

# **PROBLEMI APERTI NELLA DIAGNOSTICA ANATOMO- PATOLOGICA DEL MELANOMA**

A.M.PISACANE  
IRCC Candiolo

# **QUESITO 1:**

## **NEVO vs MELANOMA**

# **PRINCIPALI CARATTERISTICHE CITO-ARCHITETTURALI DEI NEVI**

Formazione di forma regolare e simmetrica

Popolazione giunzionale e/o dermica di melanociti singoli oppure organizzati in nidi di forma e dimensione omogenea

I nidi melanocitici dermici non sono tra loro confluenti, ma separati da fibre collagene

I melanociti sono «tipici» cioè hanno nucleo piccolo, nucleolo poco evidente

I melanociti “maturano”, cioè si riducono progressivamente di volume, perdono citoplasma e talora assumono forma fusata

Assenza di attività mitotica

**Silhouette symmetry: an  
unsupportable histologic criterion for  
distinguishing Spitz nevi and  
compound nevi from malignant  
melanoma.**

Okun MR et al. Arch Pathol Lab Med. 1997 Jan;121(1):48-53.

*La simmetria non è sempre sinonimo di lesione  
benigna*  
**Benign atypical naevi: diagnostic  
difficulties and continued  
controversy**

K Blessing Histopathology 1999  
*I nevi possono avere caratteri cito-architetturali «atipici»*

# Histological features used in the diagnosis of melanoma are frequently found in benign melanocytic naevi

C Urso, F Rongioletti, D Innocenzi, D Batolo, S Chimenti, P L Fanti, R Filotico, R Gianotti, M Lentini, C Tomasini, M Pippione

**J Clin**

**Pathol 2005;58:409–412**

**Table 2** Prevalence of the parameters evaluated in 91 melanocytic naevi

Parameters	N	%
Poor circumscription	49	53.8
Predominance of single melanocytes	42	46.1
Asymmetry	41	45.0
Dermal lymphocytic infiltrate	22	24.2
Irregular and confluent nests	16	17.6
Cytological atypia	14	15.4
Involvement of the hair follicle	7	7.7
Suprabasal melanocytes	7	7.7
Absence of maturation	–	0.0
Mitoses	–	0.0
Necrosis	–	0.0
None	22	24.2

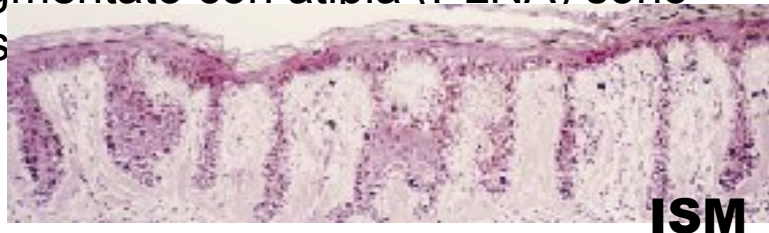
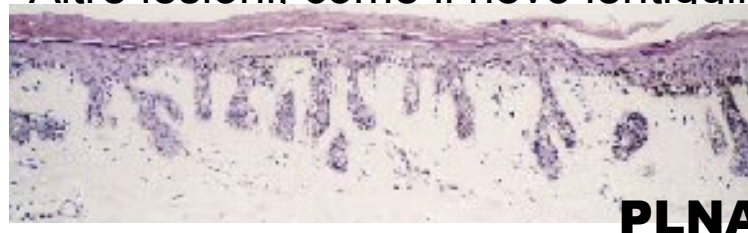
## **Alcuni nevi nevocitici possono avere una componente giunzionale “atipica”**

- Nevo di Spitz giunzionale e pagetoide
- Nevo a cellule fusate pigmentato (Reed n.)
- Halo nevo
- Nevo ricorrente
- Nevi dell'infanzia e adolescenza
- Nevi acrali
- Nevi da specifiche zone anatomiche (reg. mammaria, ombelicale, perineale..)
- Nevi dei soggetti anziani

La componente giunzionale di alcuni nevi può essere «atipica» a causa della localizzazione anatomica, di fattori esterni, o del paziente.

L'atipia nella maggior parte delle condizioni elencate non è tuttavia associata a maggior rischio di progressione neoplastica.

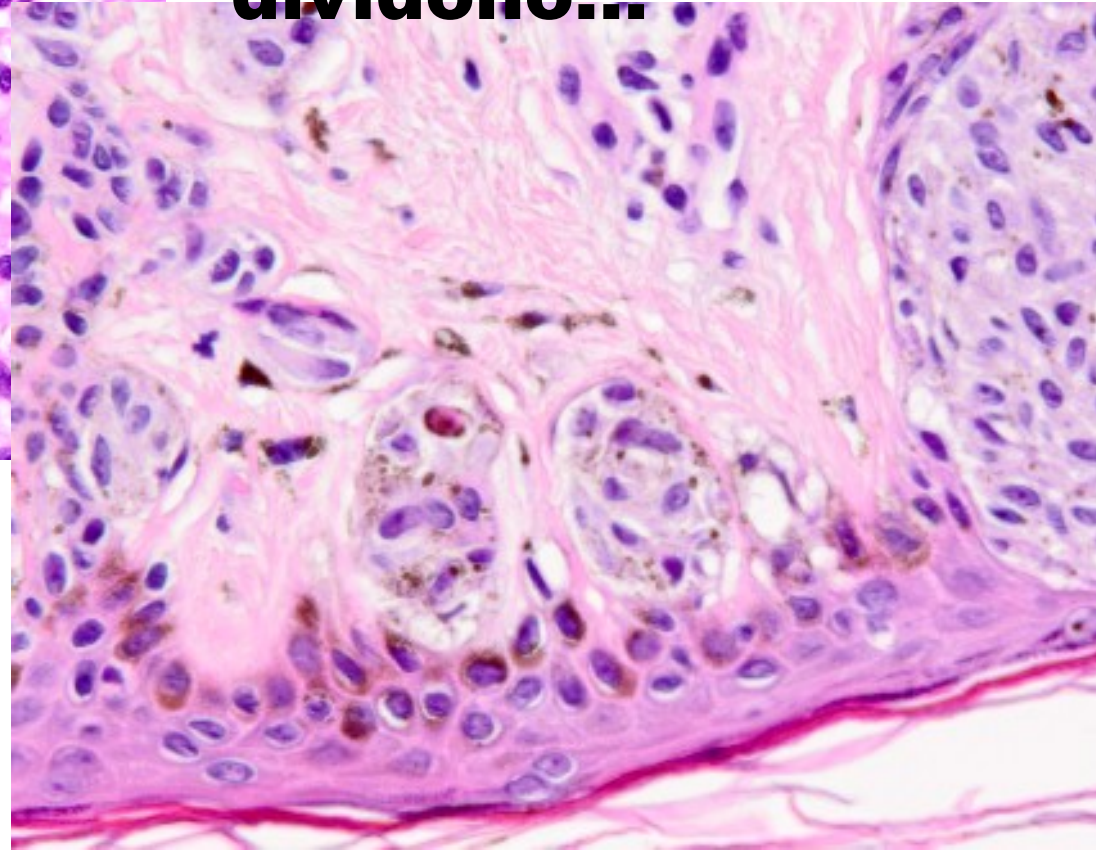
Altre lesioni, come il nevo lentiginoso pigmentato con atipia (PLNA) sono





