

# Případ č. 828

Zdeněk KINKOR, Tomáš VANĚČEK, Petr MARTÍNEK



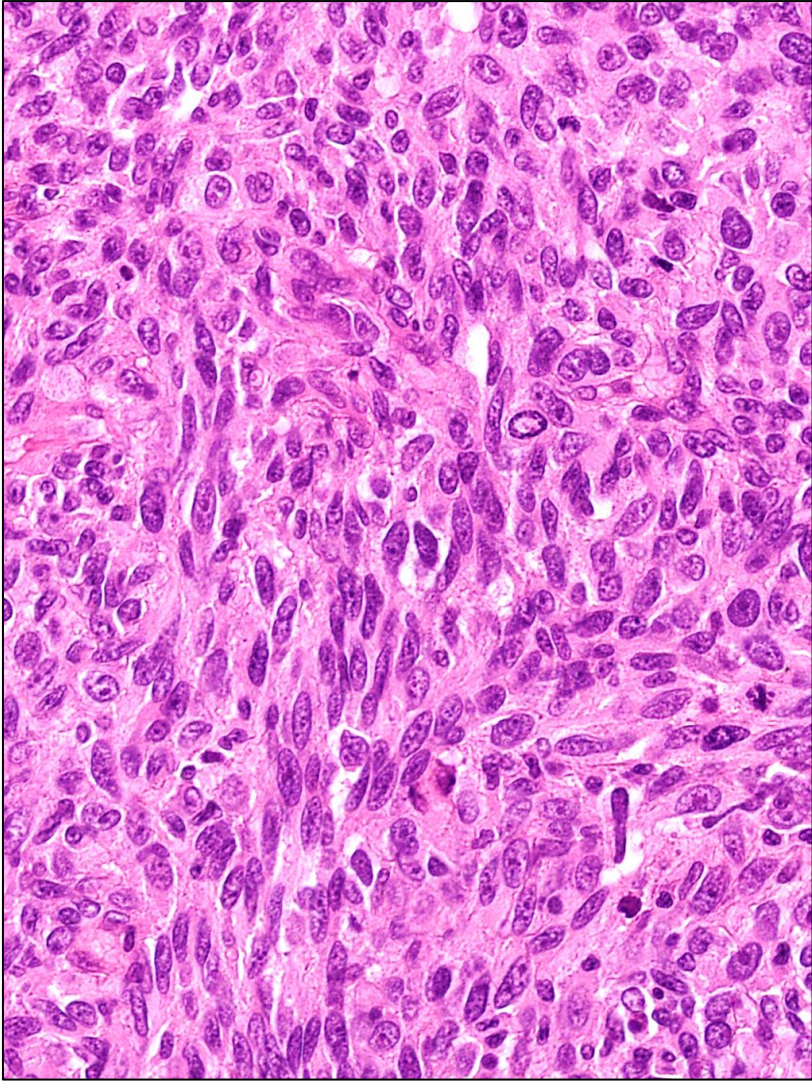
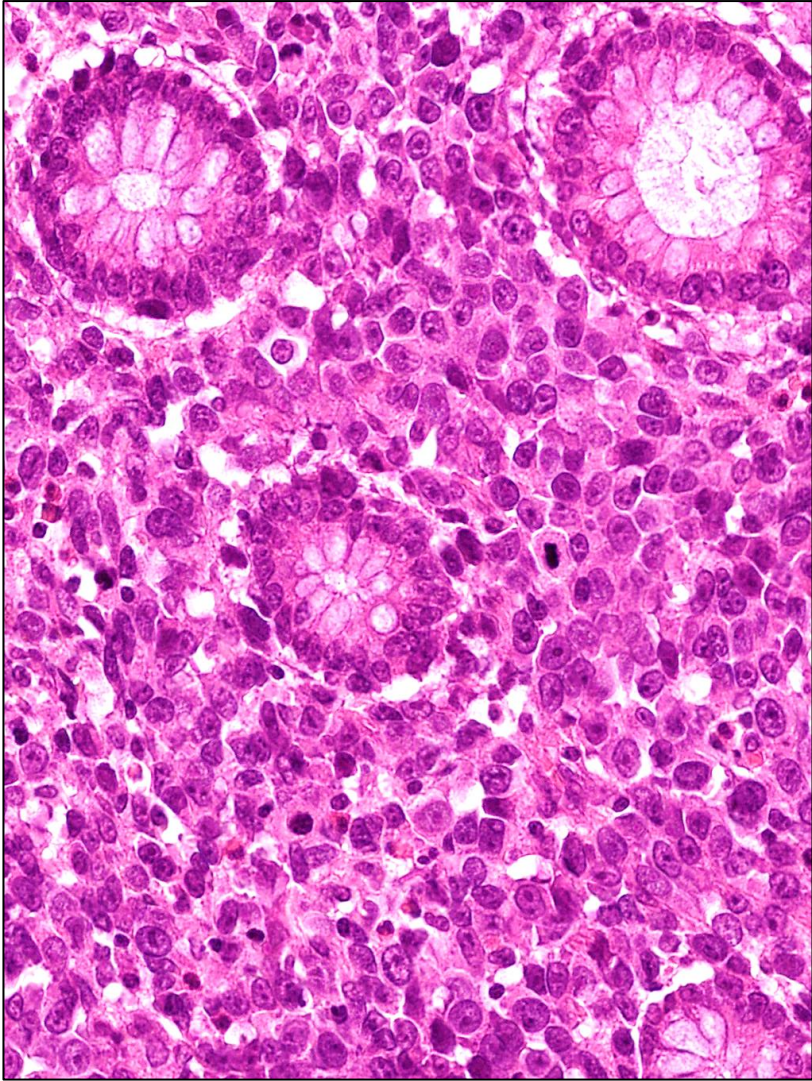
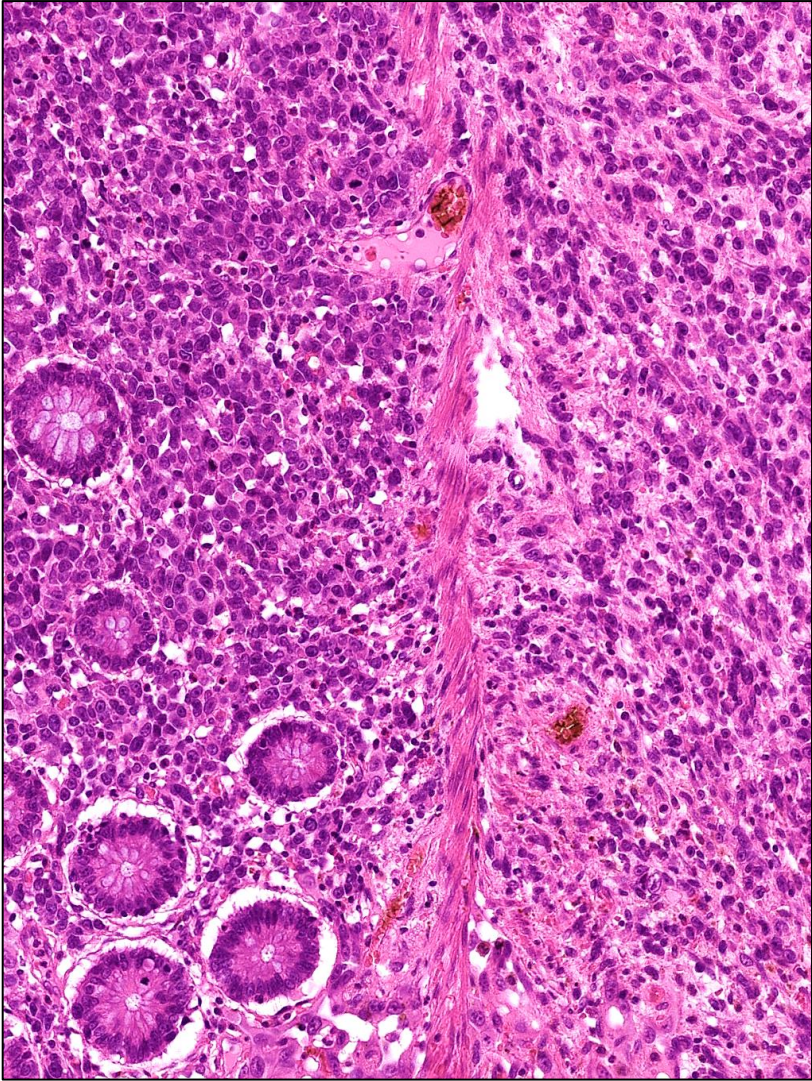
**XXIX. Martinský bioptický seminář SD-IAP  
2023**

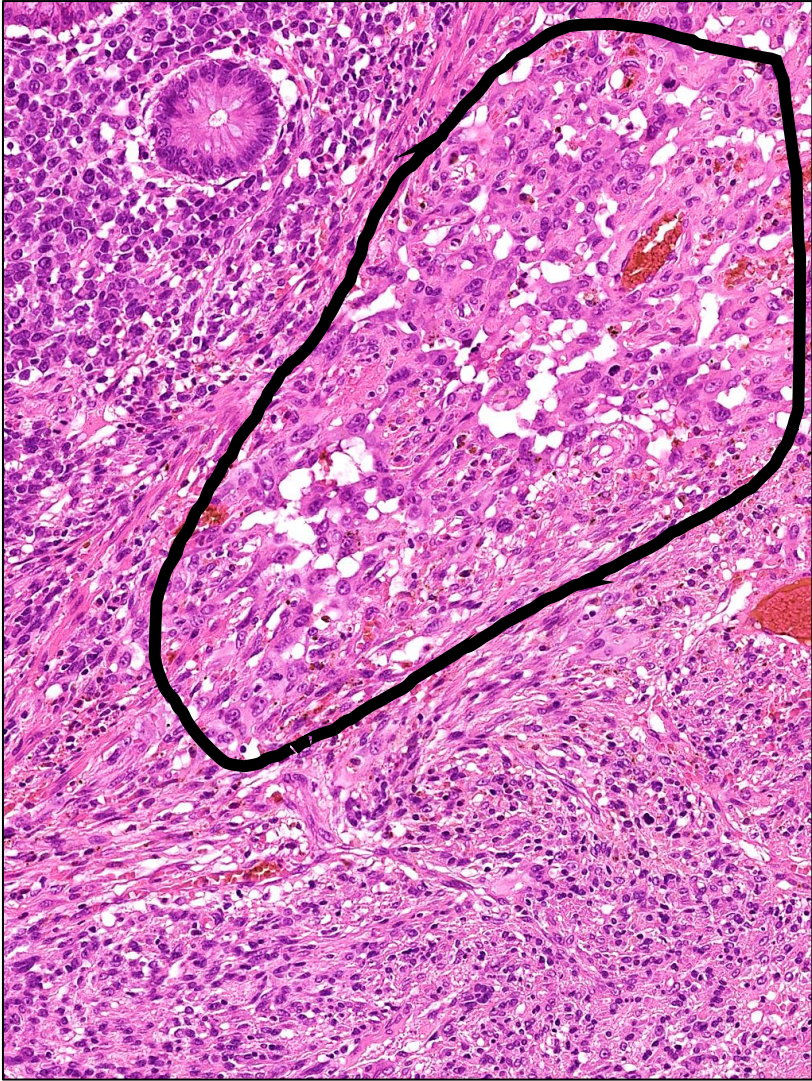
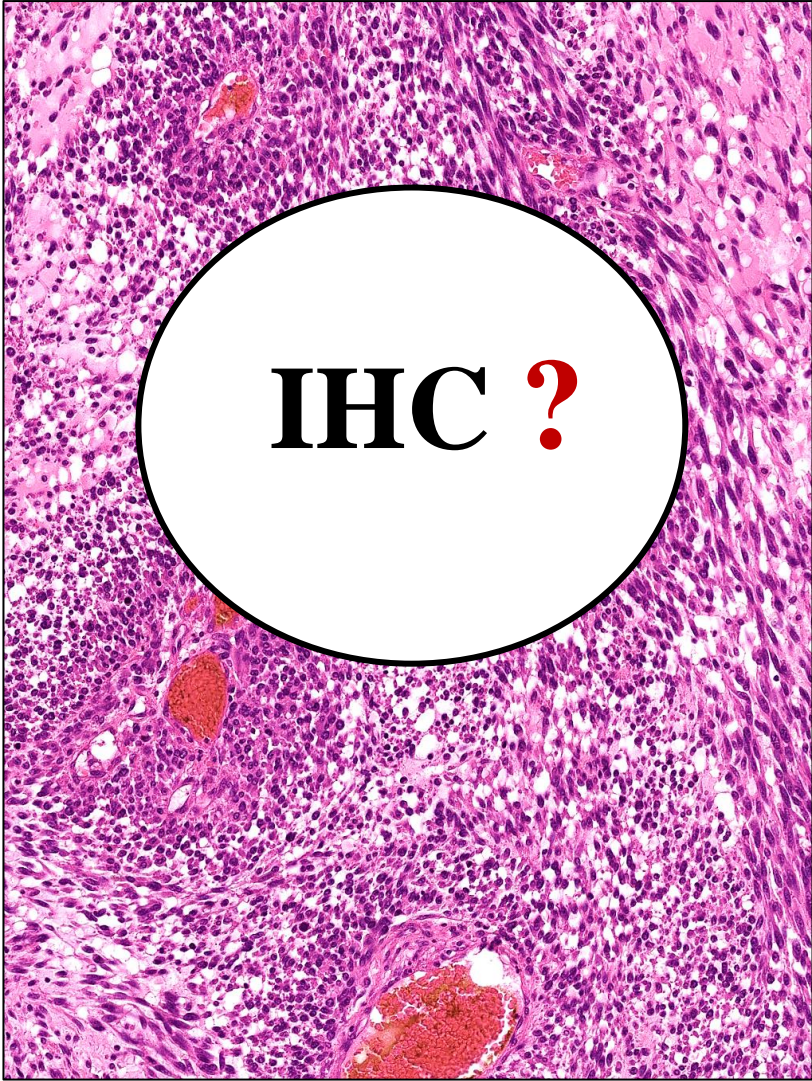
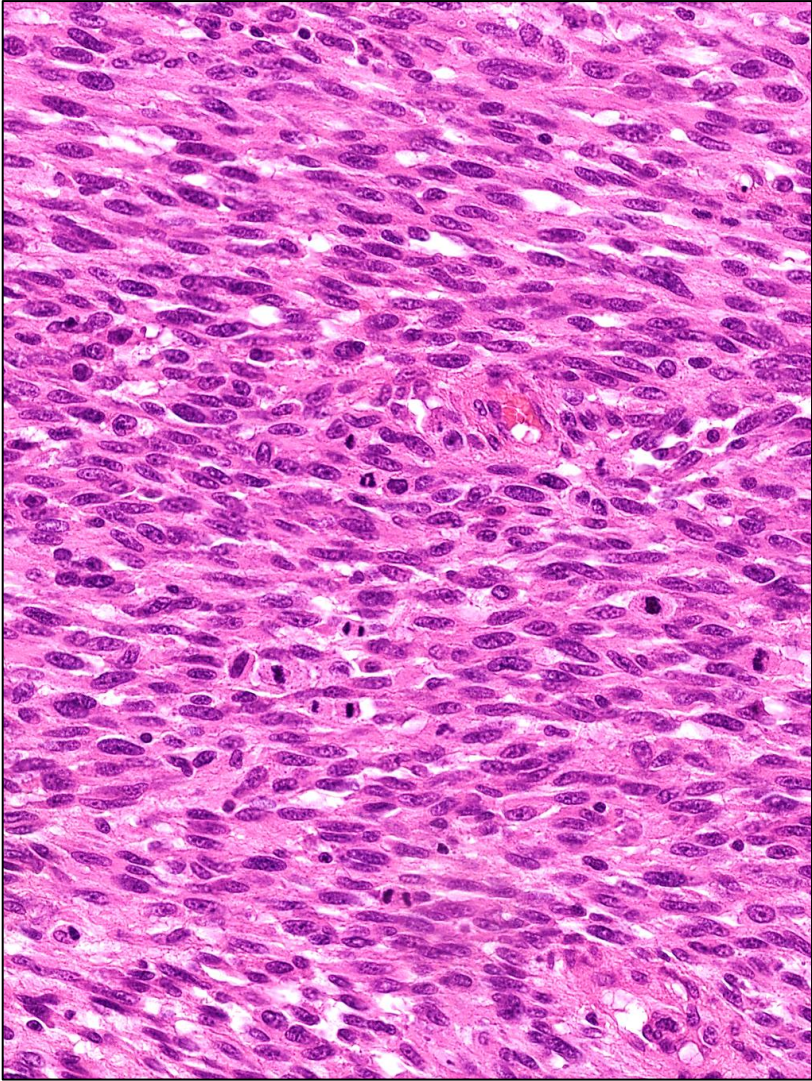


