

XXX. Martinský bioptický seminár SD-IAP 2024

Novinky v mezenchymálních nádorech kůže – Nové jednotky a další změny v 5. edici WHO klasifikace nádorů kůže



Michael Michal
Šiklův ústav patologie Plzeň
Bioptická laboratoř s.r.o. Plzeň



Nově zařazené jednotky

Kožní tumory s aktivací MITF signální dráhy

Tato skupina zahrnuje:

- *ACTIN::MITF* tumory
- *MITF::CREM* tumory
- *CRTC1::TRIM11* tumory

Ve WHO zařazeny do odlišných kapitol 😞

3. Melanocytic neoplasms

Introduction
Genomic landscape of melanoma
Melanocytic neoplasms in intermittently sun-exposed skin
Naevi
Junctional, compound, and dermal naevi
Simple lentigo and lentiginous melanocytic naevus
Dysplastic naevus
Naevus spilus
Special-site naevi (of the breast, axilla, scalp, and ear)
Halo naevus
Meyerson naevus
Recurrent naevus
Combined naevus
Melanocytomas
WNT-activated deep penetrating/plexiform melanocytoma (naevus)
Pigmented epithelioid melanocytoma
BAP1-inactivated melanocytoma
MITF pathway-activated melanocytic tumours
Melanoma intermittently sun-exposed skin
Low-CSD melanoma (including superficial spreading melanoma)
Melanocytic neoplasms in chronically sun-exposed skin

7. Soft tissue tumours

Introduction
Tumours of uncertain differentiation
Benign neoplasms of uncertain differentiation
Cellular neurothekeoma
Epithelioid fibrous histiocytoma
Non-neural granular cell tumour
PEComa
Intermediate neoplasms of uncertain differentiation
Angiomatoid fibrous histiocytoma
NTRK-rearranged spindle cell neoplasm
Atypical fibroxanthoma
Superficial CD34+ fibroblastic tumour
Malignant neoplasms of uncertain differentiation
Pleomorphic dermal sarcoma
Epithelioid sarcoma
CRTC1::TRIM11 cutaneous tumour
Dermal clear cell sarcoma
Ewing sarcoma

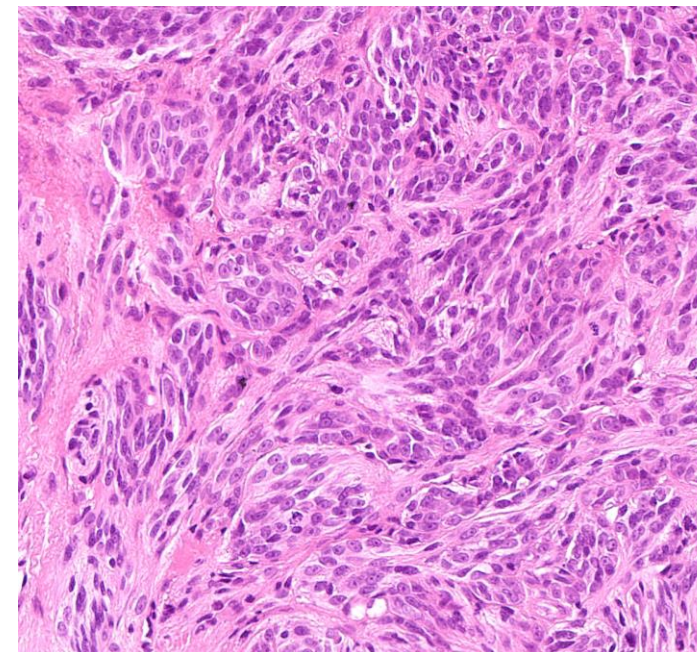
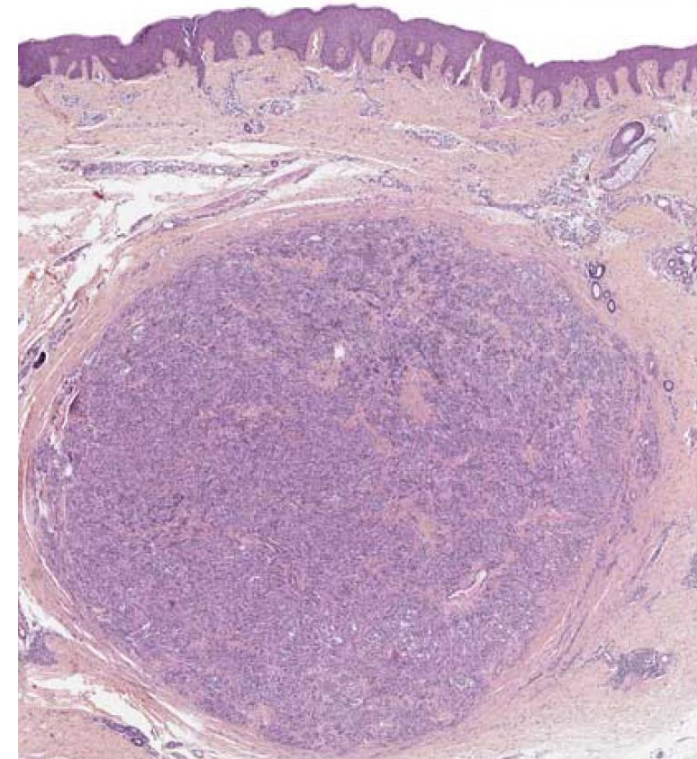
Kožní mezenchymální tumory s melanocytární diferenciací a aktivací MITF signální dráhy