**Le cellule  
nevice si  
dividono...**

**Ma la proliferazione è  
bilanciata dall'apoptosi**



**Mitotic Index (MI), Apoptotic Index (AI) and tumor  
progression:**

**MI/AI <1 in CMN**

**MI/AI = 1 IN DN and Level I-II MM**

# Quesito 1: conclusioni

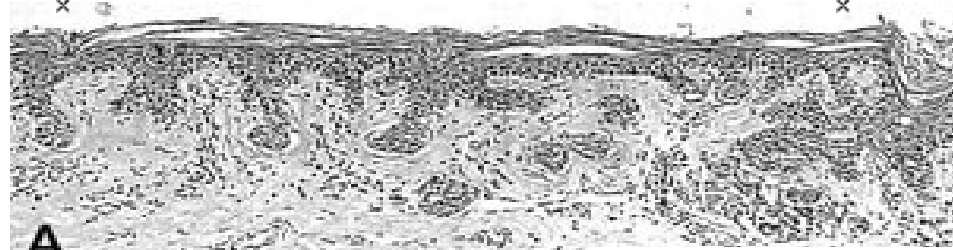
- un nevo può contenere 1 o più caratteristiche atipiche **sfumate**
- la presenza di attività mitotica è ammessa purchè venga rispettato il **rapporto Mit/Apo<1**
- la necrosi NON è ammessa nei nevi
- in caso di dubbio diagnostico implementare l'esame istologico con lo studio della espressione di P16 (immunoistochimica) e ricerca delle aberrazioni cromosomiche ricorrenti (in FISH).
- in caso di persistenza del dubbio utile discussione collegiale con proposta di ampliamento cautelativo o radicalizzazione dell'exeresi e follow-up



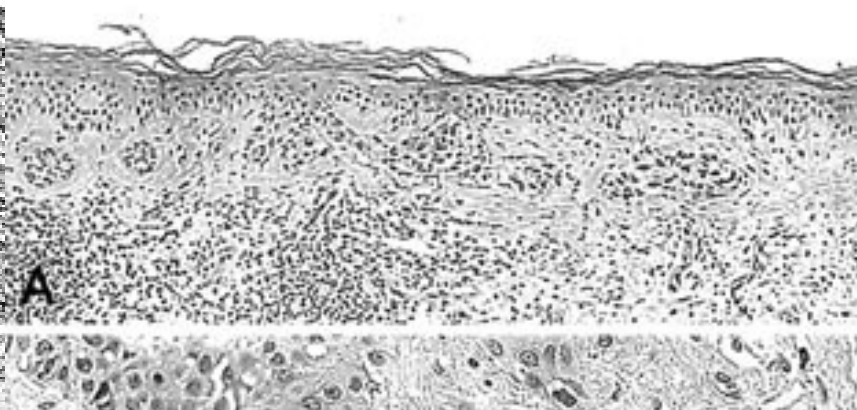
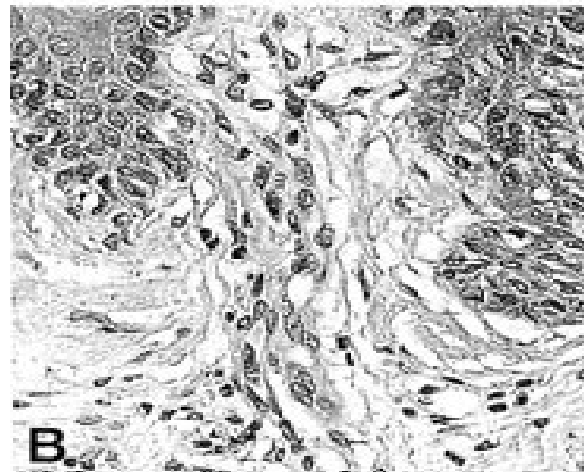
**QUESITO 2:**  
**NEVO DISPLASTICO**  
**vs. MELANOMA**

## **Nevo Displastico:**

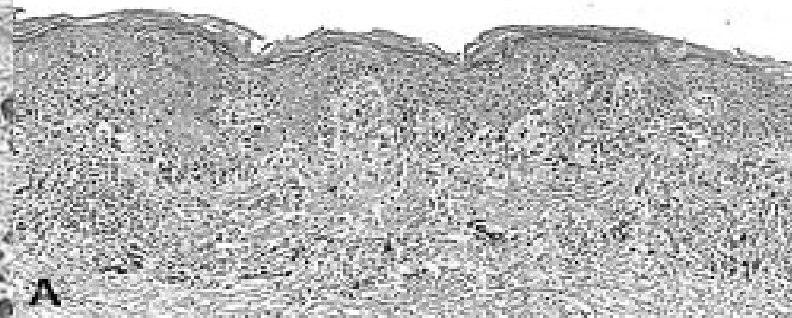
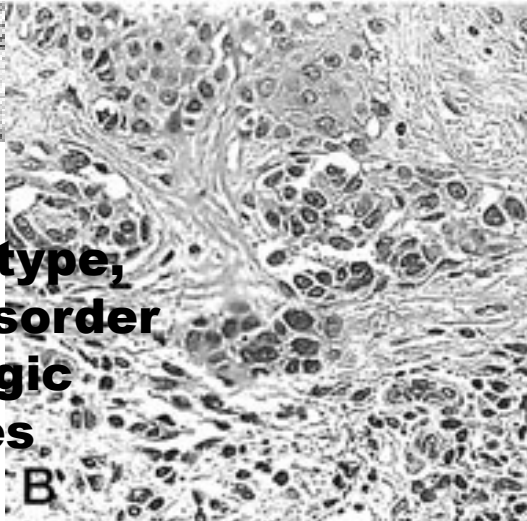
- Nevo giunzionale o composto con proliferazione melanocitica lentiginosa che si estende almeno 3 rete ridges oltre i margini laterali della componente dermica
- Nidi melanocitici confluenti, caratterizzati da atipia architetturale: irregolare forma e dimensione; frequente unione delle rete ridges adiacenti
- Fibroplasia lamellare del derma papillare
- Atipia citologica lieve o moderata (ipercromasia nucleare; nucleoli prominenti)
- Melanociti epitelioidi o fusati (questi ultimi disposti parallelamente alla superficie epidermica)



