles eosinophil vagy amphophil cytoplasmával bírnak, a sejtmagok kerekdedek vagy orsó alakban megnyúltak, utóbbi esetben jellegzetes lehet a magok hátra való merőleges rendeződése. A képlet oldalirányokban naevus-sejt fészkekkel ér véget, a fészkek a hám magasabb részeibe is migrálhatnak, egyszemes terjedés a hámban az elváltozás centrumában észlelhető. Mélyebb dermális rétegek irányába a sejtek kiérése követhető, az osztódások száma alacsony (1. ábra).

Diagnosztikai nehézségek számos okból jelentkezhetnek. Egyrészt orsósejtes és/vagy epithelioid sejtes melanocita proliferáció egymástól lényegesen különböző elváltozásokban is jelen lehet (1. táblázat), másrészt a prototipikus Spitz naevustól eltérő, aggodalmat keltő klinikai és/vagy patológiai jellemzők megléte is bizonytalanságot kelt (2. táblázat).

Orsósejtes és/vagy epithelioid sejtes melanocita proliferációk differenciáldiagnosztikája

Orsósejtes és/vagy epithelioid sejtes morfológia számos melanocytar lézióban jelentkezhet. Ezek egy része csupán morfológiájukban hasonlít a valódi Spitz tumorokhoz, valójában különböző genetikai eltéréseket hordoznak. Közönséges szerzett naevusban is előfordulhatnak epithelioid karakterű sejtek; bár vitatott entitás, de

ún. desmoplasticus naevusban a sejtek egy része szintén mutathat ilyen megjelenést; említésre méltók még a spektrum benignus vagy bizonytalan oldalán található BAP-1-inaktivált naevusok/melanocytomák; továbbá a konventionális Low-CSD melanomák egy morfológiai variánsa (Spitzoid melanoma), illetve újabban az ún. *BRAF-mutált morfológiailag Spitzoid naevusok/tumorok* (BAMS).

A **desmoplasticus naevusok** általában jól körülírt, szimmetrikus, kicsi (3-4 mm) képletek. Szövettanilag jellemző rájuk a naevus sejtek zonális elrendeződése, a dermis felső részén fészkekbe rendeződő A/B típusú naevus sejtek nagyobb cellularitása látható, mélyebb rétegekben, a fibroticus dermis állományában sejtszegényebb proliferációja látható ovoid, epithelioid- vagy orsó alakú naevus sejteknek, melyek helyenként atípusosak, széles eosinophil cytoplasmával, hyperchrom maggal, prominens nucleolussal bírnak, alacsony proliferációs index (<5% Ki67) és minimális osztódási aktivitás mellett, atípusos osztódások nélkül. Előfordul, hogy a desmoplasticus naevus kifejezést, zavaró módon a valódi Spitz naevus egy morfológiai variánsára (desmoplasticus Spitz naevus) használják, bár genetikája ezt nem támasztja alá, illetve a Spitz naevusok egyéb jellemzői (epidermális hyperplasia, Kamino-testek, verticálisan rendeződő fészkek, stb.) sem figyelhetők meg. A differenciáldiagnosztikában szóba jöhet kombinált kék-naevus, utóbbira azonban HMB-45 diffúz pozitivitás jellemző, míg a desmoplasticus naevusban megfigyelhető a reakció elhalványulása a mélyebb rétegek felé (2).

A **BAP-1-inaktivált naevusok/melanocytomák** szintén jellegzetesen epithelioid morfológiát mutatnak, még klinikailag is hasonlóak lehetnek Spitz naevushoz, amennyiben általában dóm-szerűen előemelkedő, körülírt, egyenletes színű papulaként jelentkeznek. A WHO által

Spitzoid elváltozások (gyakori BRAF V600E vagy NRAS Q61R mutáció)	Benignus naevusok – orsósejtes/epithelioid cytológiával
	BAP1-mutált neoplasmák – epithelioid cytológiával
	Konvencionális melanoma – orsósejtes/epithelioid cytológiával
	BRAF-mutált morfológiailag Spitzoid naevusok/tumorok (BAMS)
Spitz tumorok (gyakori HRAS mutáció, 11p amplifikáció vagy különböző kináz fúzió)	Spitz naevus
	Spitz melanocytoma (Atípusos Spitz tumor)
	Malignus Spitz tumor (Spitz melanoma)