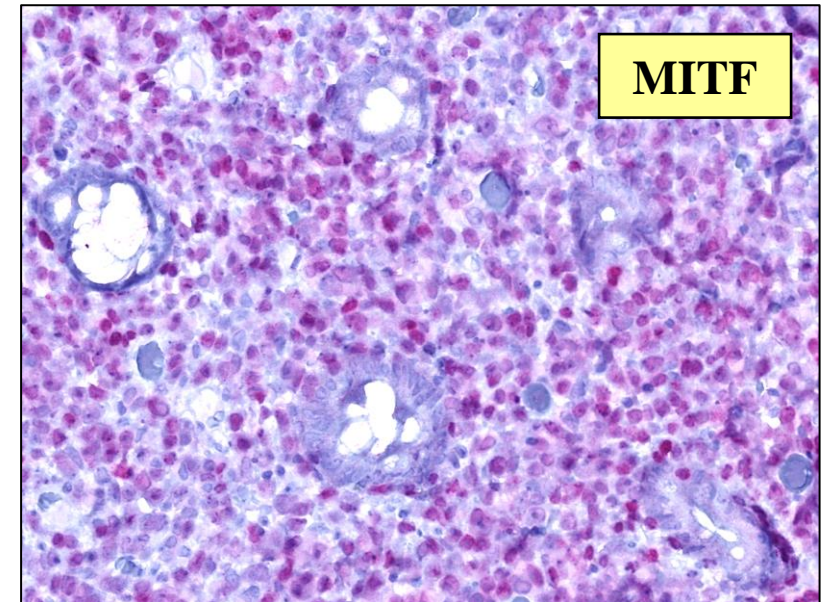
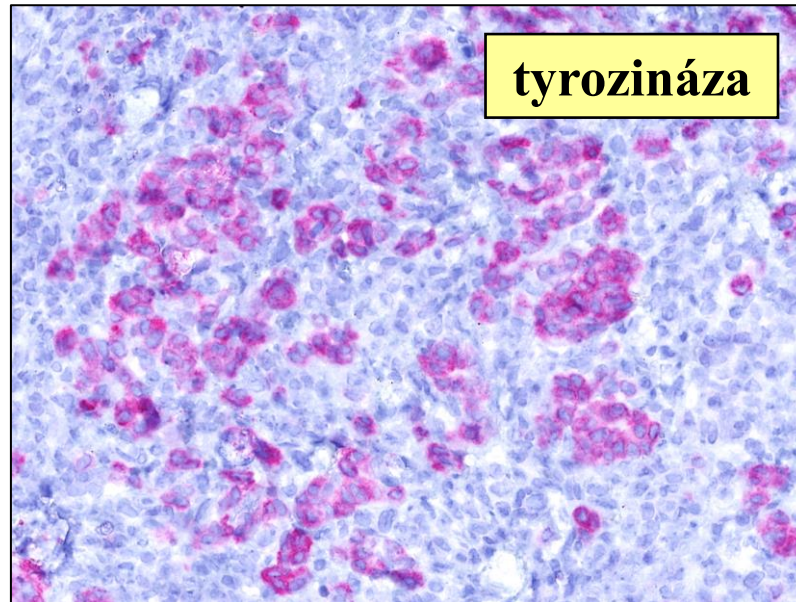
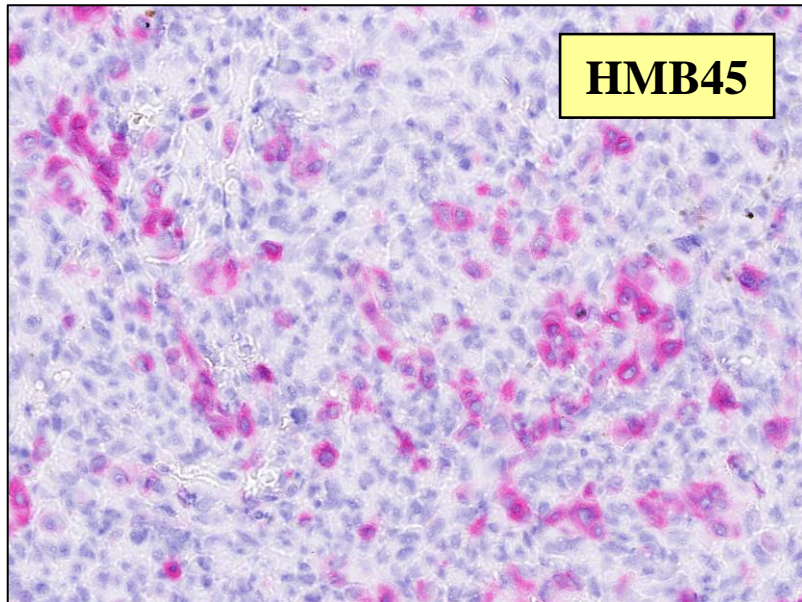
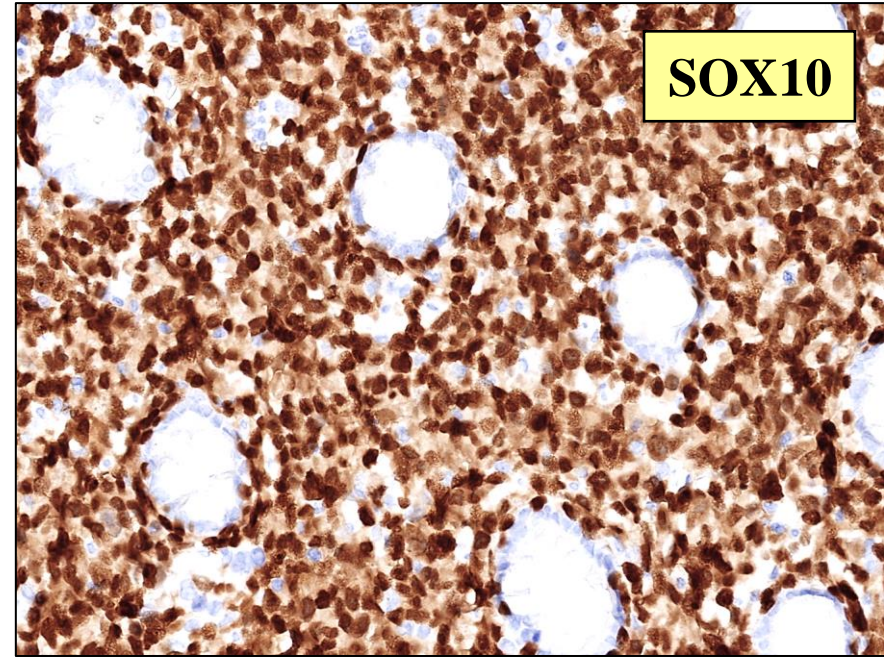
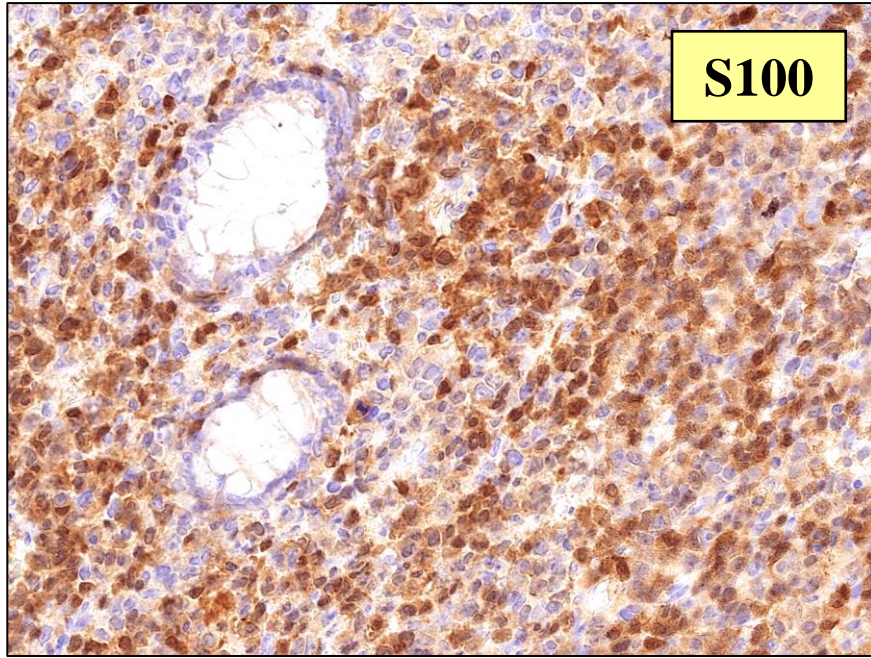


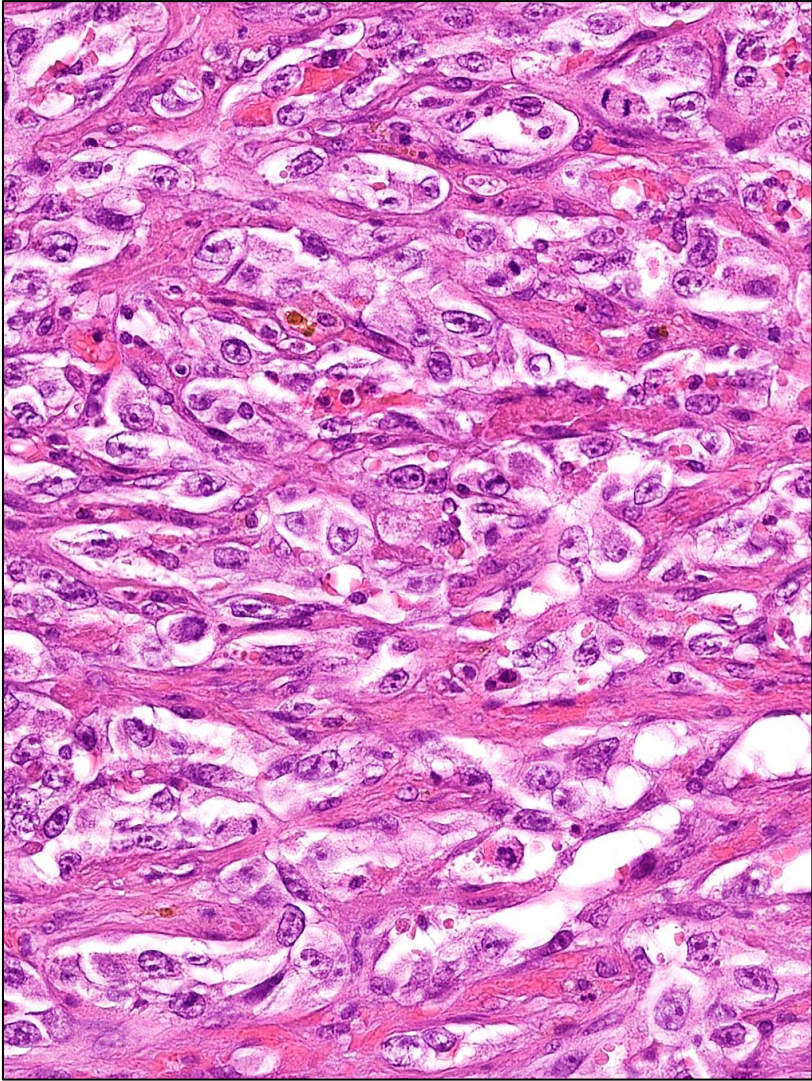
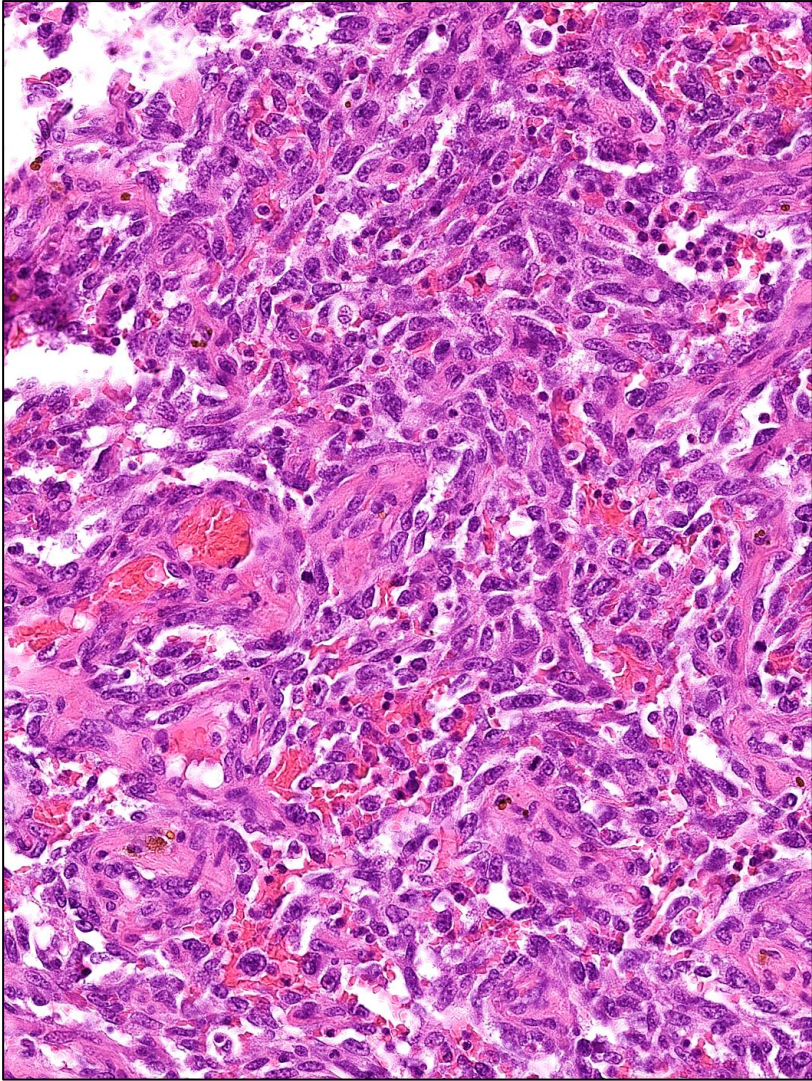
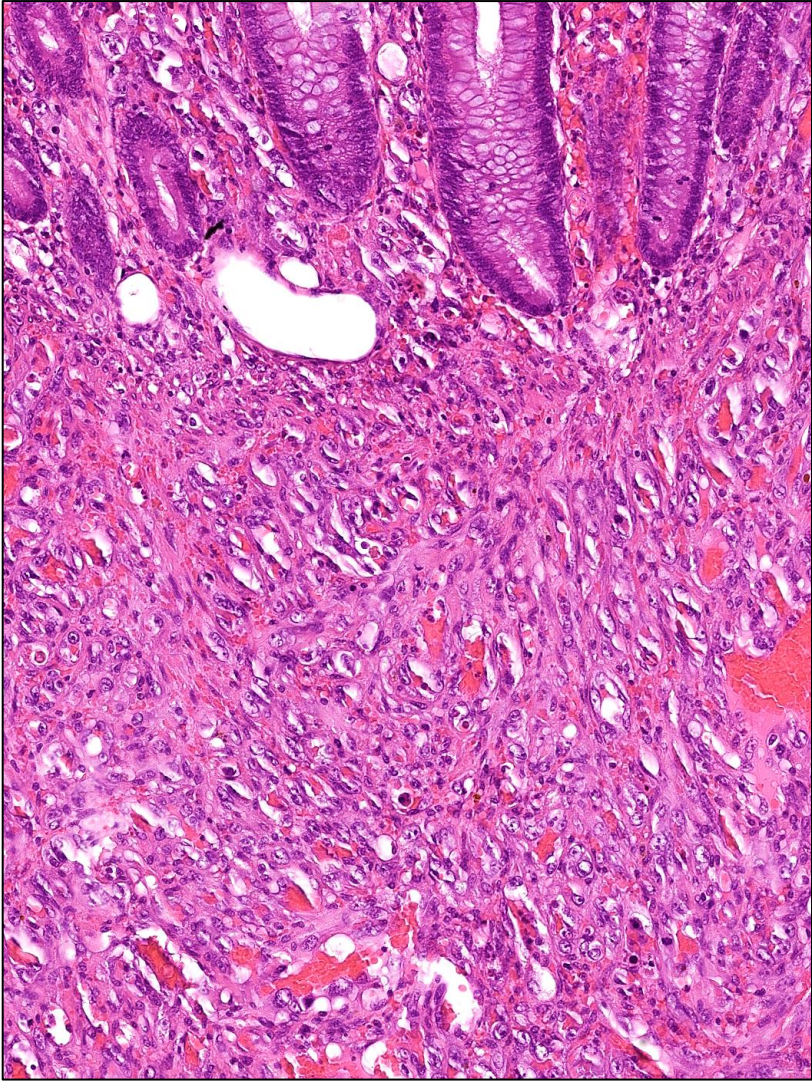
muž, 86 let

