

Особенности морфологической диагностики меланоцитарных образований у детей

Клецкая Ирина Семёновна

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева



Невус



Меланома

Приобретенный невус	Невоидная меланома
Невус Шпитц	Шпитцоидная меланома
Пигментированный веретеноклеточный невус (Reed невус)	Веретеноклеточная меланома
Диспластический невус	Поверхностно распространяющаяся меланома
Глубоко пенетрирующий невус	Плексиформная меланома
Десмопластический невус	Десмопластическая меланома
Гало-невус	Меланома с регрессией
Меланоцитома	Animal-type меланома



Guido Massi, Rome, Italy



Критерии оценки

1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнёзд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.



Критерии оценки

Table 1 Comparison of “ABCDE” characteristics of adult and pediatric melanoma

	Hallmarks of adult melanoma	Alternative characteristics of pediatric melanoma
A	Asymmetry	Amelanotic
B	Border irregularity	Bump/bleeding
C	Color variation	Colorless/uniform color
D	Diameter	De novo/any diameter
E	Evolution	Evolution

Adapted from Cordoro et al. [26]

1. Клинические аспекты

- Клинический диагноз
 - Макроскопическая картина (правило ABCDE)
 - Возраст пациента (de novo)
2. Размер;
 3. Симметрия и силуэт;
 4. Симметрия латеральных границ;
 5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
 6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
 7. Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;
 8. Симметрия эпидермального паттерна;
 9. Равномерная клеточность;
 10. Раннее формирование дискретных гнёзд;
 11. «Созревание»;
 12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
 13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.



Критерии оценки

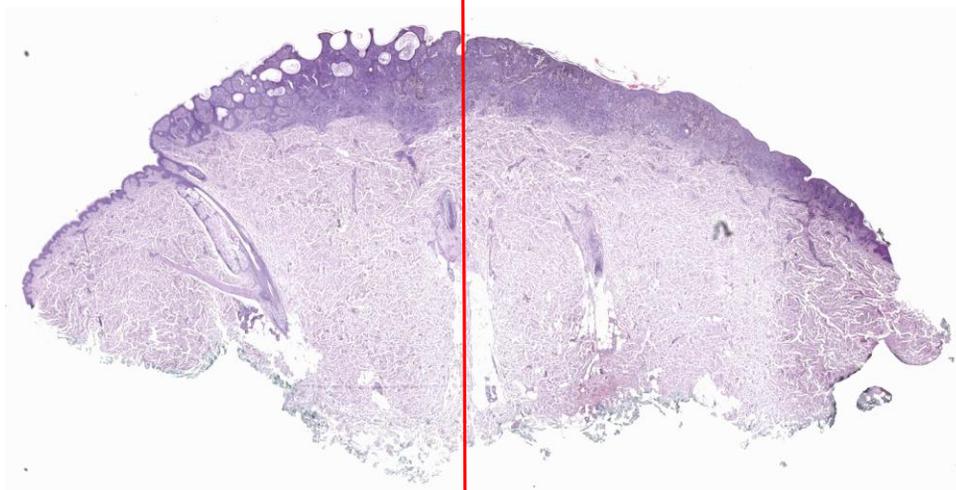
1. Клинические аспекты;
2. **Размер**
 - Малый диаметр (менее 3 мм) – исключительно редко являются меланомами
 - Невусы особых локализаций (акральные, генитальные) с преобладанием гнёзд над отдельными клетками (меланома достигает большого диаметра за счёт латерального распространения отдельных клеток, и только после этого формируются крупные гнёзда)
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнёзд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.



Критерии оценки

1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. **Симметрия и силуэт;**
Воображаемая вертикальная линия, симметрия контура эпидермиса
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнёзд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.

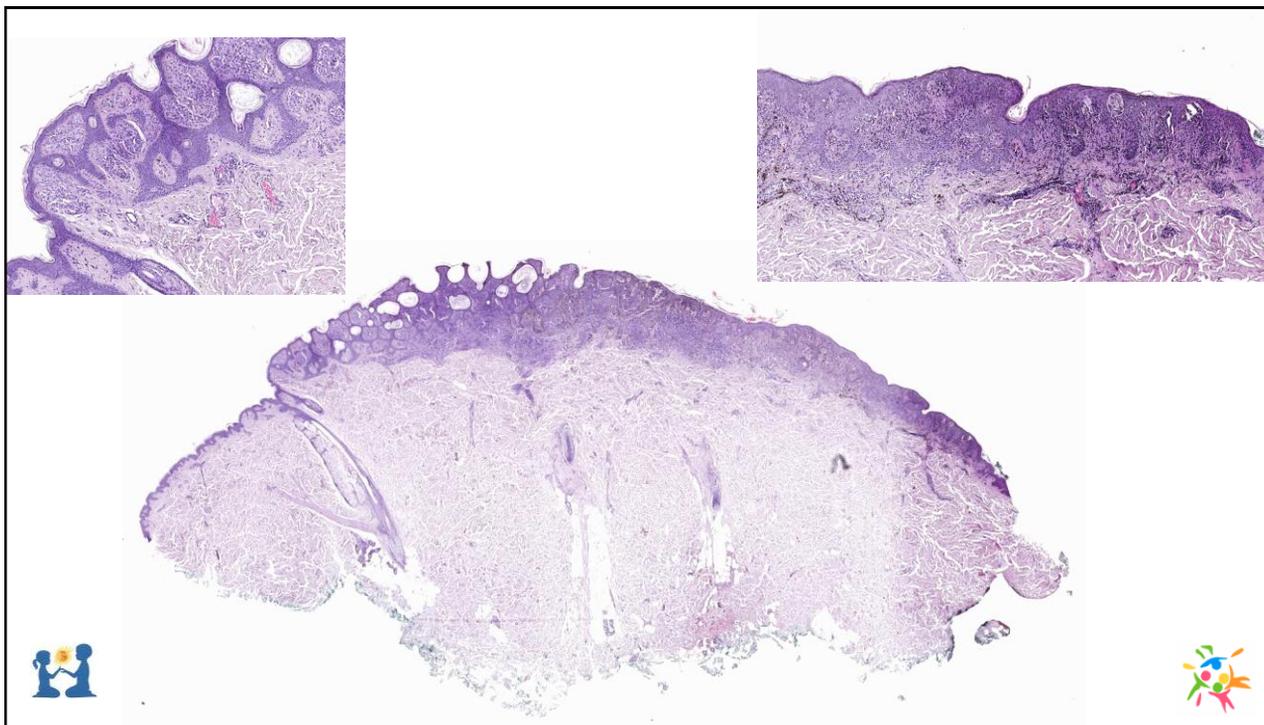




Критерии оценки

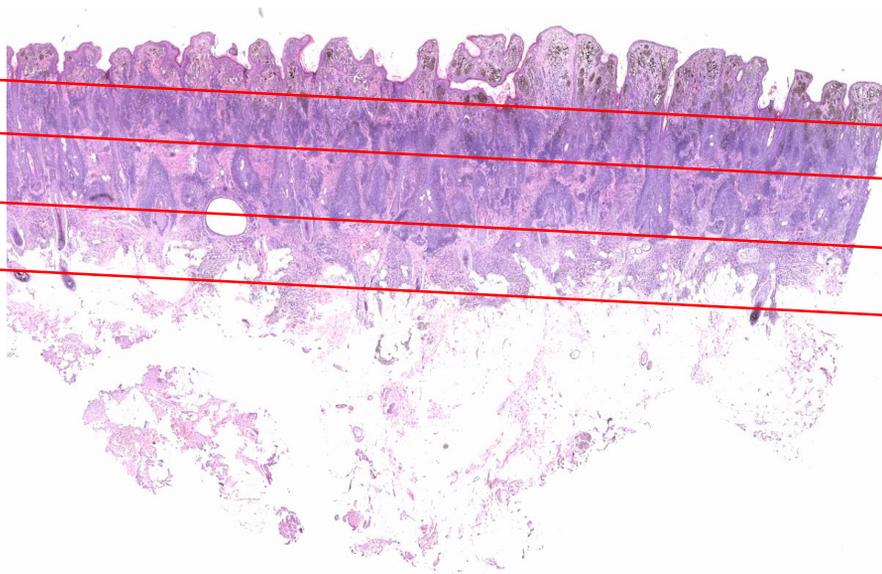
1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. **Симметрия латеральных границ;**
Гнёзда клеток в области эпидермо-дермального соединения с обеих сторон в невусе должны формировать аналогичные структуры (форма, размер, цитологические характеристики) "starts with a nest and ends with a nest"
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнёзд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.





Критерии оценки

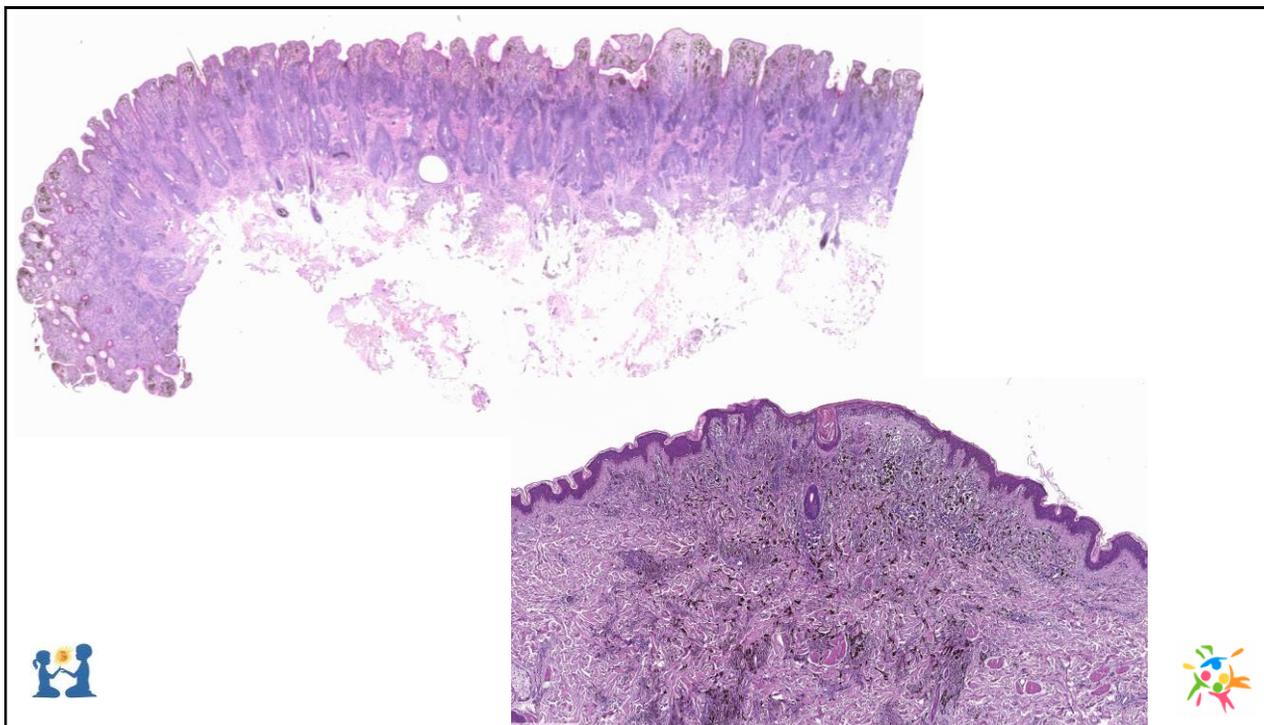
1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. **Симметрия в пределах горизонтальных уровней;**
«Гомогенность» гистологических характеристик в пределах горизонтальных уровней (размер клеток, форма и размер ядер и ядрышек, цитоплазматические характеристики, паттерн, количество коллагена, лимфоцитарная инфильтрация)
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнезд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнезд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.



Критерии оценки

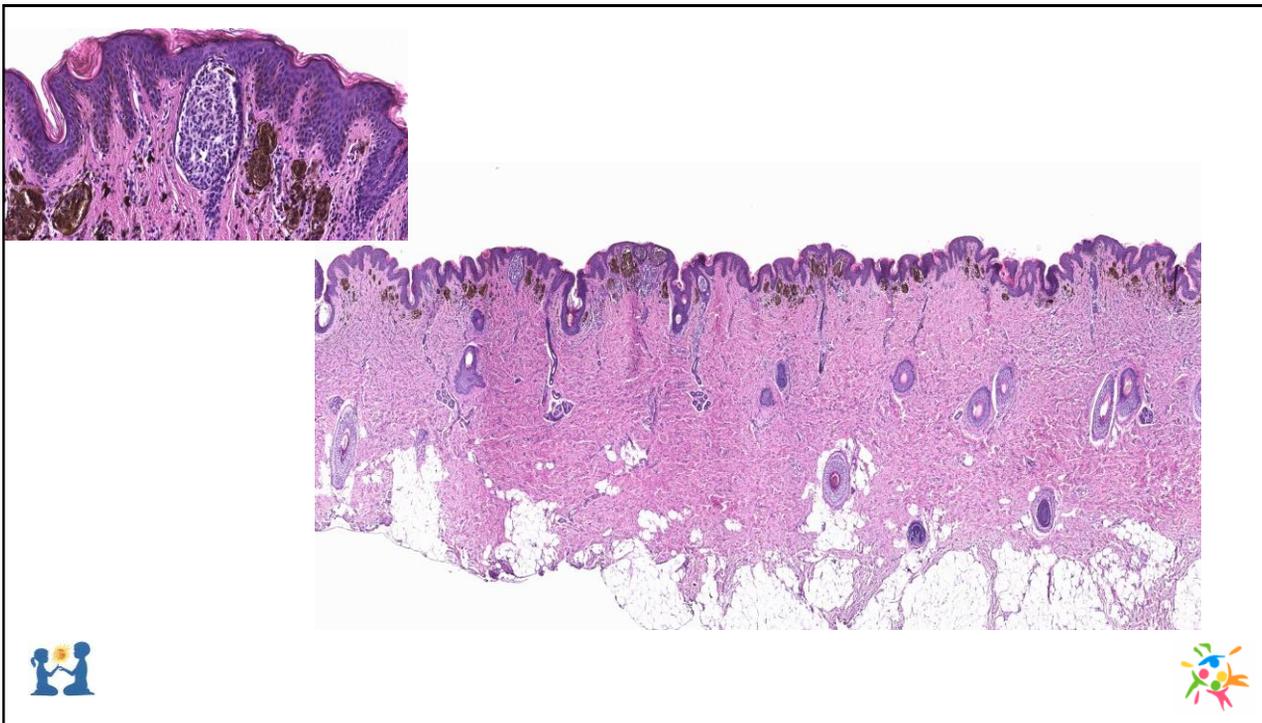
1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. **Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;**
Не означает равномерную пигментацию, но симметричное распределение в пределах двух половин и горизонтальных уровней
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнезд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнезд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.





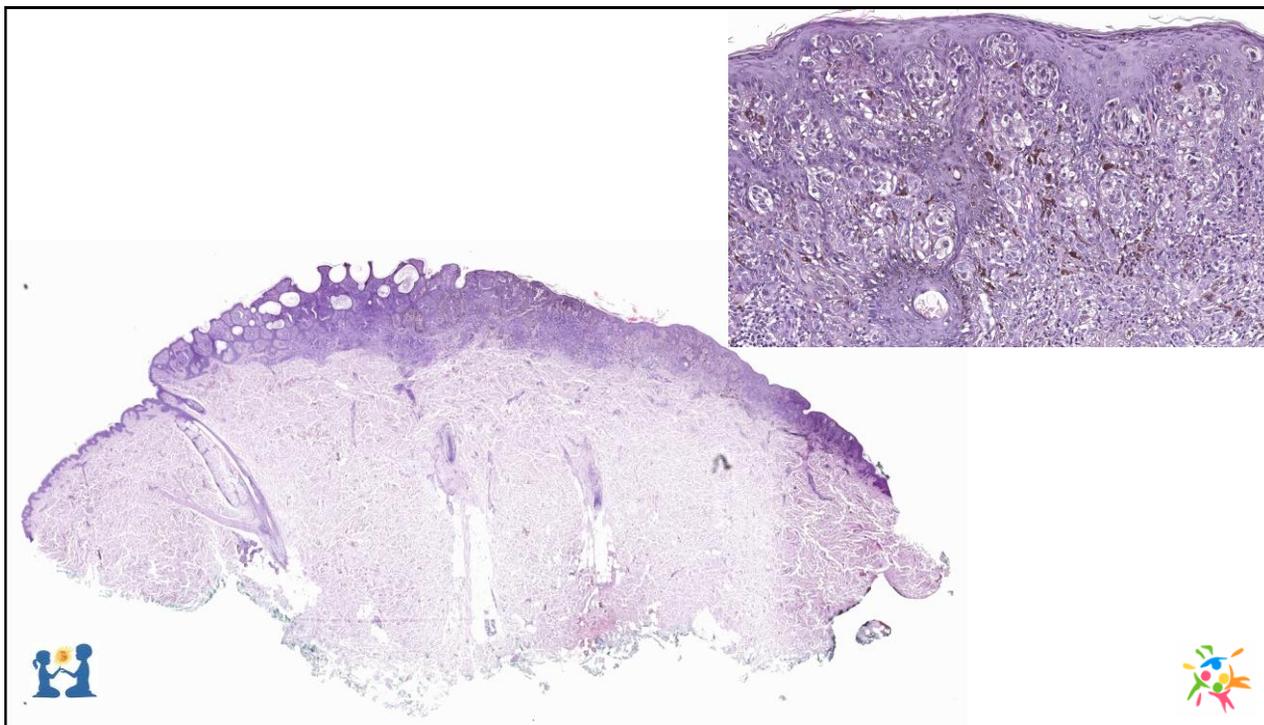
Критерии оценки

1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. **Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;**
Для невусов характерно наличие многочисленных округлых некрупных дискретных гнёзд в области эпидермо-дермального соединения без альтернирующих участков лентигинозной пролиферации или слияния гнёзд
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнёзд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.