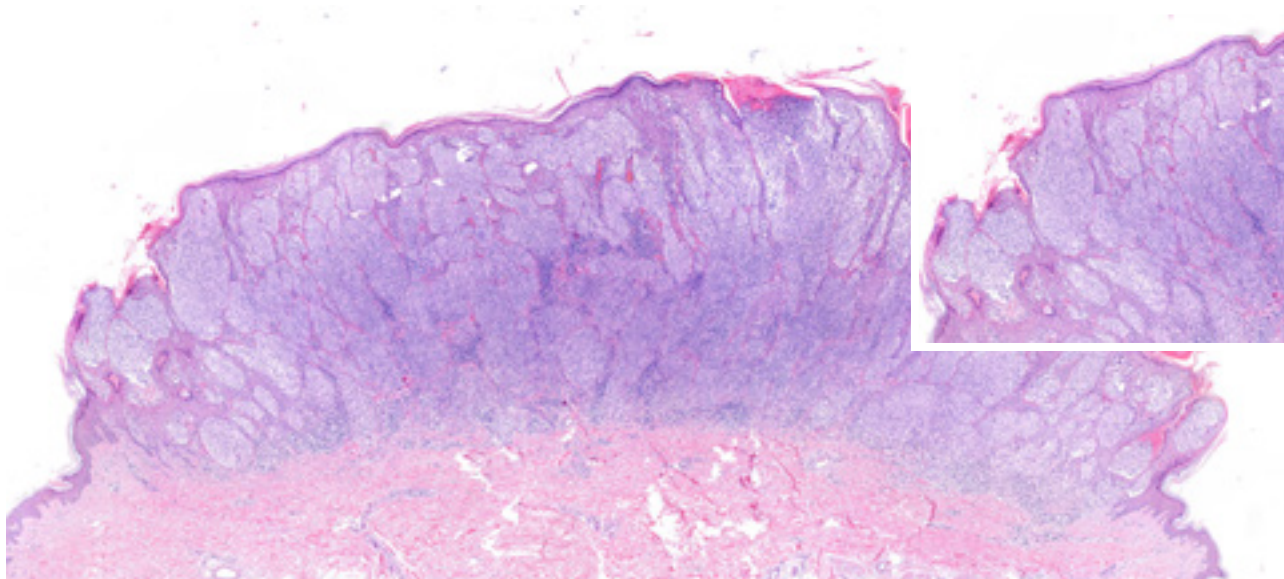
1. táblázat

Orsósejtes és/vagy epithelioid sejtes melanocytoma proliferációk

	Spitz naevus	Spitz melanocytoma (Atípusos Spitz tumor)	Malignus Spitz Tumor (Spitz melanoma)
Klinikai jellemzők			
életkor	gyerek- és fiatal felnőttkor	általában 40 év alatt	általában 40 év felett
méret	<5 mm	5-10 mm	>5 mm
makroszkópos kép	halványvörös, körülírt papula	plakk vagy nodulus, egyenetlen pigmentáció	nagyobb méretű plakk vagy nodulus, egyenetlen pigmentáció, változó kép
Patológiai jellemzők			
szimmetria	szimmetrikus	szimmetrikus v. asszimmetrikus	gyakran asszimmetrikus
kifekélyződés	nincs	lehet	gyakran van
hámelváltozás	egyenletes acanthosis	egyenetlen acanthosis	egyenetlen acanthosis, atrófia
nevus sejt fészkek	hámcsapokra merőlegesen rendeződve	irregulárisan	irregulárisan és/vagy fészkek nélküli confluens terjedés
egysejtes terjedés	centrálisan, fokális	széleken is	kiterjedt lehet
terjedési frontvonal	expanzív	döntően expanzív	gyakran infiltratív
necrosis	nincs	legtöbbször nincs	lehetséges
sejtatípiá	nincs vagy enyhe	enyhe v. közepes	közepes v kifejezett
cytoplasma	tejúveg szerű	granulált	granulált
sejtmag	finoman diospergált	egyenetlen	hyperchromasias
magvacska	pontszerű	pontszerű v. prominens	prominens
osztódási aktivitás	0-2/mm ² , szabályos osztódások	2-6/mm ² , döntően szabályos osztódások	2+/mm ² , atípusos mitózisok is
IHC - HMB45	vertikális intenzitás csökkenés	egyenetlen	egyenetlen
IHC - ki67	<5%	5-15%	>15%
IHC - p16	szabályos mintázat	szabályos v. aberráns mintázat	aberráns mintázat

2. táblázat

Spitz tumorok klinikai és patológiai jellemzői



2. ábra

Spitzoid melanoma, HE, 5x/10x (inert); Morfológiailag spitzoid karaktert mutató képlet. A szimmetria, az összefolyó fészkek, széli részeken fészkekkel való végződés, a cytológiai kép alapján valódi Spitz tumor feltételezhető, amit BRAF immunreakció negativitása is alátámasztott. Genetikai vizsgálatok egy ritka BRAF mutációt tártak fel (NM_004333.6: exon 15 c.1798_1799delinsAA p.Val600Lys), ennek alapján az elváltozás a rosszabb prognózisú Spitzoid melanomának felel meg

elfogadott 9 fő melanocyter tumor kialakulási útvonal tekintetében is elkülönülnek a Spitzektől, külön csoportba sorolandók (I-es főcsoport, Low-CSD tumorok). Jellemző rájuk a korai BRAF mutáció, amit másodlagosan követ a BAP-1 inaktiváció. Az inaktivációt hordozó sejtklont epithelioid melanocyták alkotják, nagy vesiculáris nucleusokkal, változó atípiával, a maturáció hiányával, emelkedett (2-5/mm²) osztódási aktivitással. Kezdetben az eredeti és az új klón együtt van jelen, ez alapján a WHO ezeket az eltéréseket jelenleg a kombinált naevusok közé sorolja. Később a mutált klón túlnövi az eredeti klont, esetenként mikroszkóp alatt csak nehezen észrevehető, kisebb maradvány konvencionális naevussejt csoportok láthatóak (3).