**TU caeca,**  
obstrukční  
ileus



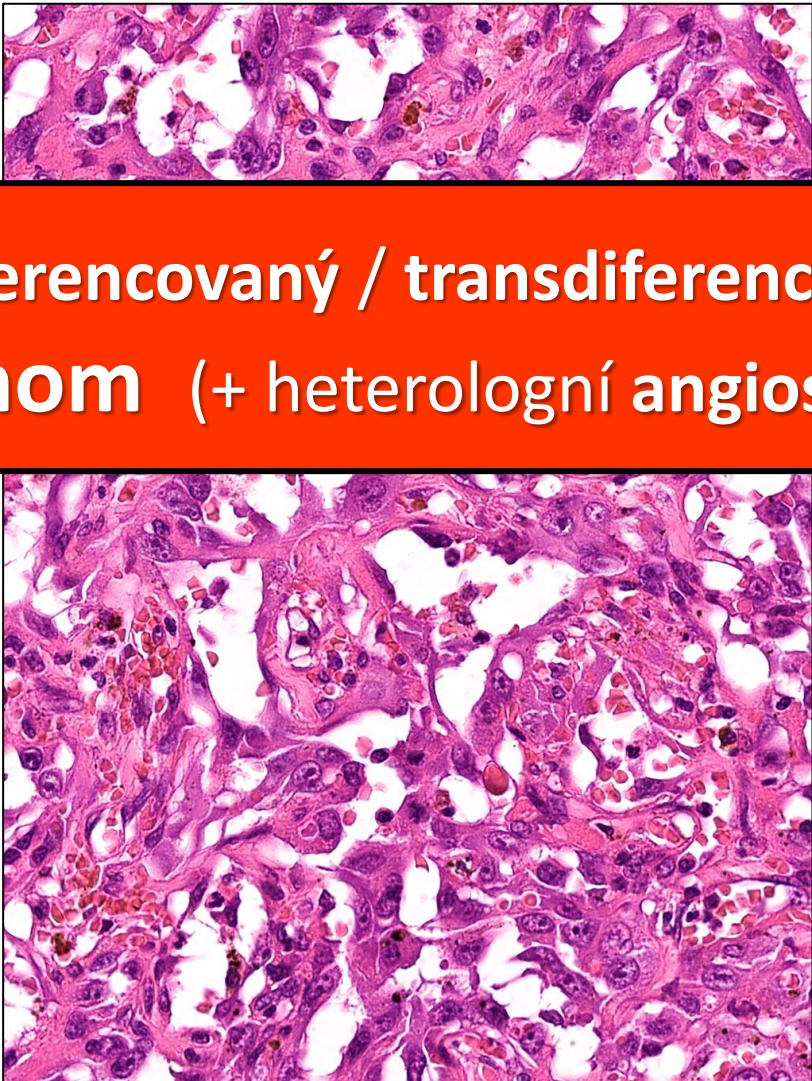
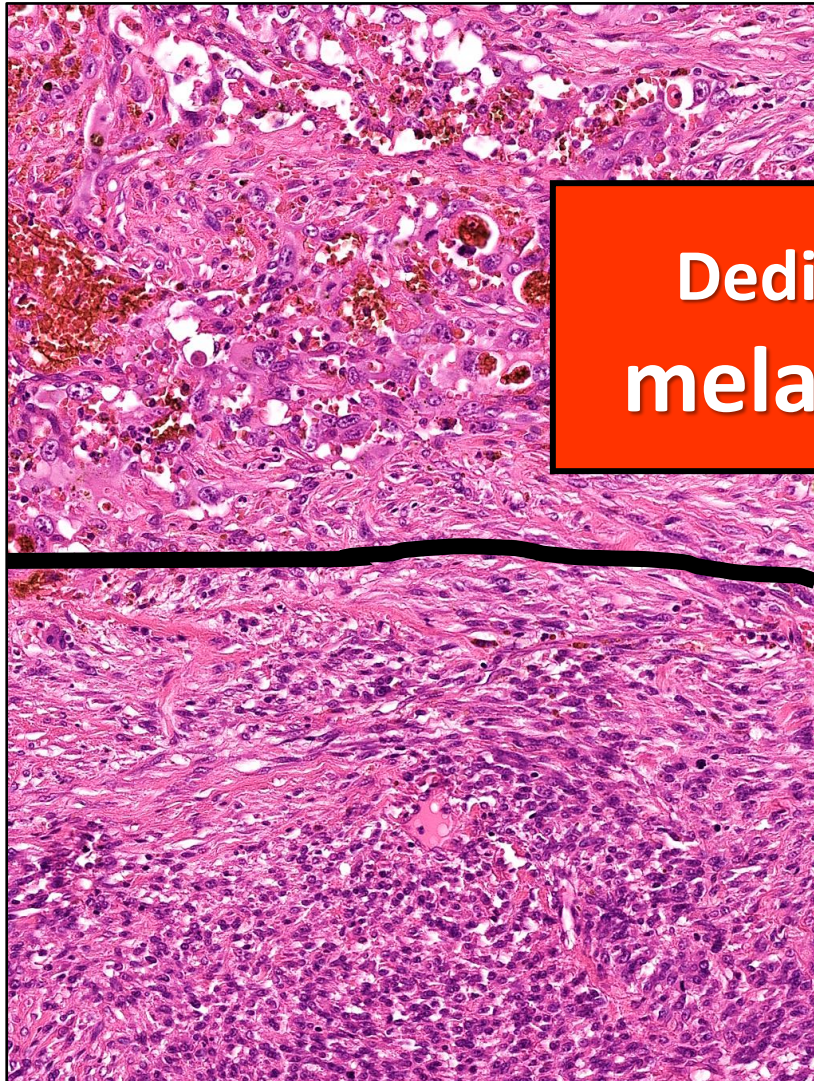






**Dediferencovaný / transdiferencovaný  
melanom (+ heterologní angiosarkom)**

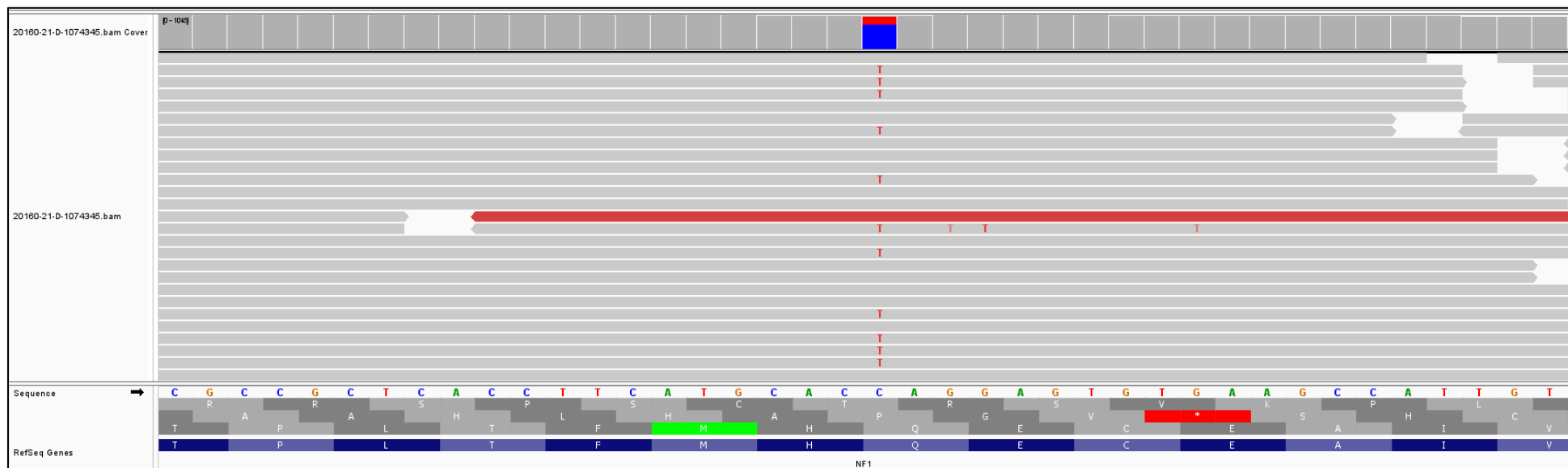
**ERG**



***NF1*** mutace

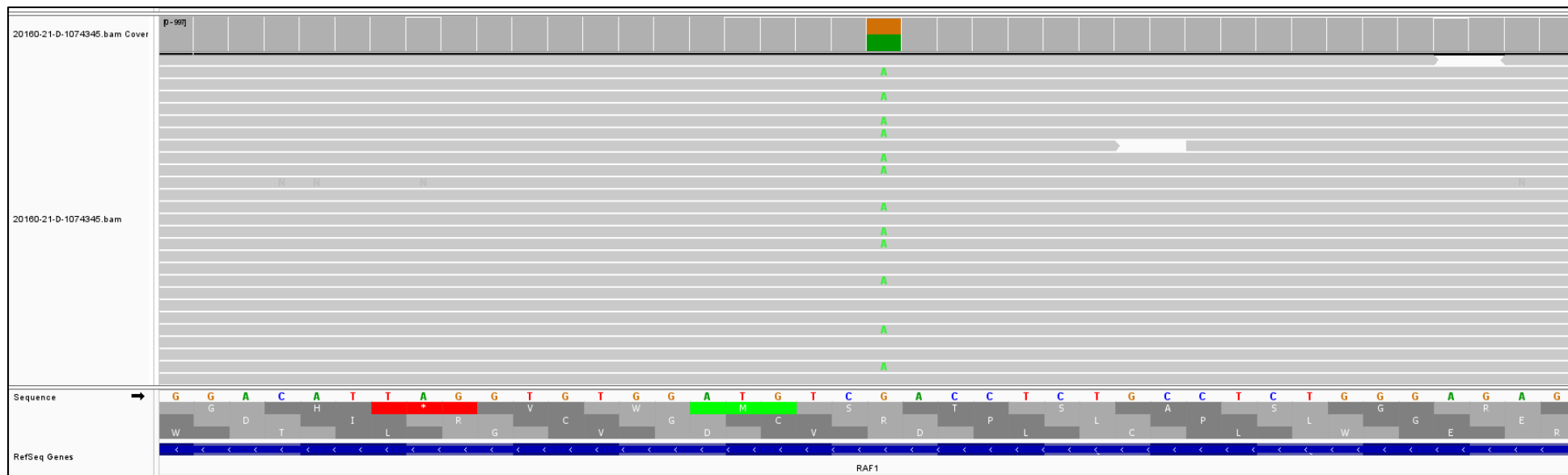
Case 147 103/21

mikrodisekce  
melanom



***RAF1*** mutace

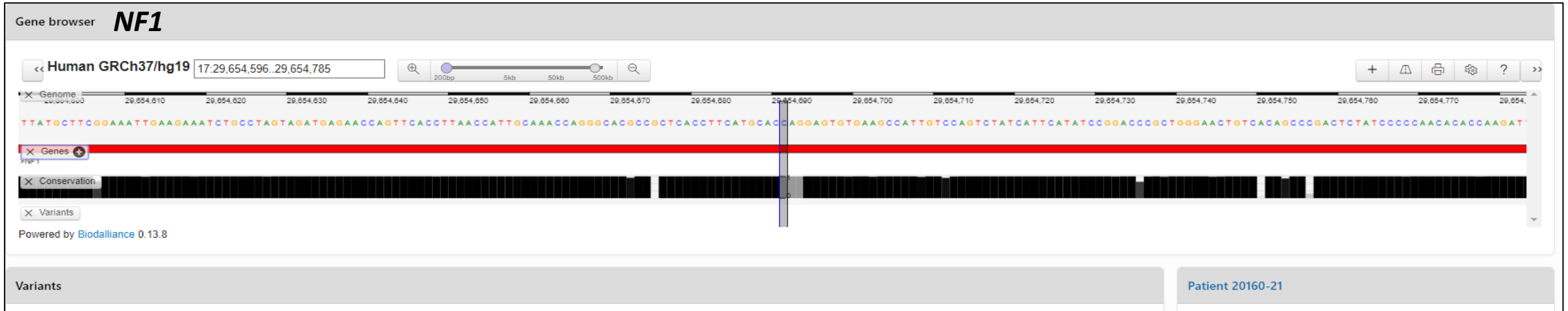
Case 147 103/21





# NF1 mutace

Case 147 103/21



mikrodisekce  
angiosarkom

# RAF1 mutace

Case 147 103/21





**ale** může se změnit  
v „horor“, když se  
ve skutečnosti jedná  
o **melanom** !

**A není to úplně  
vzácné ...**

1

**Diagnózy:**  
L024 - Kožní absces, furunkl a karbunkl končetiny

**Předmět vyšetření a lokalizace:**  
nekrotická tkáň z levé axilly

**Trvání nemoci:**  
měsíce

**Předchozí terapie:**

**Předchozí histol.vyšetření:**

**Datum a čas odběru (operace):** 20.12.2018 14:00      **Fixace:** Formol

**Způsob a přesná topografie odběru:**      **Primární vzorek:** Tkáň

**muž, 74 let**

**Pac. s TU levé lopatky, zatím histologie není k dispozici, nyní zhnis. aterom levé axily.  
Suspekce na tumorózní proces levé axily**



**CK AE1/3**

cca **25** IHC markerů, včetně **S100, SOX10, mel A, HMB45, tyrozináza, MITF** - **NEGATIVNÍ**



**Dg.: high-grade anaplastický maligní tumor - karcinom? metastáza?**

1

**Diagnózy:**  
L024 - Kožní absces, furunkl a karbunkl končetiny

**Předmět vyšetření a lokalizace:**  
nekrotická tkáň z levé axilly

**Trvání nemoci:**  
měsíce

**Předchozí terapie:**

**Předchozí histol. vyšetření:**

**Datum a čas odběru (operace):** 20.12.2018 14:00 **Fixace:** Formol

**Způsob a přesná topografie odběru:** **Primární vzorek:** Tkáň

**Popis (klinická diagnóza, popř. stručný klinický průběh):**  
Pac. s Tu levé lopatky, zatím histologie není k dispozici, nyní zhnis. aterom levé axilly, suspekce na tumorózní meta proces levé axilly

**Poznámka:**

2

**Předmět vyšetření a lokalizace:**  
snesené hmoty rozpadlého, abscedovaného tumoru levé axilly

**Trvání nemoci:**  
9 měsíců

**Předchozí terapie:**

**Předchozí histol. vyšetření:**  
prosinec 2018 - Závěr: odběr nekrotizující metastaza nádoru -  
nález histologie 21.1.2019: těžce regresivně změněný maligní tumor

**Datum a čas odběru (operace):** 22.01.2019 22:00 **Fixace:** Formol

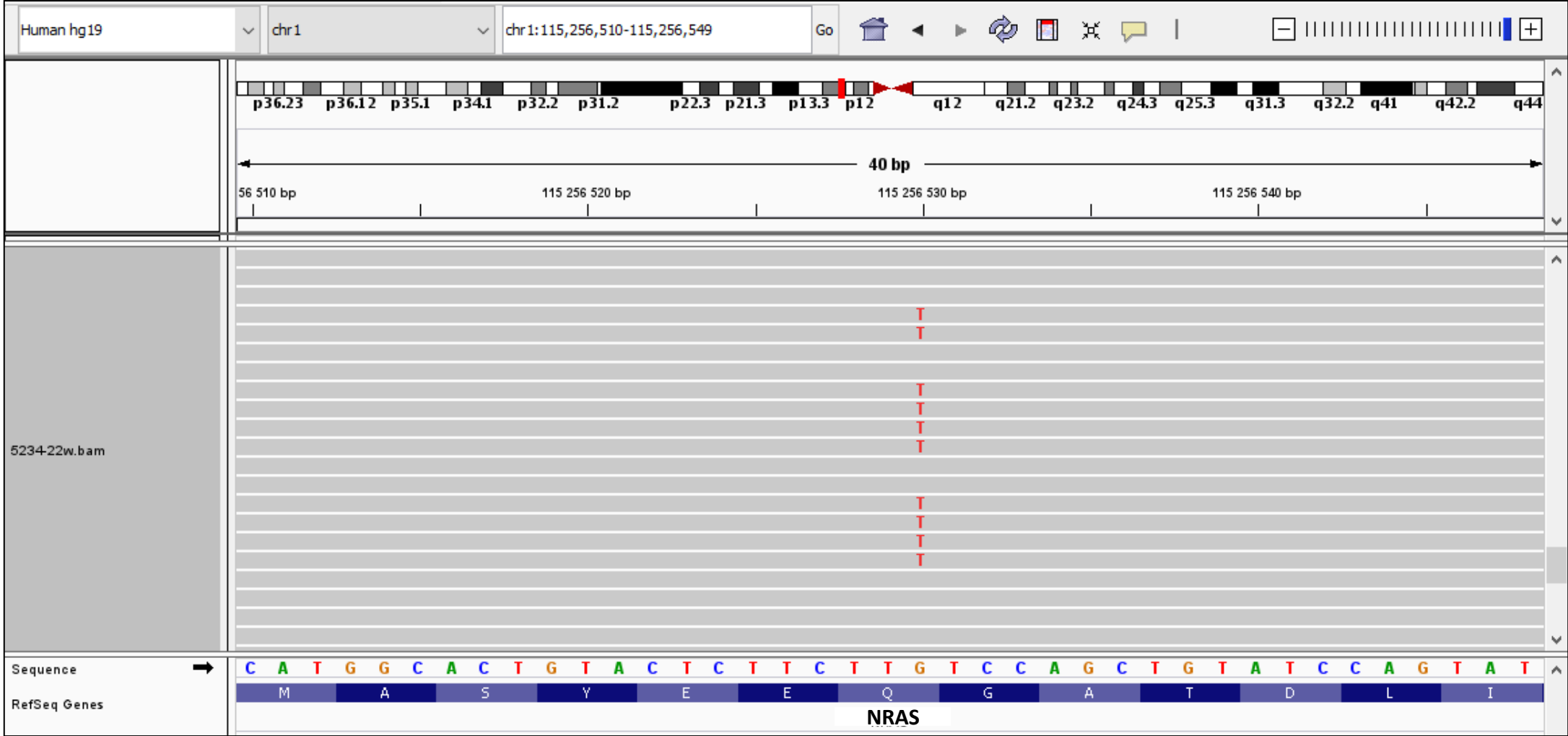
**Způsob a přesná topografie odběru:** **Primární vzorek:** Tkáň

rozpadlý tumor v levé axille, abscedující

Melanoma malignum dorsi scap. L. sin. v.s., meta axillae l.sin.

