

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI FERRARA
U.O. ANATOMIA PATOLOGICA
(DIRETTORE PROF. G. LANZA)

IL MELANOMA A FERRARA

Melanoma: aspetti istologici, insidie, biologia molecolare

Alba Gaban

Cona, 23 novembre 2024



....non sempre è ciò che sembra....

Diagnosi istologica delle lesioni melanocitarie:
criteri morfologici citologici e architetturali

▶ non hanno valore assoluto

Lesioni melanocitarie ambigue:

- lesioni benigne con caratteri morfologici di malignità
- lesioni maligne con caratteri morfologici di benignità

Eterogeneità morfologica e soggettività di interpretazione

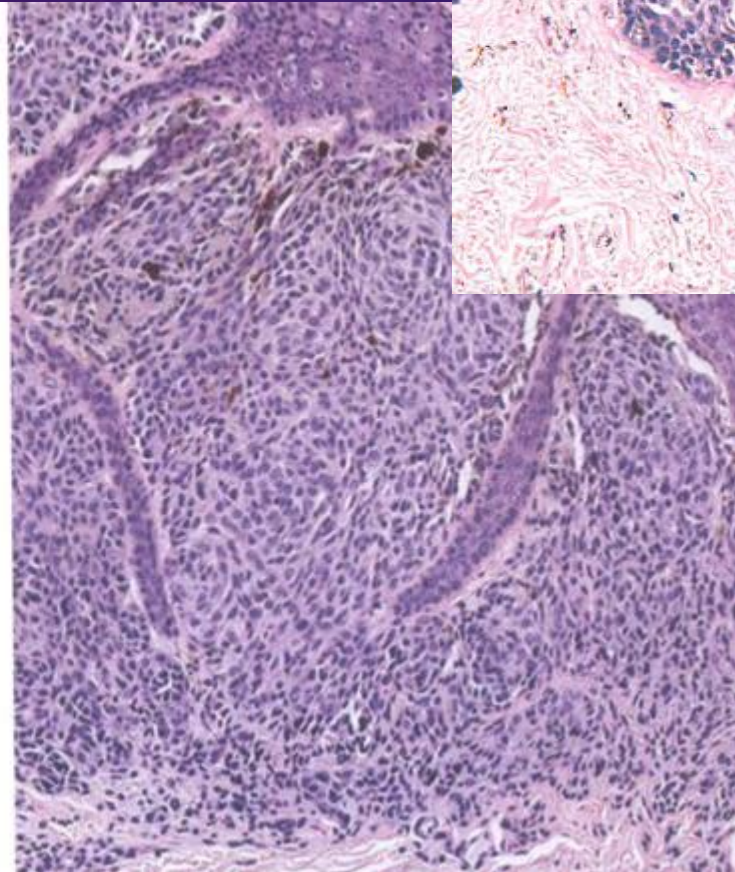
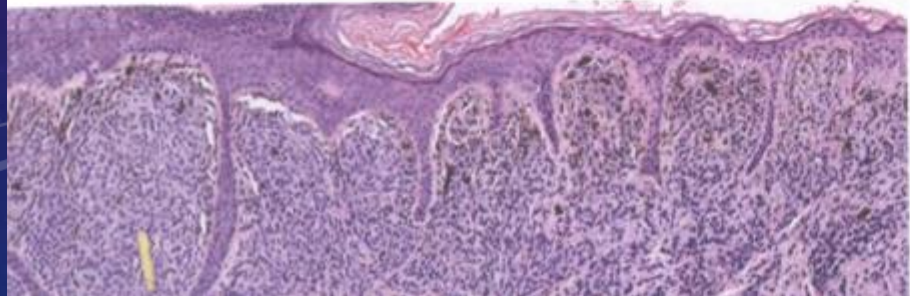
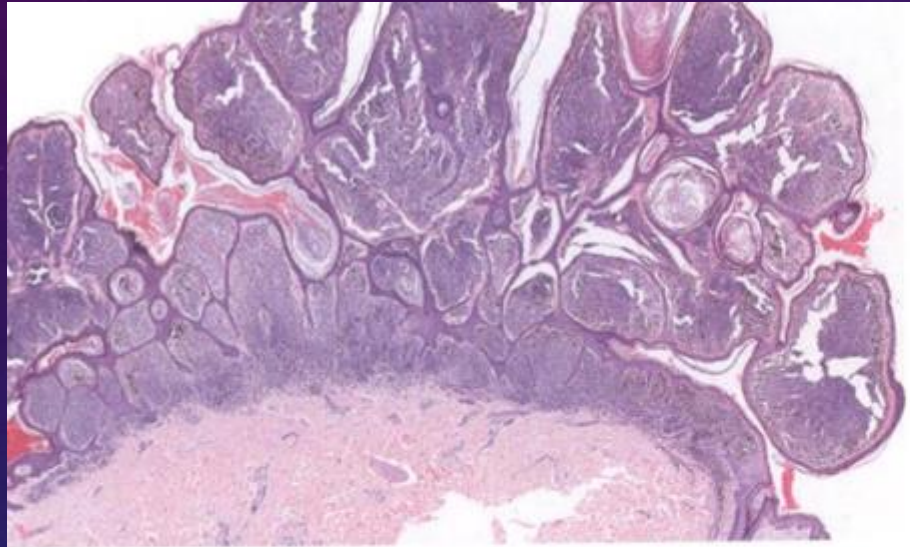
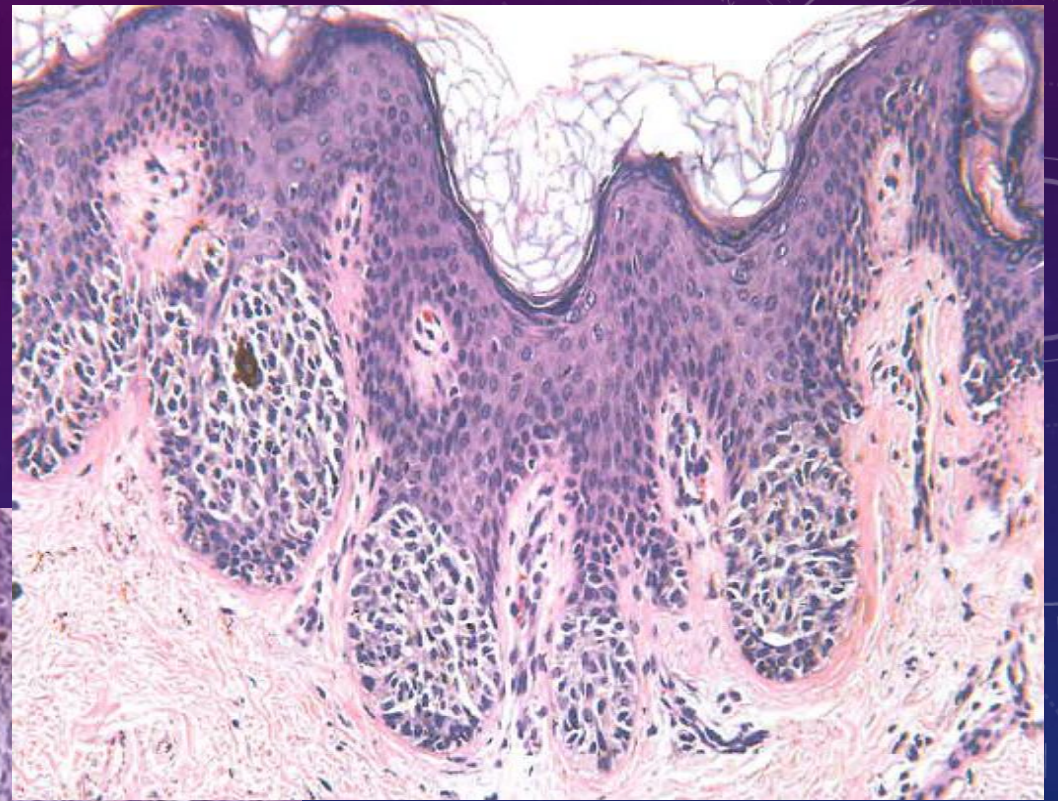


DISCORDANZA DIAGNOSTICA



Criteria morfologici di benignità

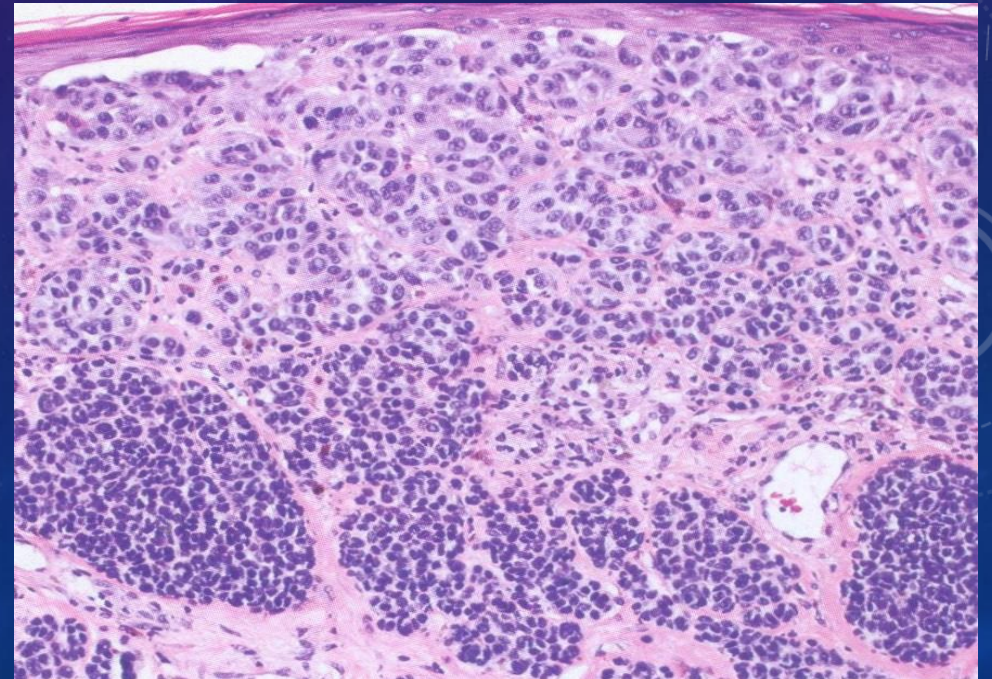
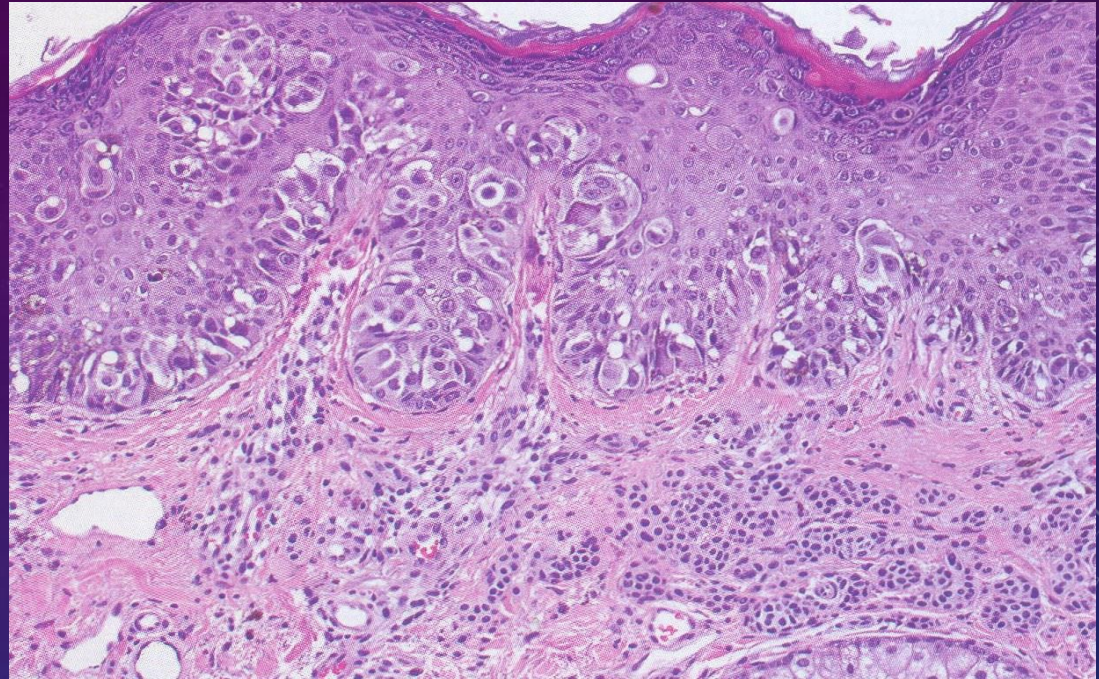
- simmetria
- mancanza di pattern confluyente
- assenza di melanocitosi pagetoide
- assenza di atipie citologiche