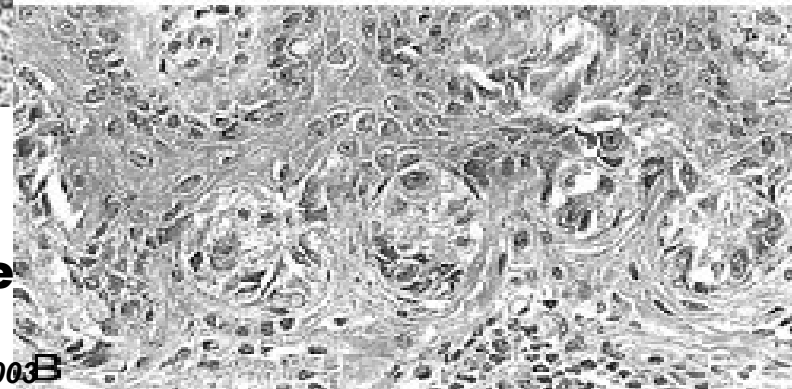
**D. nevus, compound type, with architectural disorder and mild cytologic atypia of melanocytes**



**D. nevus, compound type, with architectural disorder and moderate cytologic atypia of melanocytes**



**D. nevus, compound type, with architectural disorder and severe cytologic atypia of melanocytes**



# **Caratteri morfologici utili nella diagnosi differenziale tra nevo displastico e melanoma**

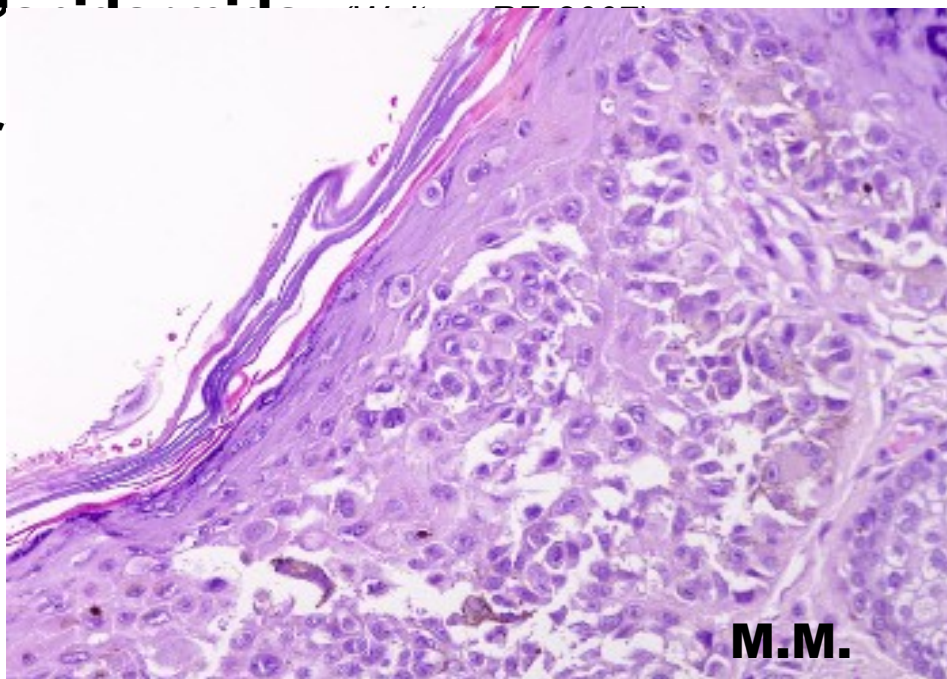
**Assenza di filiere basali di melanociti atipici**

**Assenza di “clefts” tra epidermide e derma**

**Assenza di singoli elementi melanocitari negli strati epidermici**

**Assenza di assottigliamento dell'epidermide**

**Immunoreattività per p16 conservata**



**M.M.**

# **QUESITO 2: CONCLUSIONI**

**La riproducibilità diagnostica sul Nevo Displastico con atipia lieve e moderata è bassa.**

**tuttavia**

**Il Nevo Displastico con atipia di alto grado deve essere riconosciuto e di conseguenza:**

- il frammento bioptico deve essere esaminato su più livelli per escludere una franca componente melanomatosa in situ o invasiva**
- la presenza di eventuali fenomeni di regressione va segnalata ed eventualmente misurata se cospicua**
- la radicalità della escissione deve essere attentamente certificata**
- è consigliato un supplemento di studio mediante colorazioni immunoistochimiche per confermare l'assenza di invasione del derma**
- Eventualmente il patologo può consigliare, motivandolo, un ampliamento cautelativo (dubbi sulla eventuale componente**