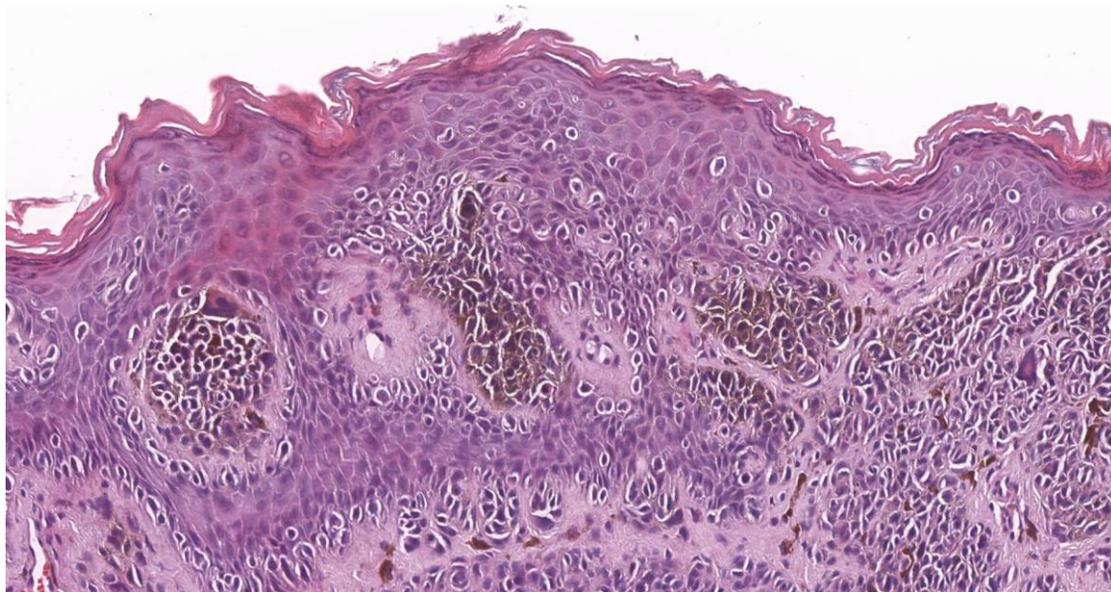
Критерии оценки

1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;
8. **Симметрия эпидермального паттерна**
Равномерная гиперплазия (в меланомах – истончение, «поглощение» эпидермиса, изъязвление)
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнёзд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.



Критерии оценки

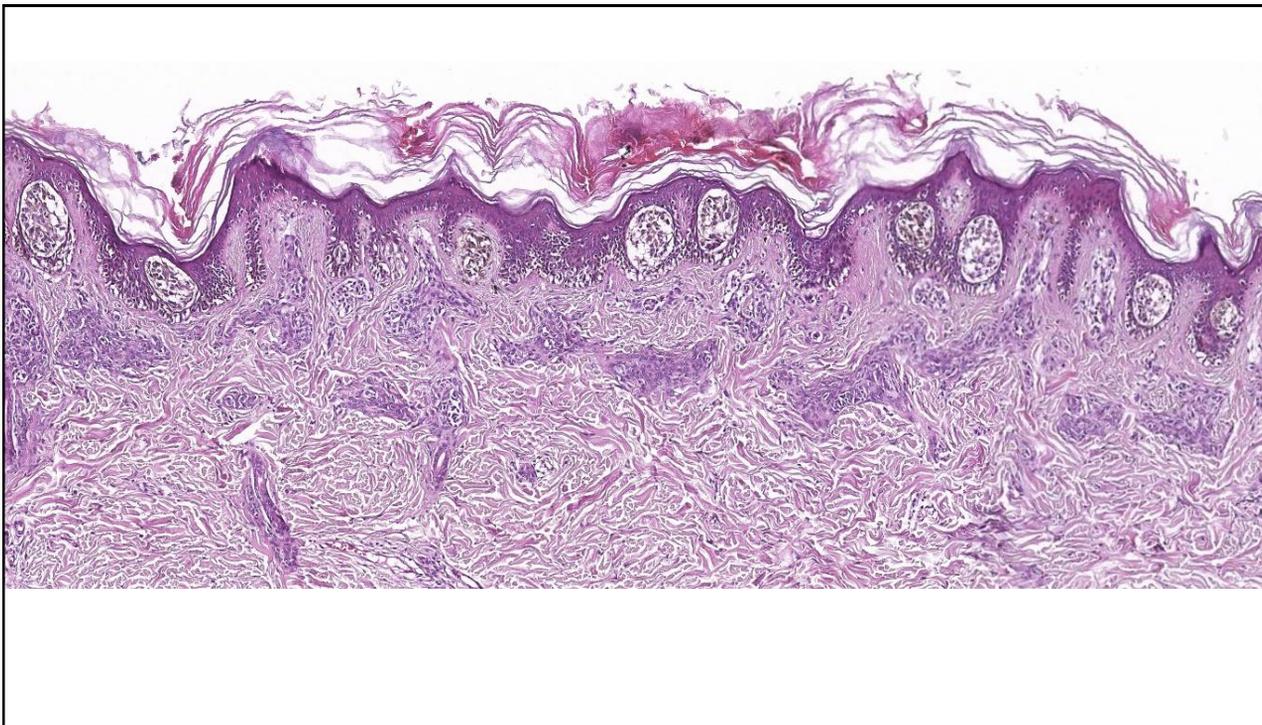
1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. **Равномерная клеточность**
В пределах одного горизонтального уровня (в том числе касается эпидермиса в невусах Шпитц и акральных невусах у детей)
10. Раннее формирование дискретных гнёзд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.



Критерии оценки

1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. **Раннее формирование дискретных гнёзд**
 В приобретённым меланоцитарных невусах после лентигинозной стадии формируются гнёзда с компактным расположением мономорфных элементов без признаков атипии. Митотическая активность – единичные фигуры митоза (кластеры не оопределяются)
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.





Критерии оценки

1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнёзд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнёзд;
11. **«Созревание»**
Обозначает два независимых феномена – уменьшение размера меланоцитов в направлении к глубоким отделам и шванновскую метаплазию (потеря пигмента, приобретение веретеновидной формы и способности к синтезу коллагена)
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.



Критерии оценки

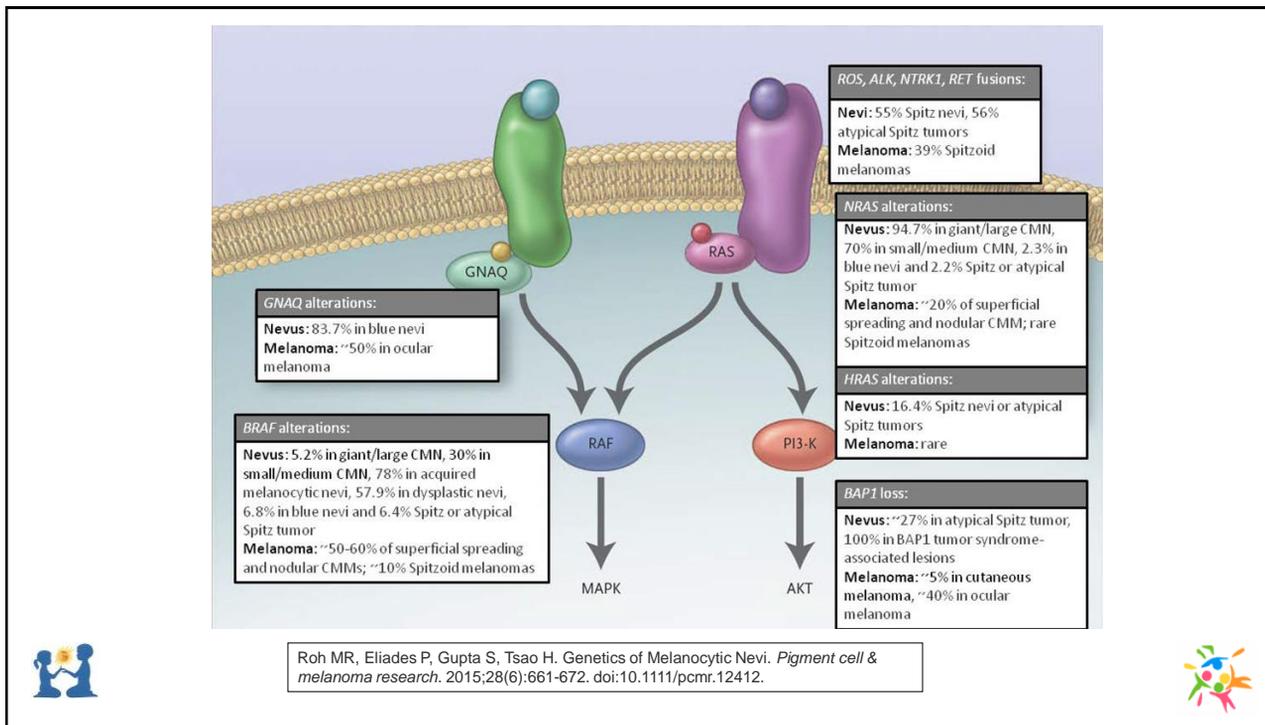
1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнезд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнезд;
11. «Созревание»;
12. **Гамартоматозная или «органовидная» архитектура**
13. Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.



Критерии оценки

1. Клинические аспекты;
2. Размер;
3. Симметрия и силуэт;
4. Симметрия латеральных границ;
5. Симметрия в пределах горизонтальных уровней;
6. Симметричное распределение пигмента вне зависимости от его количества;
7. Симметрия в распределении, размере и форме гнезд области эпидермо-дермального соединения;
8. Симметрия эпидермального паттерна;
9. Равномерная клеточность;
10. Раннее формирование дискретных гнезд;
11. «Созревание»;
12. Гамартоматозная или «органовидная» архитектура;
13. **Мономорфные клетки, отсутствие атипии и некроза, низкая митотическая активность.**





Врождённый меланоцитарный невус (ВМН)

Эпидемиология: 1% новорожденных,
0,005% - гигантские ВМН

Классификация: размер, локализация, количество, наличие сателлитных невусов, ассоциация с нейрокутаным меланозом.

Риск развития меланомы в течение жизни:

- Малые и средние ВМН – менее 1%
- Крупные и гигантские ВМН – 2,5-3,1%



CMN Classification

CMN projected adult size		
"Small CMN (SCMN)"	"W1"	<1.5 cm
"Medium CMN (MCMN)"	"W2"	1.5-10 cm
	"W3"	>10-20 cm
"Large CMN (LCMN)"	"L1"	>20-30 cm
	"L2"	>30-40 cm
"Giant CMN (GCMN)"	"G1"	>40-60 cm
	"G2"	>60 cm
"multiple MCMN"	3 or more MCMN without a single, predominant CMN	

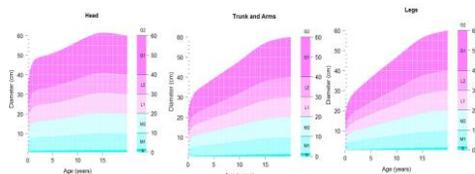
<http://www.nevus.org/CMN-classification>



CMN localization ¹	
CMN of the head	"face"; "scalp"
CMN of the trunk	"neck", "shoulder", "upper back", "middle back", "lower back", "breast / chest", "abdomen", "flank", "gluteal region", "genital region"
CMN of the extremities	"upper arm", "forearm", "hand", "thigh", "lower leg", "foot"

Number of satellite nevi ²		
"S0"	No satellites	
"S1"	<20 satellites	
"S2"	20-50 satellites	
"S3"	>50 satellites	

Additional morphological characteristics		
"C0", "C1", "C2"	none, moderate, marked color heterogeneity	
"R0", "R1", "R2"	none, moderate, marked surface rugosity	
"N0", "N1", "N2"	none, scattered, extensive dermal or subcutaneous nodules	
"H0", "H1", "H2"	none, notable, marked hypertrichosis ("hairiness")	



¹One or more of these localizations should be used to describe the preponderant area of involvement
²Refers to the number of satellites within the first year of life; in case this number is not available, the actual number should be mentioned

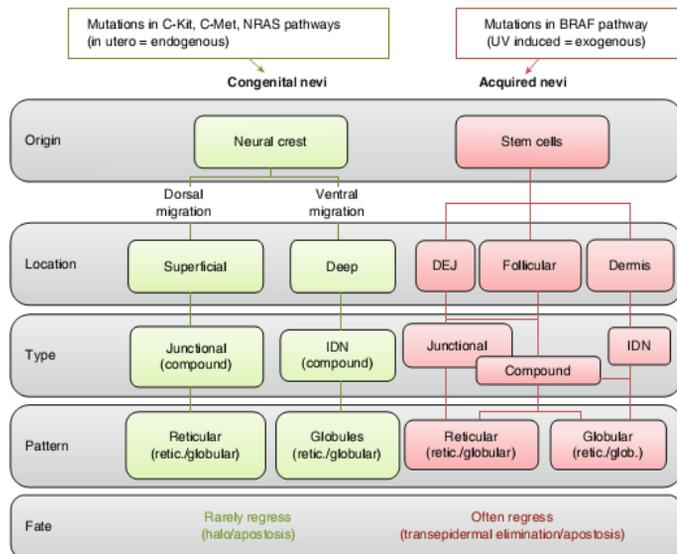


Table 6.5 Frequency of NRAS and BRAF mutations in congenital melanocytic nevi, proliferative nodules in CMN, and congenital pattern nevi

Mutation	Congenital melanocytic nevi (%)	Proliferative nodules in CMN (%)	Congenital pattern nevi (%)
No mutations	18.8	30.0	3.6
NRAS	81.3	70.0	25.0
BRAF	0	0	71.4

Source: Bauer et al. [40]

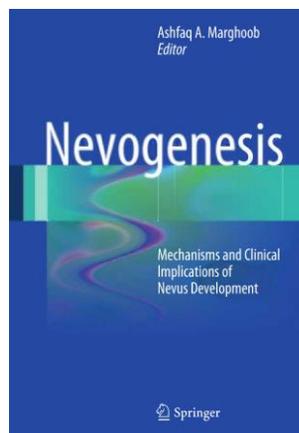
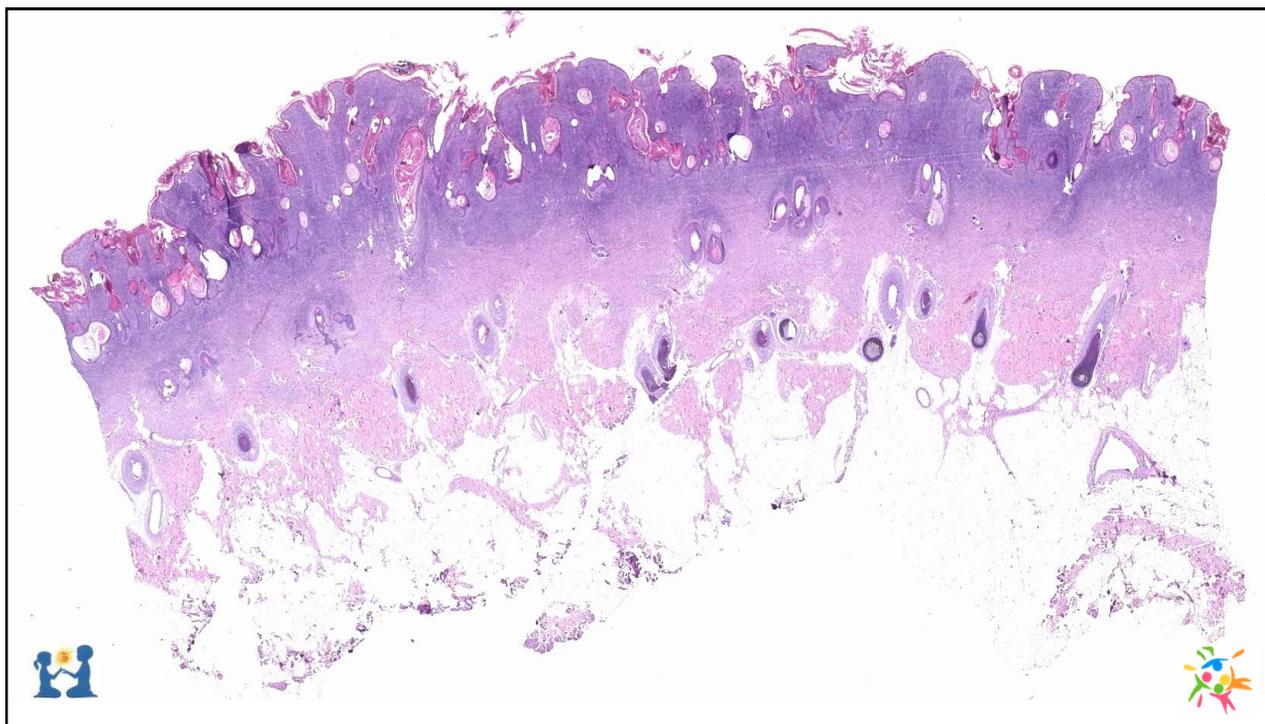