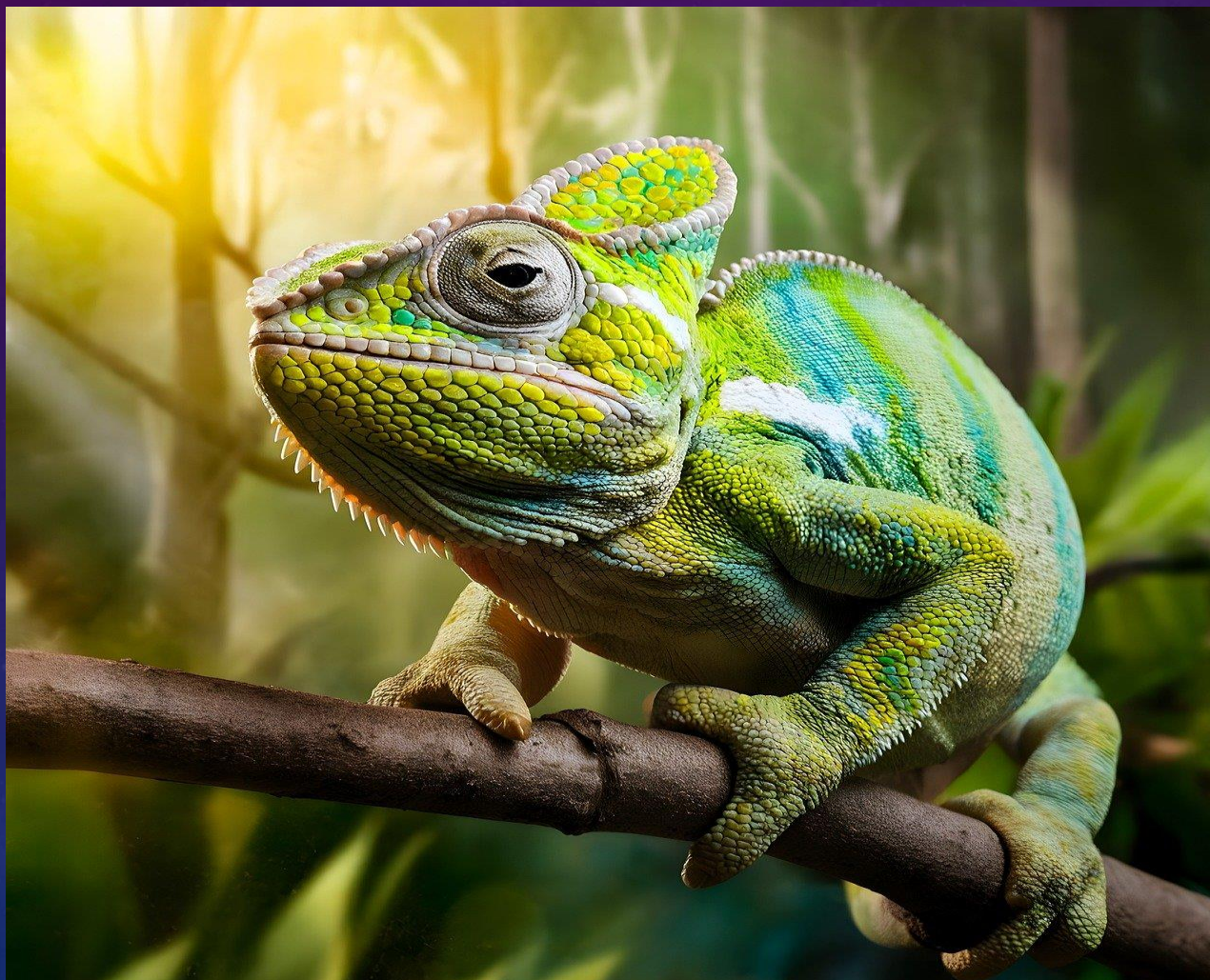
- maturazione
- assenza/poche mitosi

Criteria morfologici di malignità

- atipie citologiche
- asimmetria
- melanocitosi pagetoide
- pattern confluyente
- aggressione dell'epidermide/annessi
- mitosi
- mancanza di maturazione/pseudomaturazione



I SIMULATORI



LESIONI BENIGNE CON CARATTERI MORFOLOGICI DI MALIGNITÀ

Nevi insorti in contesto flogistico/cicatriziale/traumatico

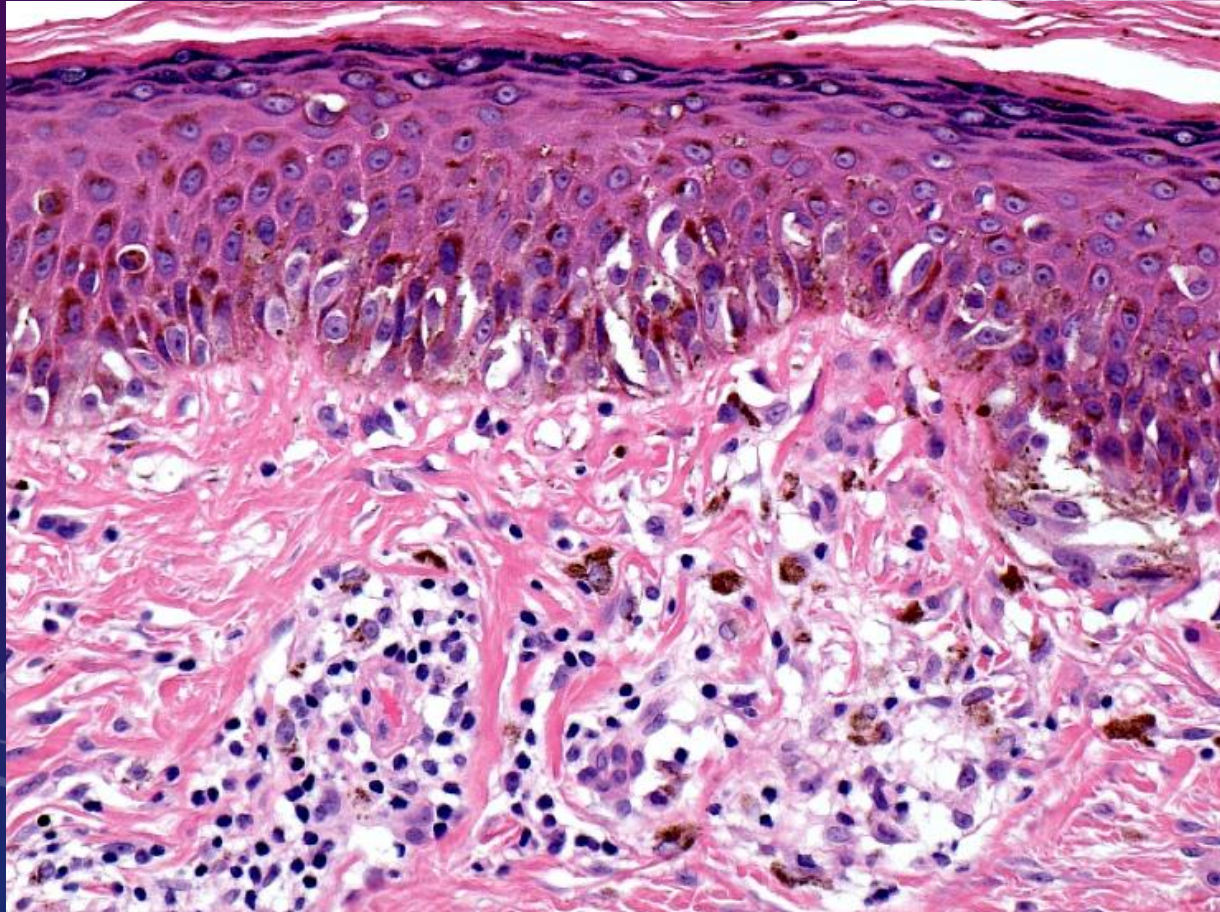
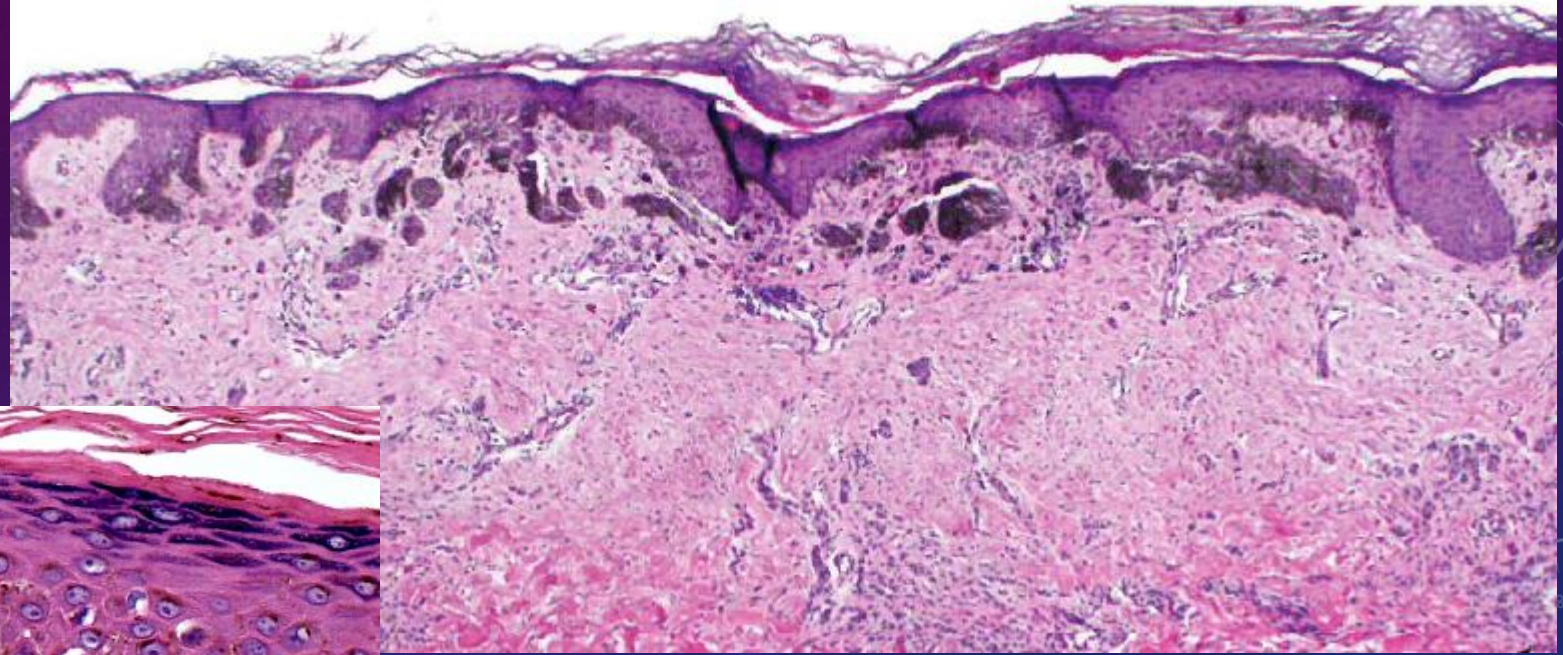
- **Nevi e dermatiti**
(psoriasi; lichen sclerosus, dermatite spongiosa, eritema multiforme...)
- **Nevi ricorrenti**
- **Nevi traumatizzati**
- **Nevi sclerosanti**
- **Nevi special sites** (scalpo, orecchio, mammella, scapola, ombelico, ginocchio, genitali, acrali, superfici flessorie...)