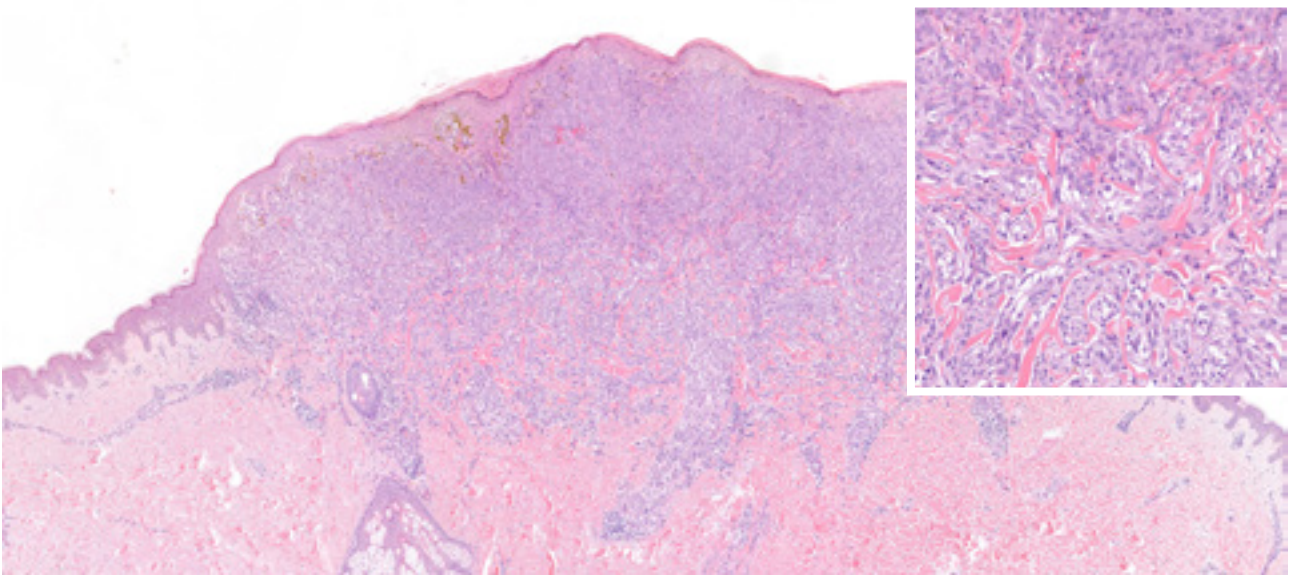
A legfontosabb differenciáldiagnosztikai kérdés kétséget kizáróan a Spitz morfológiát mutató malignus elváltozások, nevezetesen a **Spitzoid melanoma** vs. Spitz melanoma elkülönítése. A hatályos WHO klasszifikáció szerint, a BRAF vagy NRAS mutációt hordozó melanocyter képleteket, spitzoid morfológia mellett sem lehet a Spitz tumorok közé sorolni. Quan és munkatársai mutatták be, hogy azok a spitzoid morfológiájú tumorok, amik hordozták a fenti mutációk valamelyikét, szignifikánsan rosszabb prognózissal jártak (4), míg azok, amik a Spitz tumorokra jellemző fúziókkal voltak jellemezhetőek, lényegesen indolensebb viselkedést mutattak, regionális nyirokcsomó áttét kialakulása után is ritka volt a betegséggel összefüggésbe hozható mortalitás (5, 6). Morfológiailag a valódi Spitz melanomákra inkább jellemző az epidermisz irreguláris (Spitz naevusokra is jellemző) hyperplasiája, a dermális tumorsejtfészkek confluensek, konvencionális melanomákhoz képest jobban körülírtak.

Cytológiaiilag a két elváltozás lényegében nem elkülöníthető. Összességében a mikroszkópos morfológia nem perdöntő, kérdéses esetekben immunhisztokémiai és genetikai vizsgálatok szükségesek a pontos klasszifikációhoz (2. ábra). Fontos kiemelni, hogy az általánosan alkalmazott BRAF antitest klón a V600E mutációra specifikus, így egyéb ritkább BRAF mutációk meglétekor az immunreakció negatív, ami félrevezetheti a diagnosztikát!

BRAF-mutált morfológiailag Spitzoid naevusok/tumorok (BAMS) újonnan leírt entitás. A BRAFV600E immunhisztokémiai reakció egyre gyakoribb alkalmazása mellett tűnt fel, hogy egyes spitzoid morfológiát mutató, egyebekben egyértelműen benignus képletek BRAF mutációt hordoznak, így a jelenlegi WHO kritériumok alapján, hasonlóan a Spitzoid melanomákhoz, nem lehet ezeket a naevusokat a Spitz naevusok közé sorolni (7).