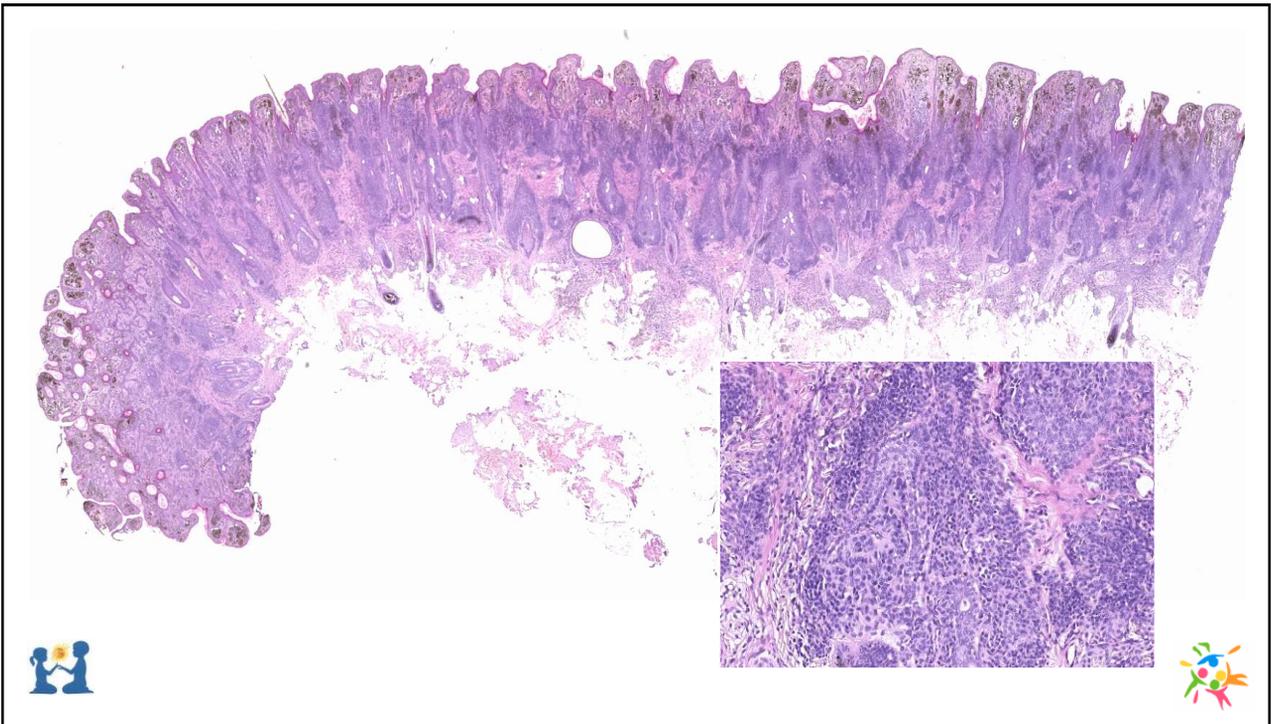
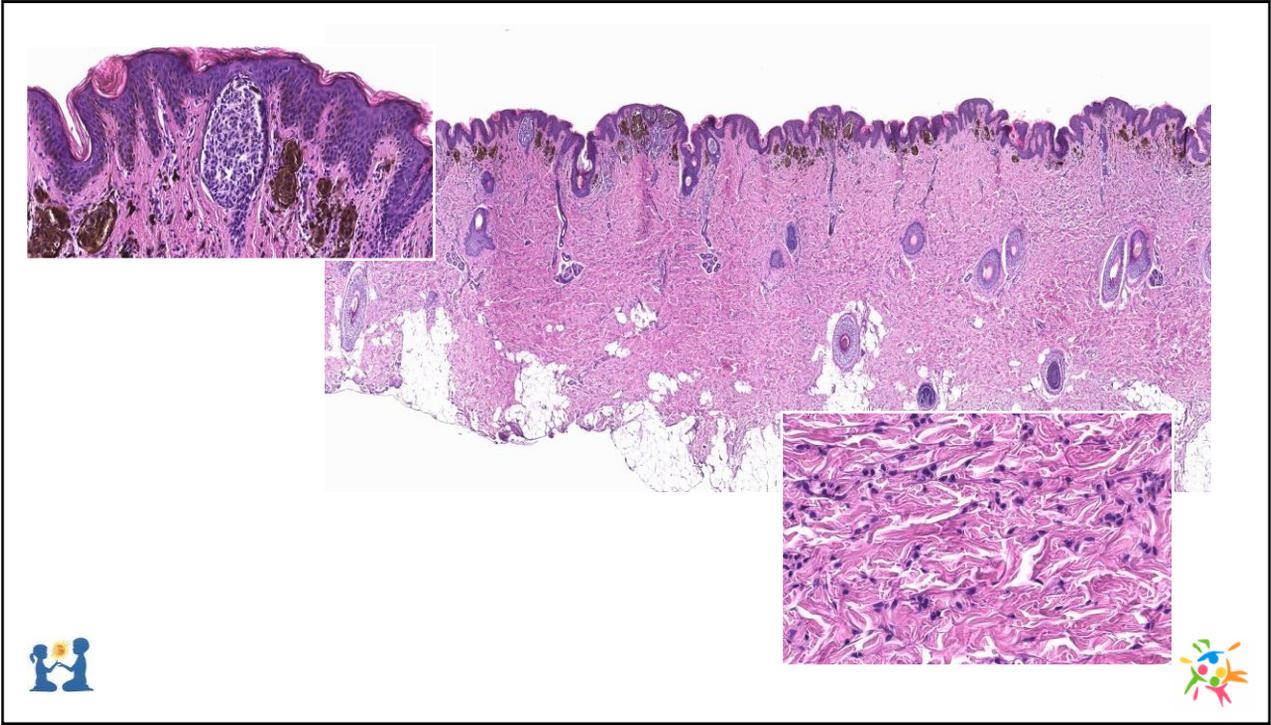
Fig. 1.13 Nevi-specific mutations suggest a critical role for gene aberrations in nevocgenesis. The timing of the aberration (i.e., pre- or postnatal) and origin of the nevomelanocytic precursor cell (neural crest or stem cell) may determine the migration pathway and type of nevus that will develop

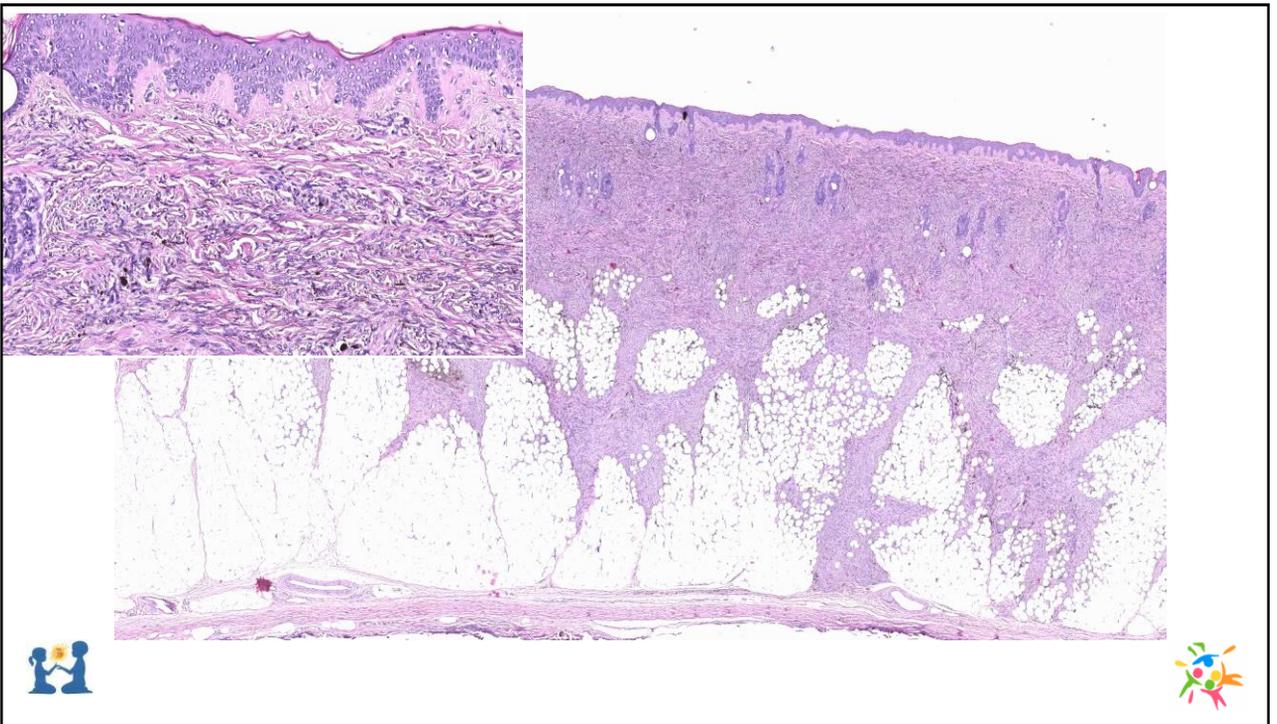
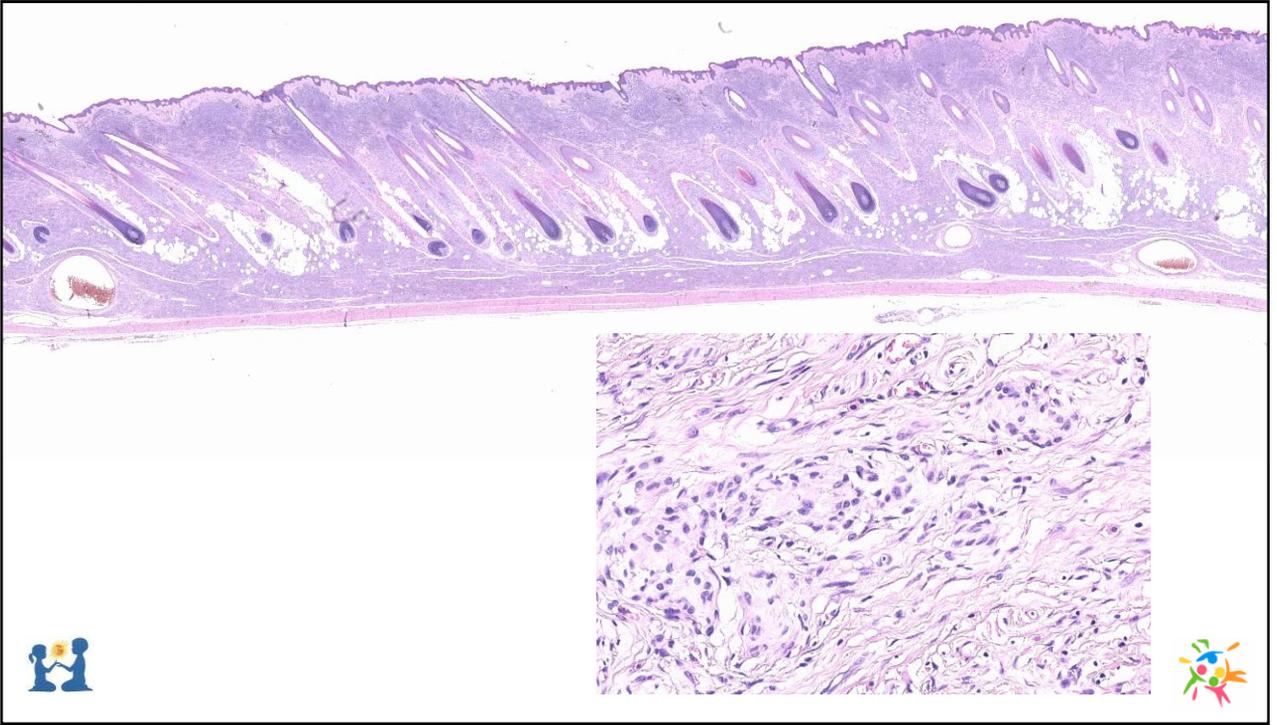


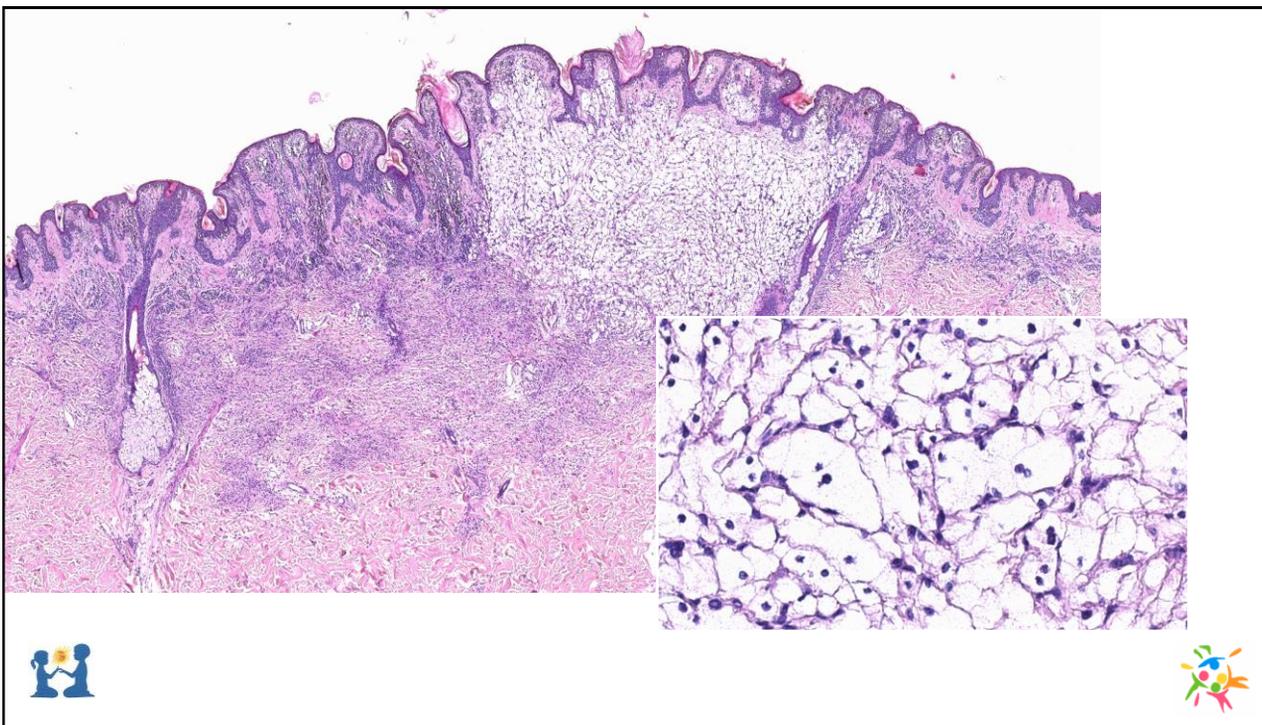
ВМН. Гистологические характеристики.

- Линейный характер роста;
- Паттерны: пограничный, смешанный, внутридермальный невус, голубой невус, комбинированный невус;
- Присутствие клеток в нижних двух третях дермы и соединительнотканых септах подкожной жировой ткани;
- Расположение меланоцитов между коллагеновыми волокнами (отдельные клетки и цепочки клеток);
- Тенденция к периваскулярной и периаднексальной группировке, инфильтрация волосяных фолликулов, сальных и потовых желез, стенок сосудов, нервов, *m.arrector pili*.