# NRAS mutace

Case 52 915/19



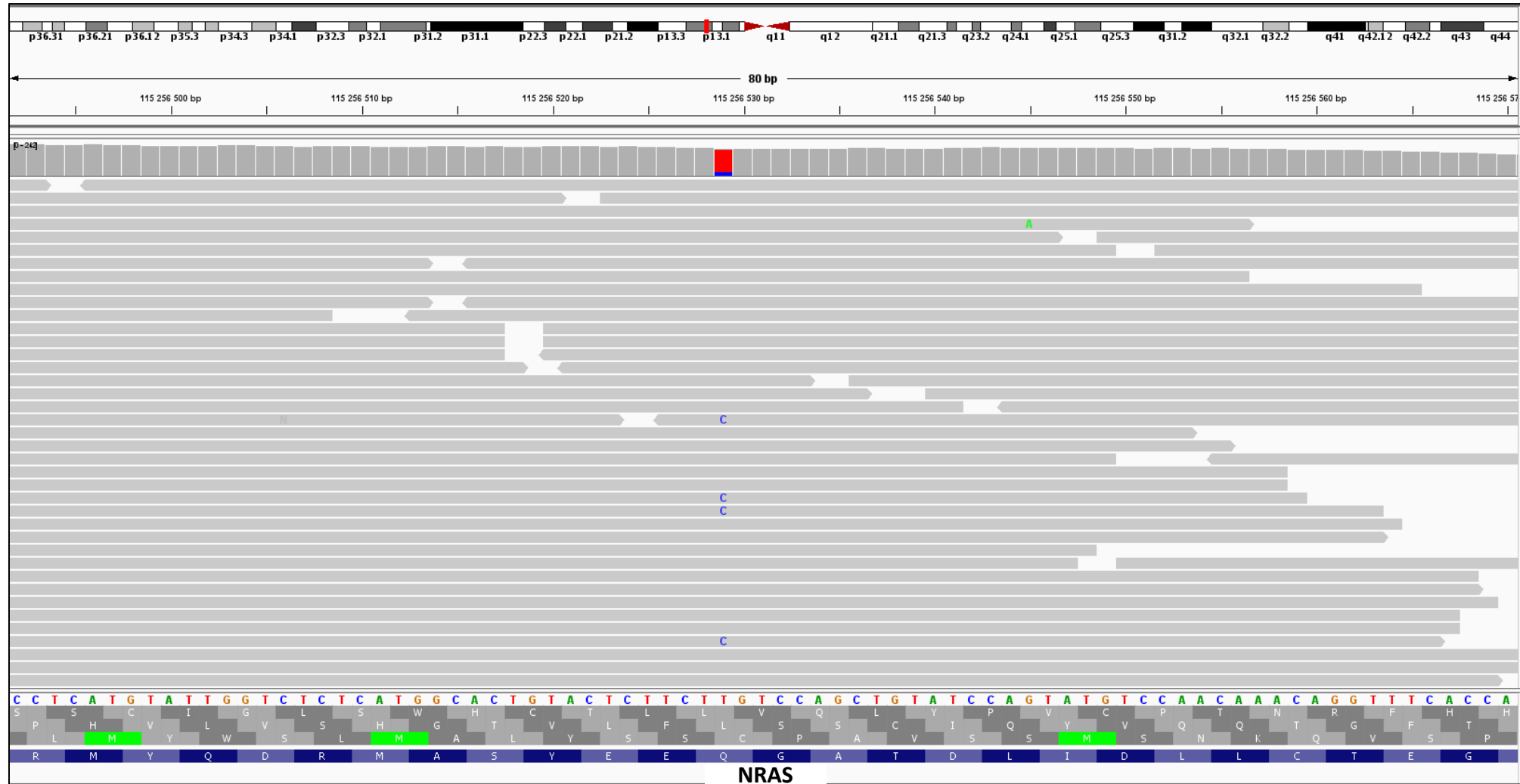


**S100, SOX10, mel A, HMB45, tyrozináza, MITF... - NEGATIVNÍ**

**3** zkušeni patologové dospěli k Dg. ***atypického fibroxantomu***  
- nikdo „neřešil“ pigment ..., který byl **melaninem** !?

# NRAS mutace

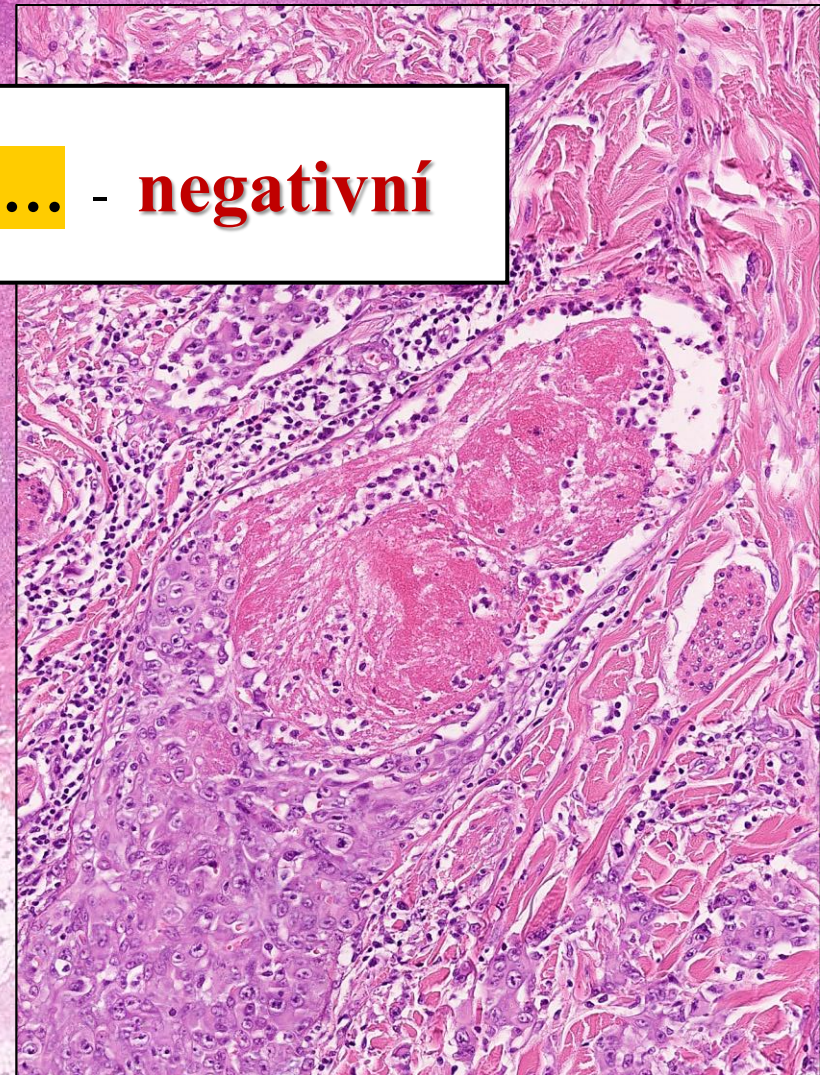
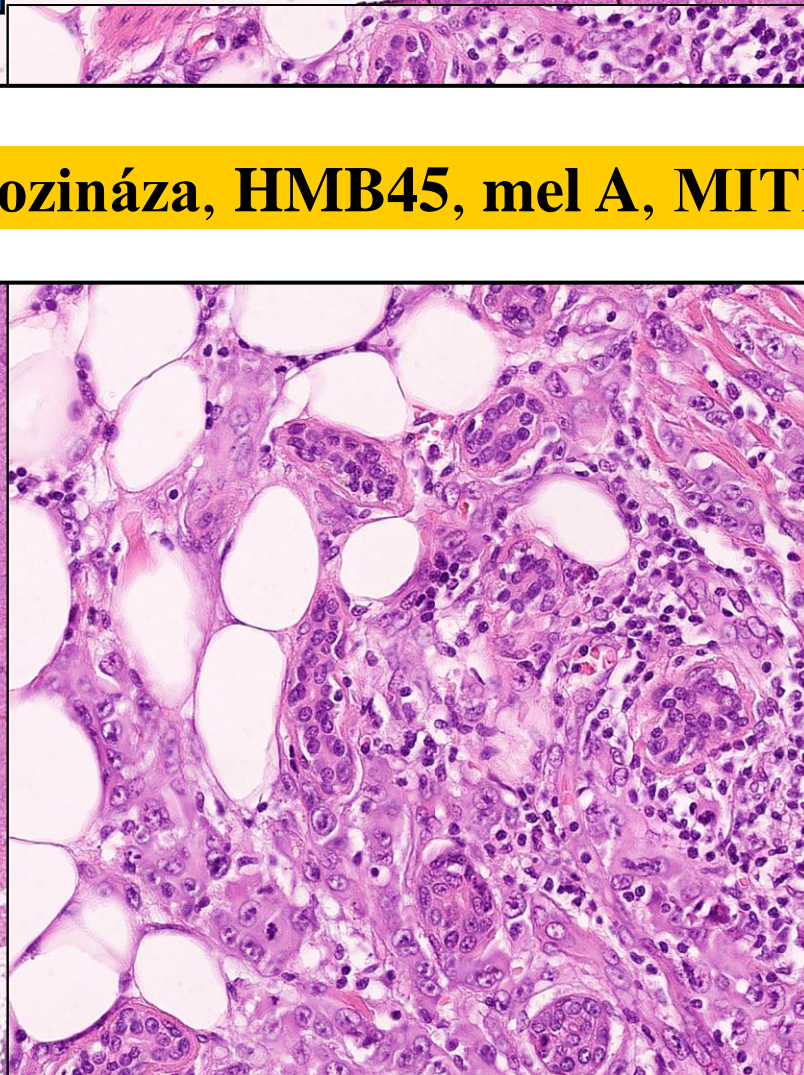
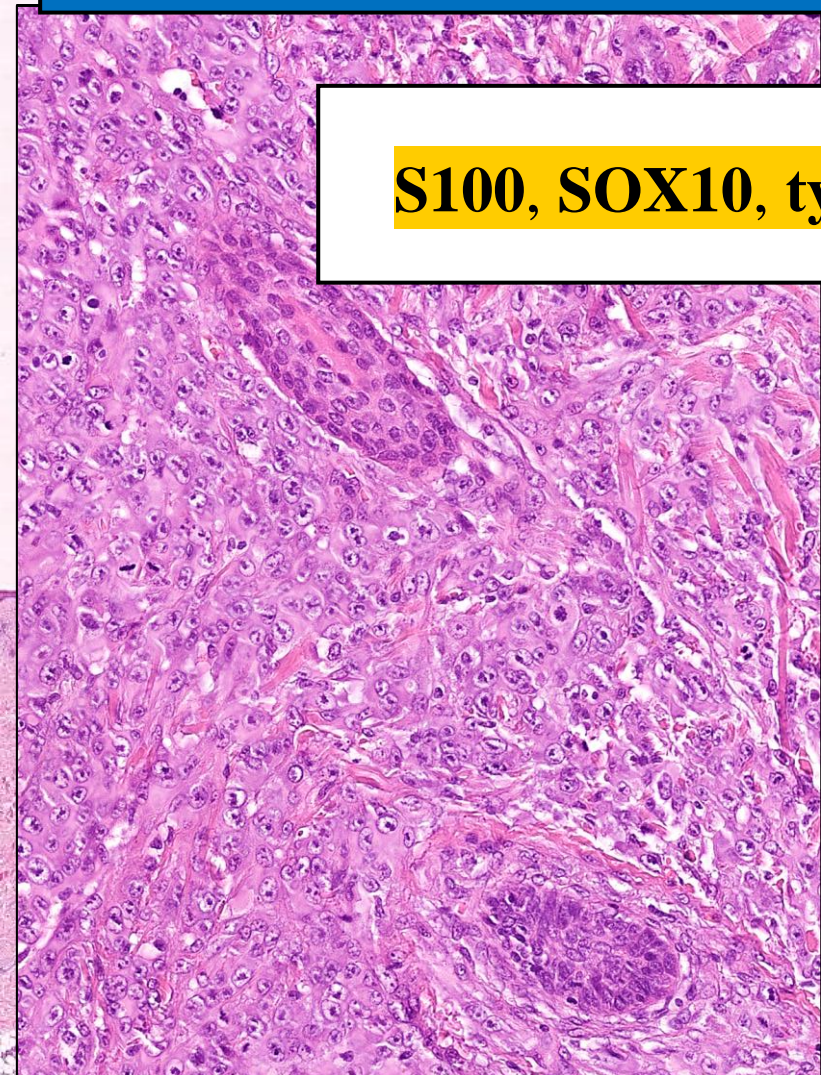
Case 69 868/22

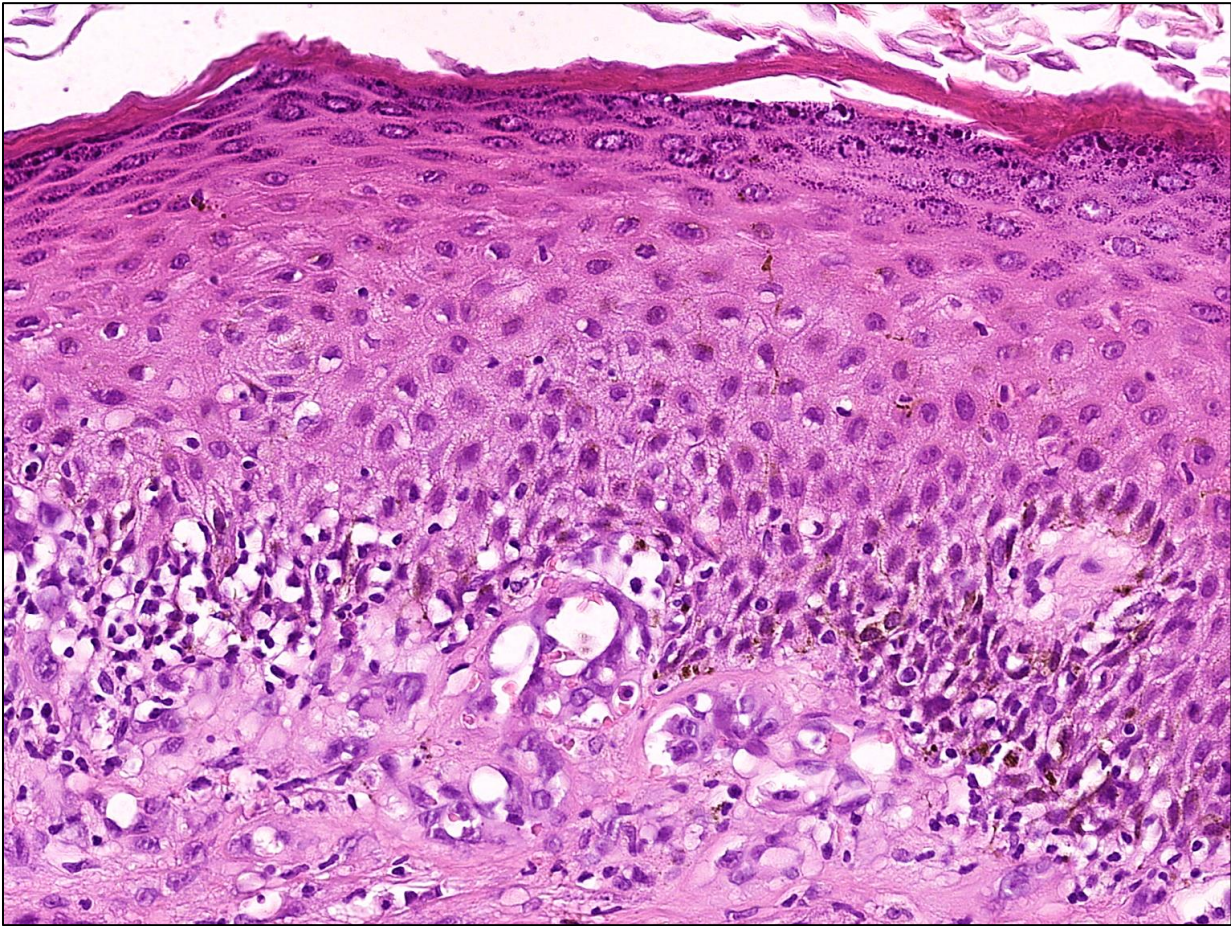
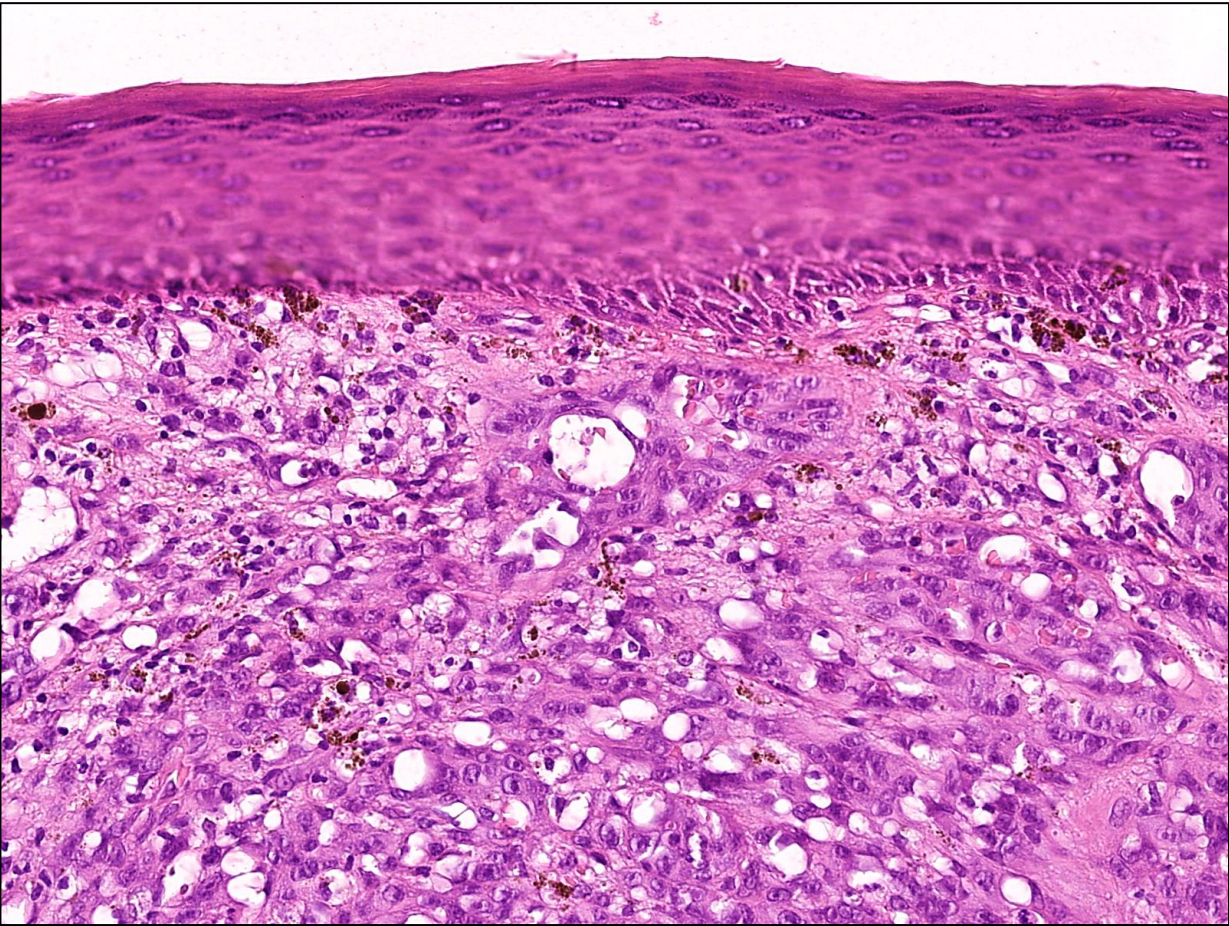