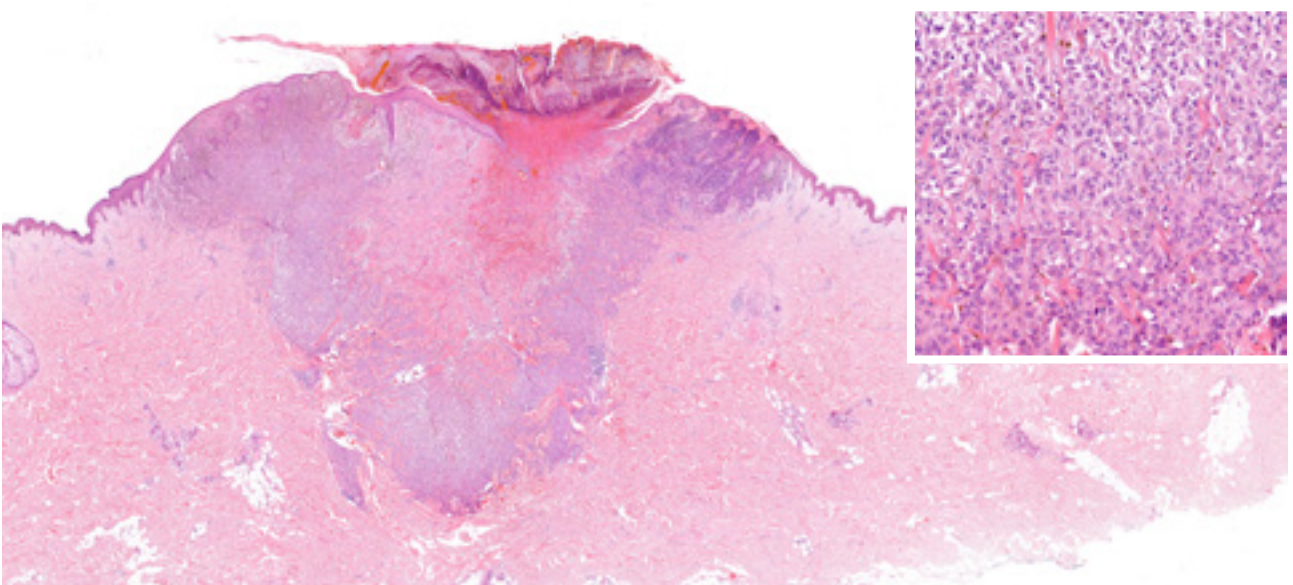
A Spitz-spektrum különböző elváltozásainak jellegzetességei

Amennyiben meggyőződünk arról, hogy egy adott elváltozás a valódi Spitz tumorok közé sorolható, szükséges eldönteni, hogy a benignus Spitz naevus / Spitz melanocytoma (korábbi nevén atípusos Spitz tumor) (3. ábra) / Spitz melanoma (4. ábra) spektrumon hol helyezhető el. A főbb klinikai és patológiai különbségeket a 2. táblázat részletezi. Nem meglepő módon, a legnagyobb nehézséget az intermedier elváltozás, a Spitz melanocytoma megítélése jelenti, pontosabban, hogy milyen klinikai viselkedésre lehet számítani ilyen esetben (8, 9). *Barnhill és munkatársai* klinikai és morfológiai



3. ábra

Spitz melanocytoma, HE, 5x/40x (inzert); Az elváltozás szöveti képe Spitz tumornak megfelelő volt, a BRAF immunreakció negatív volt. A beteg életkora (36 év), illetve emelkedett osztódási aktivitás mellett (3/mm²) Spitz melanoma lehetősége sem volt kizárható. Genetikai vizsgálatok LMNA/NTRK1 fúziót írtak le, további eltérések nélkül. Fentiek alapján az elváltozás Spitz melanocytomának felel meg



4. ábra

Spitz melanoma, HE, 2.5x/40x (inzert); Spitzoid morfológiát mutató elváltozás, 65 éves beteg hátáról. A beteg kora, a cytológiai kép, kifehélyződés, osztódások száma, minimális Pagetoid terjedés és junctionális érintettség, BRAF immunreakció negativitás mellett az elváltozást Spitz melanomának vélelmeztük. További genetikai vizsgálatok nem történtek

jellemzők kombinálásával alkottak meg egy pontrendszert, ami alapján alacsony-, közepes-, és magas rizikó csoportokba osztják a Spitz melanocytomákat (3. táblázat). A beosztás gyengeségét részben az adja, hogy a tanulmány szerint az gyerekek és kamaszok (17 éves korig) esetében alkalmazható, valamint hogy maga a tanulmány is elég régi (1999-es) (10). Azóta sincs sajnos általánosan elfogadott és alkalmazott kritériumrendszer a grádus megítélésére.