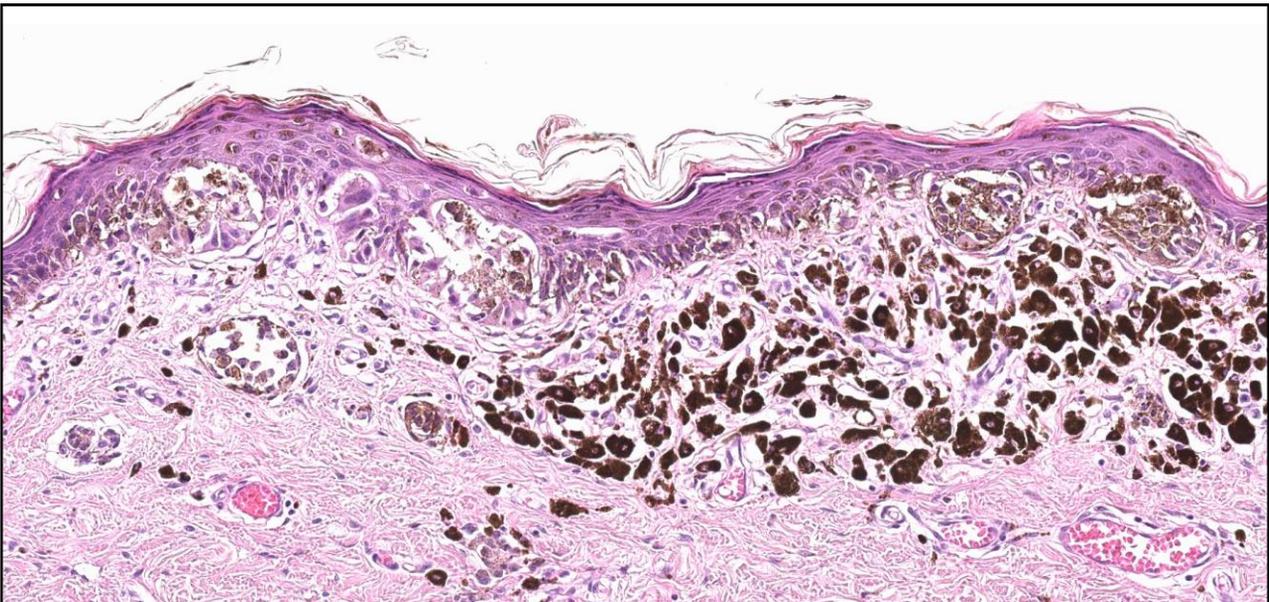
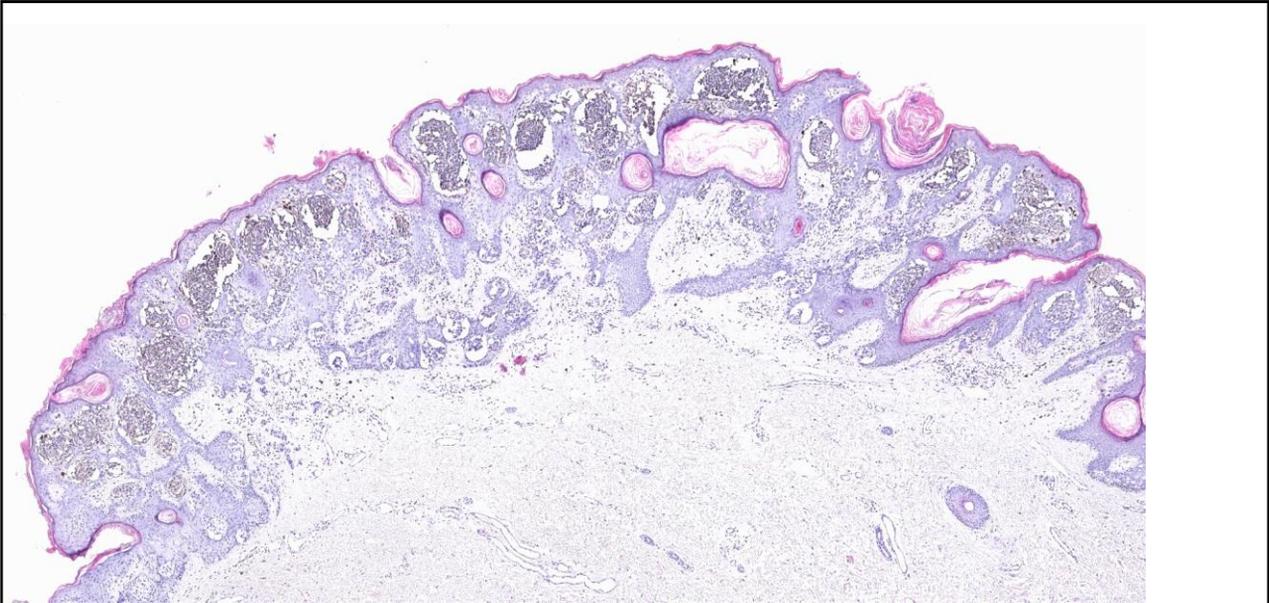




Атипичные варианты ВМН. Интраэпидермальная пролиферация

- Вариабельность строения интраэпидермальных гнёзд
- Лентигозная меланоцитарная пролиферация
- Цитологическая атипия (от умеренной до выраженной)
- Педжетоидное распространение (вплоть до симуляции SSM)





Дифференциальный диагноз

- Атипичные клетки не плеоморфны, как правило, со светлой цитоплазмой и пылевидным пигментом.
- Ядра «однородны», округлой или овоидной формы, с дисперсным хроматином, ядрышки мелкие.
- Педжетоидное распространение: над хорошо сформированными гнездами.
- Атипичный интраэпидермальный/пограничный компонент не распространяется за пределы дермального компонента.
- Дермальный компонент доброкачественный, переход к нему постепенный.
- Митотическая активность возможна, но фигуры митоза немногочисленны.
- Воспалительный инфильтрат в дерме, как правило, отсутствует.
- Некроз не определяется.



Атипичные варианты ВМН. Дермальная пролиферация (пролиферативные узлы)

Клинически папулы, узлы, бляшки в ВМН.

Возникают в раннем возрасте, после периода роста переходят в стабильное состояние, впоследствии возможна регрессия. Исключительно редко встречаются у более старших детей и взрослых.

Классификация:

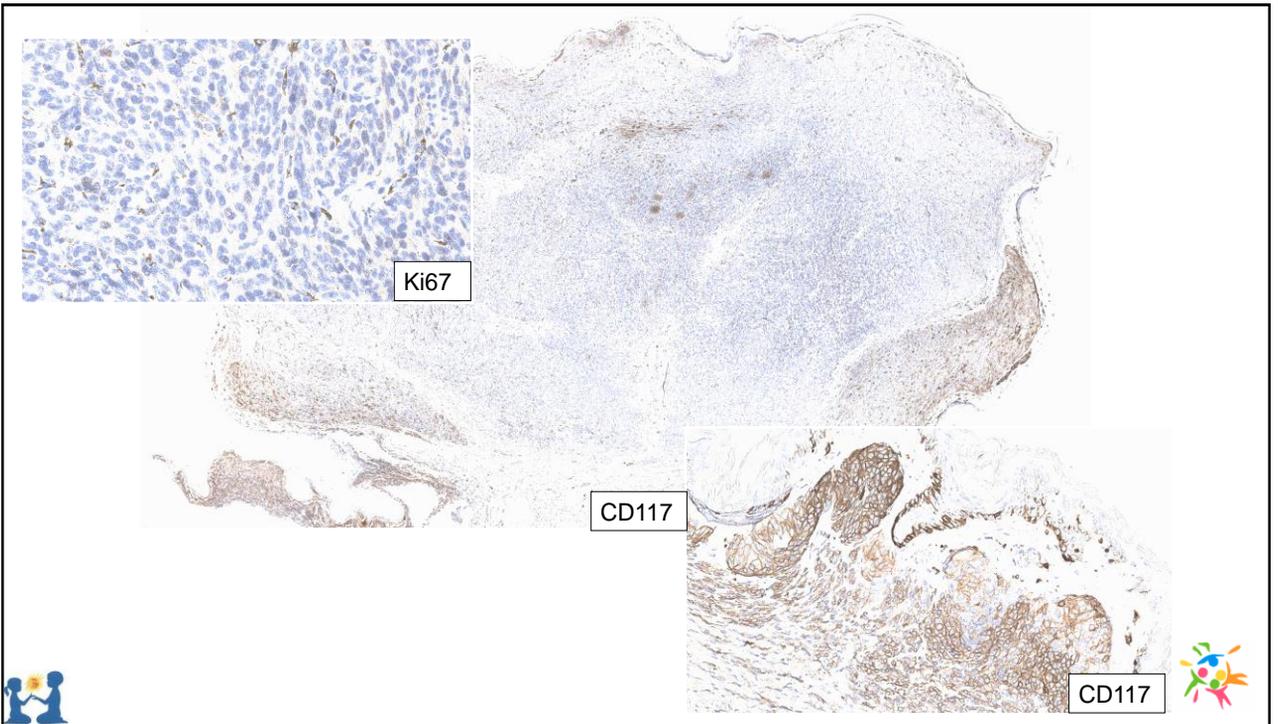
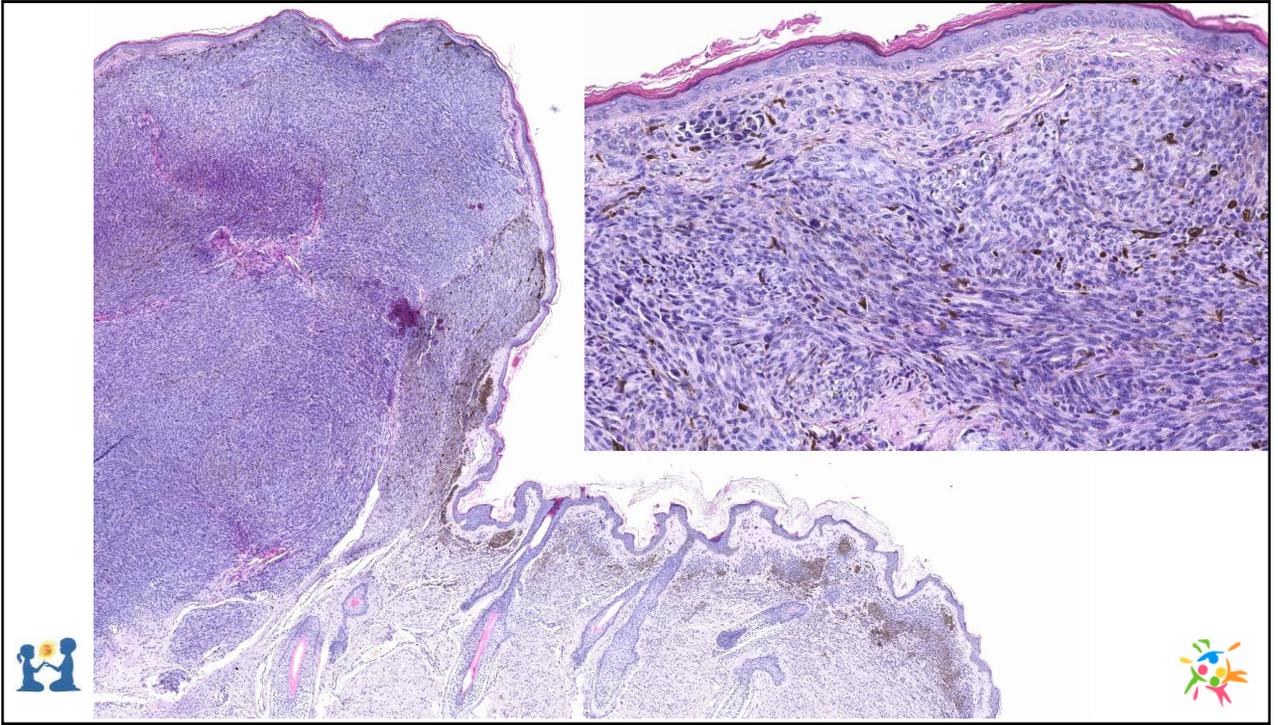
Цитологические характеристики

- Крупные овальные клетки
- Мелкие клетки
- Эпителиоидные клетки
- Веретеновидные клетки (напоминающие голубой невус)
- Плазмоцитоидные клетки
- Напоминающие глубоко пенетрирующий невус
- С нейральной/ мезенхимальной дифференцировкой



Атипия





Дифференциальный диагноз

- Отсутствие четкой границы с тканью окружающего невуса («созревание» в пределах ПН);
- Митотическая активность (0-2 фигуры митоза в 1мм^2 , в неонатальном периоде до 20 фигур митоза в 1мм^2);
- Отсутствие атипичных фигур митоза;
- Отсутствие некроза;
- «Мономорфизм» клеток (даже при наличии атипии - во всех клетках определяются аналогичные цитоплазматические и ядерные характеристики)



Меланома во врожденном меланоцитарном невусе

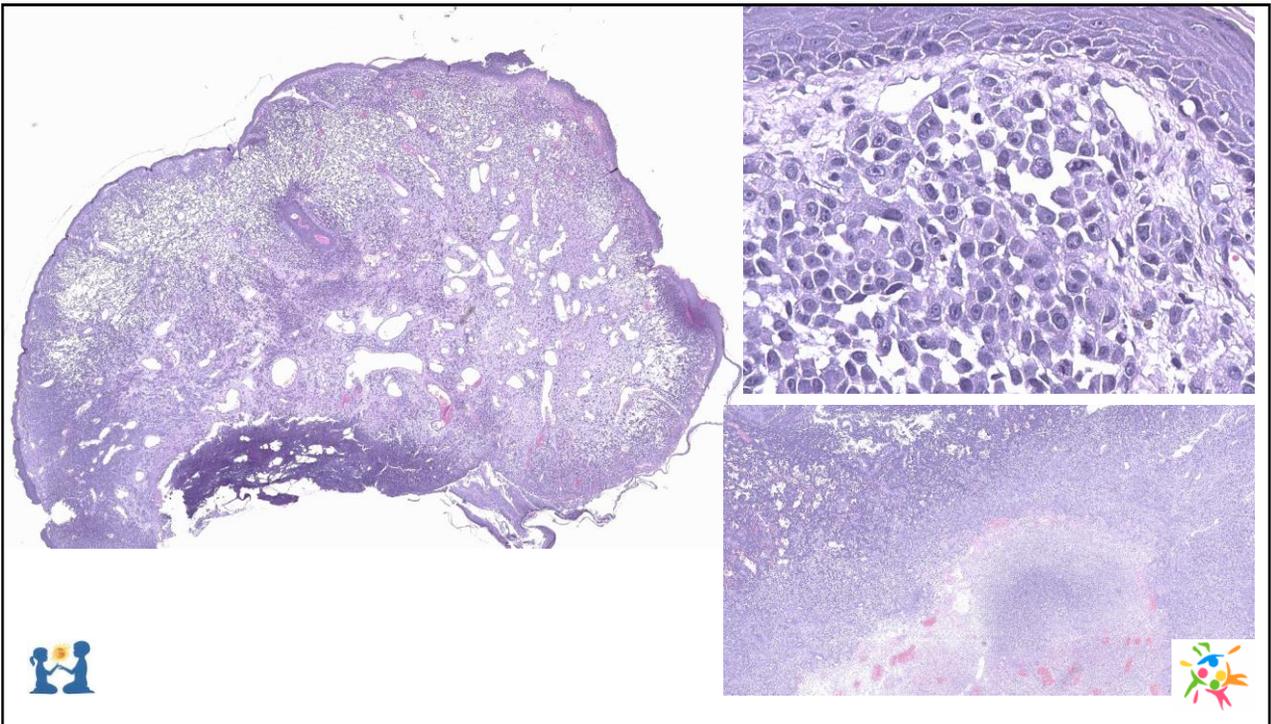
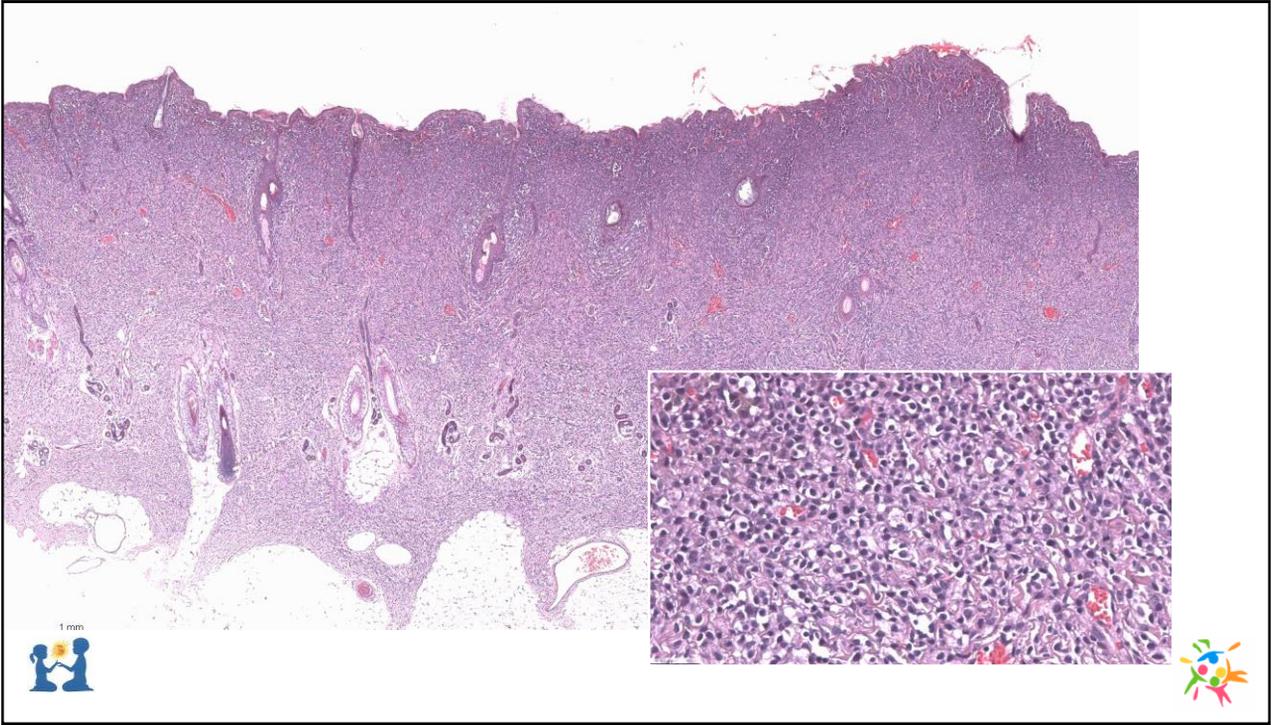
Факторы риска:

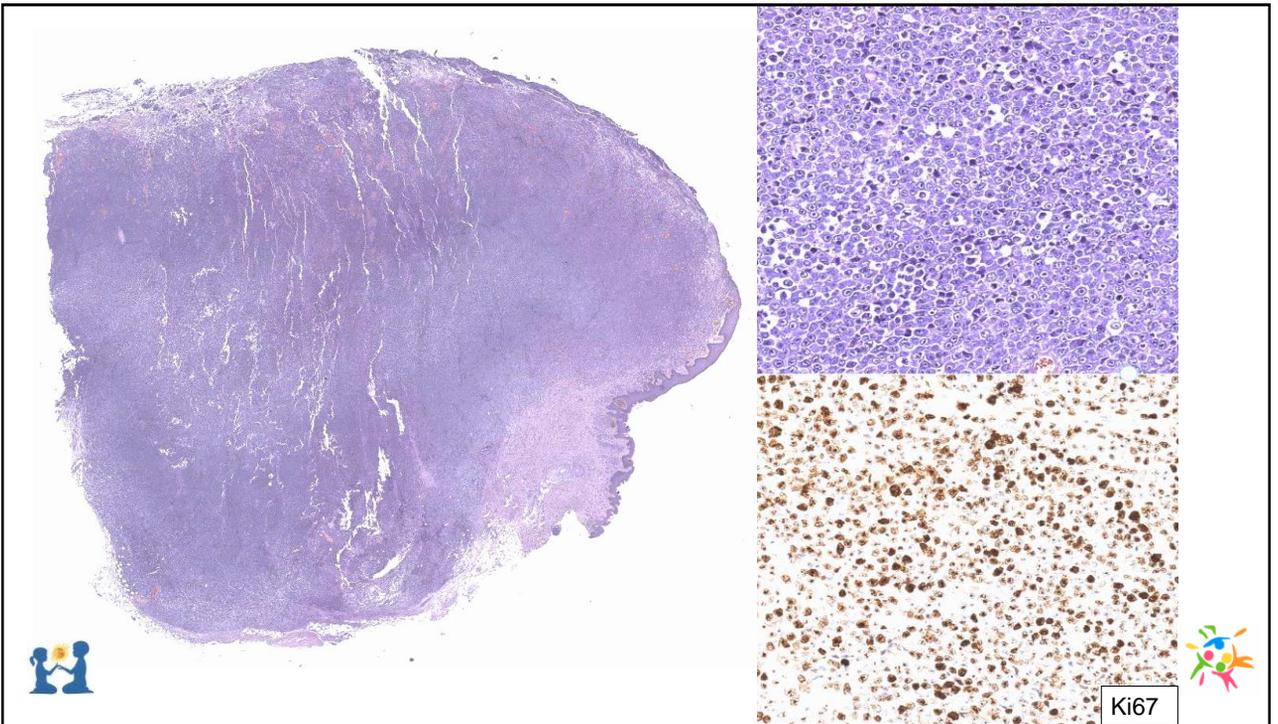
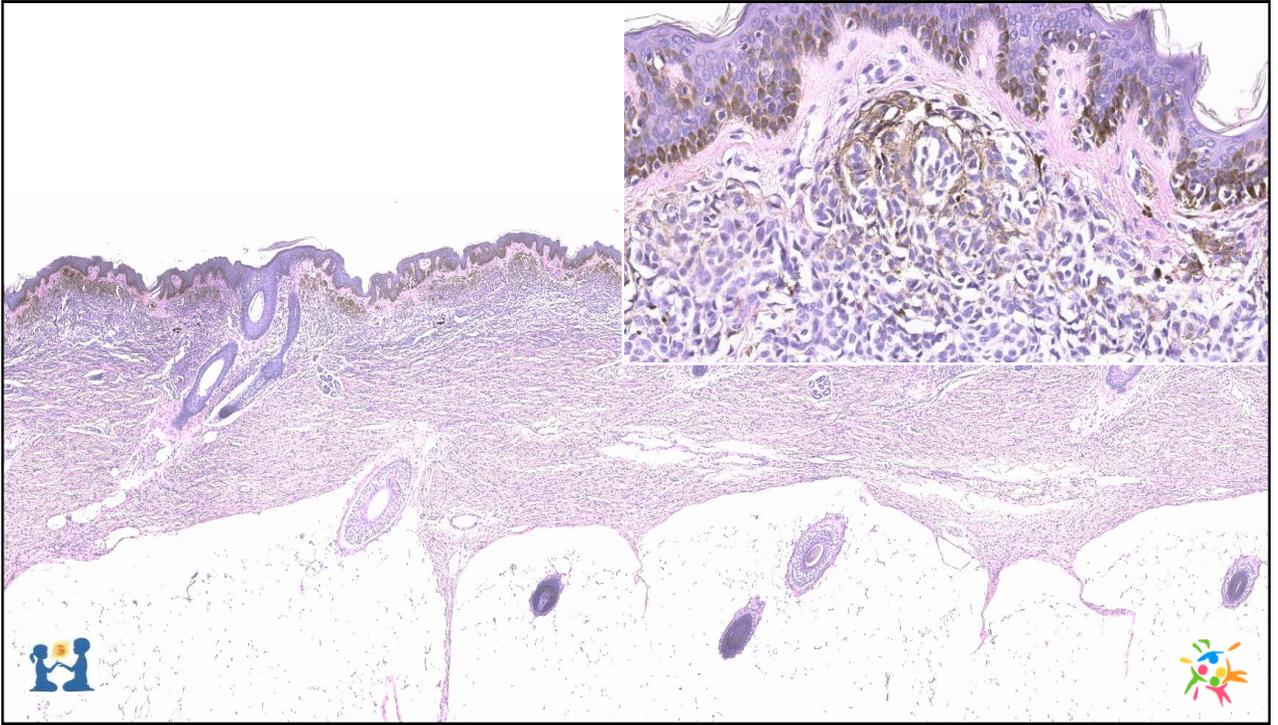
- ВМН больше 20 см
- Постериоаксиальная локализация (голова, шея, спина, ягодицы)
- Нейрокутаный меланоз

У пациентов младше 6 месяцев – только при наличии метастатического поражения;

- DDx – нодальный невус.

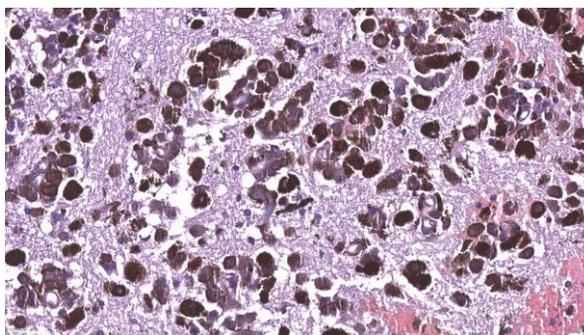
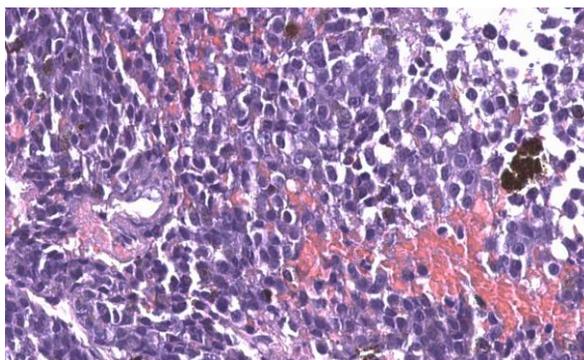
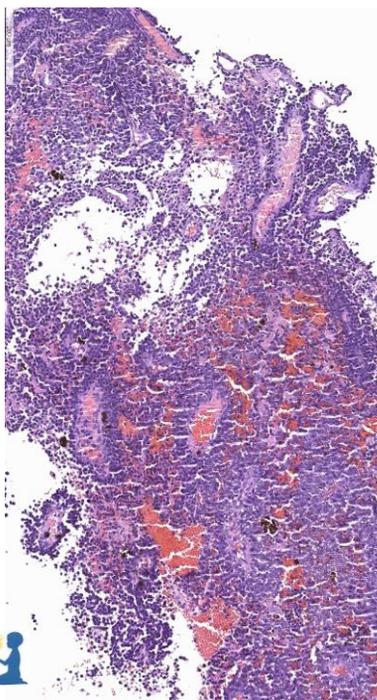
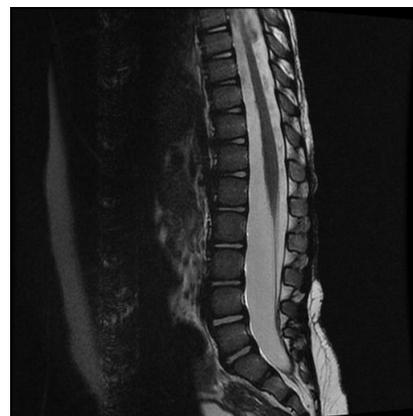
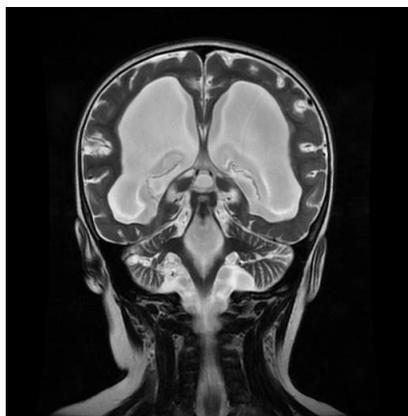






Ki67

Нейрокутаный меланоцитоз



Голубой невус

Не имеет эпидермального компонента, построен из дендритных меланоцитов в сопровождении многочисленных меланофагов

Варианты:

- «Обыкновенный»;
- Врождённый;
- Бляшковидный;
- Гало;
- Линейный;
- Множественные ГН;
- «Мишеневидный»;
- Комбинированный;
- Гипопигментированный;
- ГН слизистых оболочек;
- *Эпителиоидный.*



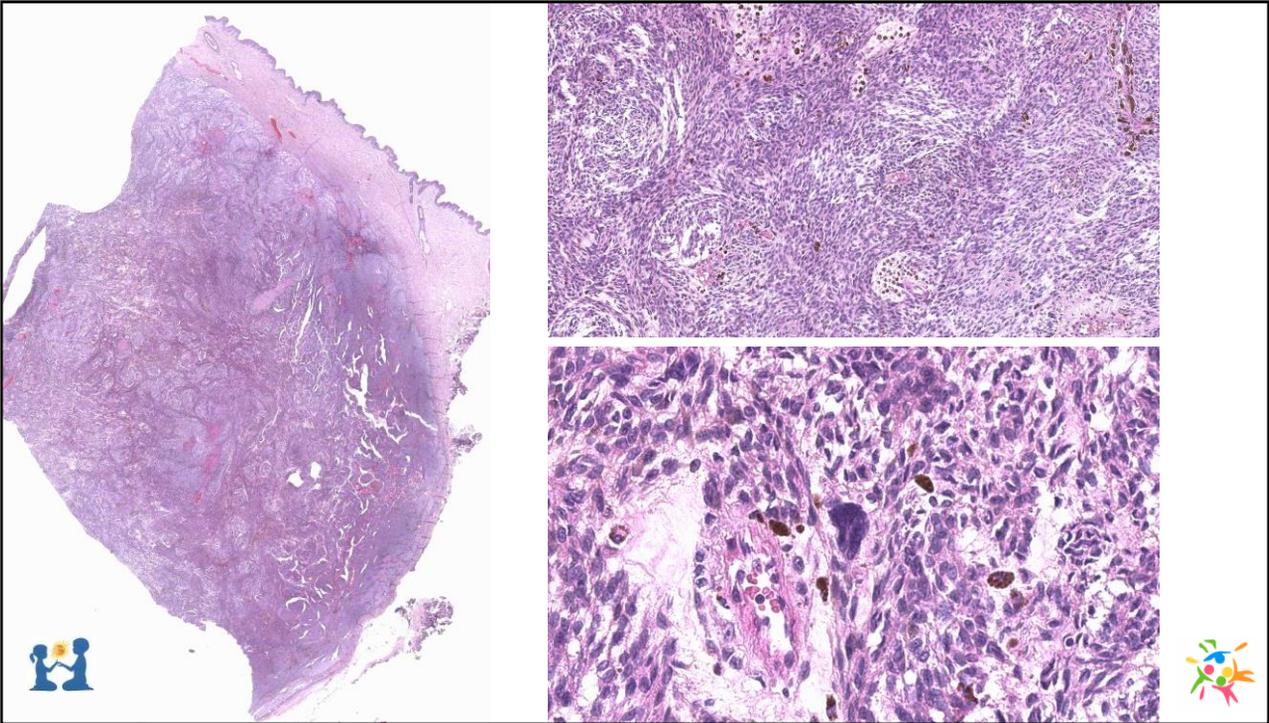
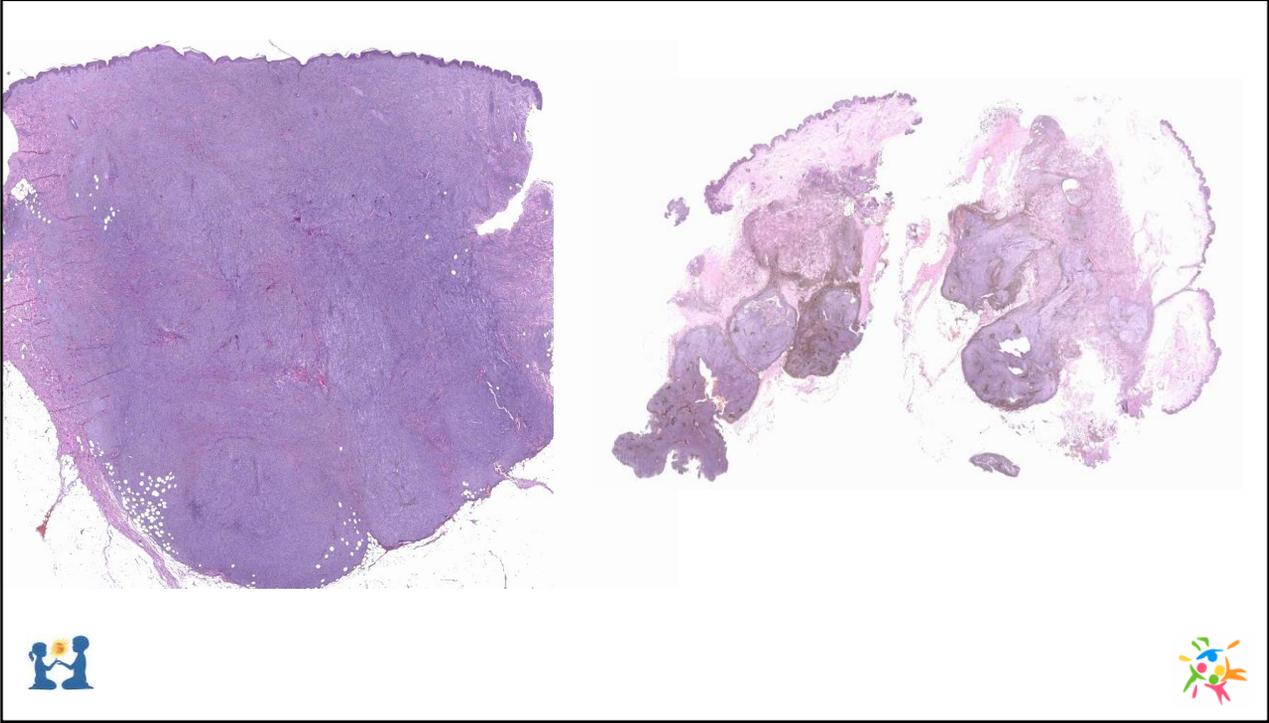
Клеточный голубой невус