# **QUESITO 3:**

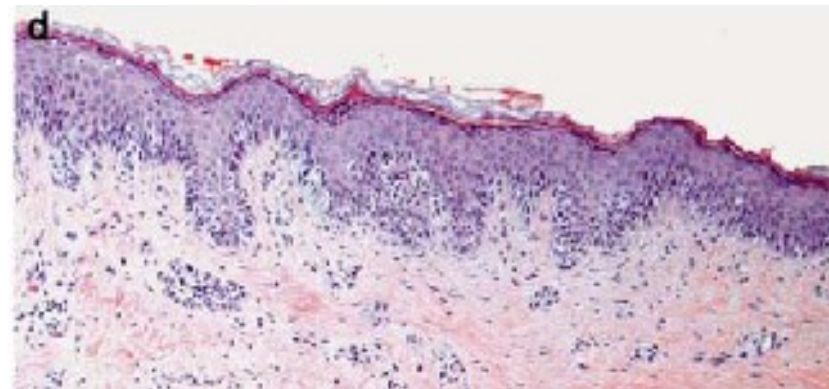
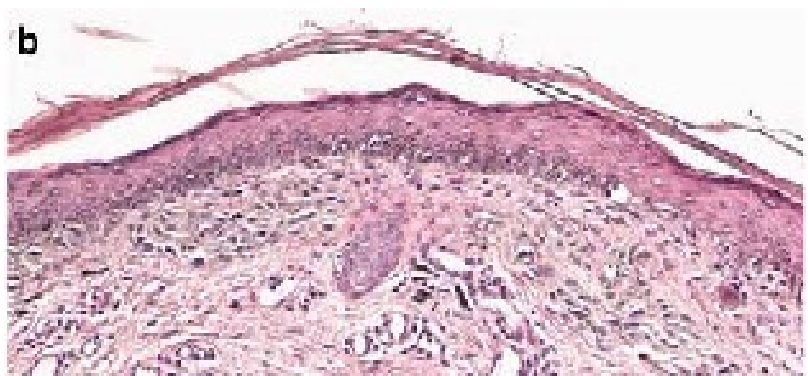
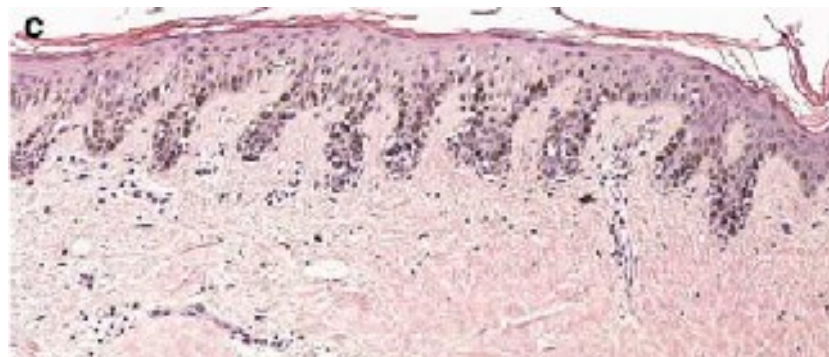
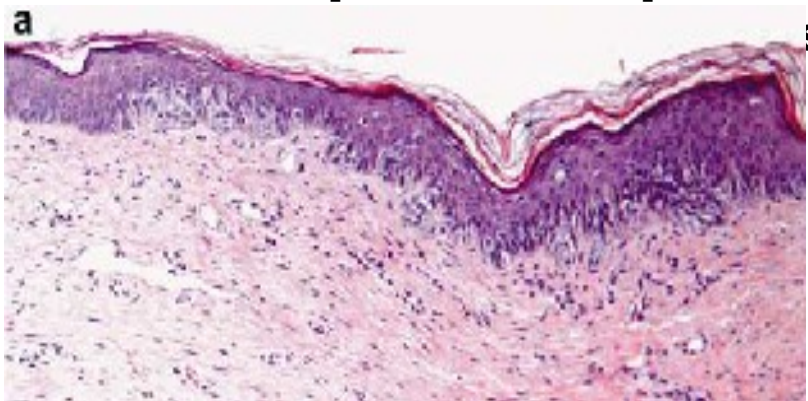
## **SIMULATORI DEL MELANOMA**

## **EXERESI INCOMPLETA DI NEVO MELANOCITICO O DISPLASTICO E FENOMENO DEL NEVO RICORRENTE (pseudomelanoma)**

**Il Nevo Ricorrente è una lesione melanocitaria che si sviluppa  
nella sede di una pregressa exeresi di nevo**

**Può rassomigliare ad un melanoma per le sue caratteristiche  
cito-architetturali**

**In media si presenta dopo 6-8 mesi dalla exeresi**

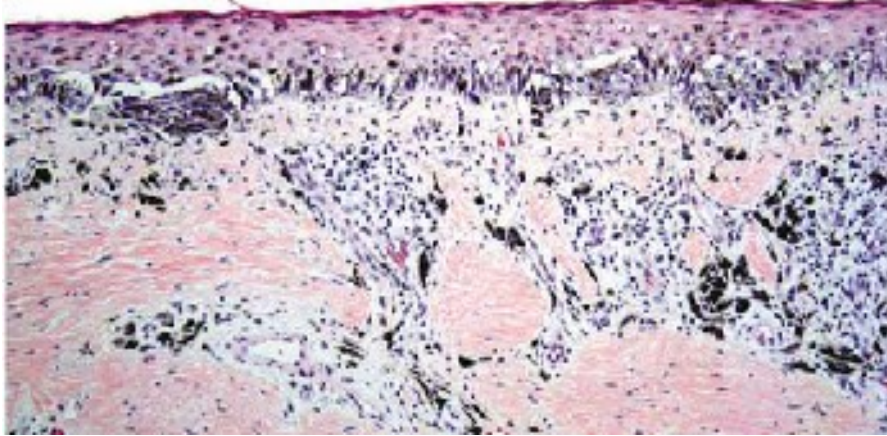




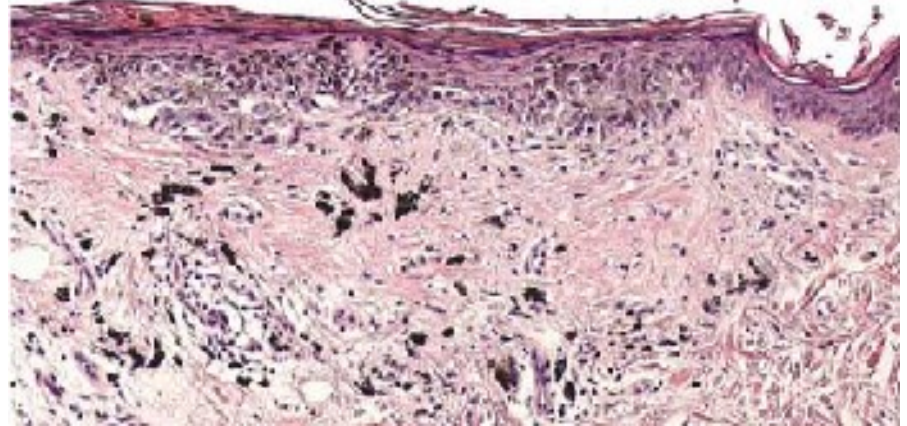
# QUESITO 3: CONCLUSIONI

## SOSPETTARE UN NEVO RICORRENTE IN PRESENZA DI UNA CICATRICE

Diagnosi Differenziale più probabile: **MELANOMA in FASE DI**



**Nevo ricorrente  
in regressione**



**Melanoma in**

*King et al. Modern Pathol 2009*

E' fondamentale il **dato anamnestico** e la **revisione dei preparati** istologici del precedente intervento

Immunohistochemical: può essere fuorviante: MIB 1 alto (melanociti proliferanti in entrambe le situazioni); P16 (?)