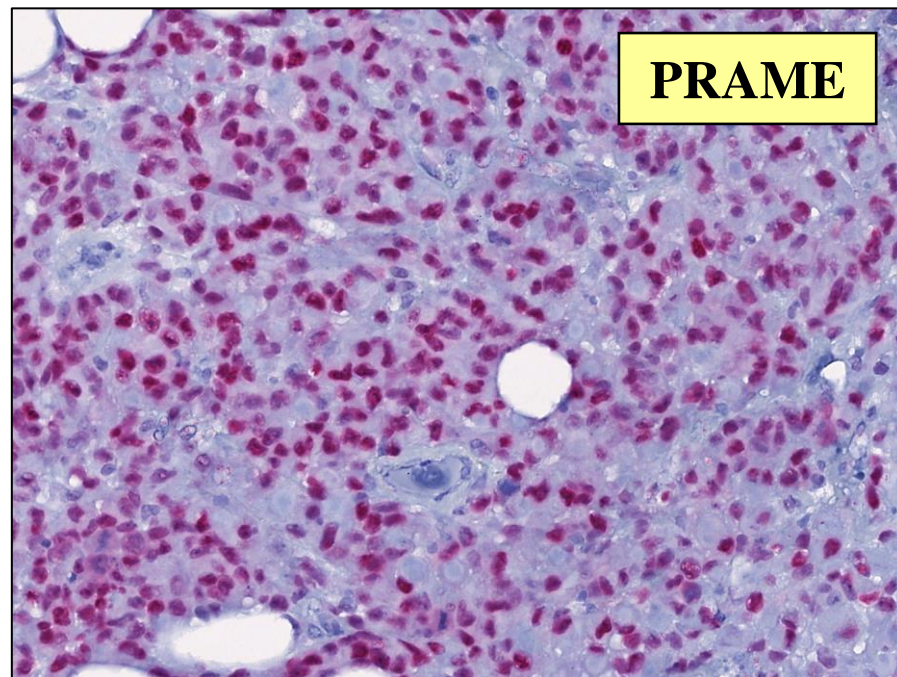
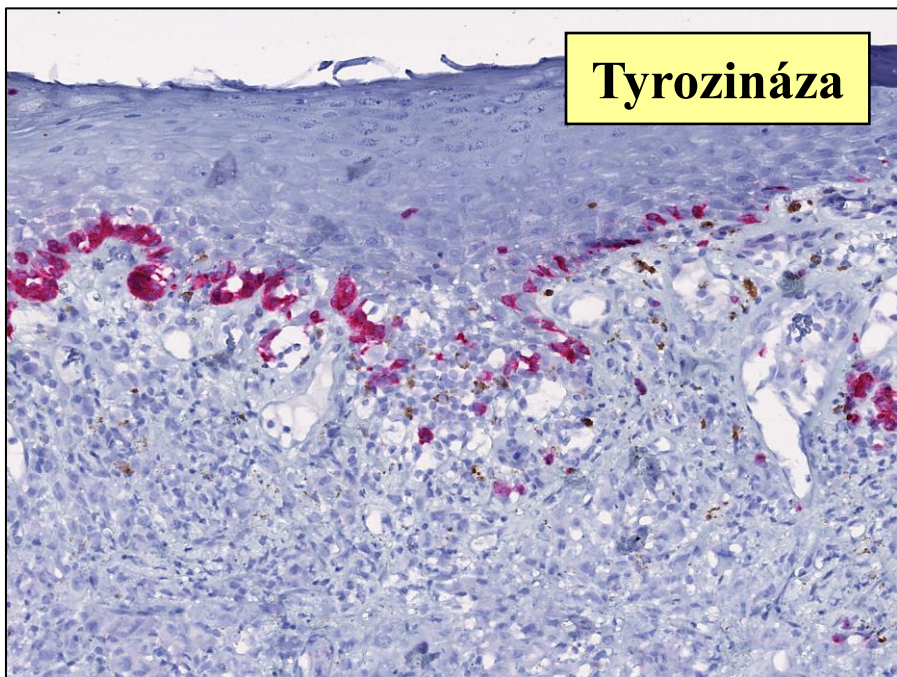
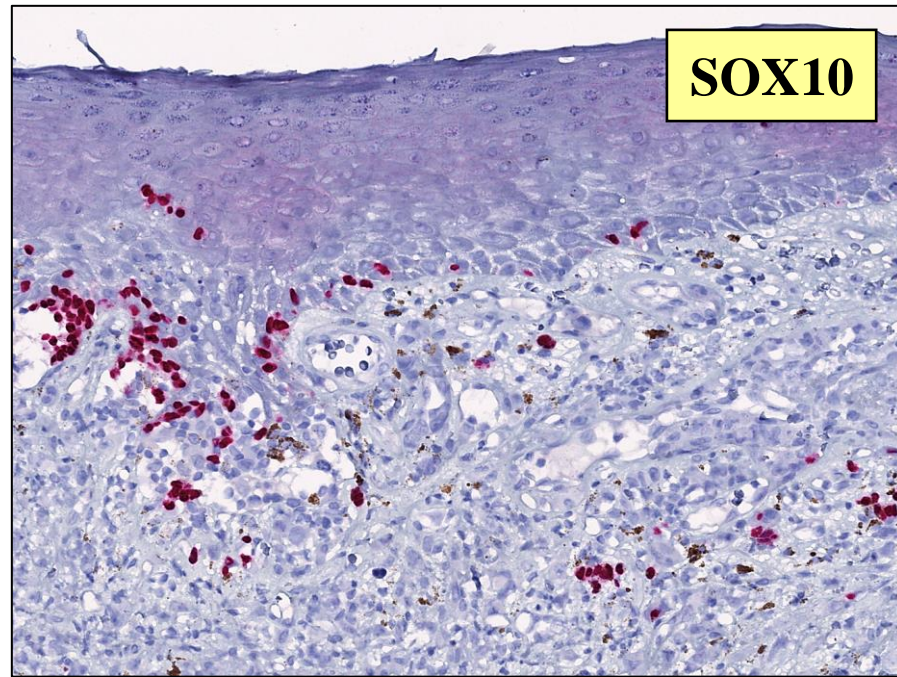
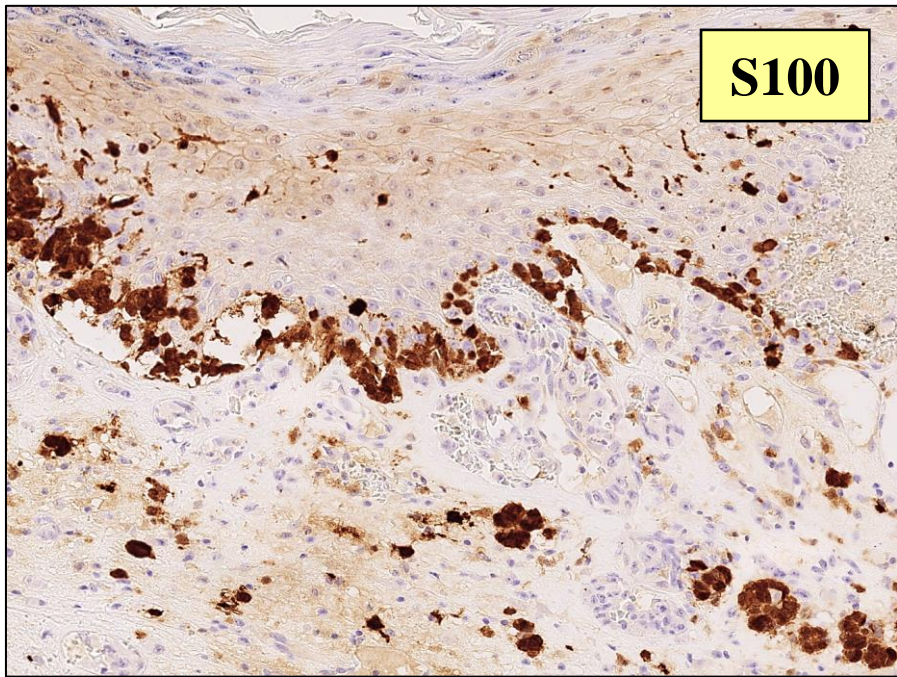


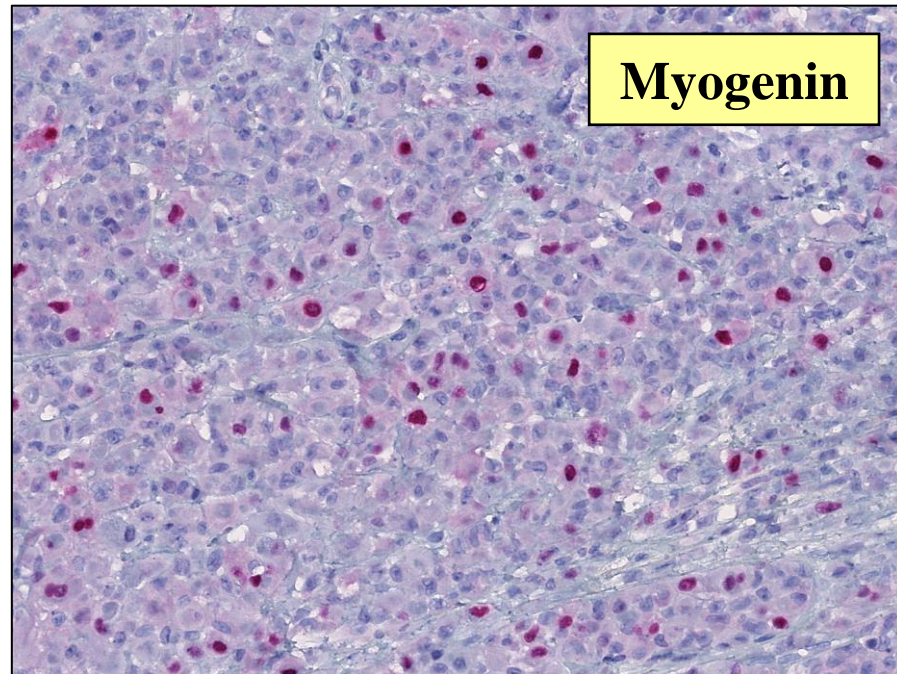
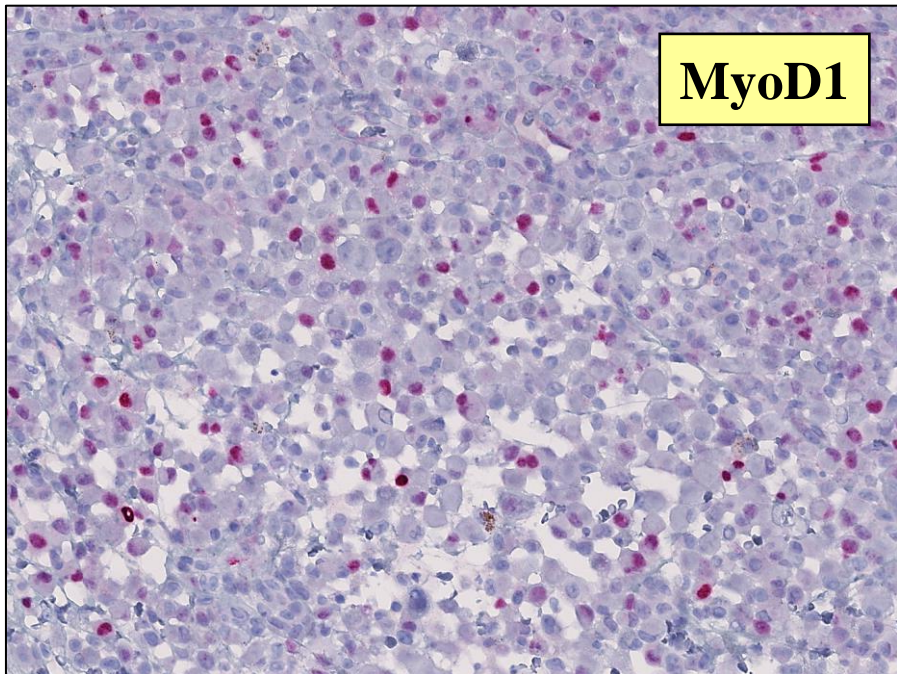
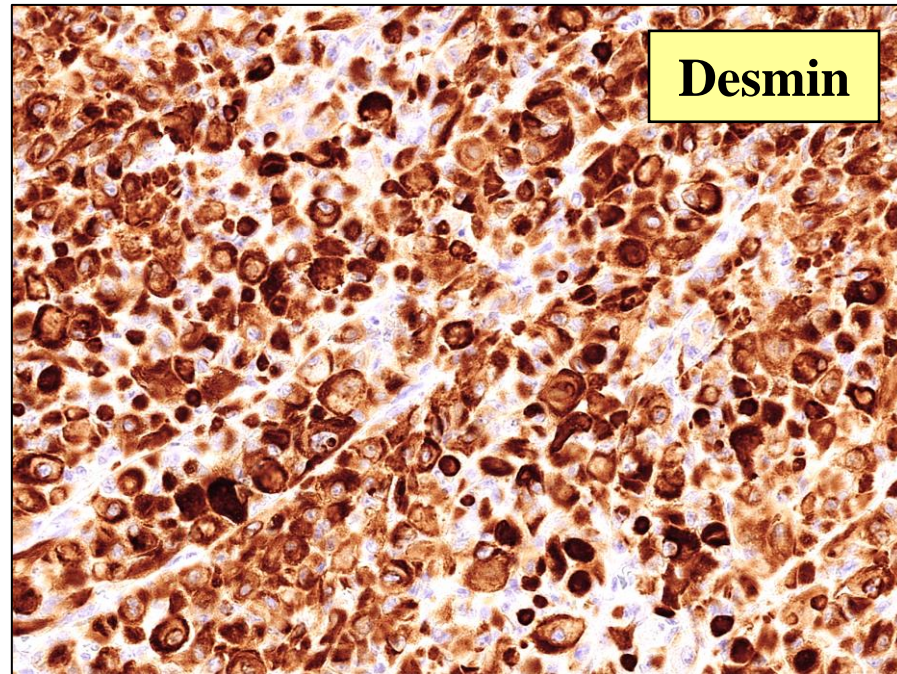
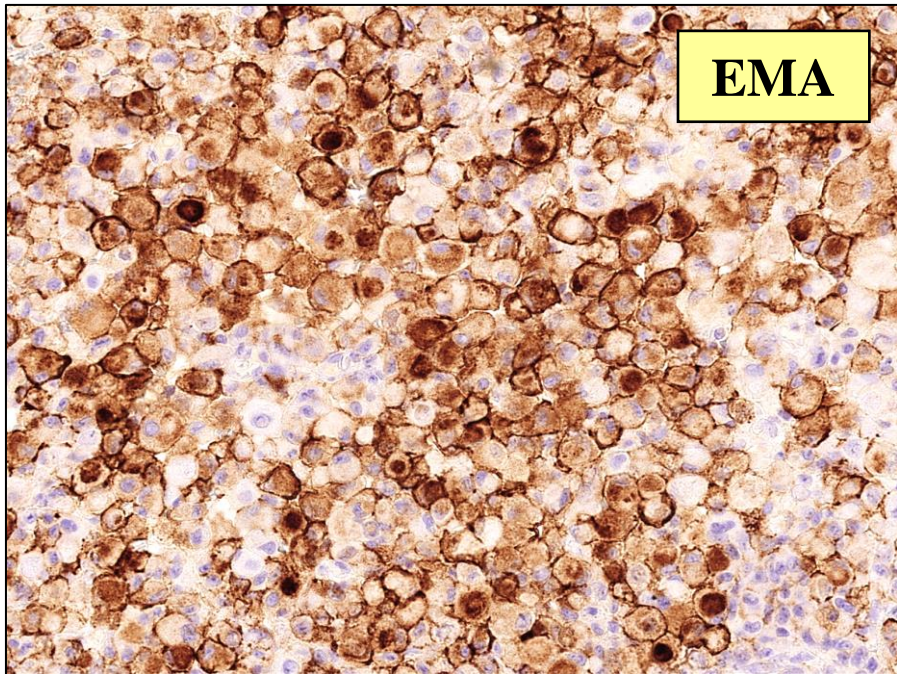
muž 93 let, **TU kůže zad**