Distorsione architetturale e citologica: proliferazione giunzionale lentiginosa irregolare; melanocitosi pagetoide; discoesione cellulare....

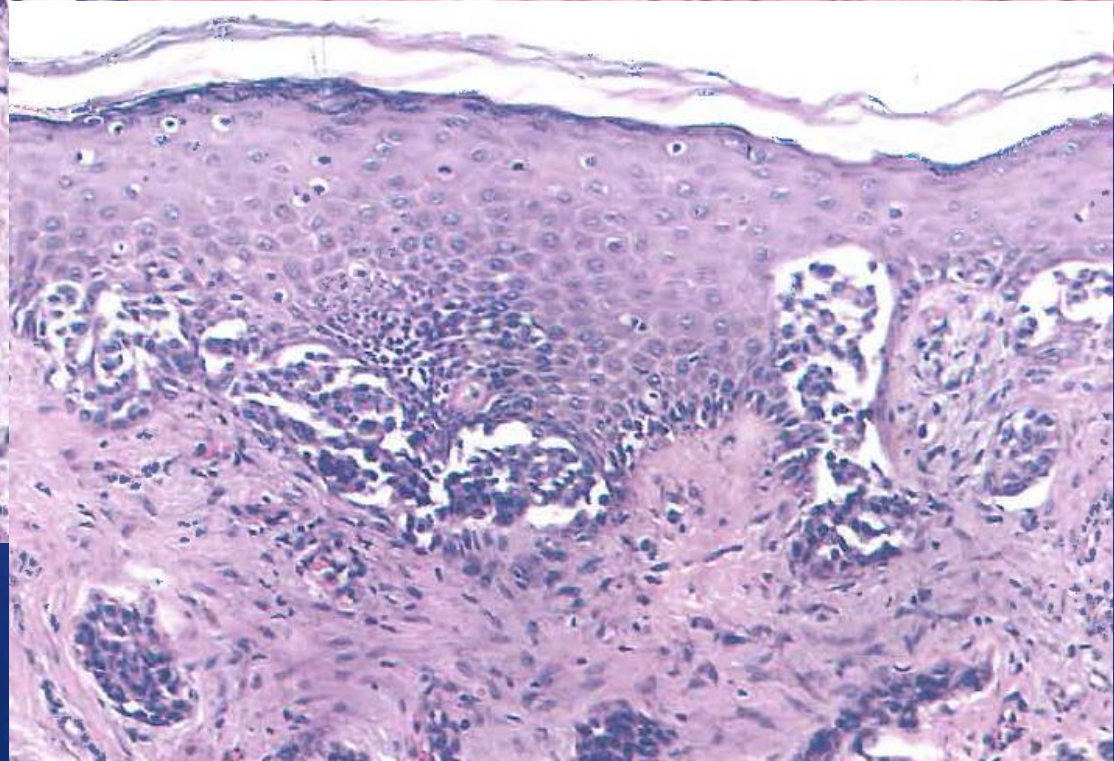
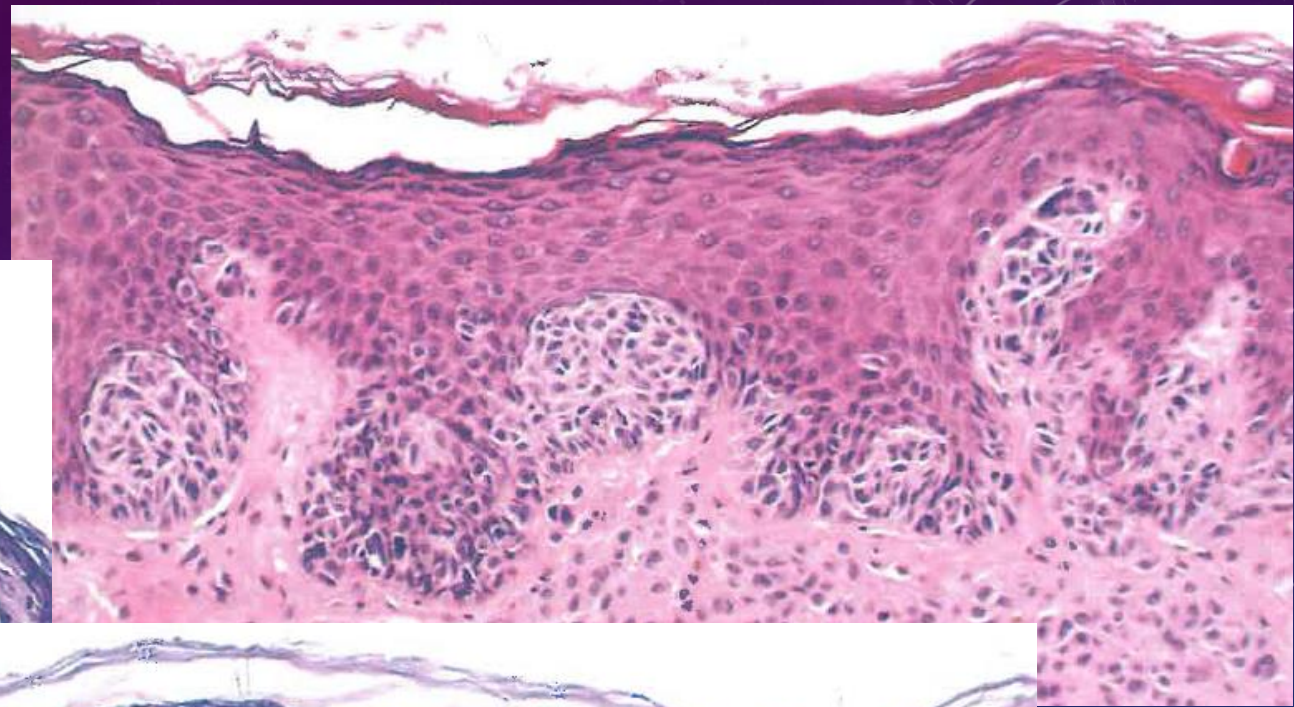
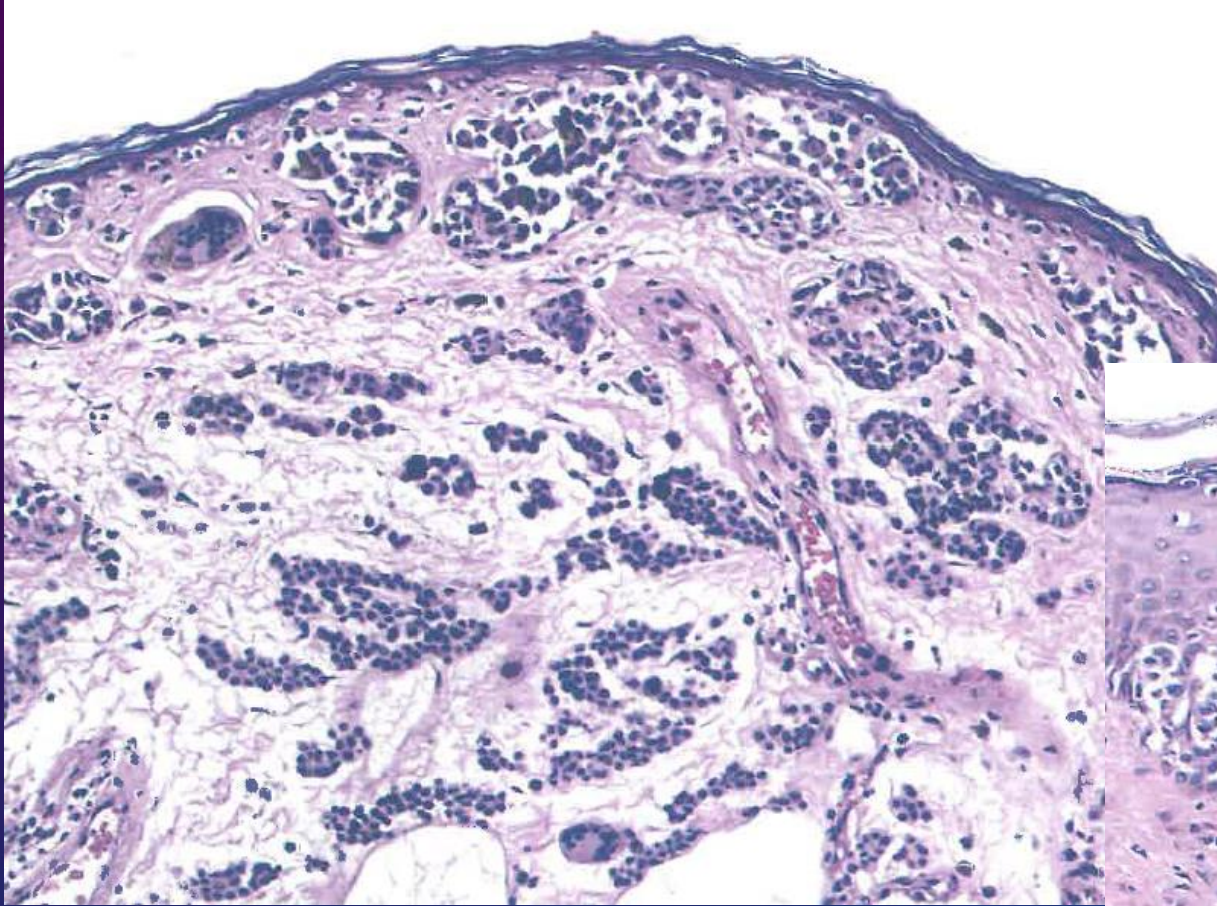