### **Altri «simulatori» sono:**

- Nodo dermico atipico su nevo melanocitico
- Nodo proliferativo dermico su nevo congenito
- Nevo blu cellulato

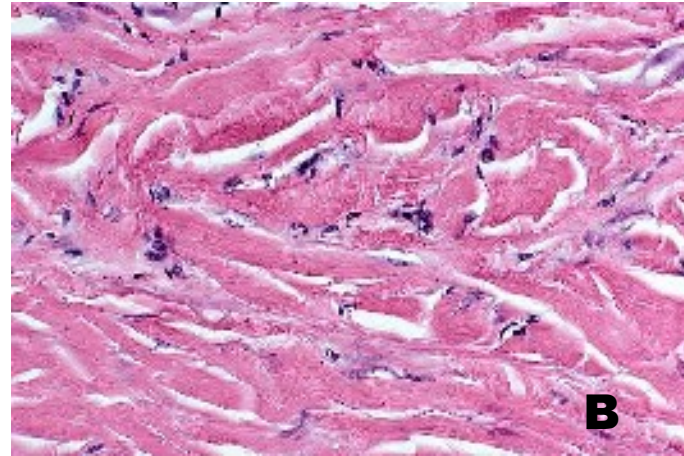
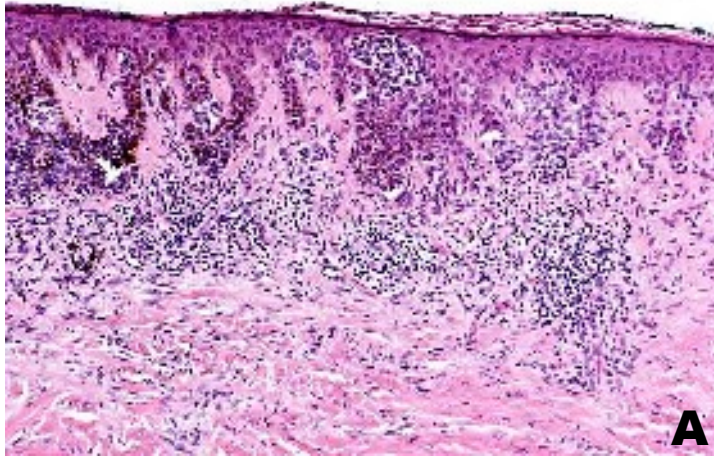
Scambiare queste entità per melanoma può portare a un inutile intervento di radicalizzazione e all'exeresi del linfonodo sentinella

# **QUESITO 4:**

# **DISSIMULATORI DEL**

# **MELANOMA**

Il **melanoma desmoplastico** a volte mima una reazione cicatriziale; spesso manca una componente giunzionale atipica(**A**) e questo dato può rafforzare l'ipotesi che si tratti di una lesione fibro-sclerotica. Altre volte (specie su biopsia *punch*) è scambiato per un t. fibroistiocitico; un t. delle guaine tendinee, un nevo di Spitz o un nevo blu cellulato (**B**)



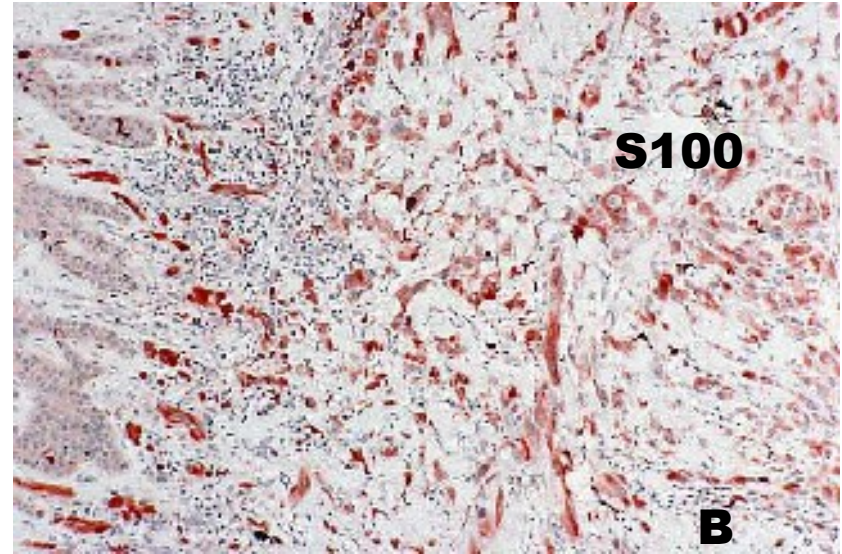
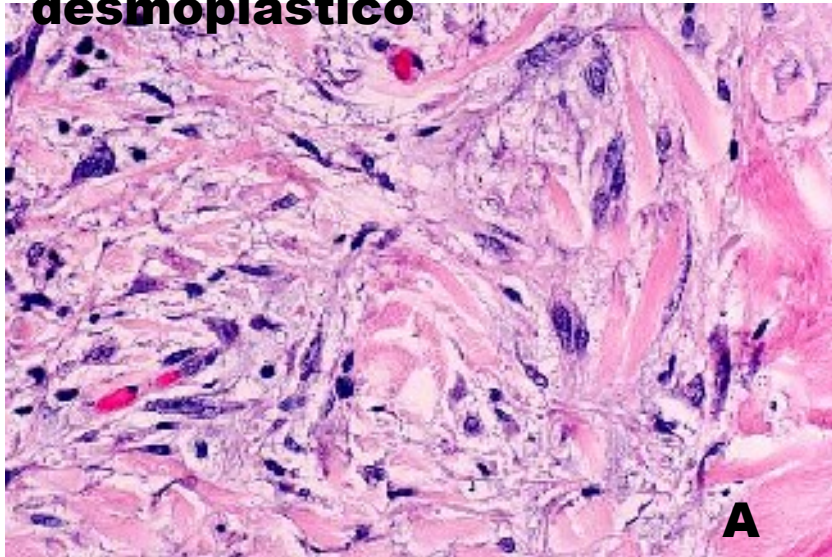
Al momento della exeresi si può pertanto presentare come lesione «pandermica»

Ha una crescita infiltrativa ed è costituito da cellule allungate con nuclei lievemente pleomorfi. Rarissime le mitosi. Ha una discreta tendenza alla crescita perineurale, e alla invasione delle pareti vascolari, ma scarsa propensione alla metastasi

Richiede un'ampia exeresi

## QUESITO 4: CONCLUSIONI

Il dato clinico-patologico di una cicatrice o una fascite recidivante; un cheloide spontaneo, devono far insorgere il sospetto di un **melanoma desmoplastico**



A) Fasci di cellule fusate atipiche , commiste a fibroblasti, e poste a dissociare bande di collagene nel derma: altamente suggestive per m.desmoplastico.