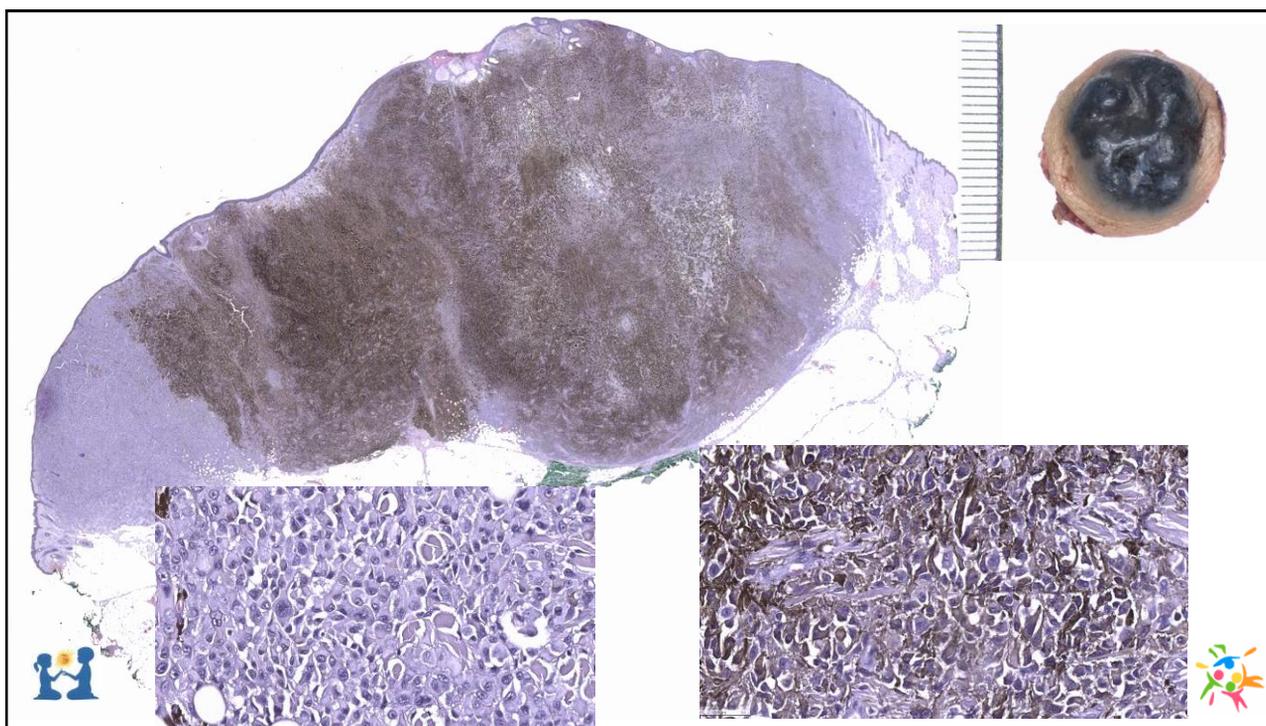
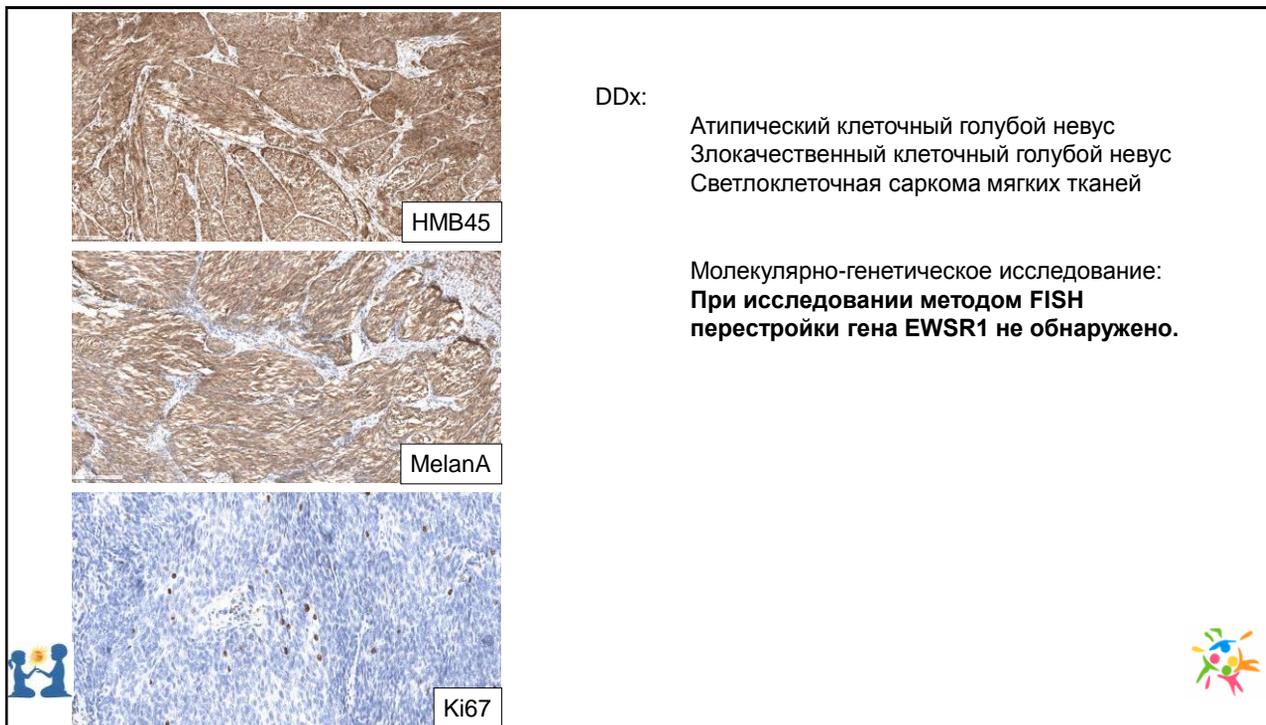
- Форма ГН, в которой клетки образования имеют овоидную или веретеновидную форму, содержат небольшое количество пигмента, компактно расположены в овальных или округлых гнёздах;
- Клинически – узел синюшного или чёрного цвета, от 1-2 см, может достигать больших размеров;
- Типичная локализация – скальп и пояснично-крестцовая область.
- Гистологические особенности: архитектура, зональность, кистозные изменения, миксоматоз.
- Митотическая активность низкая (порог **2x10 HPF**).

«Атипический» КГН:

Клиника, крупный размер, инфильтративный, а не экспансивный глубокий край в сочетании с гиперклеточностью, клеточный и ядерный полиморфизм, крупные ядрышки, некроз отдельных клеток, повышенная митотическая активность.







Am J Surg Pathol, 2004 Jan;28(1):31-40.

Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus.

Zembowicz A¹, Carney JA, Mihm MC.

⊕ Author information

Erratum in

Am J Surg Pathol. 2004 May;28(5):following table of contents.

Abstract

In the course of a study of borderline melanocytic tumors, we observed a distinctive group of lesions characterized by features very similar to those previously described in the literature as "animal-type melanoma" and epithelioid blue nevus of Carney complex. We have designated these lesions as pigmented epithelioid melanocytoma (PEM). Herein, we present a clinical-pathologic analysis of 41 consecutive PEM from 40 patients and compare them with 11 epithelioid blue nevi from patients with Carney complex. PEM occurred in both sexes of different ethnic backgrounds, including white, Hispanic, black, Asian, and Persian. The median age of occurrence was 27 years (range 0.6-78 years). Tumors had wide distribution with extremities being the most common site. The tumors were formed by deep dermal (mean Breslow's thickness 3.3 mm) proliferation of heavily pigmented epithelioid and/or spindled melanocytes. Five lesions were part of combined nevus. Ulceration was present in 7 cases. Tumor necrosis was present in 1 case. Regional lymph nodes were sampled in 24 cases (59%). In 11 cases, lymph nodes contained metastases (46%). Liver metastases occurred in 1 case. None of the patients died of disease. Clinical follow-up of more than a year (mean 32 months, range up to 67 months) was available in 27 cases (67%). We found no histologic criteria separating metastasizing and nonmetastasizing PEM. Ulceration was the only feature more common in PEM than epithelioid blue nevi of Carney complex. Otherwise, they were histologically indistinguishable. Our data show that PEM is a unique low-grade variant of melanoma with frequent lymph node metastases but indolent clinical course. We suggest that PEM be considered as a provisional histologic entity encompassing both animal-type melanoma and epithelioid blue nevus.



Невус Шпитц

Особенности: крупные эпителиоидные или веретеновидные клетки, наличие телец Камино.

Клинически: куполообразная папула (реже – бляшка, узел, веррукозное или полиповидное образование) красноватого цвета.

Локализация: голова и шея (+лицо), нижние конечности.

Виды:

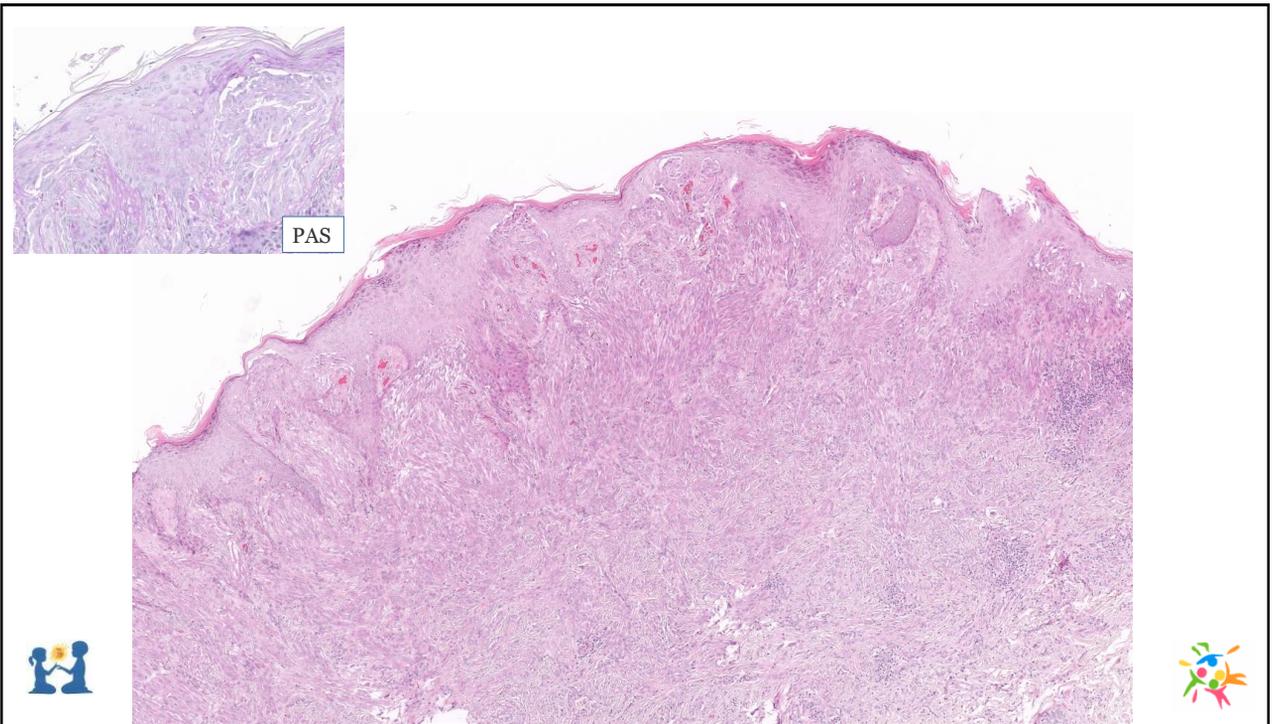
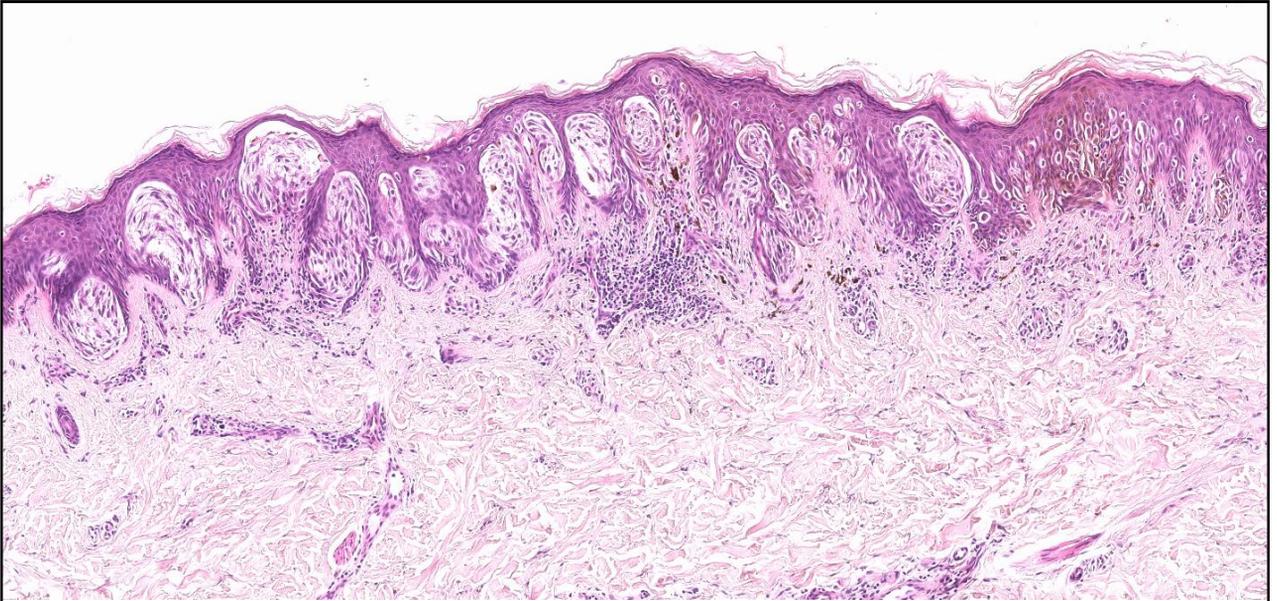
- С преобладанием отдельных клеток (педжетоидный/лентигинозный паттерн);
- Пограничный (гнездное строение);
- Смешанный;
- Внутридермальный.

- Десмопластический невус Шпитц;
- Плексиформный;
- Ангиоматоидный;
- Возвратный /персистирующий;
- Гиалинизирующий;
- Гало;
- Слизистых оболочек;
- «Гигантский»;
- Комбинированный.

Атипический невус Шпитц:

- *Митотическая активность в глубоких участках*
- *6 и более фигур митоза в 1 мм²*
- *Воспалительная инфильтрация*
- *Мутации CDKNA → потеря p16*





Атипичическая опухоль Шпитц

- Асимметрия;
- Нечеткие границы;
- Высокая митотическая активность;
- Отсутствие «созревания»

depends upon the different weight arbitrarily attributed to diverse and contradictory criteria;

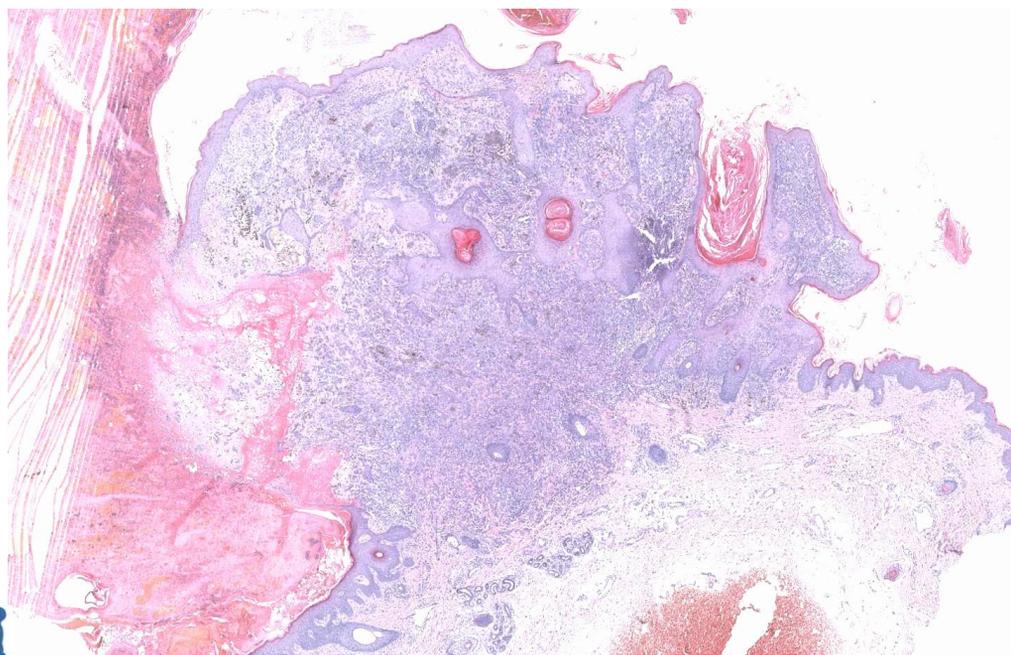
- some of the criteria suffer of a great deal of inter-observer variability. Inaccurate diagnosis is even possible from those held to be experts. Barnhill noted that in a total of 21 lesions assigned by such experts to the category of Spitz nevus or of "atypical Spitz tumors" by one or more observers, 13 (62%) were proven melanomas. One lesion diagnosed as "conventional" Spitz nevus by 6 pathologists killed the patient through metastatic spread. Others reported similar rates of error (Okun);