**S100, SOX10, tyrozináza, HMB45, mel A, MITF ... - negativní**

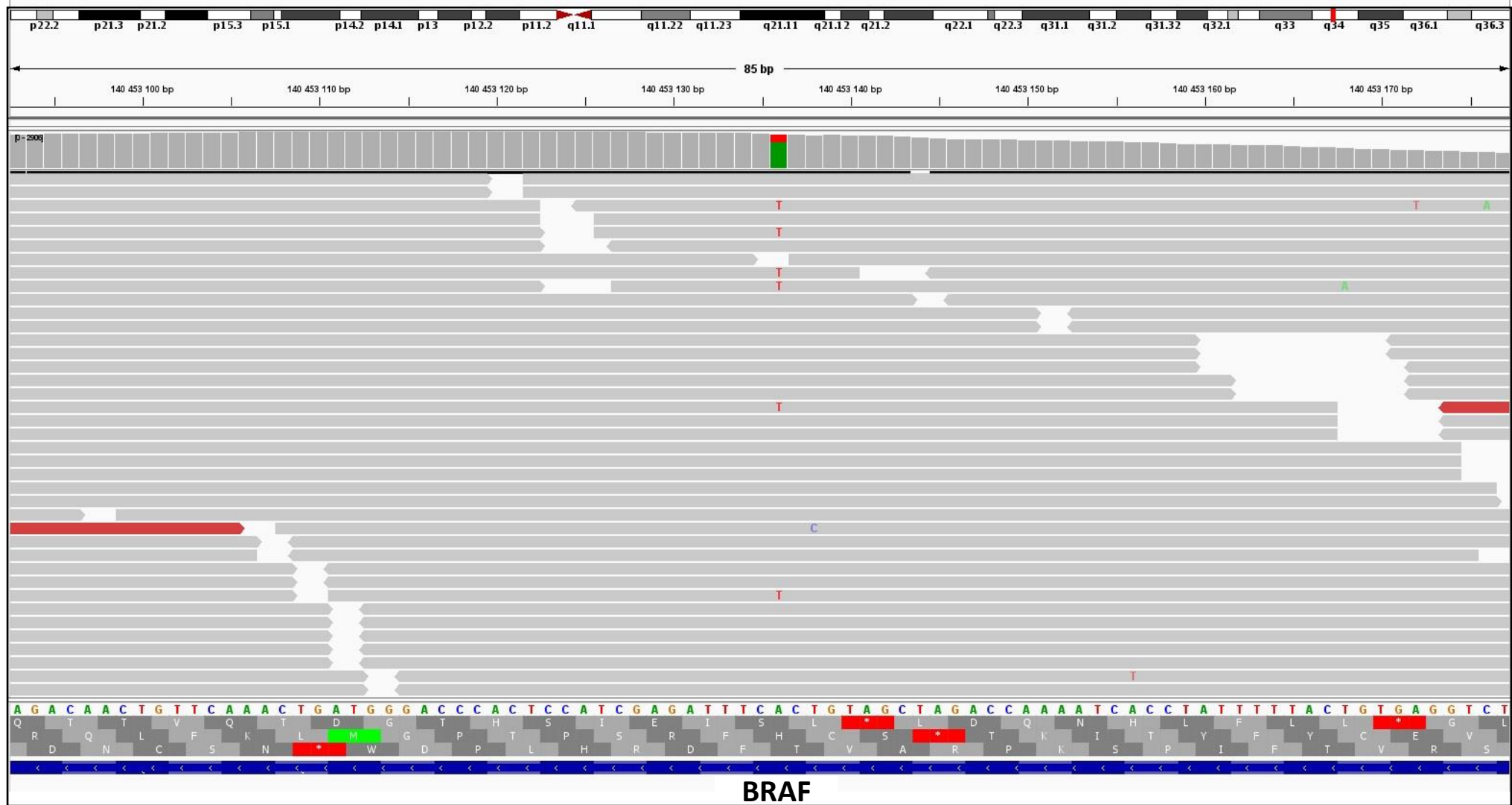








# *BRAF* mutace



# MELANOMA



## Genetika

### mutace

**BRAF, NRAS, KIT, NF1, BAP1 ...**

### rearanže

**BRAF, RET, ROS1, ALK, NTRK ...**

## „NEKONEČNÁ“ PROMĚNLIVOST MORFOLOGIE i FENOTYPU

Platí to dvojnásob u **metastáz ...**

Mohou vypadat **jakkoliv ... NE však jako melanom !**

**Kompletní ztráta** melanocytárního imunofenotypu ...

**NE- / DE-DIFERENCOVANÝ**

**TRANS-DIFERENCOVANÝ MELANOM**

**METAPLASTICKÝ**

(heterologní, divergentní ...)



## REVIEW

**Primary de-differentiated, trans-differentiated and undifferentiated melanomas: overview of the clinicopathological, immunohistochemical and molecular spectrum**Ingrid Ferreira,<sup>1,2</sup> Mark J Arends,<sup>3</sup> Louise van der Weyden,<sup>1</sup> David J Adams<sup>1</sup> & Thomas Brenn<sup>3,4</sup>

## Case Report

**Malignant Melanoma With Osteoclast-Like Differentiation**Jason K. Wasserman, MD, PhD<sup>1</sup>, Harman Sekhon, MD, PhD<sup>1</sup>, and Yasmine Ayroud, MD<sup>1</sup>International Journal of Surgical Pathology  
1–5  
© The Author(s) 2015  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1066896915592016  
ijs.sagepub.com

## ORIGINAL ARTICLE

**Dedifferentiated and Undifferentiated Melanomas**  
*Report of 35 New Cases With Literature Review and Proposal of Diagnostic Criteria*

Abbas Agaimy, MD,\* Robert Stoehr, PhD,\* Annkathrin Hornung, MD,† Judith Popp, MD,† Michael Erdmann, MD,† Lucie Heinzerling, MD,† and Arndt Hartmann, MD\*

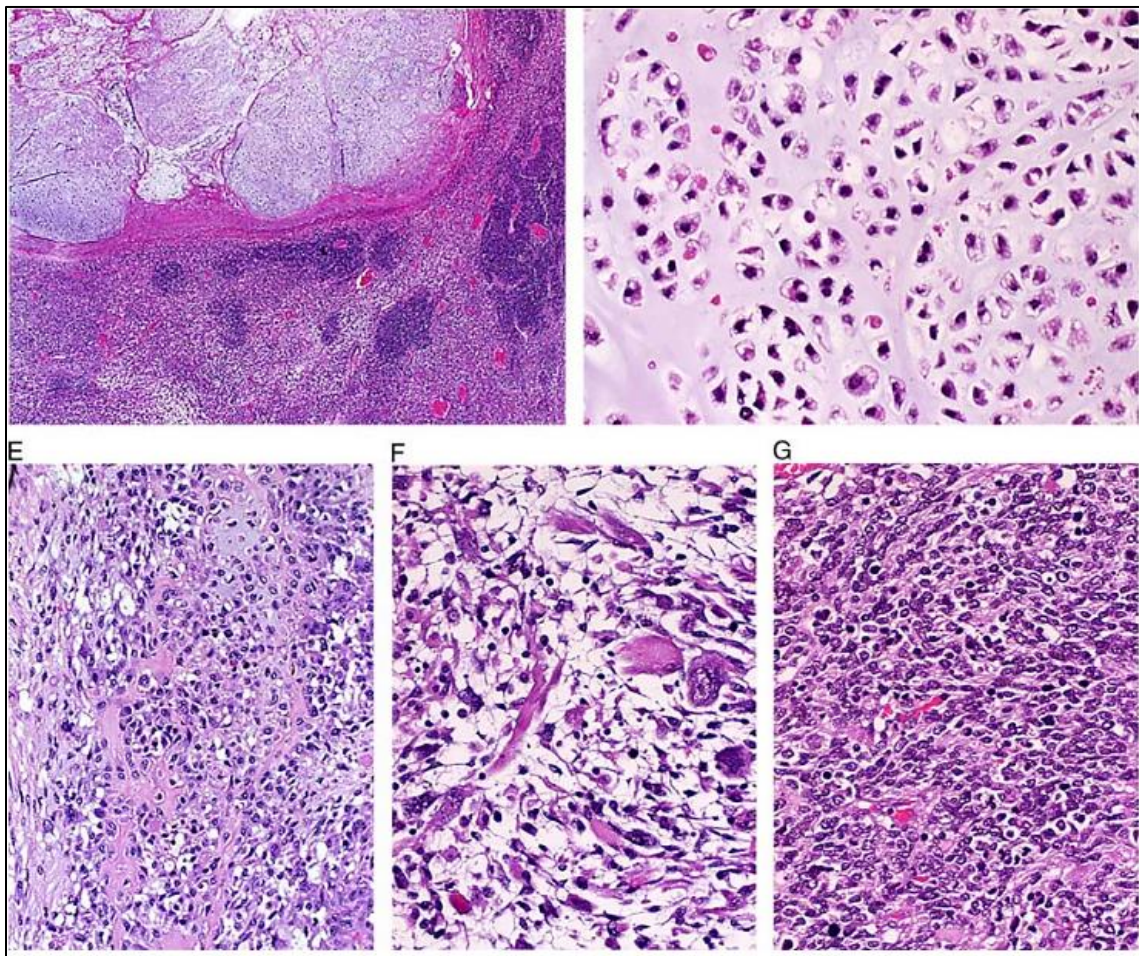


www.nature.com/modpathol

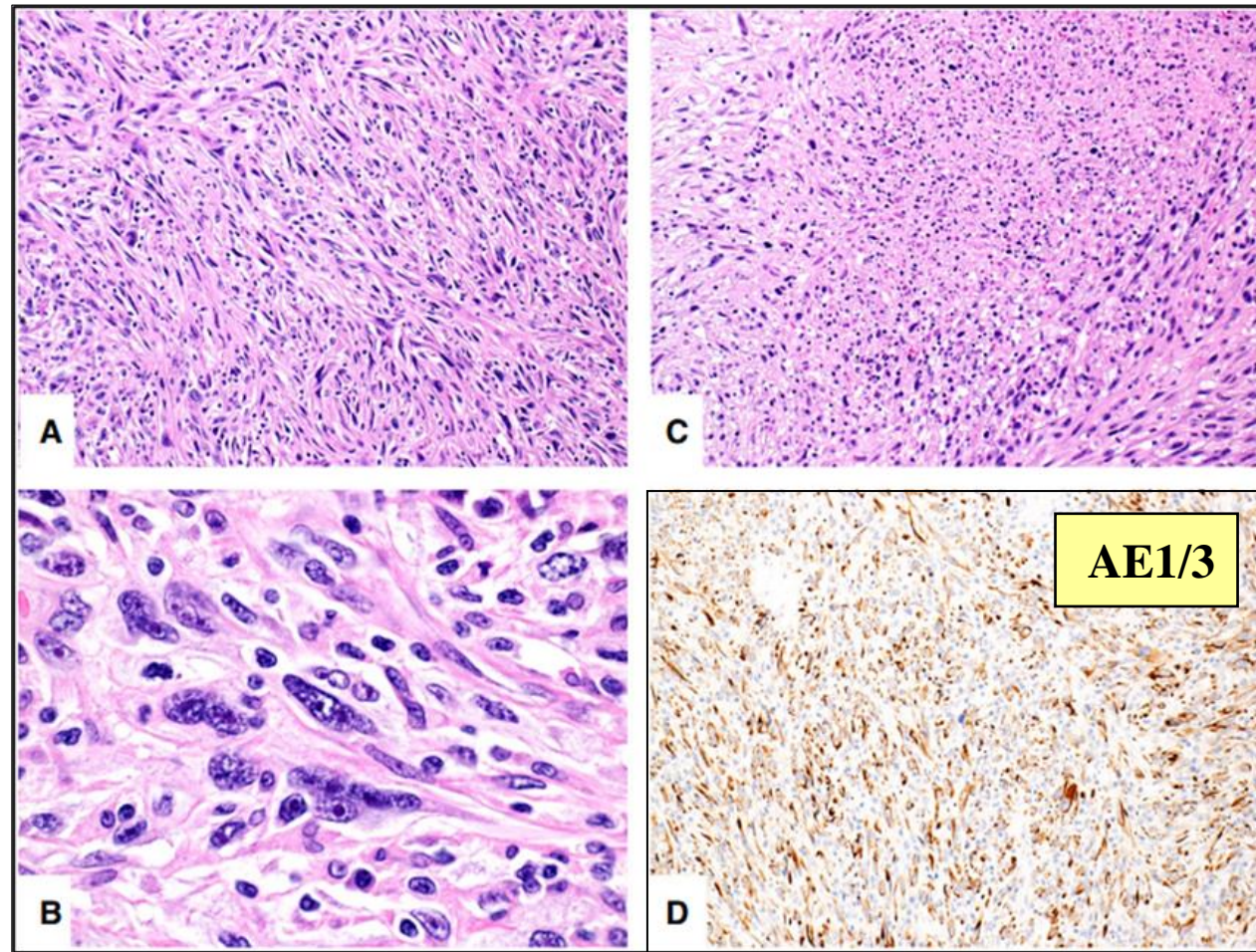
## ARTICLE

**The clinicopathologic spectrum and genomic landscape of de-/trans-differentiated melanoma**Ingrid Ferreira<sup>1,2</sup>, Alastair Droop<sup>1</sup>, Olivia Edwards<sup>1</sup>, Kim Wong<sup>1</sup>, Victoria Harle<sup>1</sup>, Omar Habeeb<sup>3</sup>, Deepa Gharpuray-Pandit<sup>4</sup>, Joseph Houghton<sup>5</sup>, Katharina Wiedemeyer<sup>6,7</sup>, Thomas Mentzel<sup>8</sup>, Steven D. Billings<sup>9</sup>, Jennifer S. Ko<sup>9</sup>, Laszlo Füzesi<sup>10</sup>, Kathleen Mulholland<sup>11</sup>, Ivana Kuzmic Prusac<sup>12</sup>, Bernadette Liegl-Atzwanger<sup>13</sup>, Nicolas de Saint Aubain<sup>14</sup>, Helen Caldwell<sup>15</sup>, Laura Riva<sup>1</sup>, Louise van der Weyden<sup>1</sup>, Mark J. Arends<sup>15</sup>, Thomas Brenn<sup>7,15,16,17</sup> and David J. Adams<sup>1,17</sup>**Nediferencované** kožní / metastatické léze kde Dg. melanomu není a priori prvoslodová**Nediferencovaný** TU v „sun damaged skin“ - pátrat po zbytcích SSM / DM**Nediferencovaný** TU u osoby s anamnestickým melanomem**Kompletní ztráta** melanocytárního fenotypu / heterologní diferenciace**AFX / PDS**, rhabdomyo- / pleomorfní SA, CK+ sarkomatoidní CA, osteochondro-, angioSA**Genetika** - typické melanomové aberace v klinickém kontextu; primární x sekundární léze

heterologní chrupavka, MFS-like /  
neuroepithelial-like morfologie

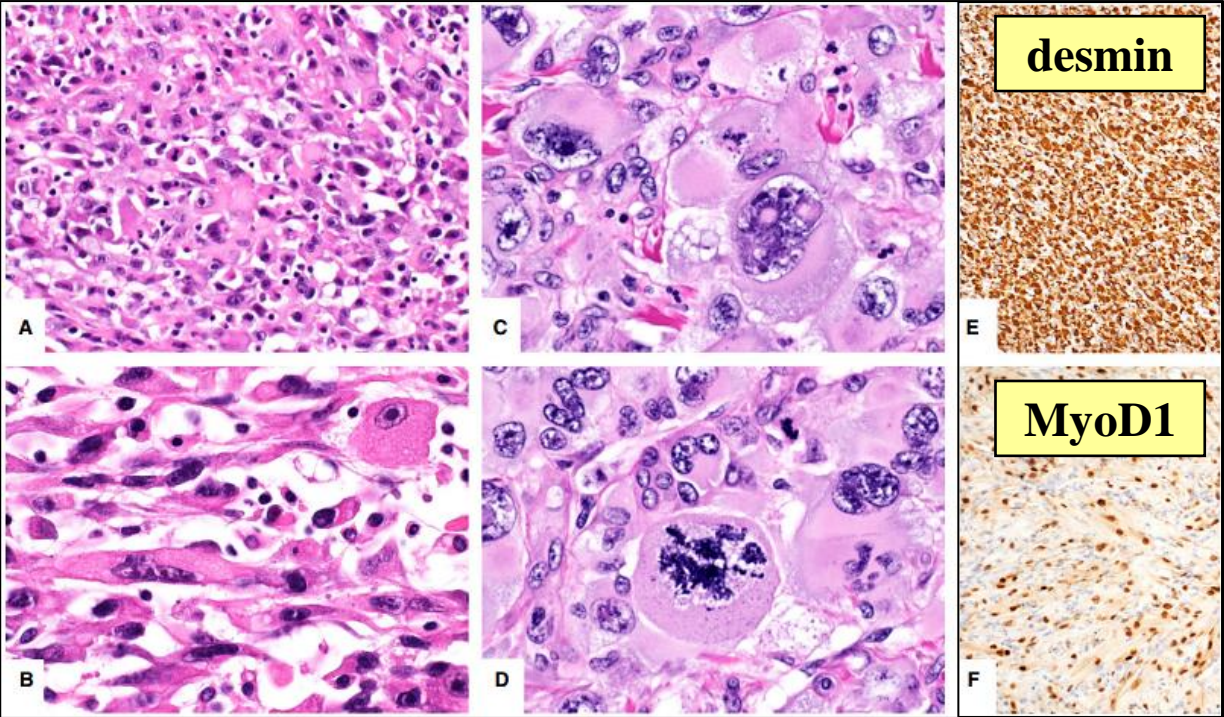


Metaplastic carcinoma-like (CK+)