Spitz tumorok jellemző genetikai eltérései és hisztomorfológiai jellemzői

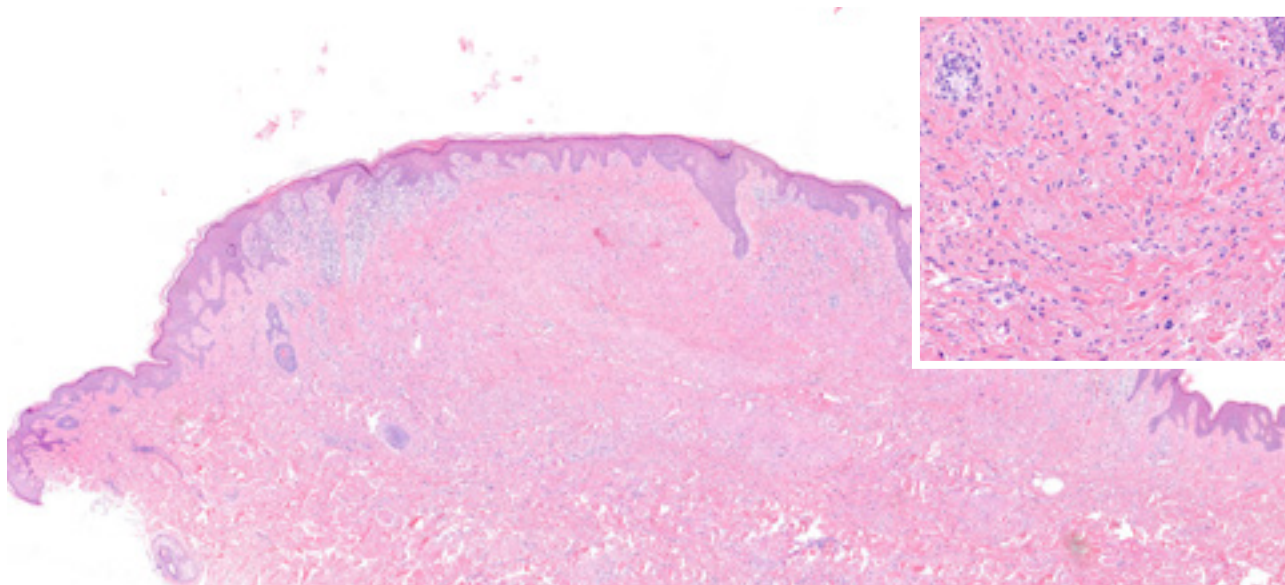
A Spitz tumorok biológiai viselkedésének klinikopatológiai megítélése pusztán morfológiai alapon, a fentiek szerint nem vagy nem mindig lehetséges. Az utóbbi években egyre több ismeretünk van a Spitz tumorok genetikai elváltozásairól, azok jellemző, morfológiát, valamint klinikai viselkedést is befolyásoló hatásairól.

Paraméter	pont
Életkor	
0-10	0
11-17	1
Átmérő (mm)	
0-10	0
10+	1
Subcutis érintettség	
van	0
nincs	2
Kifekélyződés	
van	0
nincs	2
Mititikus ráta /mm²	
0-5	0
6-8	2
9+	5
Összpontszám	Rizikó
0-2	alacsony
3-4	intermedier
5-11	magas

3. táblázat
Juvenilis Spitz melanocytomák rizikóbecslése

Más tumorokhoz hasonlóan, a melanocytás tumorokra is igaz, hogy kialakulásuk valamilyen növekedést, sejtproliferációt elősegítő (vagy apoptosist gátló) jelátviteli út aktiválódásához kötött. Szerzett naevusok és melanomák esetében ilyen lehet a PI3K-AKT és a RAF-MEK1/2-ERK1/2 útvonal. Jóindulatú esetben nem történik további genetikai eltérés, rosszindulatú esetben egyéb genetikai hibák jelennek meg (tumorszuppressziós jelek blokkolása vagy onkogén jelek aktiválódása). A korai vagy driver eltérés tehát az elváltozás típusát, a felhalmozódó további genetikai eltérések pedig a biológiai viselkedést, agresszivitást határozzák meg.

Fentiekhez hasonlóan, a Spitz tumorok esetében is ismerünk ilyen driver aberrációkat és másodlagosan megjelenő génhibákat (11). A korai genetikai eltérések alapján, jelenleg 3 főcsoportot különítünk el (egy negyedik, csoportba nem sorolható esetekkel), ezek: (1) HRAS és 11p amplifikált Spitz tumorok (2), Tyrosine-kináz fúzióval jellemezhető Spitz tumorok (3), Serine/threonine-kináz fúzióval jellemezhető Spitz tumorok (9). Az egyes eltérések kimutatása több szempontból fontos. Egyrészt a Spitz tumor diagnózisát támasztják alá, másrészt információt ad a prognózis szempontjából (HRAS és 11p amplifikált Spitz tumorok szinte kivétel nélkül indolens viselkedésűek, míg áttétképződéssel is járó Spitz tumorok jellemzője a Serine/threonine-kináz fúzió.), harmadrészt prediktív szerepük lehet, amennyiben agresszíven viselkedő tumorok esetében célzott, kinázgátló kezelés jön szóba. Fontos továbbá kiemelni, hogy ezek a driver eltérések, exkluzívak, egymást kölcsönösen kizáró génhibák, kimutatásukhoz immunhisztokémiai és molekuláris vizsgálatok kombinációja szükséges (5). Az egyes tumor típusok morfológiai és genetikai jellemzőit a 4. táblázat tartalmazza.