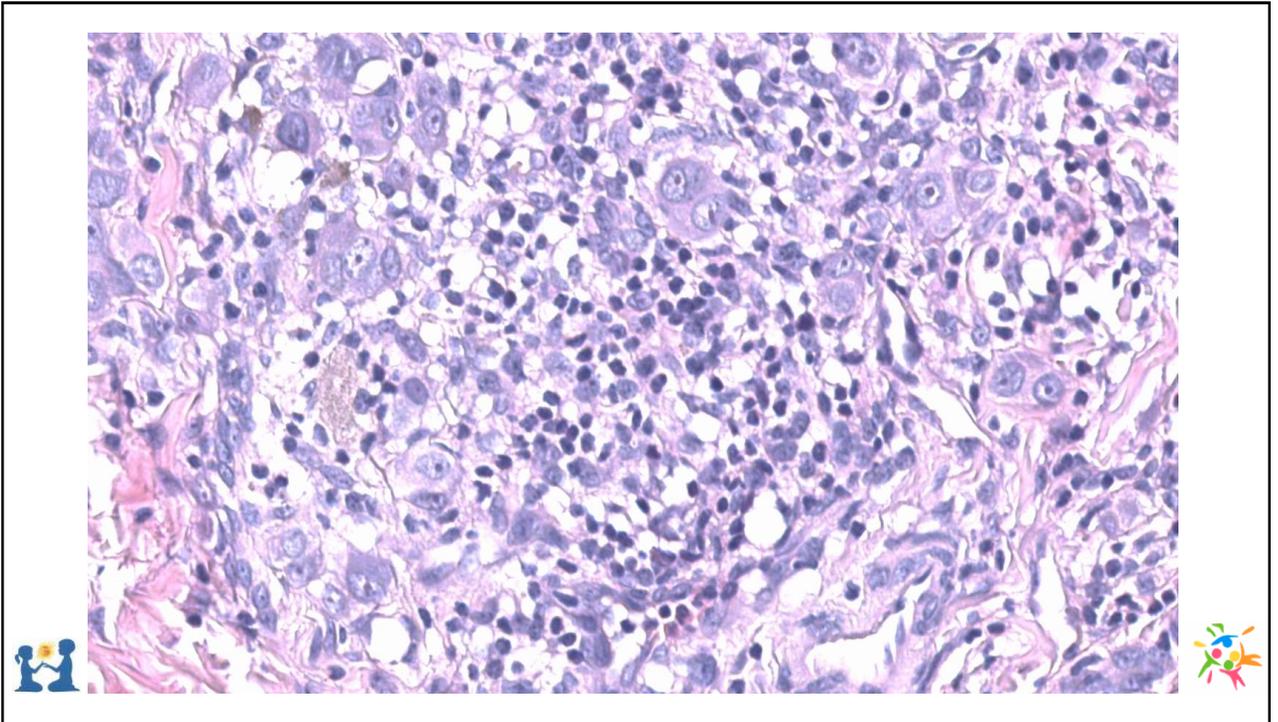
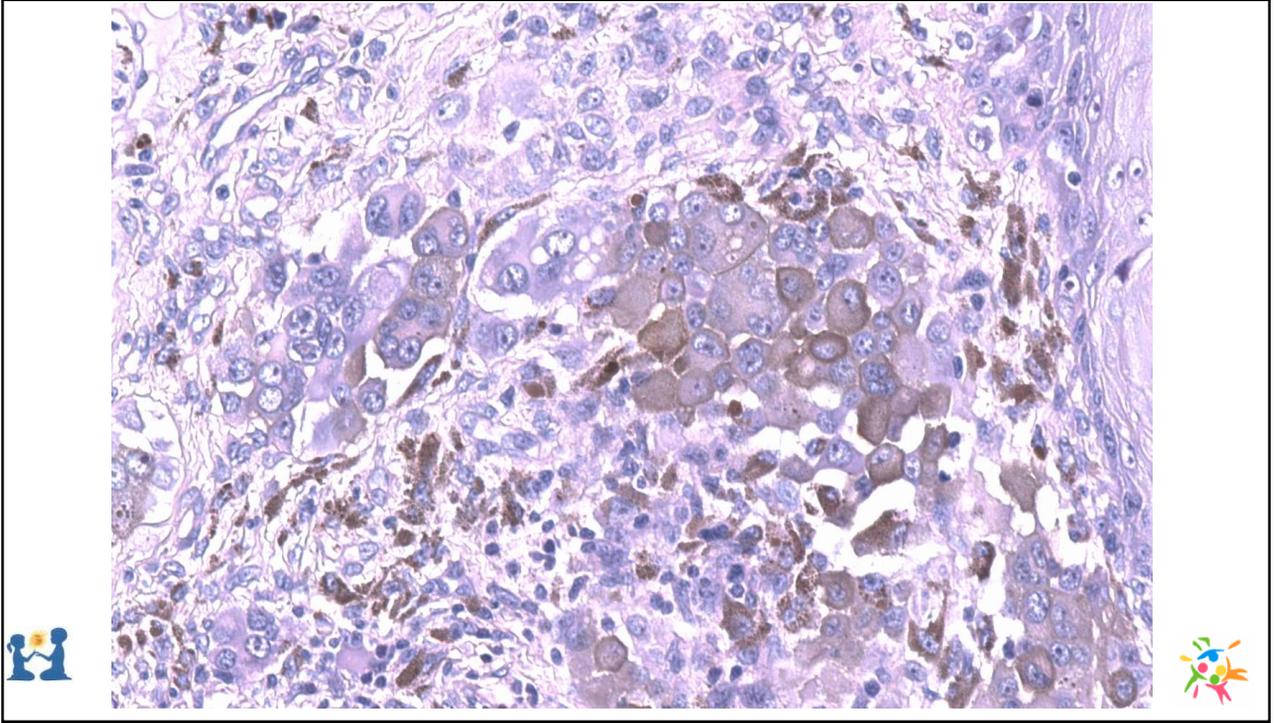
- Mooi noted that the technique used for the selection of criteria is biased.

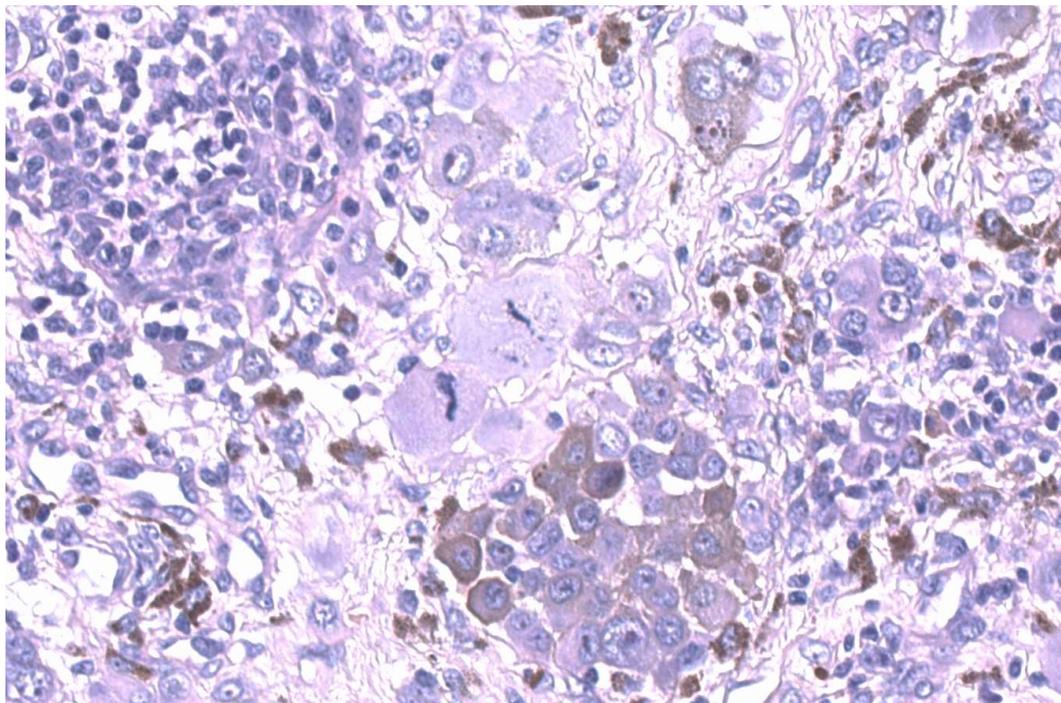
In many cases, experienced dermatopathologists arrive at a diagnosis and then marshal criteria to suit their conclusion. This bias should be clearly admitted to in the pathological report, especially if disproportionate weight is given to only a few features.

Keeping these considerations in mind, we will expand on the criteria both clinical and bathological in the literature, and those that we use in our own prac-

Guido Massi
Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma
Springer 2013







Атипичическая опухоль Шпитц

- Возраст
 - Клиника (размер, темпы роста)
 - Состояние кожи (инсоляция)
 - Латеральные границы
 - Симметрия
 - Цитологическая атипия - выражена и в невусах, но:
 - Высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение;
 - Наличие крупных эозинфильных ядрышек в клетках глубоких участков;
 - Цитоплазма (вакуолизированная, с пылевидным пигментом)
 - Митотическая активность – может быть высокой, допустимы даже атипичные митозы, но:
 - Фигуры митоза в глубоких участках;
 - Фигуры митоза в кластерах;
 - Многочисленные фигуры митоза
 - Фигуры митоза в меланоцитах выше эпидермо-дермального соединения.
 - Пигмент;
 - Неравномерное распределение;
 - Наличие пигмента в глубоких участках;
 - «Пылевидный» пигмент.
 - «Созревание»;
 - Глубина распространения (невусы редко достигают ПЖК);
 - Педжетоидное распространение допустимо, но:
 - Распространение за пределы дермального компонента;
 - Определяется не только в центре образования;
 - Фигуры митоза и некроз отдельных клеток;
 - Отсутствие сопутствующей эпидермальной гиперплазии;
 - Преобладание отдельных меланоцитов над гнездами в области эпидермо-дермального соединения.
 - Высокая клеточная плотность
 - Наличие «экспансивных узелков»
 - Изъязвление
- etc

Risk Assessment for Atypical Spitzoid Melanocytic Neoplasms Using FISH to Identify Chromosomal Copy Number Aberrations

Pedram Gerami, MD,* Richard A. Scolyer, MD,† Xiaowei Xu, MD, PhD,‡ David E. Elder, MD,§
 Ronnie M. Abraham, MD,§ Douglas Fullen, MD,¶ Victor G. Prieto, MD, PhD,††**
 Philip E. LeBoit, MD,‡‡ Raymond L. Barnhill, MD,‡‡ Chelsea Cooper, BA,*
 Pedram Yazdan, MD,* Joan Gutart, MD,*† Ping Liu, PhD,§§
 Ekaterina Pestova, PhD,§§ and Klaus Busam, MD,||

Abstract: Risk assessment for atypical Spitz tumors remains an enigma for physicians. Many prognosticators including sentinel lymph node biopsy fail to show the same prognostic significance in these tumors as seen in conventional melanomas. We conducted a case-controlled collaborative study involving multiple major melanoma treatment centers in the United States and Australia. Sixty-four atypical Spitz tumors with 5 years of uneventful follow-up and 11 atypical Spitz tumors resulting in advanced locoregional disease, distant metastasis, or death were evaluated by fluorescence in situ hybridization using 2 probe sets targeting 6 chromosomal loci. Predetermined criteria were utilized to detect the presence or absence of copy number aberrations for each locus. Logistic regression analysis, Fisher exact test, and multi-

variate analysis were performed to determine chromosomal copy number aberrations with statistically significant association with aggressive clinical behavior. Gains in 6p25 or 11q13 and homozygous deletions in 9p21 had statistically significant association with aggressive clinical behavior with *P*-values of 0.02, 0.02, and <0.0001, respectively. In multivariate analysis, homozygous 9p21 deletion was highly associated with clinically aggressive behavior (*P* < 0.0001) and death due to disease (*P* = 0.005). Fluorescence in situ hybridization detecting a limited number of chromosomal copy number aberrations can provide clinically useful and statistically significant risk assessment for atypical Spitz tumors. Cases with homozygous 9p21 deletions have the greatest risk. Cases with 6p25 or 11q13 gains also have higher risk for aggressive clinical behavior than FISH-negative atypical Spitz tumors or cases with 6q23 deletions.

Key Words: fluorescence in situ hybridization, melanoma, atypical Spitz tumor, Spitz tumor, Spitz nevus, spitzoid melanoma

(*Am J Surg Pathol* 2013;37:676-684)

From the *Department of Dermatology, †Robert H. Lurie Cancer Center, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago; ‡Hologic Molecular Laboratories, Des Plaines, IL; §Department of Pathology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¶Departments of Pathology, ††Dermatology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI; ‡‡Department of Pathology, †‡‡Section of Dermatopathology, †‡‡Department of Dermat-

Outcomes of Atypical Spitz Tumors With Chromosomal Copy Number Aberrations and Conventional Melanomas in Children

Pedram Gerami, MD,*† Chelsea Cooper, BA,* Shirin Bajaj, BA,* Annette Wagner, MD,‡
 Douglas Fullen, MD,§ Klaus Busam, MD,¶ Richard A. Scolyer, MD,|| Xiaowei Xu, MD, PhD,††**
 David E. Elder, MD,** Ronnie M. Abraham, MD,** Victor G. Prieto, MD, PhD,†††‡‡
 Joan Gutart, MD,*† Ping Liu, PhD,§§ Ekaterina Pestova, PhD,§§
 and Raymond L. Barnhill, MD,||

Abstract: Death due to melanoma in childhood (up to 20y of age) is a rare event, with an average of 18 cases reported annually in the United States. In this study we evaluated 2 subgroups of high-risk melanocytic neoplasms in childhood, specifically atypical Spitz tumors (ASTs) with chromosomal copy number changes and conventional melanomas. We analyzed the clinical, histologic, and molecular features of all cases and performed the Fisher exact test, logistic regression, and multivariate analysis to evaluate features associated with aggressive clinical behavior in these cases. Among the ASTs, all of which had 1 or more chromosomal copy number aberrations, the presence of homozygous 9p21 deletions and a positive sentinel lymph node were each found to be correlated with tumor extension beyond the sentinel lymph node, with *P*-values of 0.046 and 0.01, respectively. Two patients with ASTs that had

homozygous 9p21 deletions developed brain metastasis, one of whom died of disease. Among the 21 conventional melanomas, 3 patients developed distant metastasis and died of disease. Chromosomal copy number aberrations evaluated by fluorescence in situ hybridization were present in the majority of the cases (16/18). Among conventional melanomas, we did not identify any clinical, histologic, or molecular features associated with aggressive behavior. The presence of 8q24 gains was seen almost exclusively in 6 amelanotic small cell melanomas in children of whom 1 died of disease. Characteristic chromosomal copy number aberrations may occur in specific subtypes of melanocytic neoplasms in children and may help with the classification and prognostication of these rare tumors.

Key Words: atypical Spitz tumors, pediatric melanoma, Spitz test, spitzoid melanoma, melanoma
 (*Am J Surg Pathol* 2013;37:1387-1394)

From the *Department of Dermatology, †Robert H. Lurie Cancer Center, †‡Department of Pediatric Dermatology, Ann & Robert H.

- A variety of chromosomal aberrations may be seen in conventional melanomas in children including 6p25 gain, 11q13 gain, 8q24 gain, 6q23 deletion, and homozygous 9p21 deletions.
- Cases with 9p21 homozygous deletion have the highest risk
- Cases with 6p25 or 11q13 gain have an intermediate risk showing a statistically higher likelihood of an adverse event compared with those cases lacking these aberrations.
- Cases with 6q23 loss or no copy number aberrations are of the lowest risk.

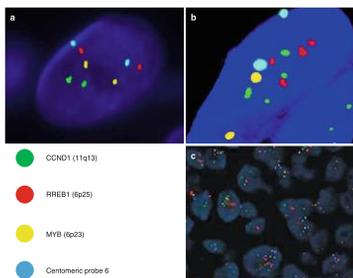
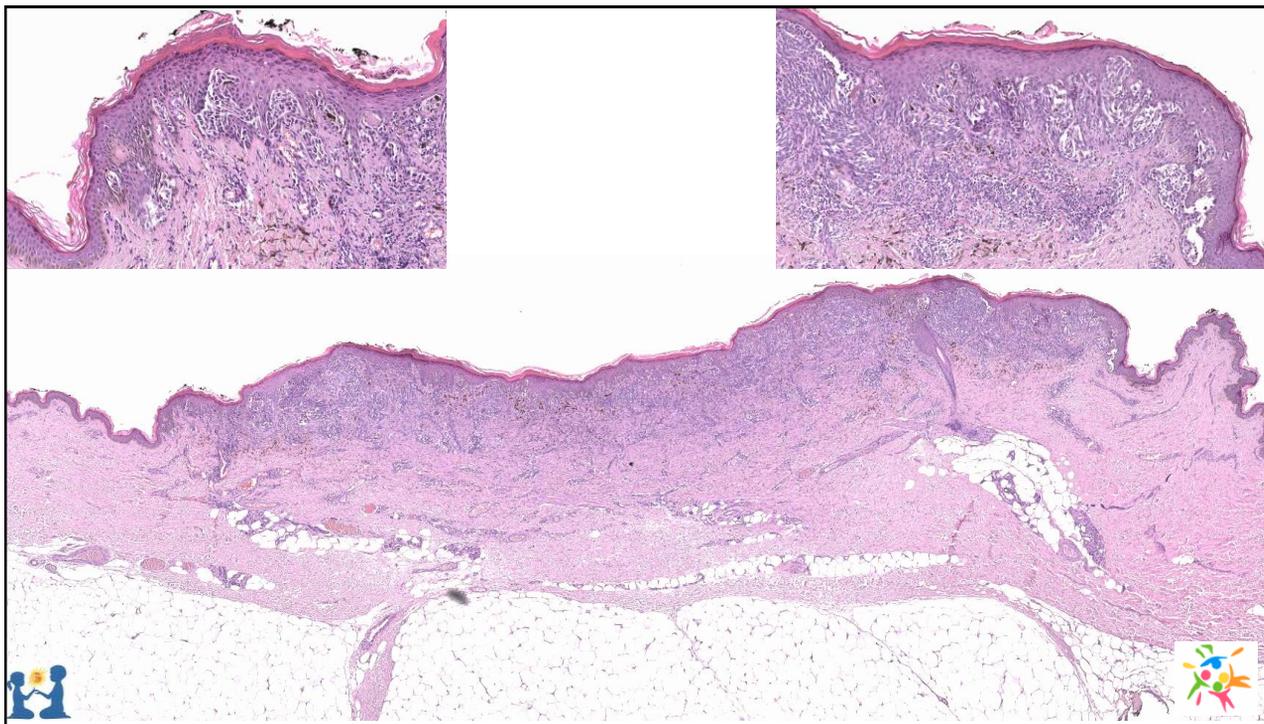
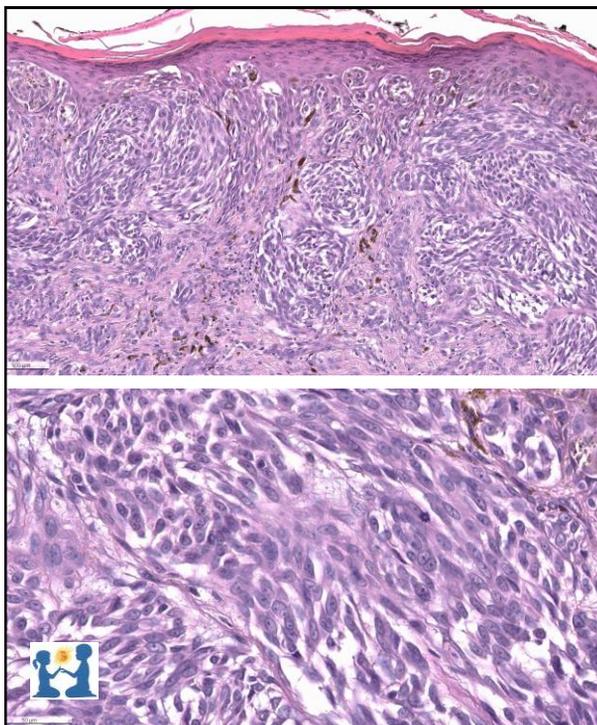


Fig. 2. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis of a melanocytic nevus (a) and melanoma (b, c).