PSEUDOMELANOMI

- ▶ Nevi ricorrenti
- ▶ Nevi su cicatrice
- ▶ Nevi traumatizzati

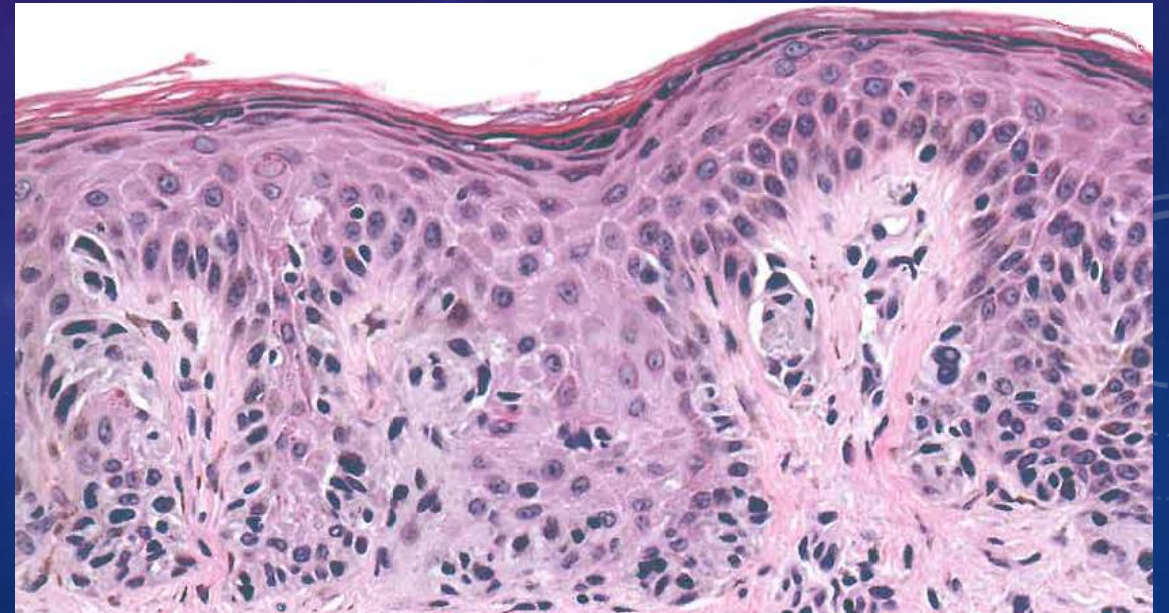
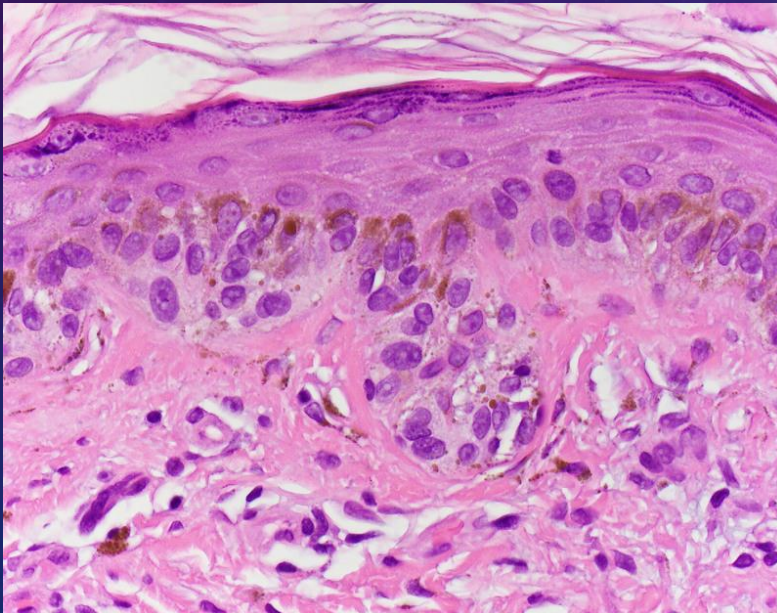
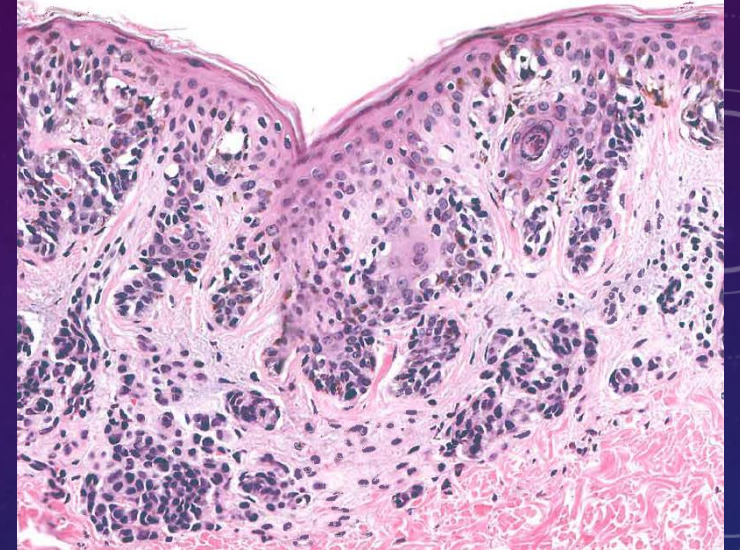


► Nevi special sites

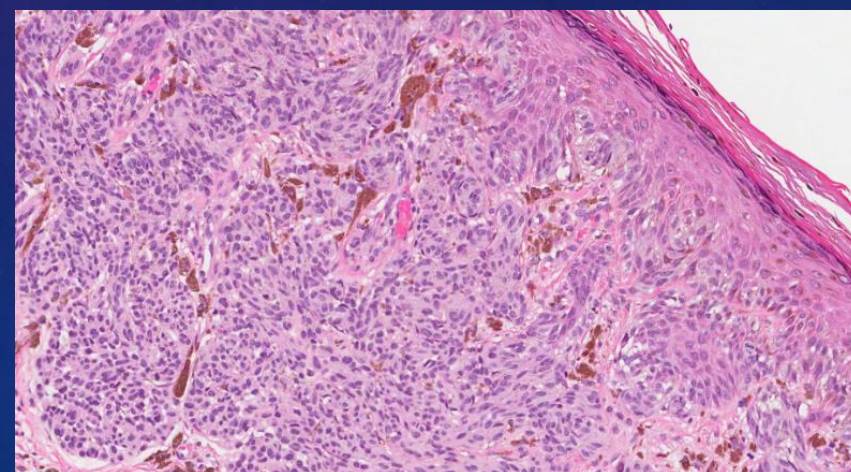
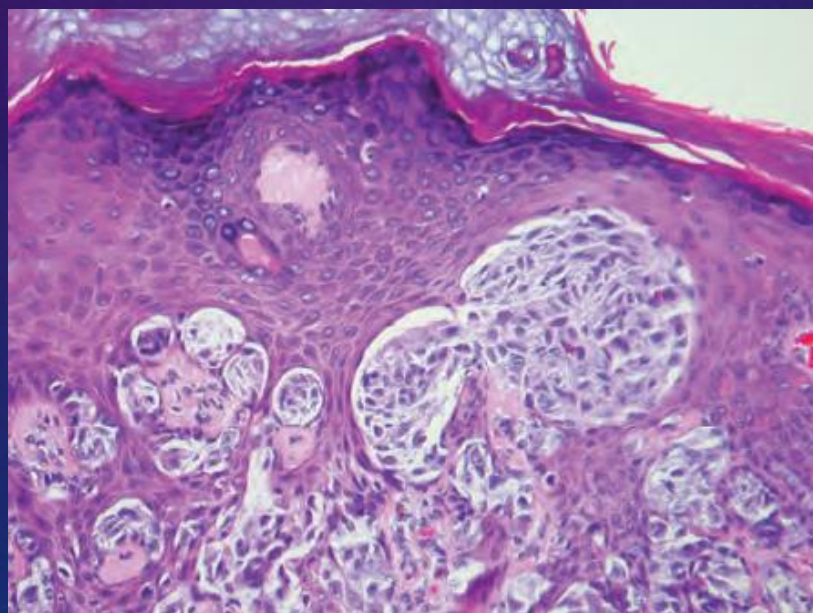
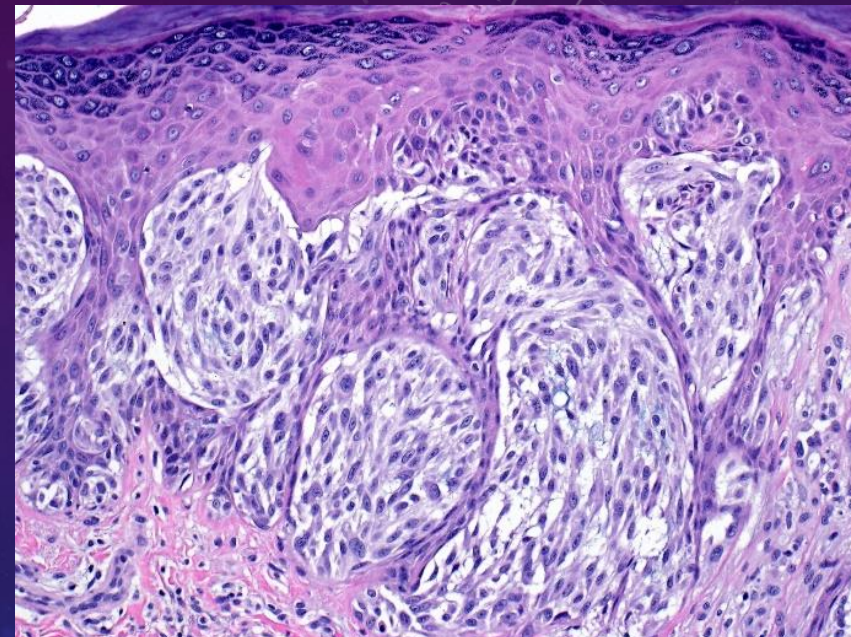
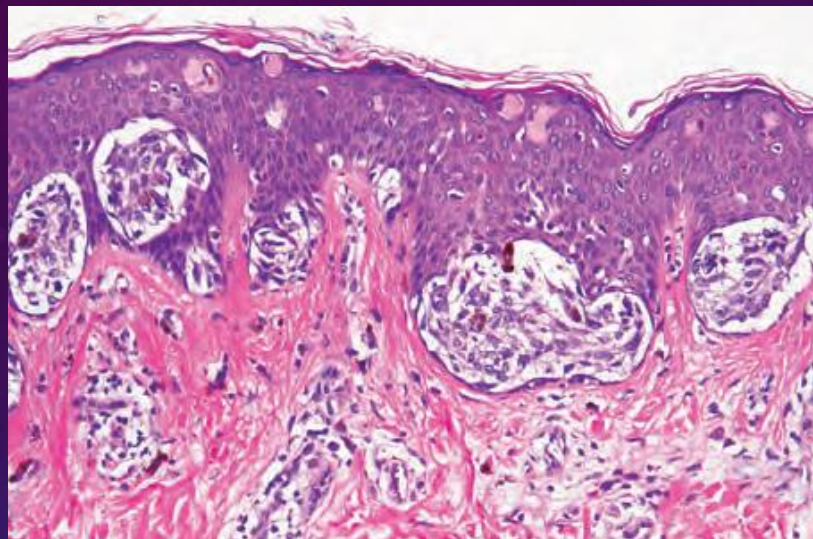