B) Utile (e spesso diagnostica) una **colorazione per S100**. HMB45 è spesso dissimulata

- Altri «dissimulati» frequenti:
- Melanoma spitzoide
  - Melanoma a deviazione minima

Immagini da Reed R:

**Spindle Cell Melanocytic Neoplasia with Desmoplastic Melanoma as an Example**

**QUESITO 5:  
QUANDO NON E'  
POSSIBILE ESPRIMERE  
UN GIUDIZIO  
DIAGNOSTICO CERTO**

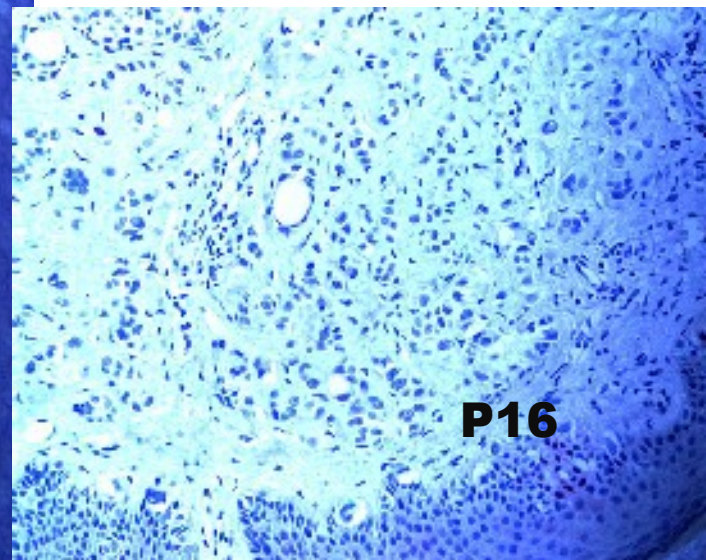
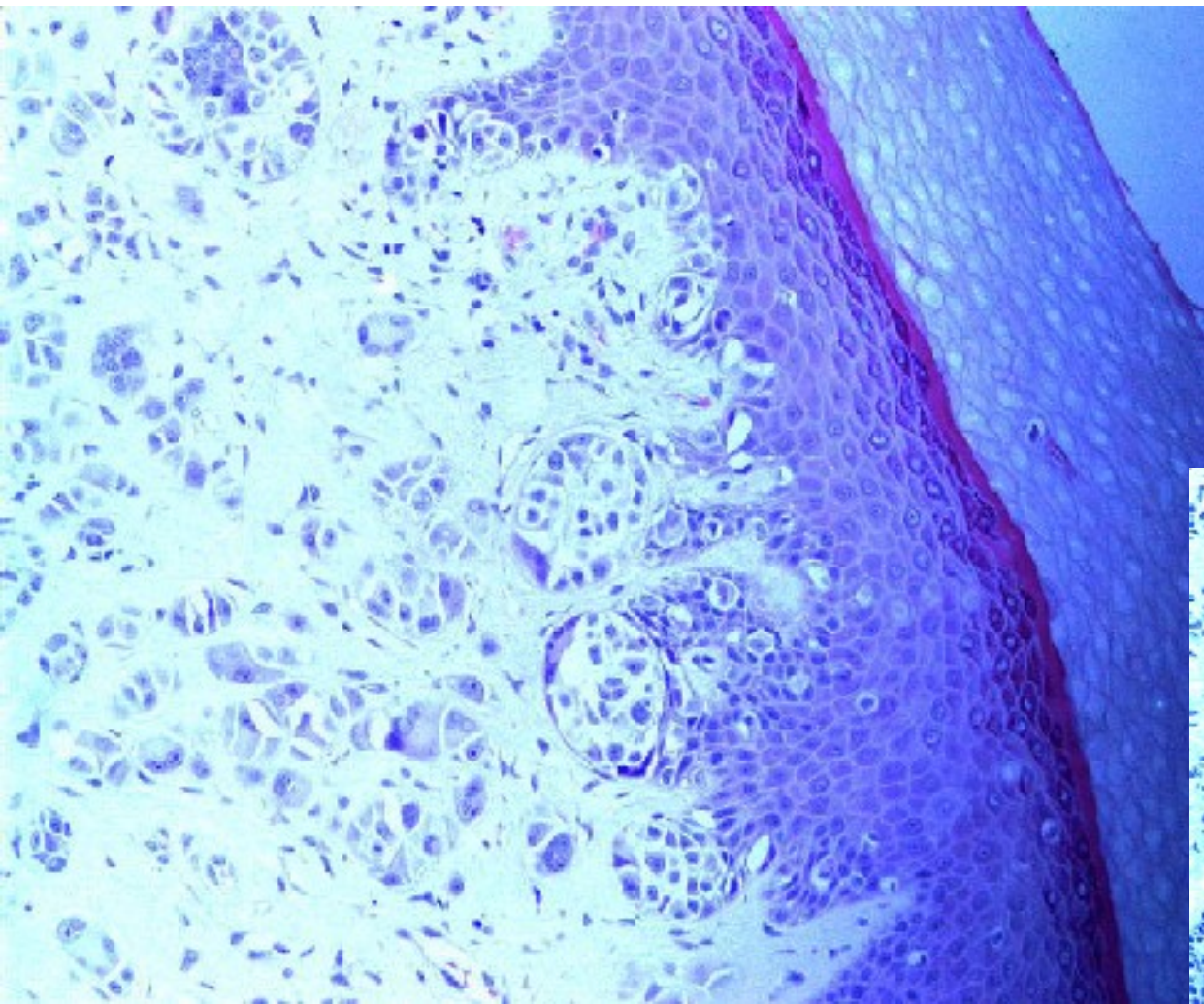


### **Caso 1:**

donna di 45 aa; da 2 anni tumefazione nodulare IV dito mano dx.  
Istologia: formazione simmetrica a cell. epitelioidi; maturazione  
assente; mitosi non evidenti.

IHC: MIB1 basso (< 2%); P16 ovunque negativa. FISH negativa.

**DIAGNOSI?**



# **TUMORE DI SPITZ ATIPICO**

D.D: melanoma spitzoide

Effettuati:

radicalizzazione dell'exeresi

asportazione linfonodo sentinella (risultato negativo)

A 5 anni: NED.