5. ábra
Spitz naevus – HRAS mutált, HE, 5x/40x (inzert); HRAS-mutált Spitz naevus jellegzetes szöveti képe. Intradermális elhelyezkedés, desmoplasia, minimális cytológiai atípiát mutató epithelioid sejtek. BRAF immunreakció negatív volt, osztódó alakot nem azonosítottunk

	HRAS mutáció / 11p amplifikáció	ROS1 fúzió	NTRK1 fúzió	ALK fúzió	BRAF fúzió	MAP3K8 fúzió
Morfológiai jellemzők – struktúra	szimmetrikus plakk, döntően intradermális elhelyezkedés, infiltratív szél, desmoplasia	plakk-szerű képlet, kifejezett junctionális komponens, fészkek transepidermális eliminációja, adnexum érintettség, számos Kamino-test	szimmetrikus előemelkedés, filigrán, megynült rete struktúra, lobulált melanocytta fészkek, rozetta-szerű képletek	szimmetrikus, nagyobb átmérőjű polypoid előemelkedés vagy ék alakú képlet, plexiform növekedési mintázat	összefolyó dermális lemezek, basalis desmoplasia, kifekélyződéssel	exophyticus vagy dóm alakú, noduláris képlet, döntően szabálytalan junctionális fészkek, kifekélyződés
Morfológiai jellemzők – cytológia	epithelioid és orsó alakú melanocyták, enyhe atípia, alacsony osztódási aktivitás	epithelioid és orsó alakú melanocyták, enyhe/közepes fokú atípia, alacsony osztódási aktivitás, anyhe pigmentáltság, mélységi irányba kiérés jelei	epithelioid és orsó alakú melanocyták, enyhe atípia, alacsony osztódási aktivitás, extrém kiérés, számos Kamino-test	epithelioid és orsó alakú melanocyták, enyhe/közepes fokú atípia, alacsony osztódási aktivitás, változó pigmentáció	epithelioid melanocyták, közepes/kifejezett atípia, emelkedett osztódási aktivitás, kiérés hiánya	epithelioid melanocyták, közepes/kifejezett atípia, emelkedett osztódási aktivitás, kiérés hiánya, multinukleált melanocyták
Klinikai viselkedés	általában benignus	általában benignus	általában benignus, indolens lefolyás (még nyirokcsomó áttétes esetben is)	általában benignus	többségében Spitz melanocytomában és Spitz melanomában	többségében Spitz melanocytomában és Spitz melanomában
Immunhisztokémiai kimutatás	nem megbízható	D4D6 klón	pan-TRK antitest, EPR17341 klón	D5F3, 5A4 klónok	nincs	nincs
Molekuláris genetikai analízis	NGS / FISH	NGS / FISH	NGS (FISH abban az esetben, ha az immunreakció és az NGS ellentétes eredményt ad)	NGS / FISH	NGS / FISH	NGS / FISH

4. táblázat

Spitz tumorok morfo-molekuláris jellemzői

HRAS mutációval, 11p amplifikált Spitz tumorok

Az első visszatérő genetikai eltérés, amit Spitz tumorokban felfedeztek a HRAS proto-oncogen mutációja, illetve az ezt a területet is tartalmazó 11-es kromoszóma rövid karjának amplifikációja volt (12). Akár a mutáció, akár az amplifikáció van jelen, a következmény a MAP-kináz út-

vonat konstitutív aktivációja, transzkripciós és növekedési faktorok expressziója, végül sejtproliferáció. Az ezzel a genetikai eltéréssel rendelkező Spitz tumorok az esetek döntő többségében benignus módon viselkednek, az irodalomban fellelhető malignus esetek kivétel nélkül további génhibákat hordoztak (NOTCH2 amplifikáció, kromoszóma 9 vesztés, stb.). A HRAS mutációval bíró Spitz naevusok döntően intradermális elrendeződést mutatnak (5. ábra) (5).

Kináz fúziók Spitz tumorokban

A Spitz tumorok és különböző kináz fúziók kapcsolata régóta ismert, amit Wiesner és munkatársai 2013-ban 140 Spitz tumor vizsgálata során is igazoltak (13). A leggyakoribb fúziók, amikkel a továbbiakban részletesebben is foglalkozunk, sorrendben a következők voltak: ROS1 (17%), NTRK (16%), ALK (10%), BRAF (5%). Az egyes fúziók egymást kizáró módon, a tumorkialakulás korai szakaszában jelentkeznek, szükségesek, de nem elégségesek malignus transzformációhoz.