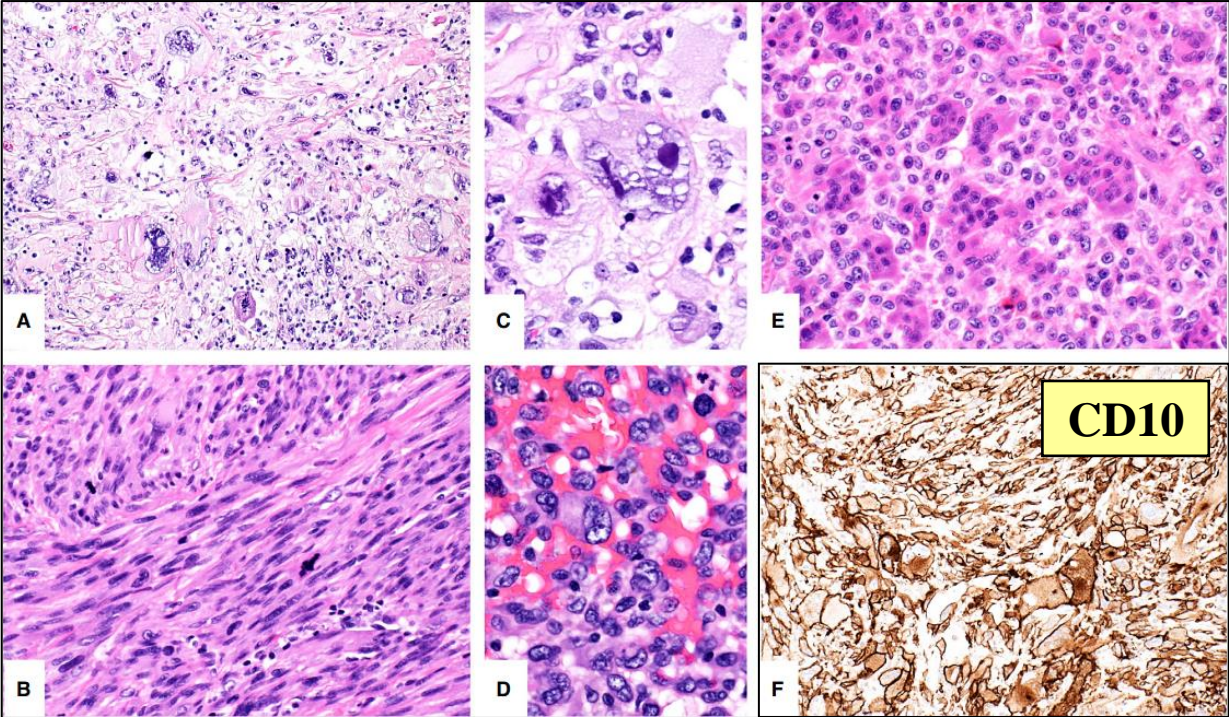




heterologní pleomorfní RMS

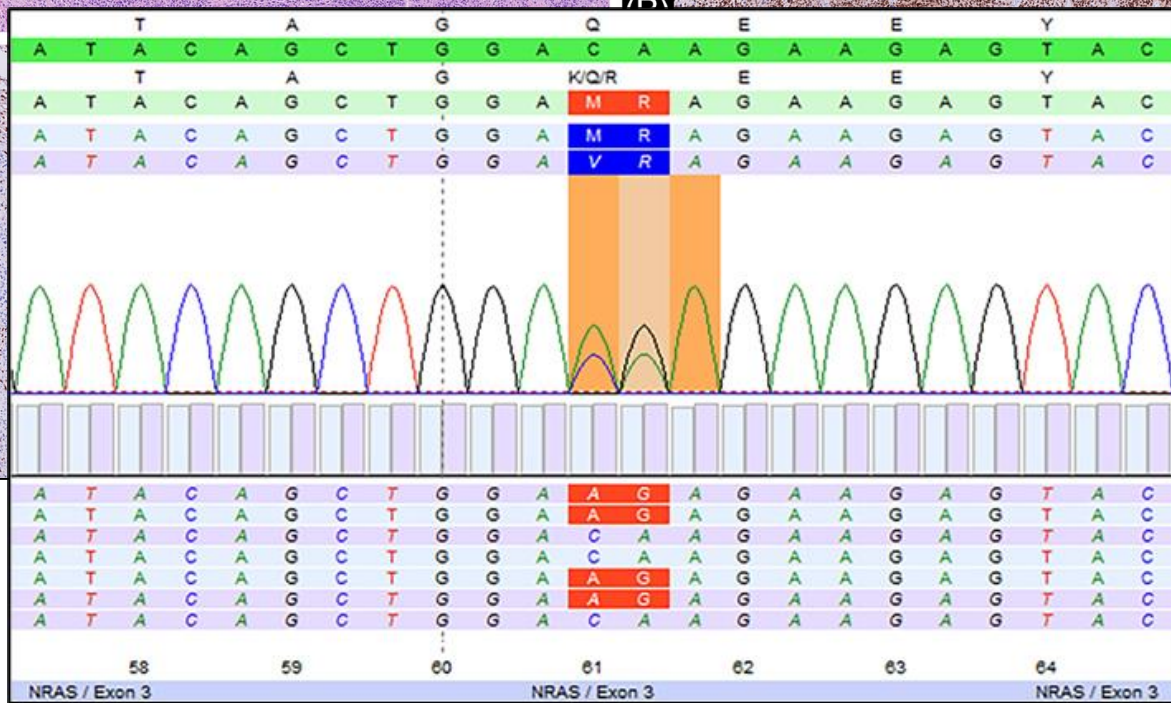
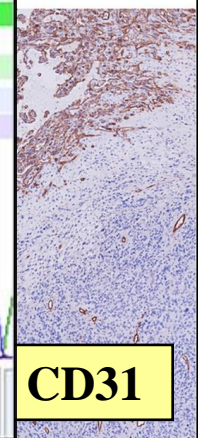
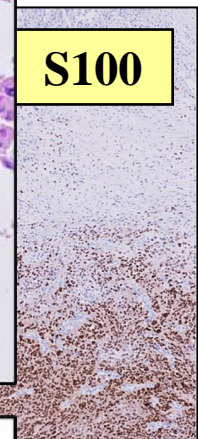
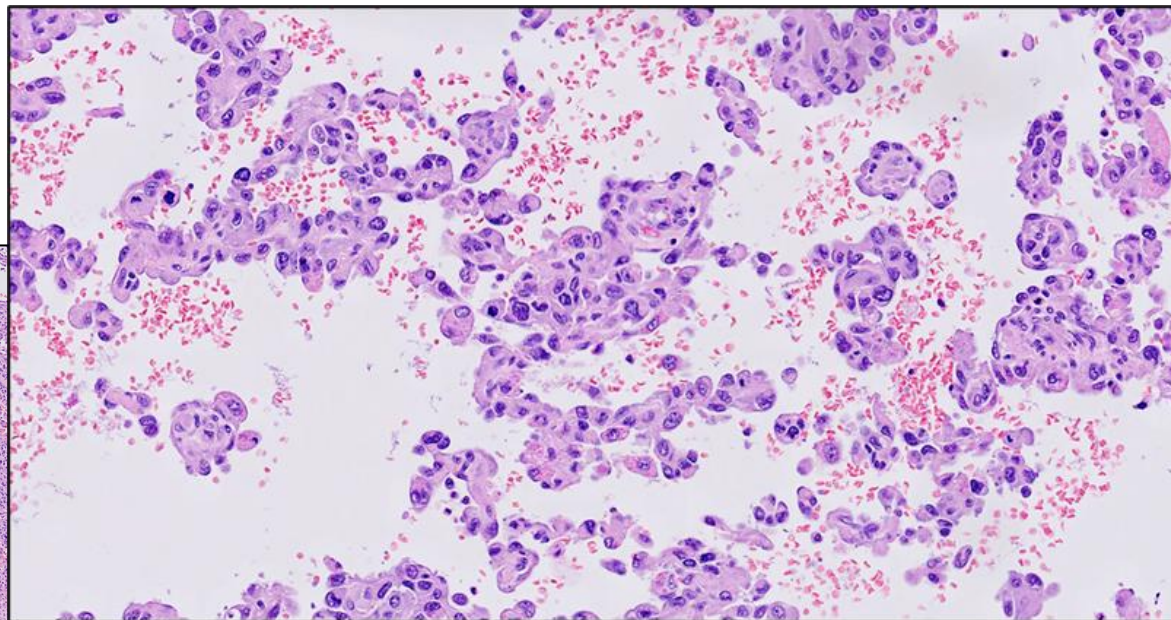
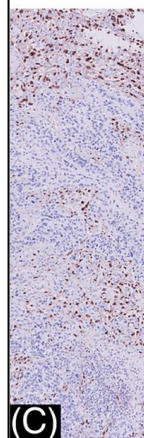
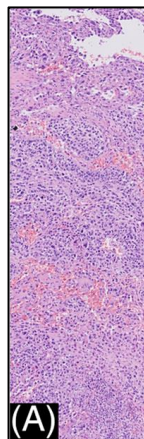
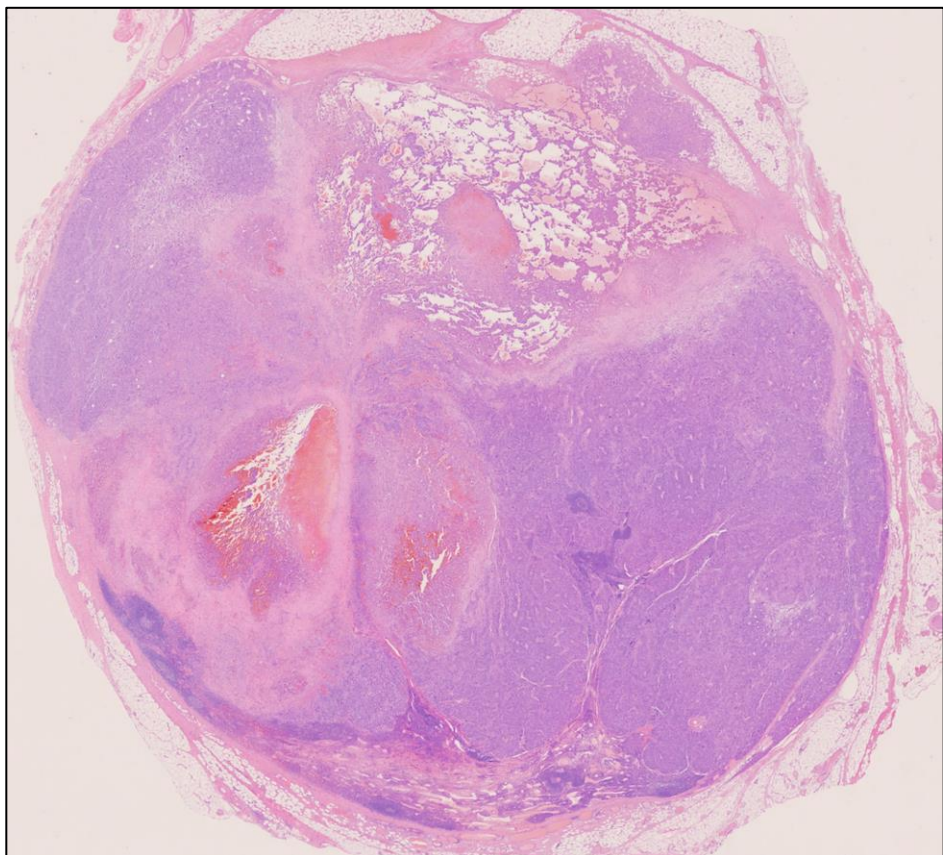


AFX / PDS-like morfologie



## Angiosarcomatous transdifferentiation of metastatic melanoma

Melvin J. Kilsdonk<sup>1</sup> | Tonnis R. Romeijn<sup>2</sup> | Wendy Kelder<sup>3</sup> |  
 Léon C. van Kempen<sup>1</sup> | Gilles F. Diercks<sup>1</sup>



S100

CD31

**Research Article**

**Undifferentiated and Dedifferentiated Metastatic Melanomas  
Masquerading as Soft Tissue Sarcomas: Mutational Signature Analysis  
and Immunotherapy Response**

Israel S. Kasago<sup>a</sup>, Walid K. Chatila<sup>b</sup>, Cecilia M. Lezcano<sup>a</sup>, Christopher A. Febres-Aldana<sup>a</sup>,  
Nikolaus Schultz<sup>b</sup>, Chad Vanderbilt<sup>a</sup>, Snjezana Dogan<sup>a</sup>, Edmund K. Bartlett<sup>c</sup>,  
Sandra P. D'Angelo<sup>d</sup>, William D. Tap<sup>d</sup>, Samuel Singer<sup>c</sup>, Marc Ladanyi<sup>a,e</sup>,  
Alexander N. Shoushtari<sup>d</sup>, Klaus J. Busam<sup>a</sup>, Meera Hameed<sup>a,\*</sup>

**MUTAČNÍ SIGNATURA (SBS)**

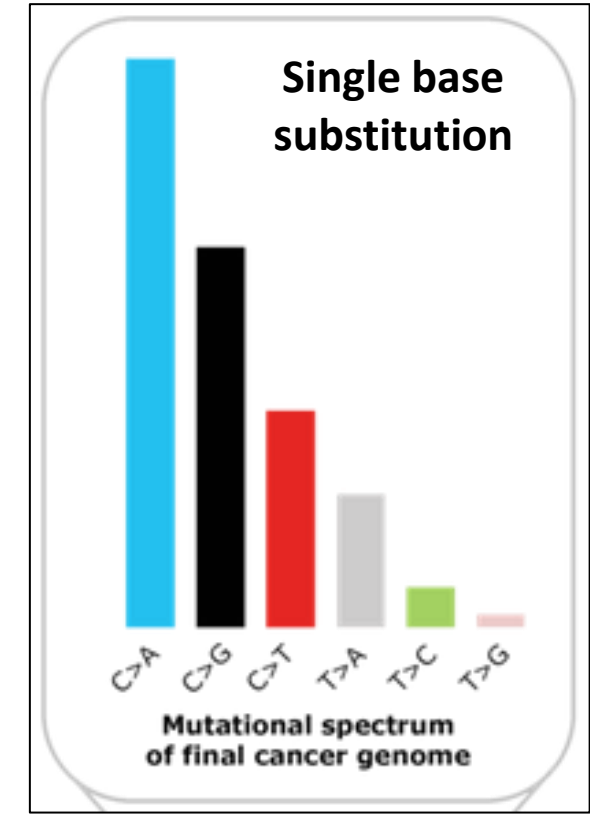
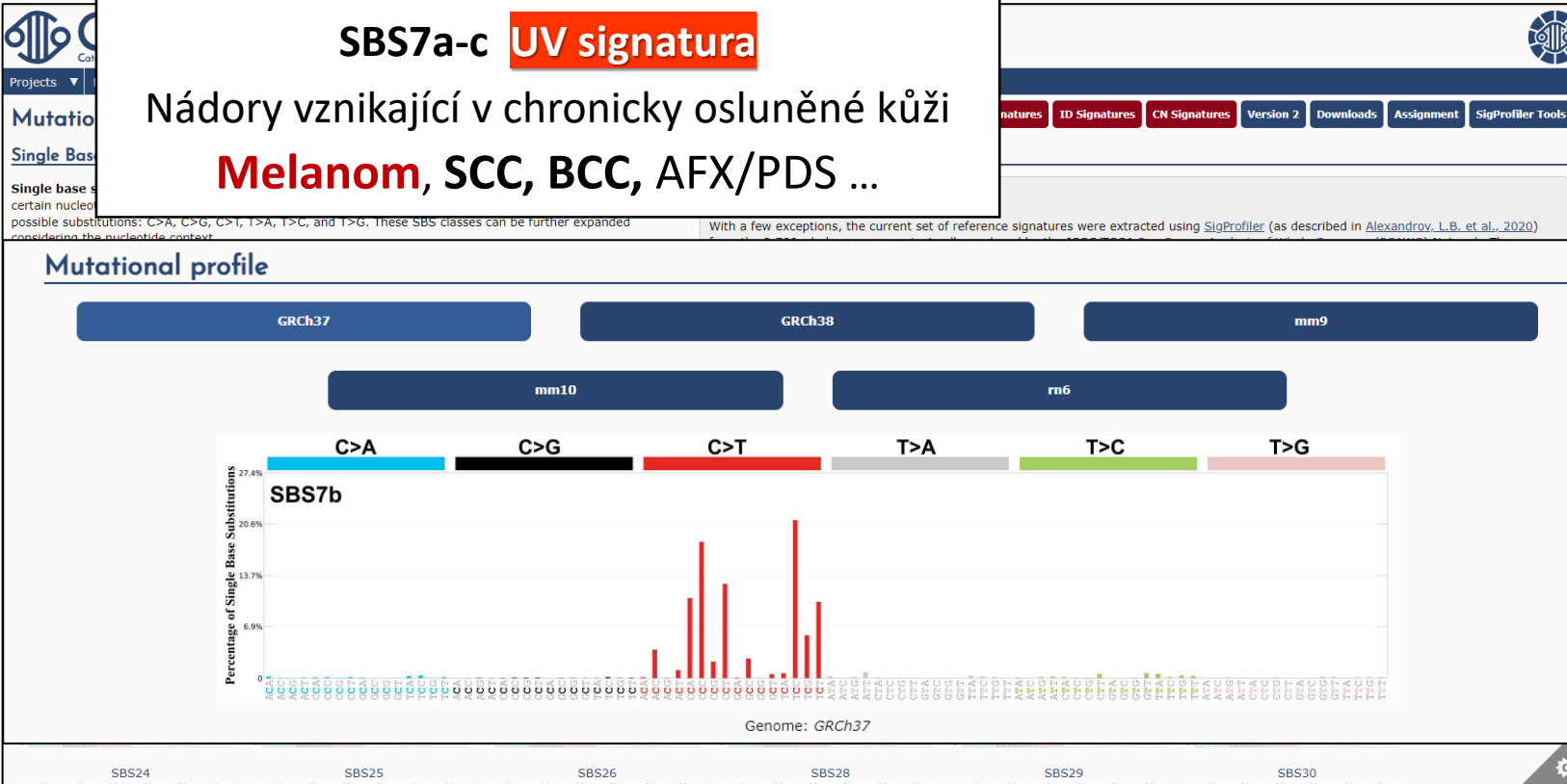
Unikátní kombinace somatického mutačního profilu  
určující /sdružující konkrétní skupiny tumorů