Nevo displastico

- Principale simulatore del melanoma.
- Caratteri morfologici intermedi tra nevo e melanoma.
- Lesione benigna.
- Indicatore incremento di rischio di melanoma.
- Precursore del melanoma????

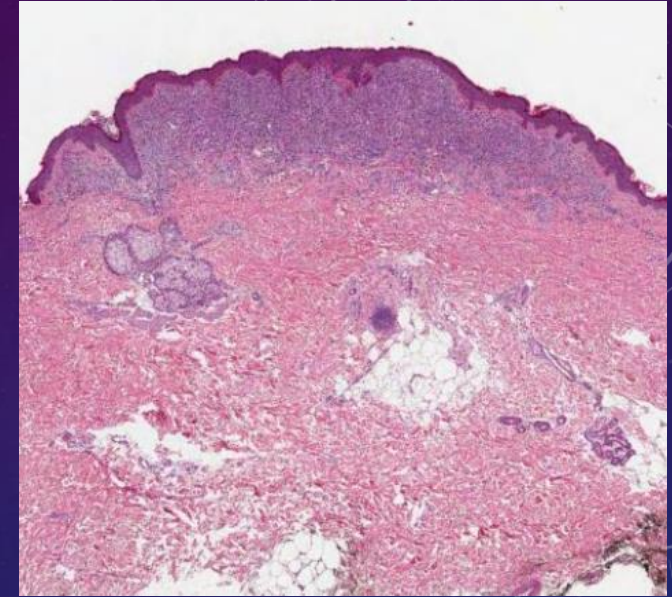
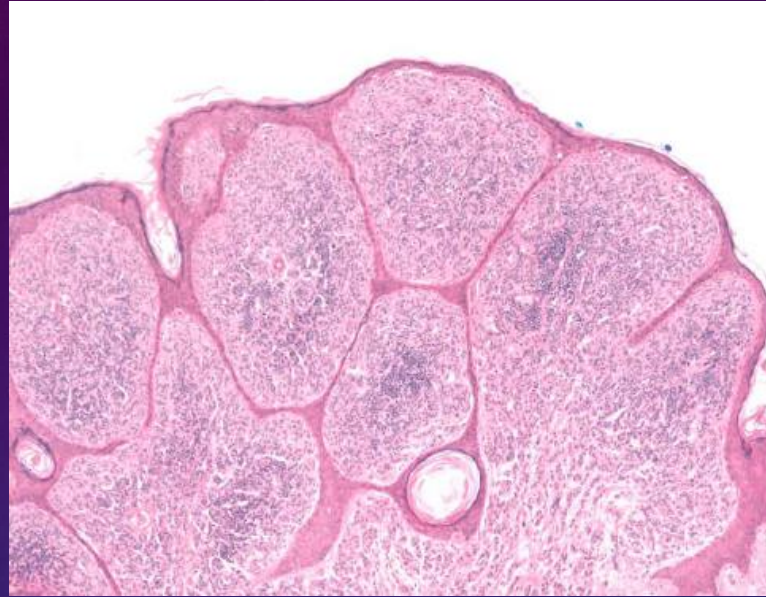


Nevo di spitz e varianti

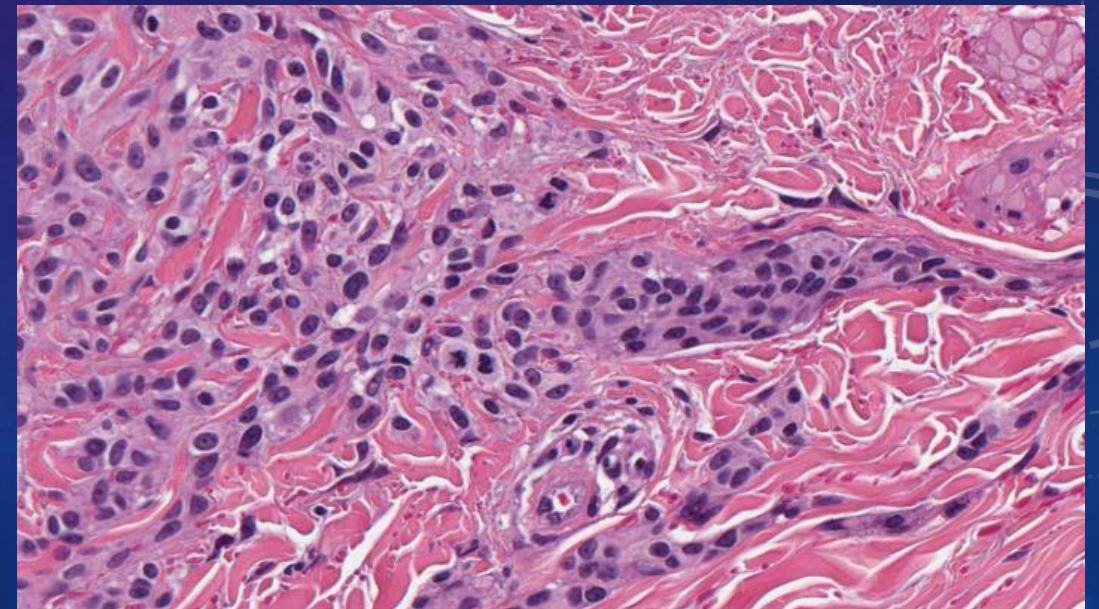


LESIONI MALIGNE CON CARATTERI MORFOLOGICI DI BENIGNITÀ

Melanoma nevoide



"...una diagnosi di nevo di cui poi ti pentirai..."

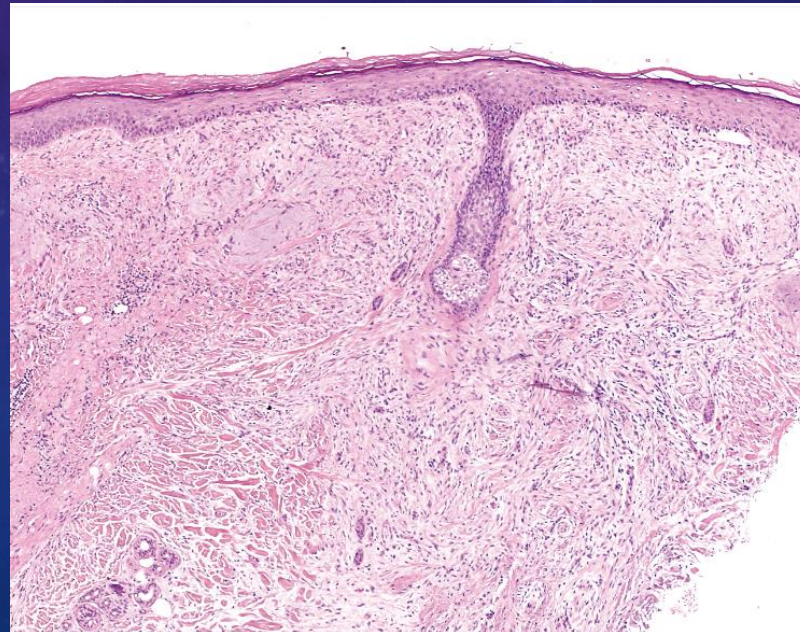
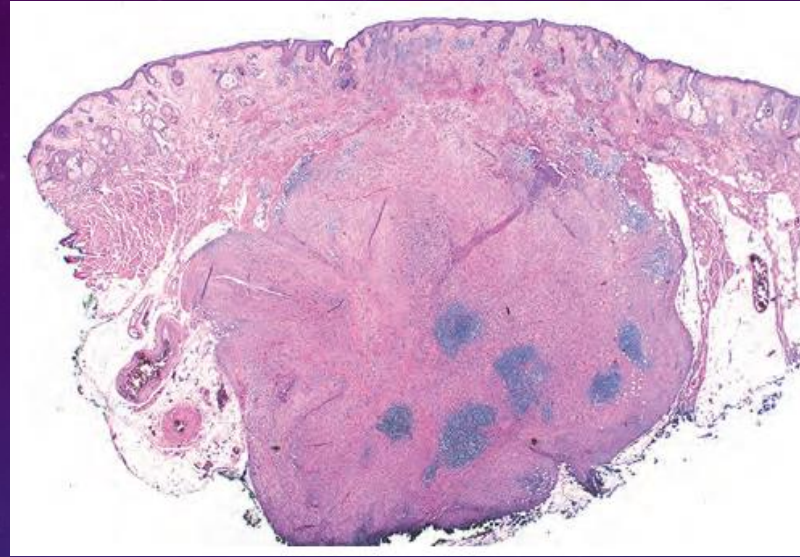