Tyrosine-kináz fúzióval jellemezhető Spitz tumorok

ROS1 fúzió

A ROS1 protooncogen a 6-os kromoszóma hosszú karján található és a Ras-Raf-MEK-ERK, JAK3-STAT3 és PI3K-AKT-mTOR jelátviteli utakban szerepet játszó receptor tyrosine kinázt kódol. A ROS1-nek számos fúziós partnere lehet, közülük a leggyakoribbak a PWWP2A és a TPM3. Fúziós partnertől függetlenül, immunhisztokémiai reakcióval (D4D6 klón) a fúzió gyorsan és megbízhatóan igazolható (14). A ROS1 fúzióval bíró Spitz tumorok szinte kivétel nélkül benignus módon viselkednek, morfológiai alapon Spitz melanocytomák közé sorolt esetekben sem jellemző az agresszív lefolyás.

NTRK1-3 fúzió

Az NTRK proto-oncogen családnak három tagja ismert, NTRK1, -2 és -3. A kódolt fehérjék a PI3K-AKT, RAF-MEK1/2-ERK1/2, és a PLC γ 1 útvonalakon fejtik ki hatásukat, specifikus ligandjuk kapcsolódása után. Fúziós partnerek, a korábbiakhoz hasonlóan, többfélék lehetnek (LMNA, TPM3, MYO5A, stb.), az eredmény olyan kimerikus fehérje receptor, ami ligandfüggetlen aktivációt okoz. A fúzió kimutatására létezik immunhisztokémiai reakció, az A7H6R és a EPR17341 klónok pan-TRK antitestek, az egyes NTRK altípusok kimutatásához további genetikai vizsgálatok szükségesek. Az altípusok közül az NTRK1 és -3 a leggyakoribb, utóbbi különösen jellemző a Reed-nevusok esetében (az esetek 57%-ában). NTRK fúziók a spektrum teljes szélességében megfigyelhetőek, leggyakrabban a morfológiailag Spitz melanocytoma esetekben, további genetikai eltérés hiányában a klinikai viselkedés ekkor is benignus (15). Agresszív klinikai lefolyás esetében TRK-inhibitorok alkalmazása is szóba jöhet (16).

ALK fúzió

Az ALK génje a 23-as kromoszóma rövid karján található. A kódolt protein egy tyrosine kináz, ami a ROS1-hez hasonlóan a JAK3-STAT3 és PI3K-AKT-mTOR, valamint a RAS-ERK útvonalak aktivációját okozza. Gyakori fúziós partnerei közé tartozik a *TPM3* és a *DCTN1*. Az ALK fúzió kimutatható immunhisztokémiai reakcióval, a leg-

megbízhatóbb klónok a D5F3 és az 5A4. A biológiai viselkedés megítéléséhez az ALK fúzió kimutatása önmagában nem elégséges, megjelenhet a teljes spektrumon, amellelt, hogy továbbra is igaz, hogy malignus lefolyás további genetikai eltérések kialakulásához kötött, amiket megbízhatóan szekvenálással tudunk detektálni (5, 17).

Serine/threonine-kináz fúzióval jellemezhető Spitz tumorok

BRAF fúzió

A BRAF gén pontmutációi gyakoriak szerzett naevusokban, illetve CSD-melanomákban. A mutáció jelenléte kizárja az adott elváltozást a Spitz tumorok csoportjából. Ezzel ellentétesen, a BRAF gén fúziói gyakoriak valódi Spitz tumorokban. A fúzió során elvész a gén két autoinhibitorikus doménje (CR1 és 2) és megmarad a funkcionális kinázt kódoló CR3 domén. Gyakoribb fúziós partnerek az AKAP9, AGK és a CLIP2. A kimerikus protein, a gátló hatástól felszabadulva a MEK1/2 és az ERK1/2 jelátviteli utakat aktiválja. Az előzőekhez viszonyítva BRAF fúzió gyakrabban fordul elő Spitz melanocytákban (45%), illetve Spitz melanomákban (41%). Utóbbiakban további génhibák felhalmozódása jellemző – úgymint TERT promoter mutációk, CDKN2A inaktiváció, MDM2 amplifikáció (5, 17, 18).

MAP3K8 fúzió

A MAP3K8 proto-oncogen a 10-es kromoszóma rövid karján helyezkedik el. Fúzió vagy trunkáció során a gén felszabadul az inhibitorikus C-terminális doménjétől és konstitutíve aktiválhatja a MEK és az ERK1/2 jelátviteli utakat. Fúziós partnerei között gyakori a SVIL, a DIP2C és az UBL3. A MAP3K8 fúzióval jellemezhető Spitz tumorok inkább a spektrum agresszívebb oldalán helyezkednek el, malignus viselkedéshez azonban itt is további genetikai hibák szükségesek, úgymint a már említett TERT promoter mutáció vagy CDKN2A inaktiváció (5, 17).