**Caso 2:** donna di 60 anni, 2 pregressi melanomi. Lesione di recente comparsa, in regione dorsale

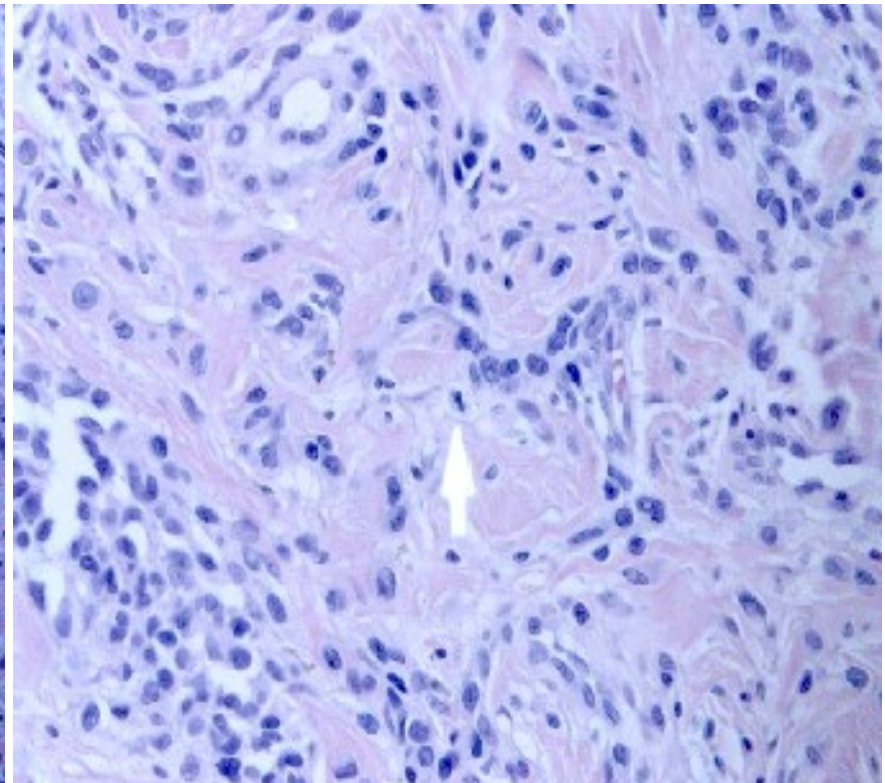
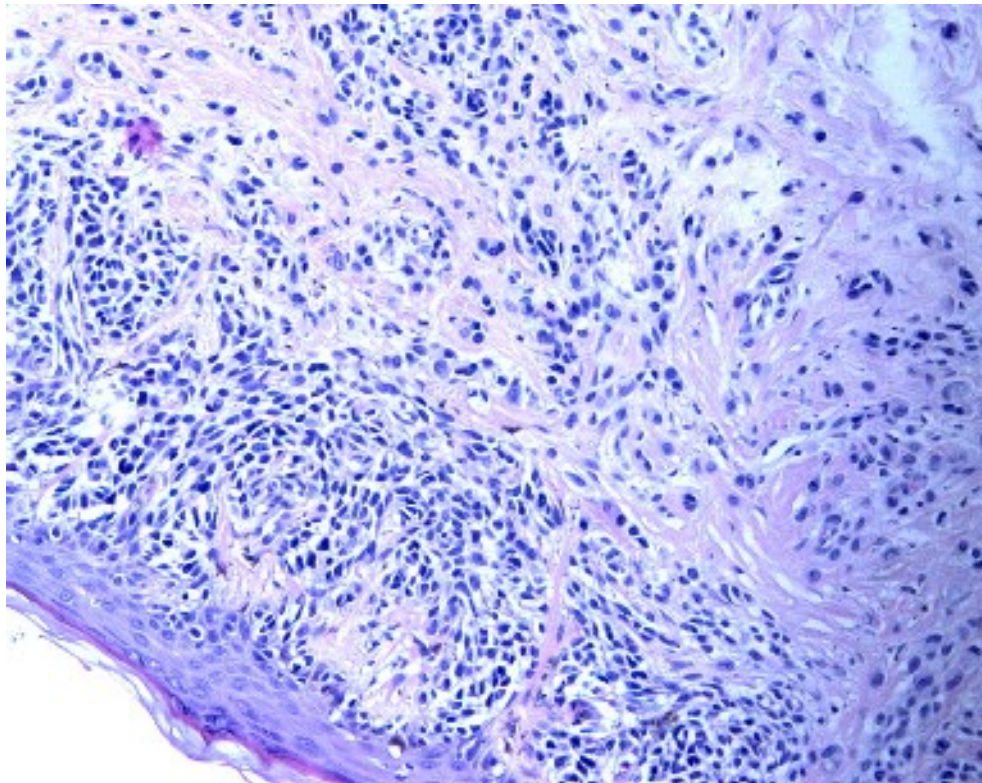
Istologia: formazione focalmente asimmetrica; cellule epitelioidi; no maturazione; una singola mitosi profonda. Spessore mm 1

Immunoistochimica: perdita nucleo-citoplasmatica di reattività per P16 in ampi settori;

MIB1 basso (< 2%).

FISH: positiva

DIAGNOSI ?





# MELTUMP

Diagnosi «difensiva» basata su alcuni sfumati caratteri cito-architetturali atipici e probabilmente influenzata dall'anamnesi positiva per melanoma.

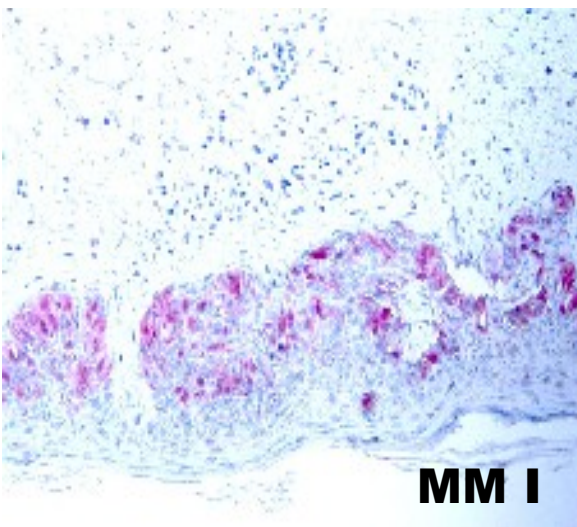
Azioni:

viene consigliata radicalizzazione dell'exeresi, e, poichè FISH positiva, asportazione del linfonodo sentinella