**se společnou onkobiopatogenezou**

**SBS7a-c UV signatura**

Nádory vznikající v chronicky osluněné kůži

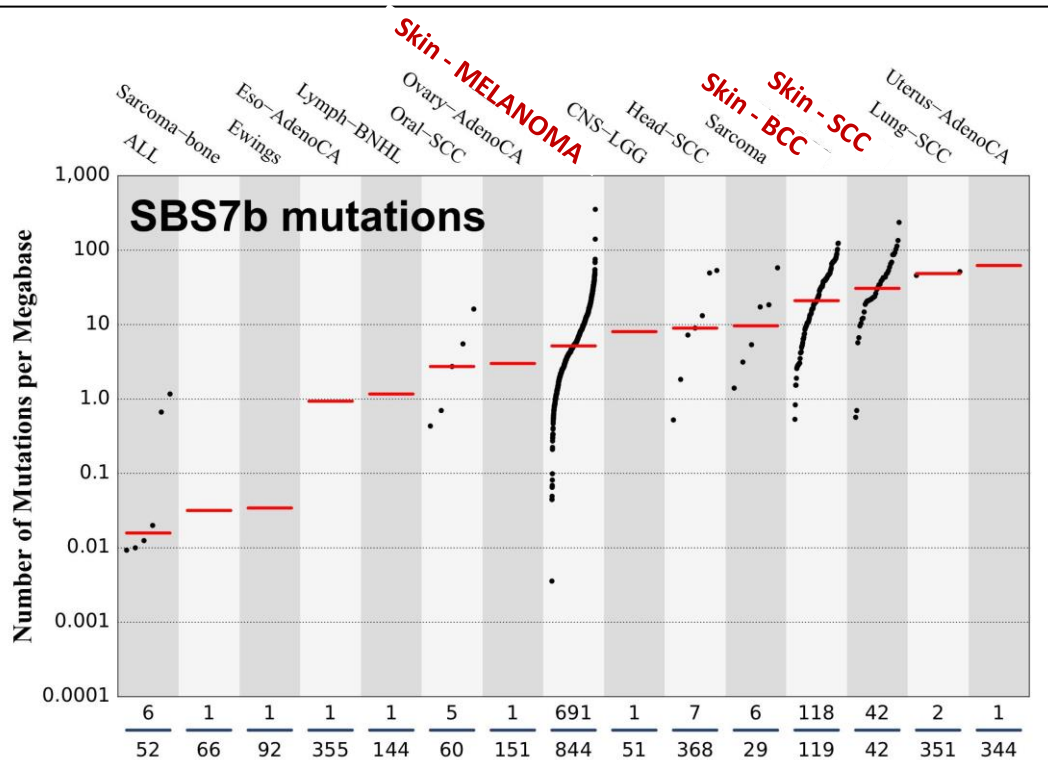
**Melanom, SCC, BCC, AFX/PDS ...**



## Research Article

### Undifferentiated and Dedifferentiated Metastatic Melanomas Masquerading as Soft Tissue Sarcomas: Mutational Signature Analysis and Immunotherapy Response

Israel S. Kasago<sup>a</sup>, Walid K. Chatila<sup>b</sup>, Cecilia M. Lezcano<sup>a</sup>, Christopher A. Febres-Aldana<sup>a</sup>, Nikolaus Schultz<sup>b</sup>, Chad Vanderbilt<sup>a</sup>, Snjezana Dogan<sup>a</sup>, Edmund K. Bartlett<sup>c</sup>, Sandra P. D'Angelo<sup>d</sup>, William D. Tap<sup>d</sup>, Samuel Singer<sup>c</sup>, Marc Ladanyi<sup>a,e</sup>, Alexander N. Shoushtari<sup>d</sup>, Klaus J. Busam<sup>a</sup>, Meera Hameed<sup>a,\*</sup>



## MUTAČNÍ SIGNATURA (SBS)

Unikátní kombinace somatického mutačního profilu určující /sdružující konkrétní skupiny tumorů se společnou onkobiopatogenezi

Průkaz UV mutační signatury (SBS7a-c) může pomoci při diagnostice **UM/DD/TDM**

- zejména v metastáze napodobující sarkom
- při absenci povědomí o primární kožní lézi ...

správná Dg. melanomu → potenciál cílené terapie

- ↑↑TMB - **imunoterapie / ICI**  
(anti PD-1 / Nivolumab, Pembrolizumab ...)
- BRAF / MEK inhibitory**



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejancer.com](http://www.ejancer.com)



Original Research

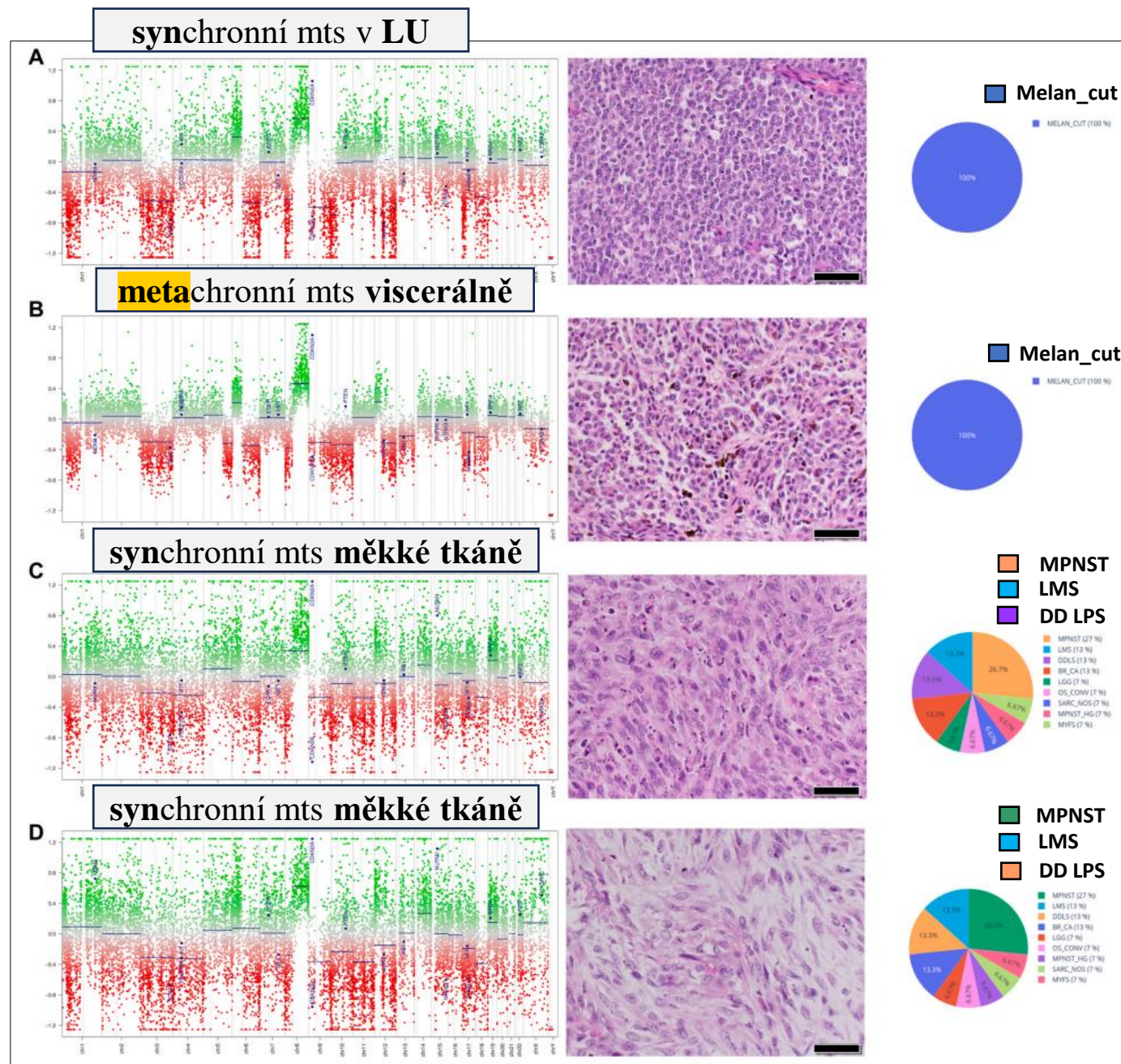
Clinical, histopathological and molecular features of dedifferentiated melanomas: An EORTC Melanoma Group Retrospective Analysis



Epigenetický metylační profil/signatura (MS) je relativně specifický a využitelný v diagnostice nediferencovaných tumorů

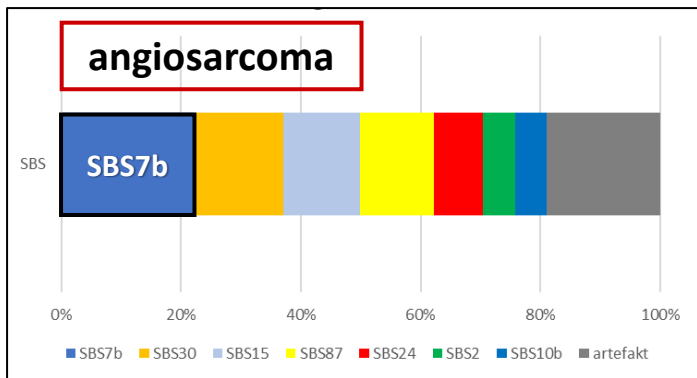
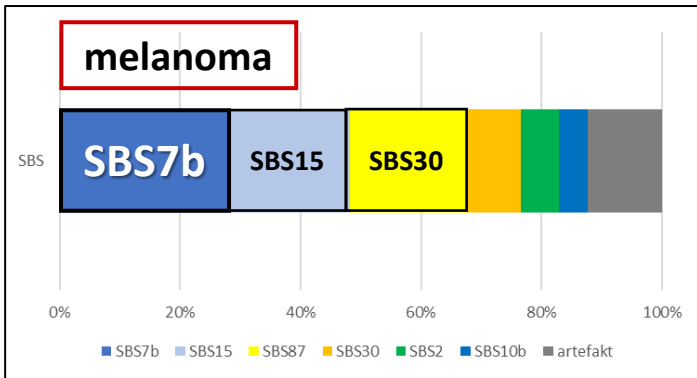
epigenetic shift/reprogramming - translační modulace směrem k mezenchymálnímu, sarcoma-like profilu; avšak původní chromozomální CNP zůstává ...

non-melanoma-like MS 13/20 případů !



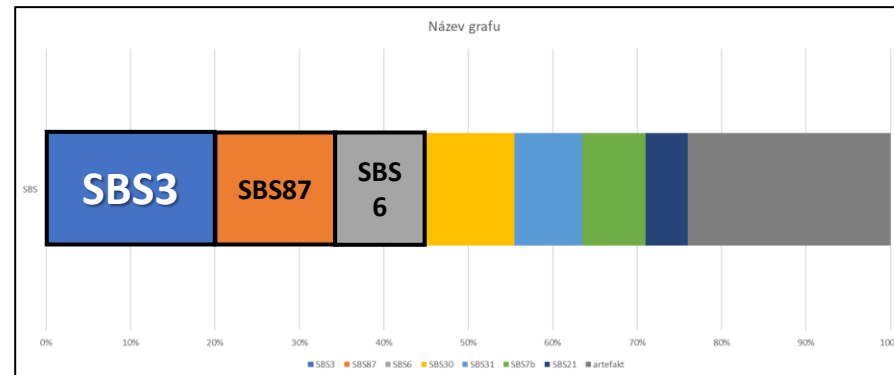
# Mutační signatura (single based substitution - SBS)

## TU ceka (melanom-angiosarkom)



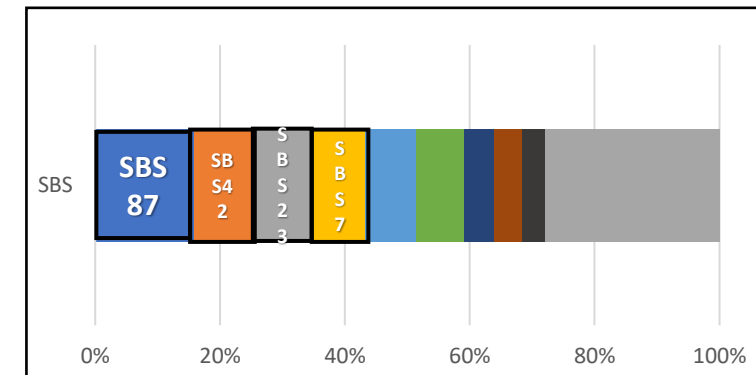
- SBS7b** UV light exposure
- SBS15** defective DNA MMR
- SBS30** defective DNA repair

## TU kůže axily / zad (anaplastic tumor – CA?)



- SBS3** defective HR DNA damage repair
- SBS87** Thiopurine therapy treatment
- SBS6** defective DNA MMR

## TU kůže zad (rhabdoid tumor – RMS?)



- SBS87** Thiopurine th. treatment
- SBS42** Haloalcan exposure
- SBS23** Unknown aetiology
- SBS7a** UV light exposure

# NGS mutační analýza, DNA metylační profil, TMB a MSI

TU ceka  
(melanom-angiosarkom)

**NF1** (Gln535Ter)  
**NF1** (Gln1815Ter)  
**RAF1** (Ser257Leu)

mikrodisekce - **angiosarcoma**

Sarcoma classifier

**Angiosarcoma 0,56**

TMB: **high**; 45,9  
MSI - **L**

TU kůže zad  
(anaplastic tumor – CA?)

**NRAS** (Gln61Arg)  
**TP35** (Glu258Lys)  
**CIC** (Lys818Ter)

Sarcoma classifier

**Melanoma (cutaneous) 0,73**

TMB: **high**; 12,6  
MSI - **L**

TU kůže zad  
(rhabdoid tumor – RMS?)

**BRAF** (V600G)  
**PDGFRB** (Lys672Ter)  
**TERT** (1-124\_1-25CC>TT)

Sarcoma / skin classifier

**Melanoma (cutaneous) 0,53**  
**Melanoma (desmoplastic) 0,97**

TMB: **high**; 17,9  
MSI - **L**

# Jak se alespoň pokusit „neminout“ UD/DD maligní melanom ..?

„Nulový“

Myslet na  
(dermoep

Při diagn  
(LN, axil

Při diagn

Při podez

Human Pathology (2023) 140, 22–31



ELSEVIER

Original contribution

## Dedifferentiated and undifferentiated melanomas: a practical approach to a challenging diagnosis<sup>☆</sup>

Katharina Wiedemeyer MD<sup>a</sup>, Thomas Brenn MD, PhD, FRCPath<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB T2L 2K8, Canada

<sup>b</sup>Departments of Pathology and Laboratory Medicine and Medicine, Arnie Charbonneau Cancer Institute, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB T2L 2K8, Canada

Human  
PATHOLOGY  
[www.elsevier.com/locate/humpath](http://www.elsevier.com/locate/humpath)



AME)

aci

melanomu

, C-KIT ...)





Good Luck

Děkuji za pozornost