R. Barnhill, M. Piepkorn, K. Busam
 Pathology of Melanocytic Nevus and Melanoma, Springer (2014)





J Cutan Pathol 2009; 36: 1063–1068
doi: 10.1111/j.1509-0550.2008.01212.x
John Wiley & Sons, Printed in Singapore

Copyright © 2009 John Wiley & Sons A/S

Journal of
Cutaneous Pathology



Continuing Medical Education Article

Visit www.asdp.org/cme to learn more.

Melanocytic nevi with features of Spitz nevi and Clark's/dysplastic nevi ("Spark's" nevi)

Background: Nevi with cytologic characteristics of Spitz nevus and architectural features of Clark's/dysplastic nevus are not well recognized in the literature.

Methods: Twenty-seven nevi with characteristics of Spitz nevus and Clark's/dysplastic nevus are reviewed.

Results: The patients' mean age was 33 years, and 17/27(63%) patients were female. Lesions were most frequent on the trunk and lower extremities. Histopathologically, these nevi were composed of large, monomorphous spindle and/or epithelioid melanocytes. Spindle cells were often oriented parallel to the epidermis, with fused rete and lamellar fibroplasias. Lateral extension of the junctional component was a feature of compound lesions. An average of 10 years of clinical follow up in 12 patients revealed no recurrence or metastasis.

Conclusions: Recognition of this type of nevus is important to avoid confusion with malignant melanoma.

Ko CJ, McNiff JM, Glusac EJ. Melanocytic nevi with features of Spitz nevus and Clark's/dysplastic nevi ("Spark's" nevi).
J Cutan Pathol 2009; 36: 1063–1068. © 2009 John Wiley & Sons A/S.

Christine J. Ko^{1,2}, Jennifer M. McNiff^{1,2} and Earl J. Glusac^{1,2}

¹Department of Dermatology, and
²Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Christine J. Ko, MD, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, PO Box 208059, New Haven, CT 06520, USA
Tel: 203 785 4094
Fax: 203 785 6969
e-mail: christine.ko@yale.edu

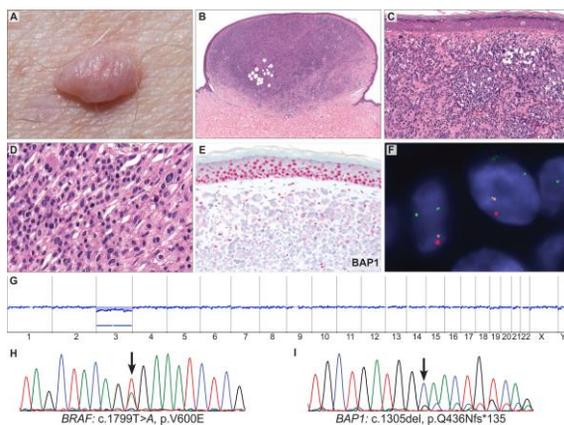
Accepted for publication November 23, 2008



BAPoma

Wiesner et al.

Page 8



Published in final edited form as:

Am J Surg Pathol. 2012 June ; 36(6): 818–830. doi:10.1097/PAS.0b013e3182498be5.

A distinct subset of Atypical Spitz Tumors is characterized by BRAF mutation and loss of BAP1 expression

Thomas Wiesner^{1,3,*}, Rajmohan Murali^{1,2,*}, Isabella Fried³, Lorenzo Cerroni³, Klaus Busam⁴, Heinz Kutzner⁴, and Boris C. Bastian^{1,2,5}

¹Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

²Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

³Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

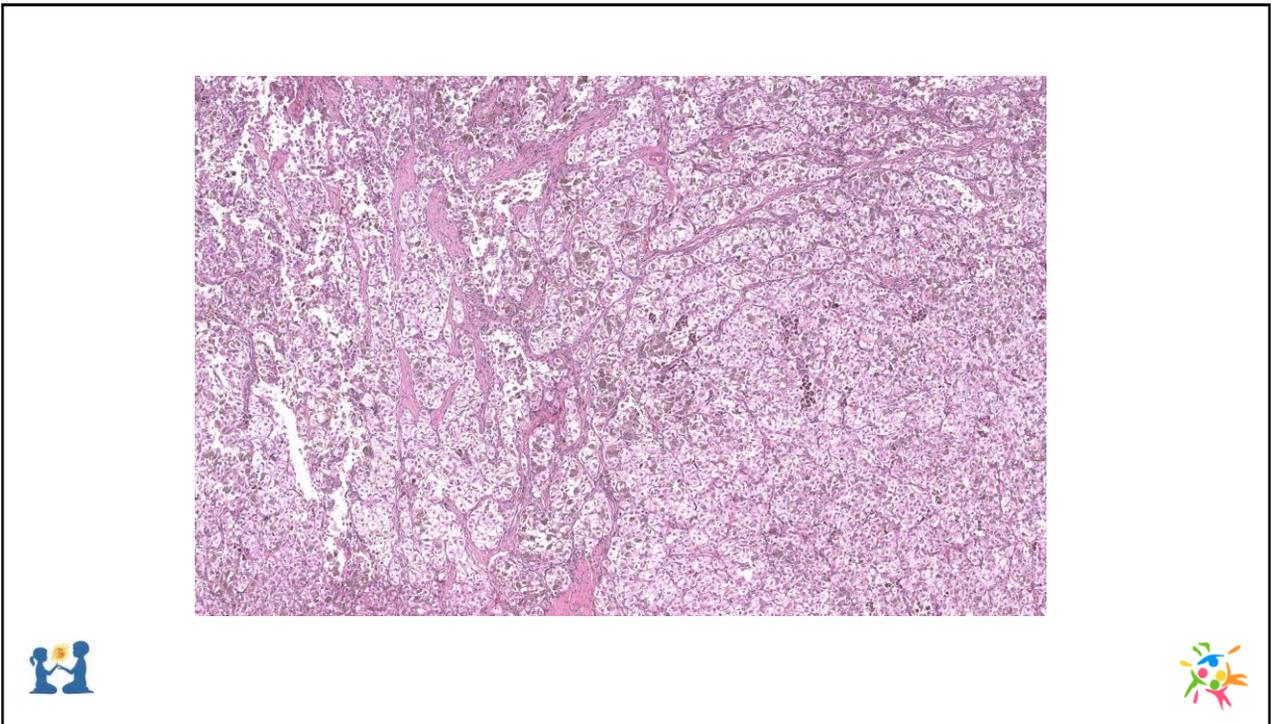
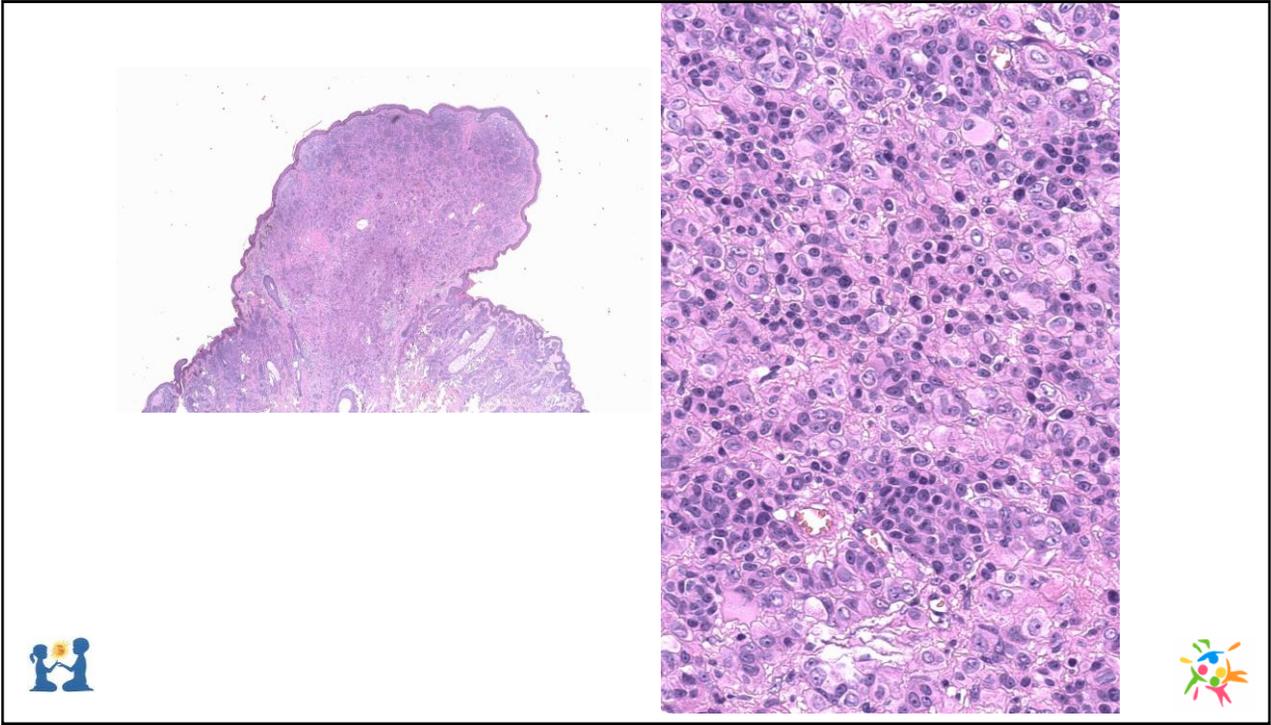
⁴Dermatopathologie Friedrichshafen, Friedrichshafen, Germany

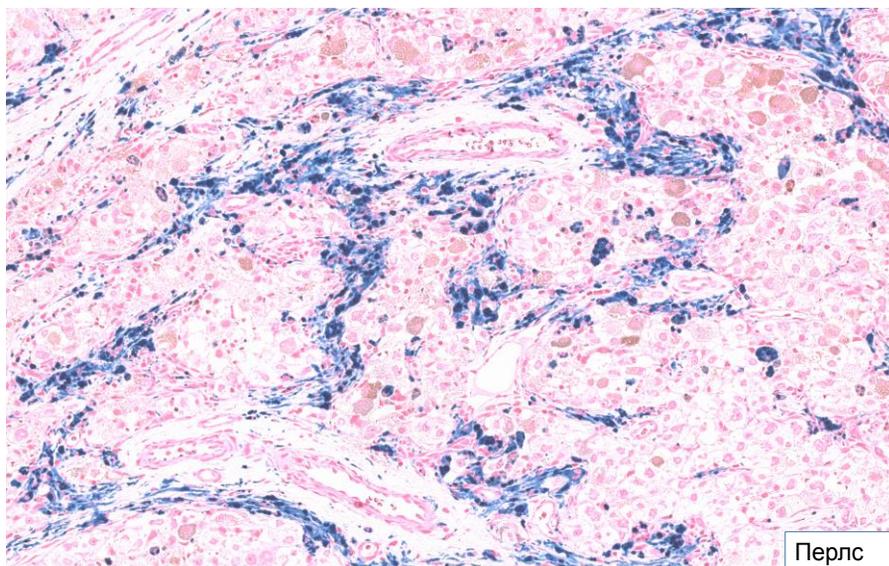
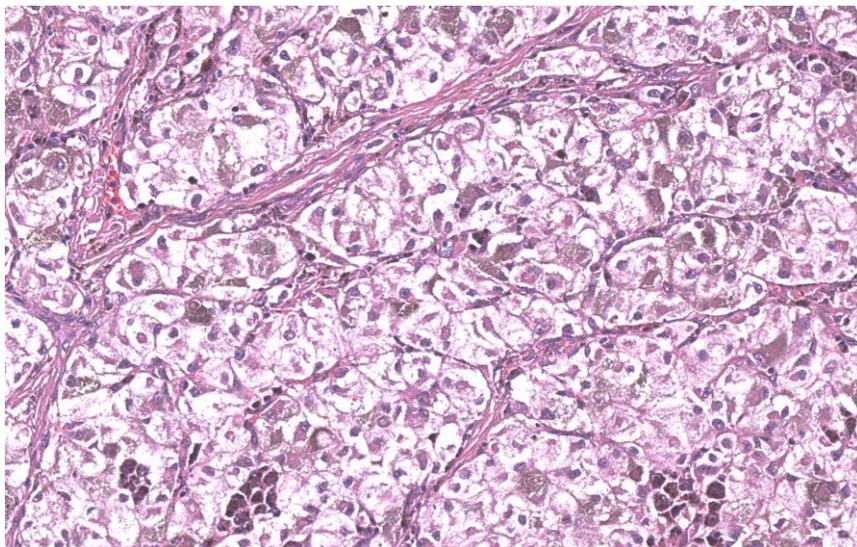
⁵Departments of Dermatology and Pathology and Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California San Francisco, San Francisco, USA

Abstract

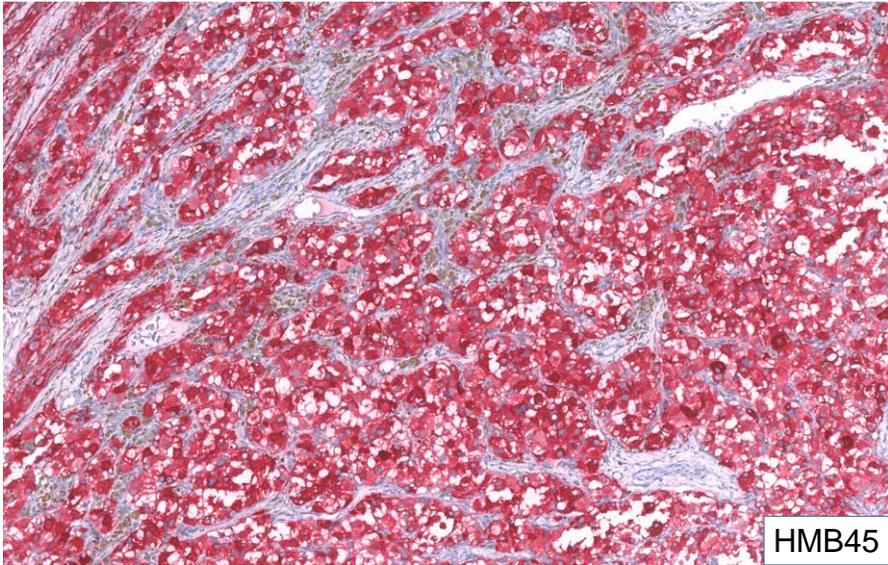
We recently reported that germline mutations in BAP1 cause a familial tumor syndrome characterized by high penetrance for melanocytic tumors with distinct clinical and histologic features. Melanocytic neoplasms in affected individuals harbored BRAF mutations, showed loss of BAP1 expression, and histologically resembled so-called "atypical Spitz tumors" (ASTs). ASTs are an ill-defined and probably heterogeneous group of melanocytic tumors that display histologic features seen in both Spitz nevi and melanomas. Their biological behavior cannot be reliably predicted. In view of the histologic similarities of the familial tumors and ASTs, we hypothesized that a subset of ASTs might harbor genetic alterations seen in the familial tumors. To address this hypothesis, we analyzed 32 sporadic ASTs for BRAF mutations and for BAP1 expression. Nine (28%) sporadic ASTs showed loss of BAP1 expression, of which 8 (89%) had concomitant BRAF mutations. Only 1 of the BAP1-positive ASTs (4%) had a BRAF mutation ($P < 0.0001$). BRAF-mutated, BAP1-negative tumors were primarily located in the dermis and were composed entirely or predominantly of epithelioid melanocytes with abundant amphophilic cytoplasm and well-defined cytoplasmic borders. Nuclei were commonly vesicular and exhibited substantial pleomorphism and conspicuous nucleoli. The combination of BRAF mutation and loss of nuclear BAP1 expression thus characterizes a subset of ASTs with distinct histologic features. The typical morphology of these tumors and BAP1 immunohistochemistry provide pathologic clues that will enable accurate identification of this subset. Future studies are necessary to determine whether this subset has a predictable clinical behavior.



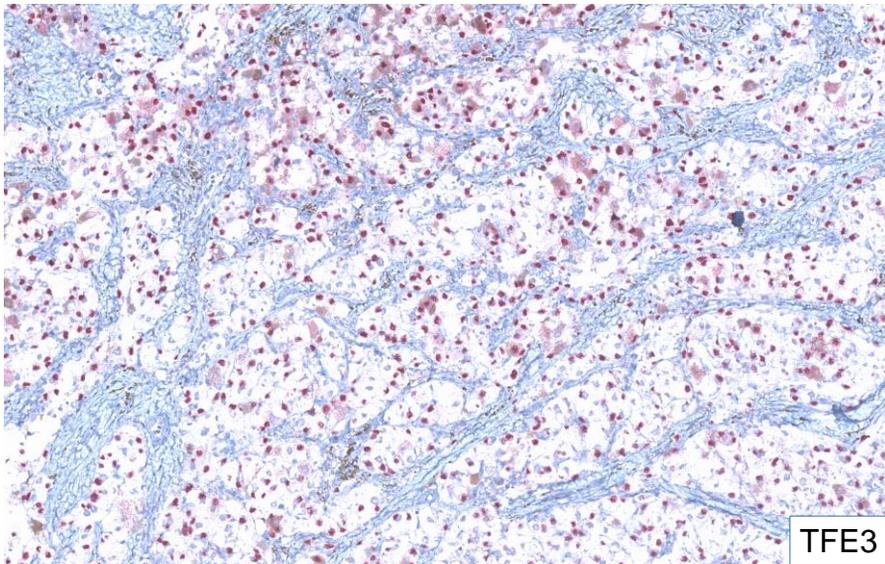




Перлс



?



!



ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Спасибо за внимание!

Клецкая И.С.

ikletskaya@gmail.com
patanatomia.rdkb@gmail.com