Melanoma desmoplastico

- Cute danneggiata dal sole
- Testa-collo
- Pazienti anziani

- DD: cicatrice/neurofibroma/
dermatofibroma/ nevo desmoplastico

➡ Cute delle gambe di donne giovani



DISCORDANZA DIAGNOSTICA

European Journal of Cancer 189 (2023) 112921



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

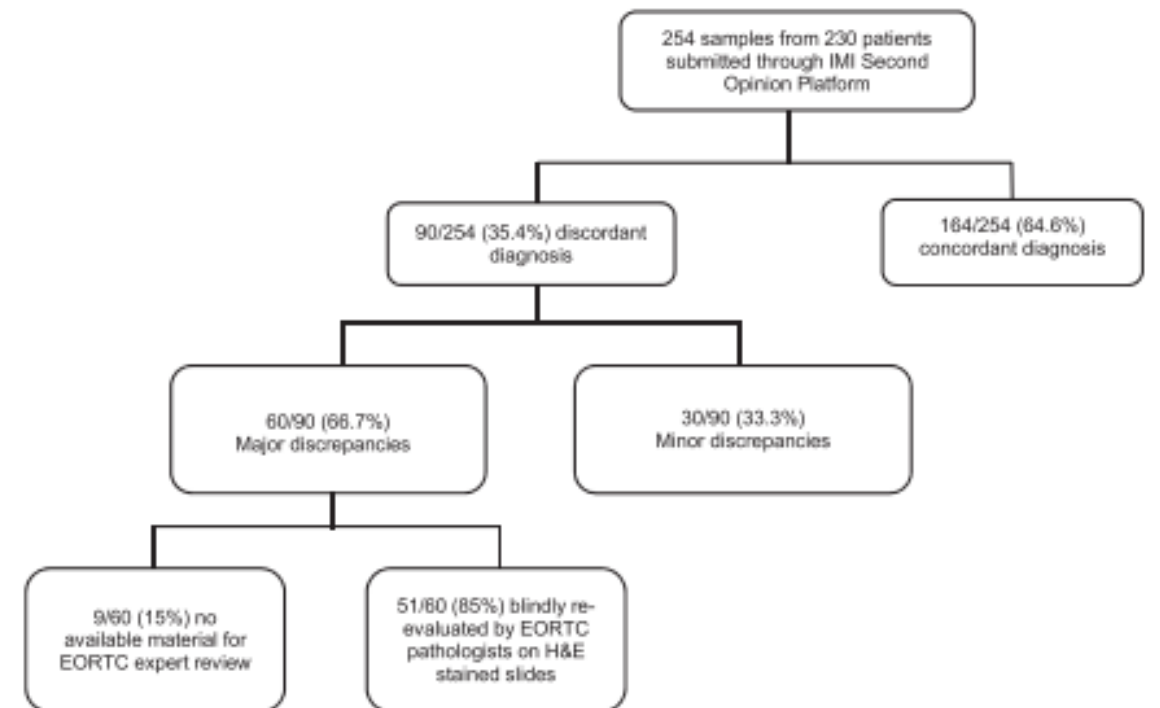
journal homepage: www.ejcancer.com



Original Research

Impact of second opinion pathology review in the diagnosis and management of atypical melanocytic lesions: A prospective study of the Italian Melanoma Intergroup (IMI) and EORTC Melanoma Group

Daniela Massi ^{a,*}, Anna Szumera-Ciećkiewicz ^b, Lucia Alos ^c, Sara Simi ^a, Filippo Ugolini ^a, Giuseppe Palmieri ^d, Ignazio Stanganelli ^{e,h}, Martin G. Cook ^f, Mario Mandalà ^g



- -Discordanza: > 35%
- -2/3 discordanza maggiore
- -IMI-EORTC concordanza del 90%

Patologia molecolare delle lesioni melanocitarie

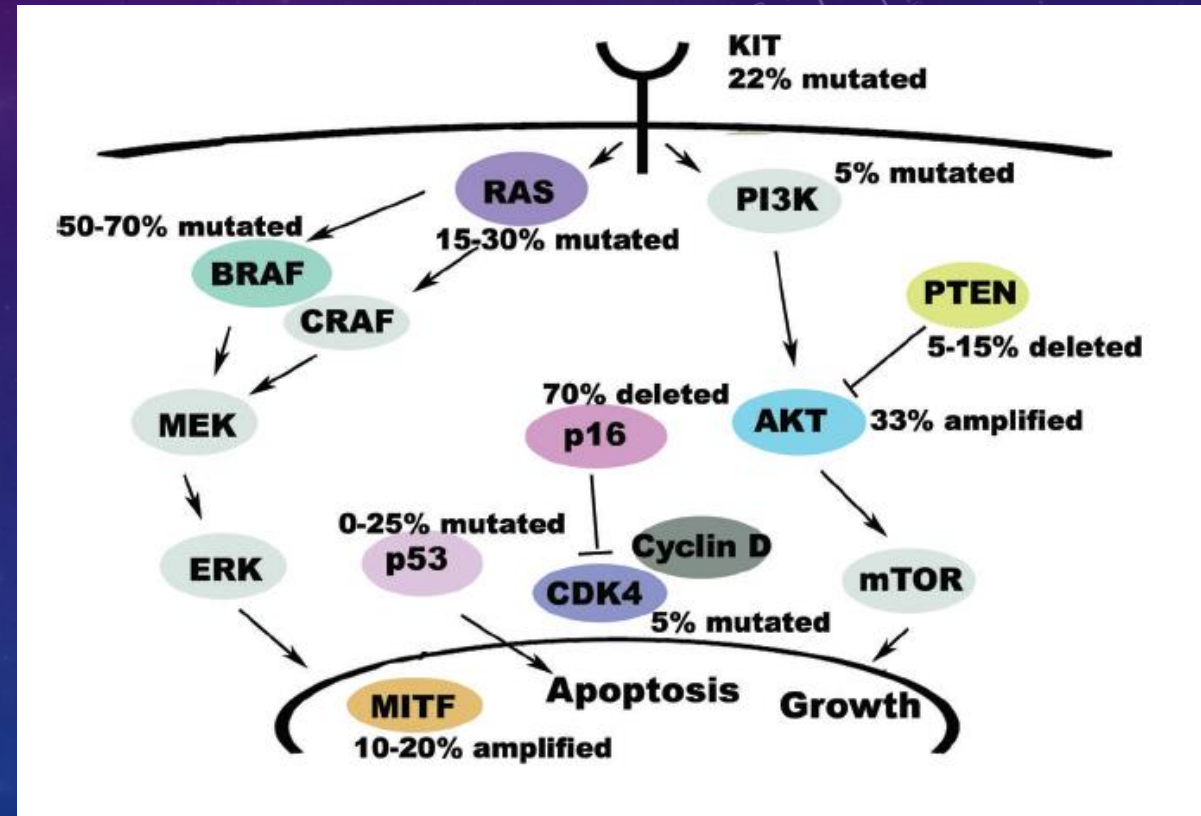
Diversi percorsi mutazionali → eterogeneità clinico morfologica (class. WHO 5° ed.)

► EVENTO INIZIANTE

MAPK pathway
PI3K pathway

- **BRAF V600E**: (60-87,5% nevi comuni)
- **NRAS** (80% nevi congeniti grandi)
- **GNAQ/ GNA11** (rispettivamente 83% e 7% nevi blu)
- **HRAS** (10-20% nevi di Spitz)

- Mutazioni mutualmente esclusive
- fenotipo correlate



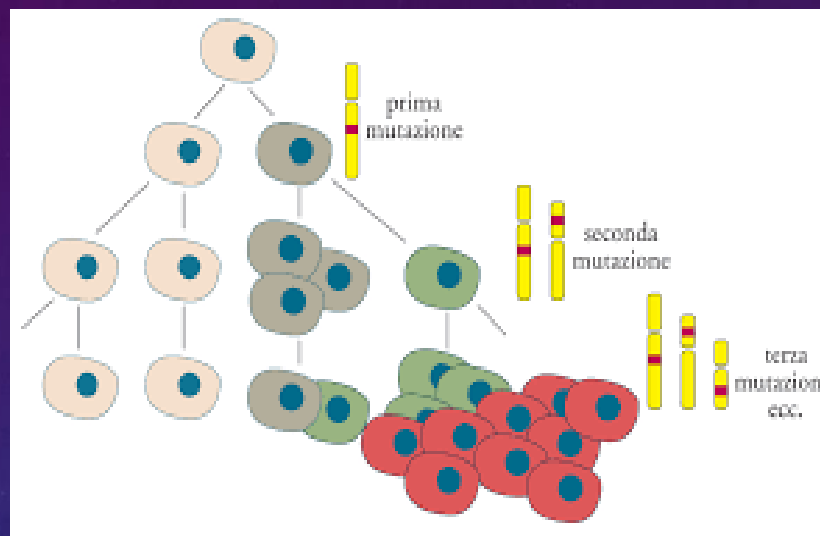
► TRASFORMAZIONE MALIGNA: processo mutazionale multi step

- **CDKN2A (OMOZIGOTE)**
- **PROMOTORE TERT**
- ...**PTEN/ TP53/ ARID1-2...**

-Combinazioni di mutazioni genetiche:

BRAF+BAP1 == basso potenziale maligno

GNAQ+BAP1 == alto potenziale maligno



Agenti mutageni:

-radiazioni UV (melanomi su cute esposta al sole: melanoma a diffusione superficiale, lentigo maligna, melanoma desmoplastico, melanoma nodulare)

-alto grado di instabilità genomica: alterazioni telomeri/deficit meccanismi riparazione DNA (melanoma acrale, dell'uvea, delle mucose)

-mutazioni germline

► Stretta correlazione tra tipi di proto-oncogeni/ geni soppressori mutati e caratteristiche clinico-morfologiche

BRAF: -50% dei melanomi (80-90% V600E)

-<40aa/ Low CSD/ Melanoma a diffusione superficiale/ nodulare

RAS: -20% dei melanomi

->55aa/ High CSD/ estremità superiori/ > aggressivo (metastasi a distanza)/
Melanoma nevoide