Összefoglalás

A Spitz tumorok és a Spitzoid morfológiát mutató melanocytar tumorok diagnosztikája továbbra is komoly diagnosztikai kihívást jelent a patológiában. Az elmúlt évek kutatási eredményeinek napi gyakorlatba ültetésével lehetséges pontosabban megítélni ezeket a képleteket. A különböző elváltozásokra jellemző morfológia felismerése egyszerű fénymikroszkópos vizsgálattal is lehetséges, bár kétségkívül nagyobb gyakorlatot és tapasztalatot igényel a patológustól. A pontosabb besorolás és prognosztika speciális eszközrendszert is megkíván. Ritkán használt, költséges immunhisztokémiai reagensek, FISH-próbák vagy éppen újgenerációs szekvenáló berendezések szükségesek a diagnosztikában. A Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében spitz morfológiát mutató esetekben BRAF immunhisztokémiai vizsgálatot rutin-

szerűen végzünk. Negatív reakció esetében, a klinikai- és szövettani kép függvényében elvégezzük az ALK, ROS1, panTRK immunreakciókat, illetve molekuláris vizsgálatot végzünk a TST 170 NGS panellel. Klinikailag vagy patológiailag bizonytalan esetben konzultáció szükséges, akár több szakértő bevonásával is!

IRODALOM

1. *Spitz S.*: Melanomas of childhood. *Am J Pathol.* (1948) 24(3), 591-609.
2. *Sherrill AM, Crespo G, Prakash AV, Messina JL.*: Desmoplastic nevus: An entity distinct from spitz nevus and blue nevus. *Am J Dermatopathol.* (2011) 33(1), 35-9.
3. *Donati M, Martinek P, Steiner P. és mtsai.*: Novel insights into the BAP1-inactivated melanocytic tumor. *Modern Pathology.* (2022) 35(5), 664-75.
4. *Quan VL, Zhang B, Zhang Y. és mtsai.*: Integrating Next-Generation Sequencing with Morphology Improves Prognostic and Biologic Classification of Spitz Neoplasms. *J Invest Dermatol.* (2020) 140(8), 1599-608.
5. *Sekoranja D, Pizem J, Luzar B.*: An Update on Molecular Genetic Aberrations in Spitz Melanocytic Proliferations: Correlation with Morphological Features and Biological Behavior. *Acta Med Acad.* (2021) 50(1), 157-74.
6. *Dimonitsas E, Liakea A, Sakellariou S. és mtsai.*: An update on molecular alterations in melanocytic tumors with emphasis on Spitzoid lesions. *Ann Transl Med.* (2018) 6(12), 249.
7. *Zhao J, Benton S, Zhang B. és mtsai.*: Benign and Intermediate-grade Melanocytic Tumors With BRAF Mutations and Spitzoid Morphology: A Subset of Melanocytic Neoplasms Distinct From Melanoma. *Am J Surg Pathol.* (2022) 46(4), 476-85.
8. *Dal Pozzo CA, Cappellesso R.*: The Morpho-Molecular Landscape of Spitz Neoplasms. *Int J Mol Sci.* (2022), 23(8), 4211.
9. *Chatzopoulos K, Syrnioti A, Linos K.*: Spitz Melanocytic Tumors: A Fascinating 75-Year Journey. *Genes (Basel).* (2024) 15(2), 195.
10. *Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S. és mtsai.*: Spitz tumors in children: a grading system for risk stratification. *Arch Dermatol.* (1999) 135(3), 282-5.
11. *Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L. és mtsai.*: Genomic aberrations in spitzoid melanocytic tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy. *Pathology.* (2016) 48(2), 113-31.
12. *Bastian BC, LeBoit PE, Pinkel D.*: Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol.* (2000) 157(3), 967-72.
13. *Wiesner T, He J, Yelensky R. és mtsai.*: Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun.* (2014) 5, 3116.
14. *Cesinaro AM, Gallo G, Manfredini S. és mtsai.*: ROS1 pattern of immunostaining in 11 cases of spitzoid tumour: comparison with histopathological, fluorescence in-situ hybridisation and next-generation sequencing analysis. *Histopathology.* (2021) 79(6), 966-74.
15. *Cappellesso R, Nozzoli F, Zito Marino F. és mtsai.*: NTRK Gene Fusion Detection in Atypical Spitz Tumors. *Int J Mol Sci.* (2021) 22, (22).
16. *Theik NWY, Muminovic M, Alvarez-Pinzon AM. és mtsai.*: NTRK Therapy among Different Types of Cancers, Review and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* (2024) 25(4), 2366.
17. *Hagstrom M, Fumero-Velazquez M, Dhillon S. és mtsai.*: An update on genomic aberrations in Spitz naevi and tumours. *Pathology.* (2023) 55(2), 196-205.
18. *Kim D, Khan AU, Compres EV. és mtsai.*: BRAF fusion Spitz neoplasms; clinical morphological, and genomic findings in six cases. *Journal of cutaneous pathology.* (2020) 47(12), 1132-42.

Érkezett: 2024.08.26.

Közlésre elfogadva: 2024.09.09.