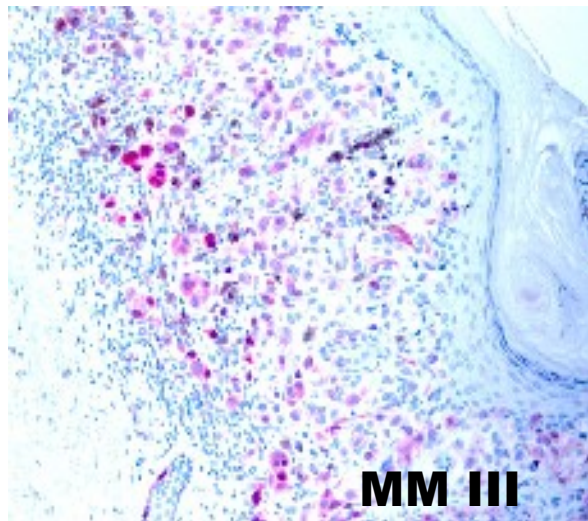
**Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential  
Results of a Tutorial Held at the XXIX Symposium of the  
International Society of Dermatopathology in Graz,  
October 2008**

Cerroni L. et al. Am J Surg

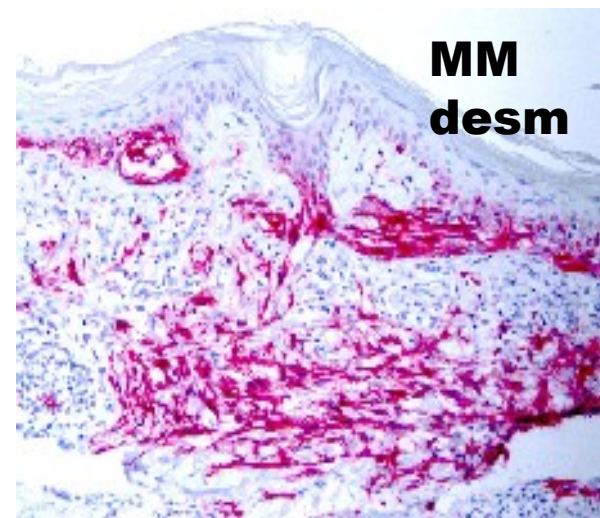
Pathol 2010;34:



**MM I**



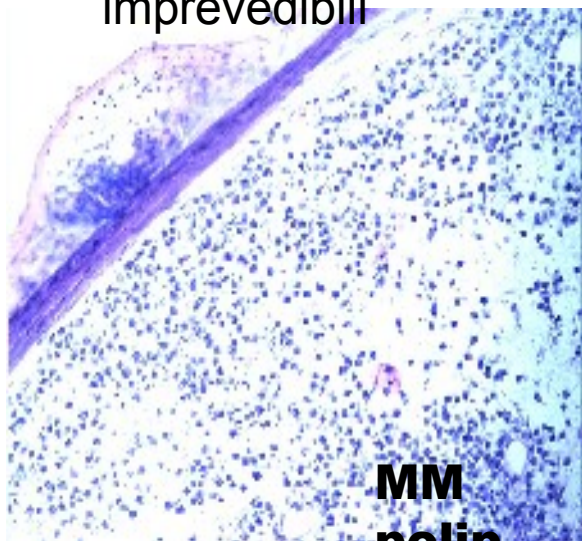
**MM III**



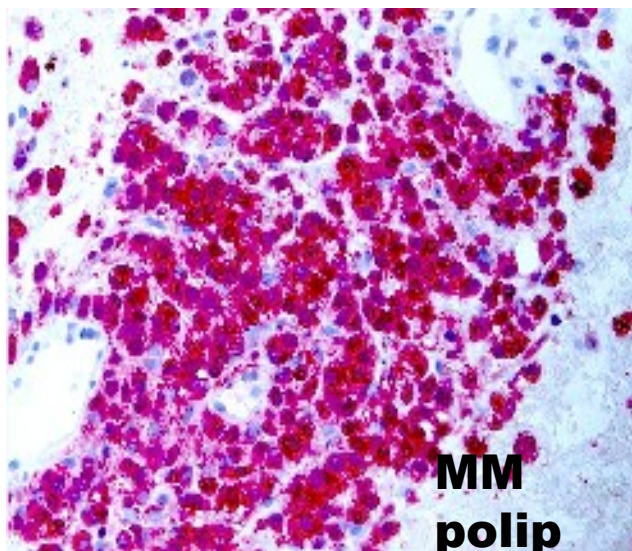
**MM  
desm**

## Un aiuto dalla P16:

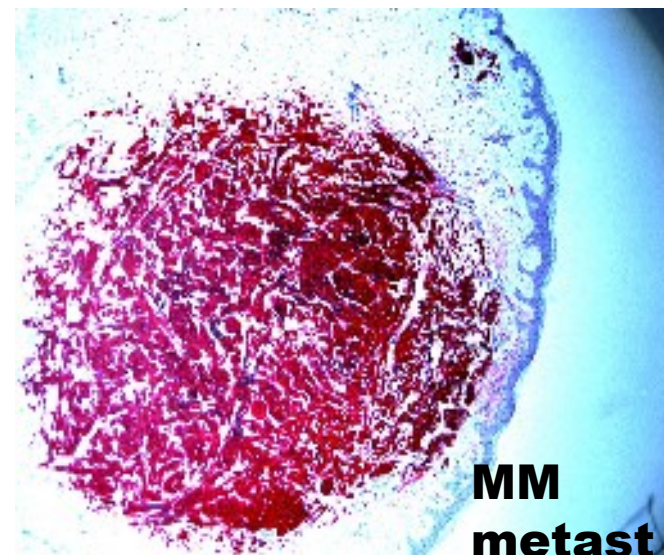
L'immunoreattività per P16 tende a perdersi, prima nel nucleo, poi nel citoplasma, con la progressione tumorale. Spesso però da risultati imprevedibili



**MM  
polip**



**MM  
polip**



**MM  
metast**

# UN AIUTO DALLA FISH

## **Sensitivity of Fluorescence In Situ Hybridization for Melanoma Diagnosis Using RREB1, MYB, Cep6, and 11q13 Probes in Melanoma Subtypes**

*Pedram Gerami et al. ARCH DERMATOL/VOL 146 (NO. 3)*

L'indagine FISH deve essere richiesta in presenza di un dubbio diagnostico non risolto

L'indagine ha una sensibilità alta (86%) e una specificità ancora maggiore (95%).

In altre esperienze: **FISH (+) nel 40% dei melanomi e nel 10% dei nevi**

La FISH dovrebbe essere maggiormente utilizzata in presenza di una lesione in fase di crescita verticale o che comunque richiederebbe l'asportazione del LFN sentinella.

### **Una proposta di algoritmo potrebbe essere:**

Neoplasia di natura dubbia; spessore  $\geq 1$  mm:

#### **FISH (+)**

Radicalizzazione della exeresi  
LFN sentinella  
F.U.

#### **FISH (-)**

Radicalizzazione della exeresi  
F.U.