NF1: -10-17% dei melanomi cutanei (BRAF-/ RAS-)

-pazienti più anziani/ High CSD/ 40-45% melanomi desmoplastici (recidive locali
metastasi linfonodali)

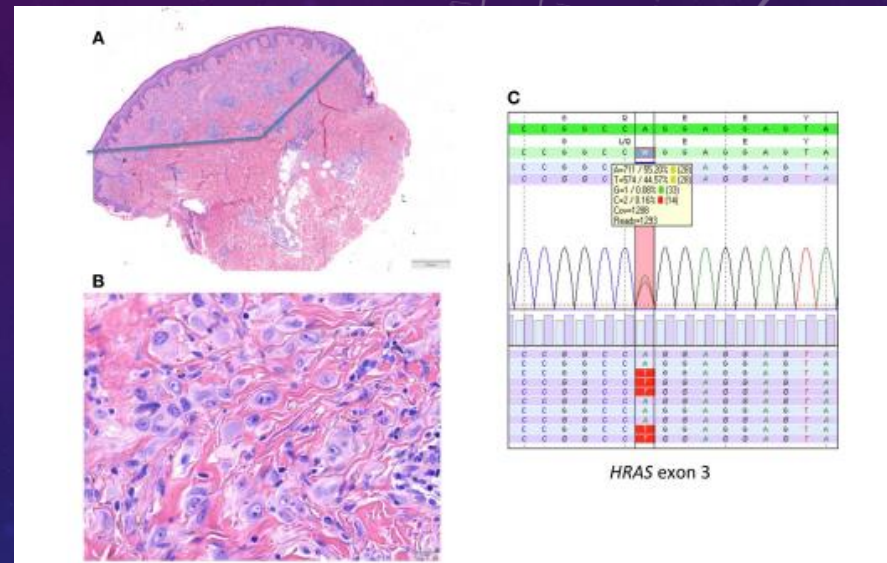
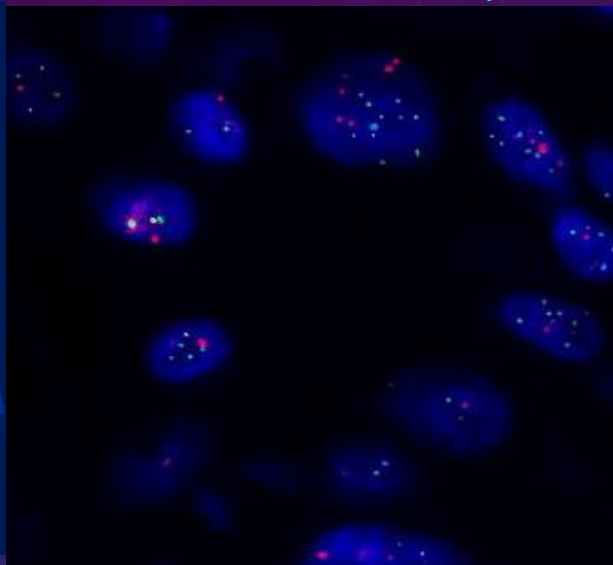
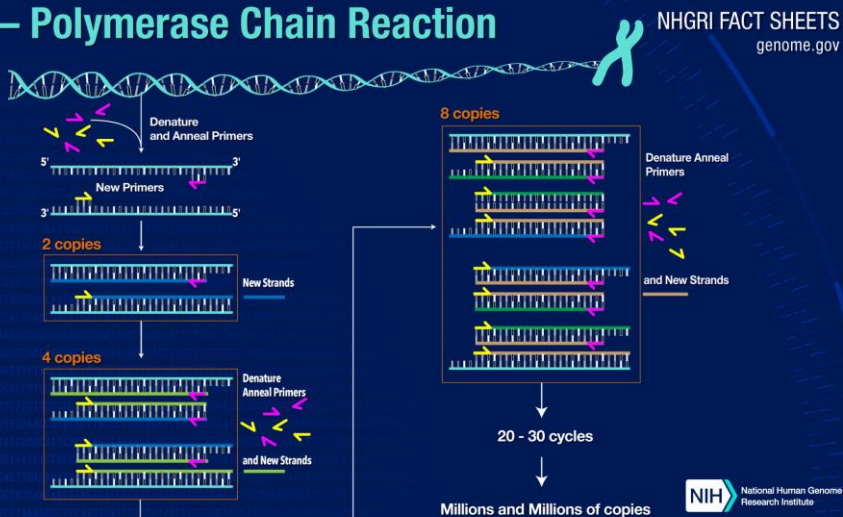
KIT: (BRAF-/ RAS-/ NF1-/ triple-wilde type)

-20-90% dei melanomi delle mucose (ano-rettali e cavo orale)/ 36% dei
melanomi acrali/ 28% High CSD/ stretta associazione con età più avanzata

UTILITÀ DEI TEST DI BIOLOGIA MOLECOLARE NELLA DIAGNOSI DELLE NEOPLASIE MELANOCITARIE:

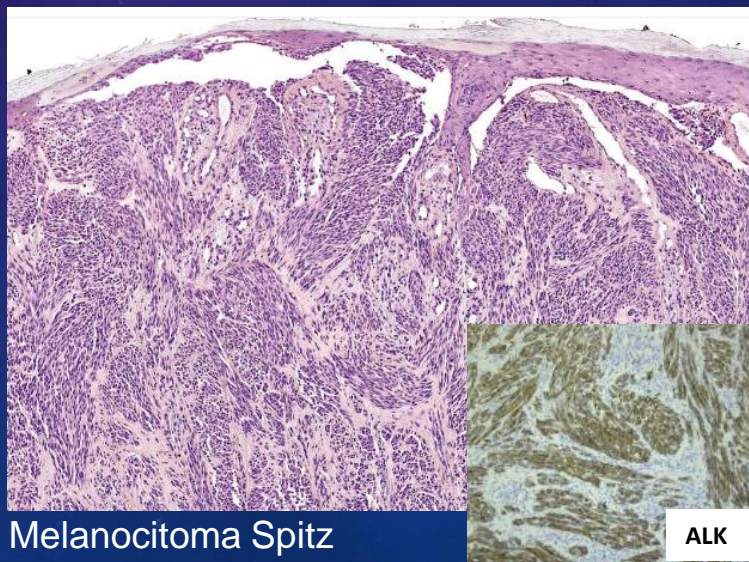
FISH- Fluorescence in situ hybridization

PCR – Polymerase Chain Reaction



Nevo di Spitz e Tumore di Spitz atipico

- HRAS (11p)
- Fusione chinasi (ROS1/ ALK/ NTRK1/ NTRK3/ BRAF/ RET/ MET)
- Perdita di espressione di geni oncosoppressori (CDKN2A/ BAP1)



Non ci sono attualmente marcatori molecolari e immunoistochimici utili nella diagnostica delle neoplasie melanocitarie ambigue

-p16/PRAME: inaffidabili



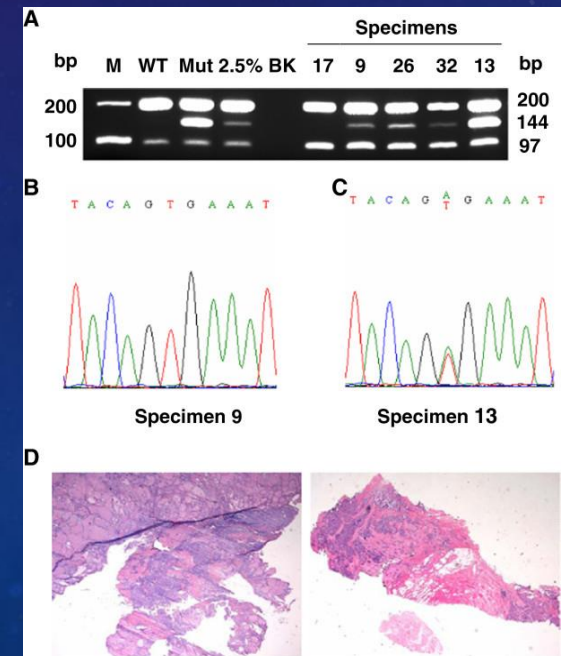
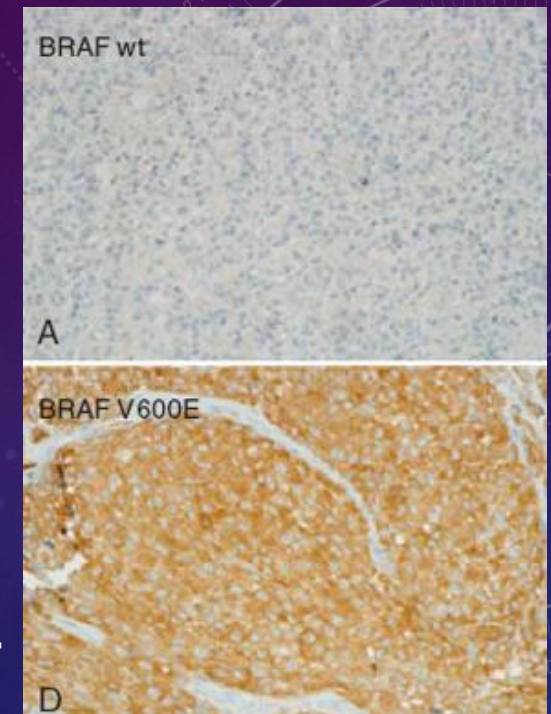
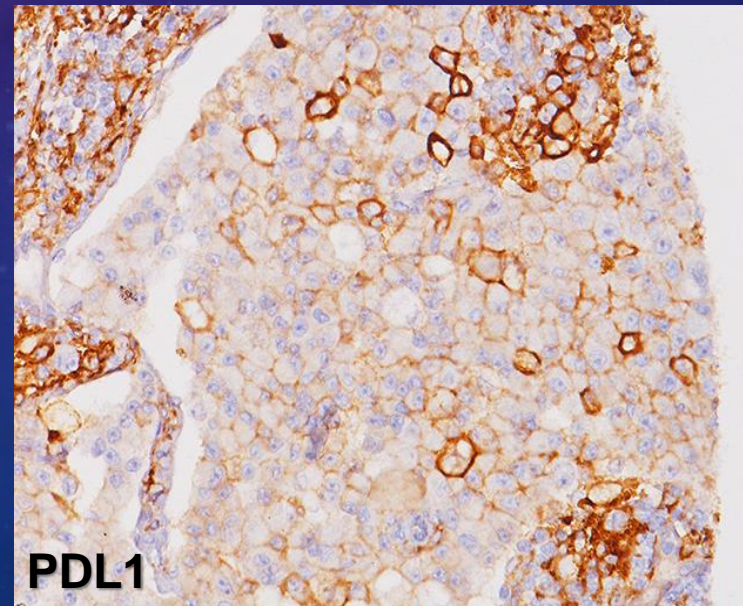
Il gold standard: la diagnosi istologica.

► **IMPORTANTE:** valutazione di fattori predittivi

-Analisi mutazionale **BRAF (V600E/K)**

-Analisi immunoistochimica: **PDL1**

-ckit?



LINFONODO SENTINELLA MELANOMA: PROTOCOLLO EORTC

European Journal of Cancer 114 (2019) 1–7



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal homepage: www.ejcancer.com

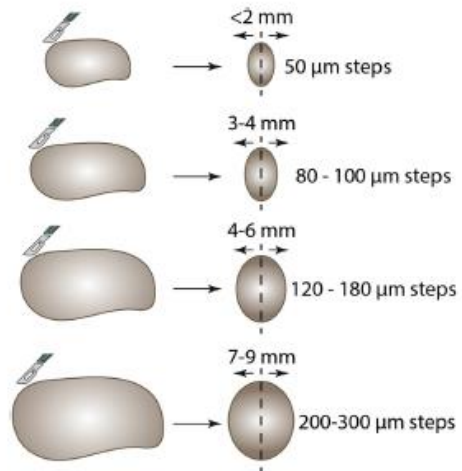
Current Perspective

An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma



1° serie	sezione 1	EE
	sezione 2	SOX10
	sezione 3	MLA
	sezione 4	BIANCA
GAP a 50micron o 100 micron		
2° serie	sezione 5	EE
	sezione 6	SOX10
	sezione 7	MLA
	sezione 8	BIANCA
	sezione 9	BIANCA
	sezione 10	BIANCA
GAP a 50micron o 100 micron		
3° serie	sezione 11	EE
	sezione 12	SOX10
	sezione 13	MLA
	sezione 14	BIANCA

GAP a 50micron o 100 micron		
4° serie	sezione 15	EE
	sezione 16	SOX10
	sezione 17	MLA
	sezione 18	BIANCA
GAP a 50micron o 100 micron		
5° serie	sezione 19	EE
	sezione 20	SOX10
	sezione 21	MLA
	sezione 22	BIANCA
	GAP a 50micron o 100 micron	
6° serie	sezione 20	EE
	sezione 21	SOX10
	Sezione 23	BIANCA



If by error the slice is off centre e.g.:

the solution is to either, increase steps to 300-400 µm or make a second parallel slice resulting in 3 pieces which are then sectioned steps 150 to 200 µm.



Fig. 1. Revised EORTC protocol depicting sectioning of sentinel lymph node in melanoma. EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

Section	Staining
1	S100
2	Spare
50/300 µm step (+50/300 µm)	
3	H&E
4	S100
5	Spare
6	Spare
7	Spare
50/300 µm step (+100/600 µm)	
8	S100
9	Spare
50/300 µm step (+150/900 µm)	
10	S100
11	Spare
50/300 µm step (+200/1200 µm)	
12	S100
13	Spare
50/300 µm step (+250/1500 µm)	
14	S100
15	Spare

*50 µm for the small lymph nodes of 5 mm or less, 300 µm in lymph nodes of more rounded configuration, i.e. with a short axis length of 9 mm or more.

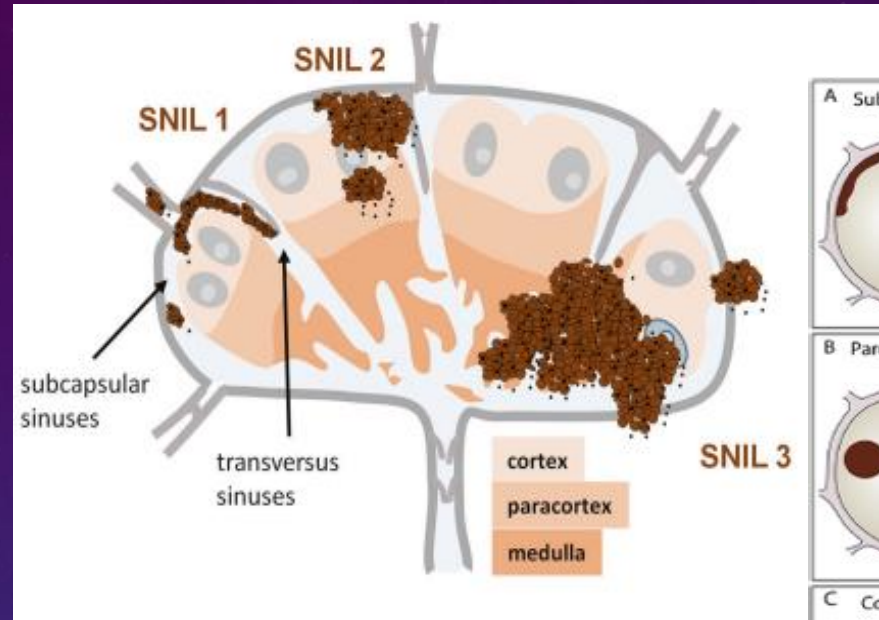
Fig. 2. Revised EORTC protocol for staining sentinel lymph node in melanoma. EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

SOX10 vs S100 (↑sensibilità/↓ specificità)
MLA vs HMB45 (↓ sensibilità /↑ specificità)

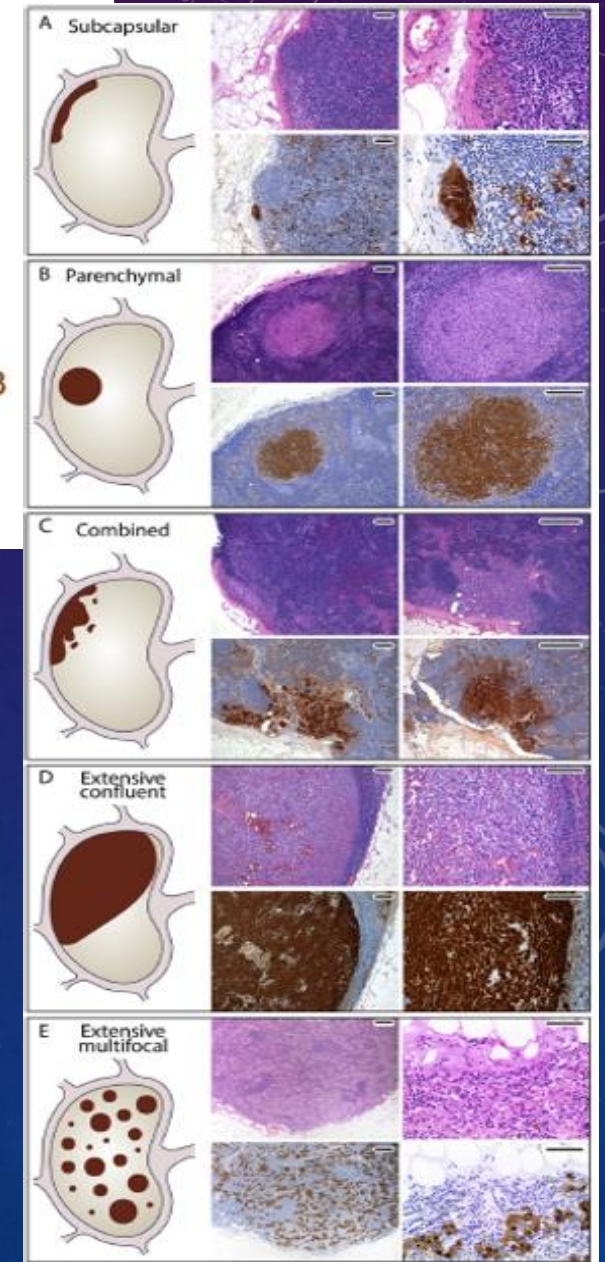
Caratteristiche della metastasi: valore predittivo/prognostico

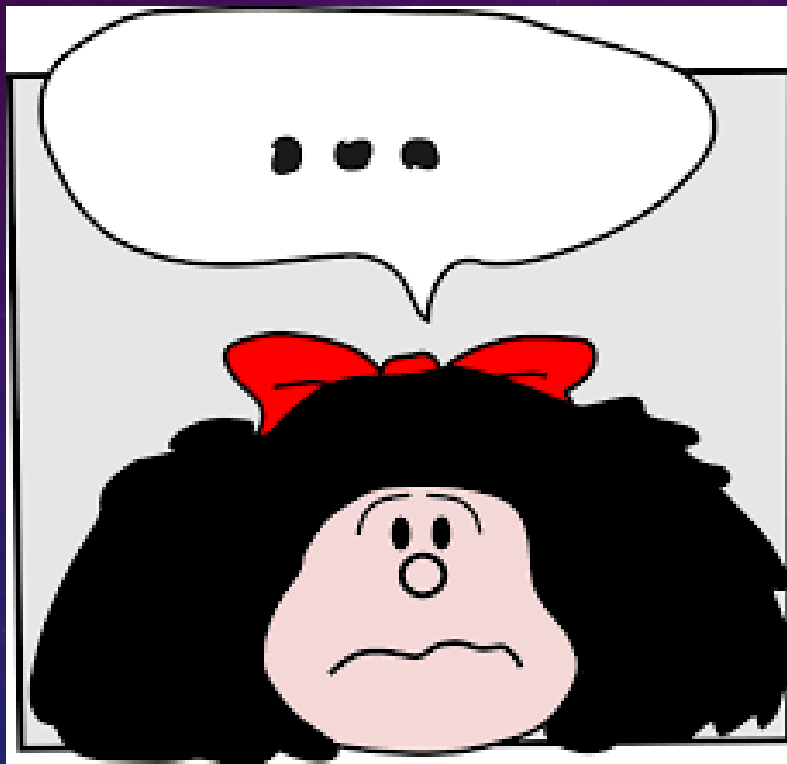
- Topografia/ burden:
subcapsulare/ parenchimale/
combinato
- Paratrabecolare = parenchimale
- Multifocale:
 - ▶ n. depositi tumorali
 - ▶ dimensioni focoloio >
 - ▶ presenza cellule tumorali isolate
 - ▶ profondità dalla capsula (Startz)
 - ▶ estensione extracapsulare
focale (≤ 2 mm)/ estensivo (>2 mm)
- Multifocale estensivo:
>70% del parenchima
- Localizzazione endolinfatica,
senza infiltrazione parenchimale = SLN +.

D.D. Cellule neviche: capsula/ trabecole/ perilinfatiche.



SNIL: livelli di invasione
linfonodale
Linfatici intracapsulari → seni
→ corticale → paracorticale
→ midollare → capsula





GRAZIE