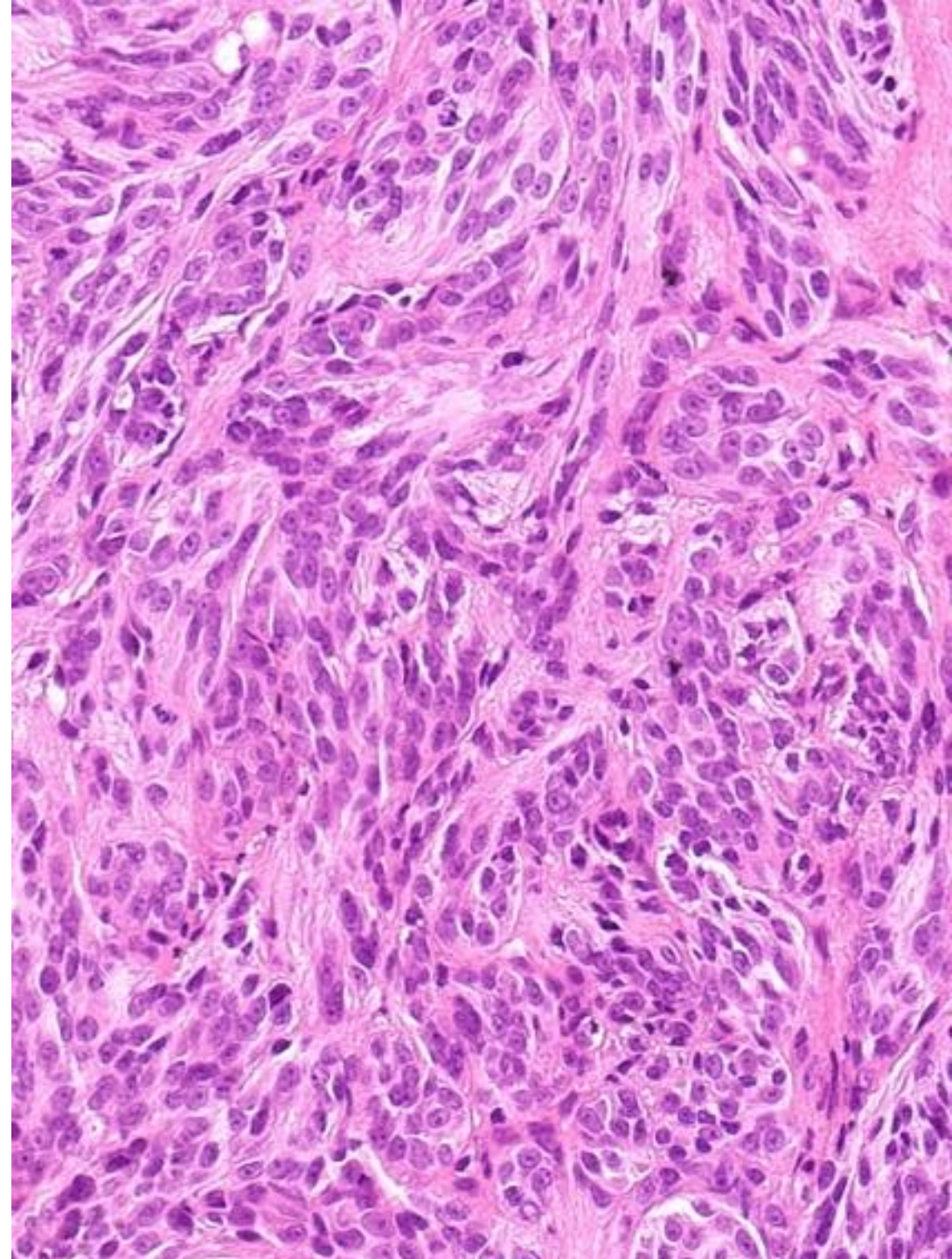
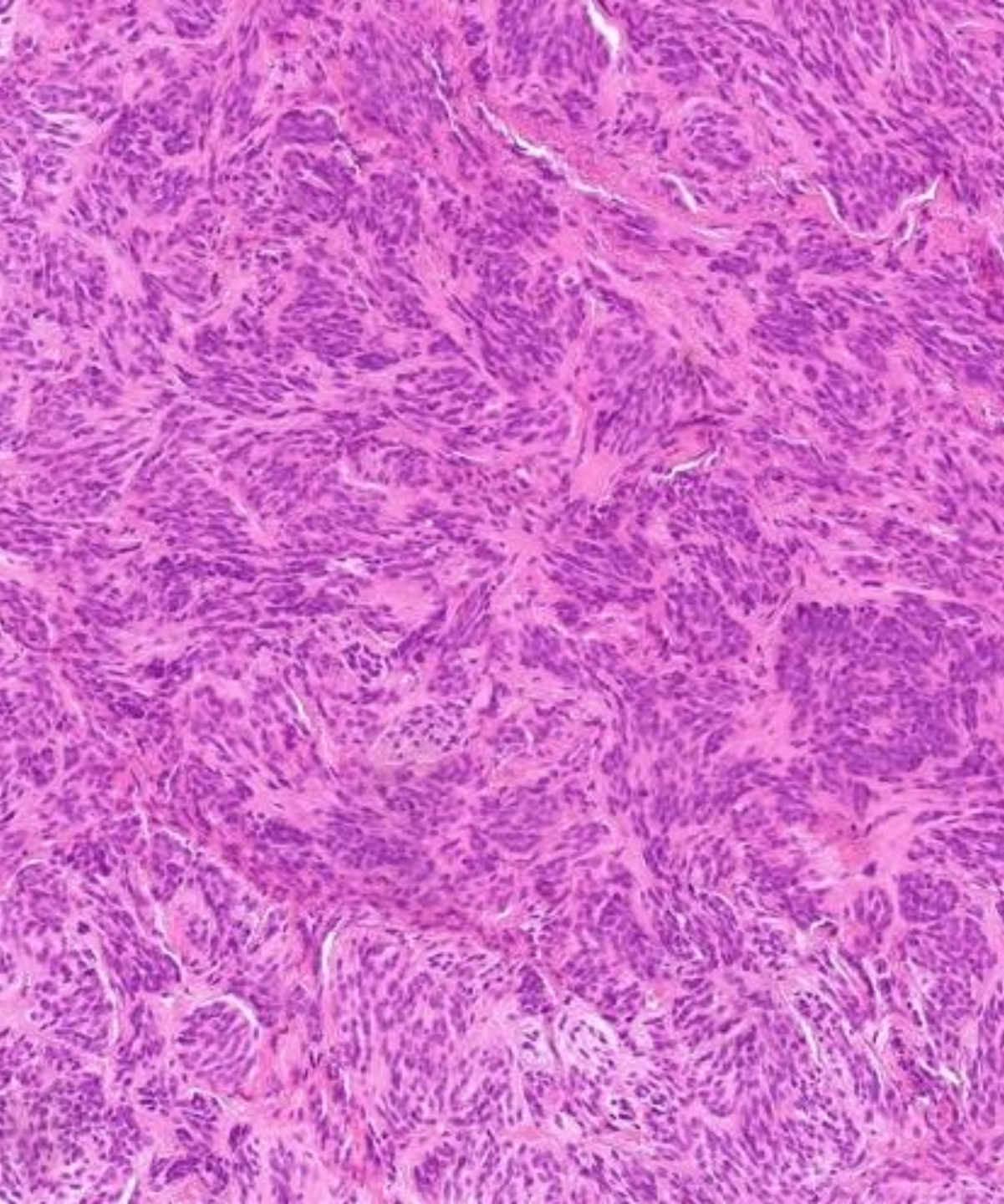
- Tumory s fúze genů:
 - *CRTC1::TRIM11*
 - *MITF::CREM*
 - *ACTIN::MITF*
- Tyto genetické změny vedou:
 - přímo k overexpresi MITF proteinu
- **X**
- k indukci CREB signální kaskády, která ovlivňuje expresi MITF -> **součástí MIT/TFE genové rodiny (spolu s TFE3, TFEB, TFEC)- je to regulační protein při vývoji melanocytární řady** -> stimuluje přežití a proliferaci melanocytů + regulace exprese melanocytárních proteinů, např. HMB45
- **Společné vlastnosti:**
 - Absence intraepidermální komponenty -> čistě intradermální/subkutánní lokalizace
 - Melanocytární imunofenotyp (většina případů S100/HMB45/Melan A+)
 - Morfologie podobná světlobuněčnému sarkomu/PECOMům -> podobná diferenciální diagnóza
 - Převážně indolentní biologické chování

CRTC1::TRIM11

Kožní melanocytický tumor s *CRTC1::TRIM11* fúzí

- 11-87 let (**medián 44 let**), **končetiny či trup**, vzácně slizniční lokalizace
- solitární, dobře ohraničený a **dermálně uložený nádorový nodule** postrádající intraepidermální komponentu
- **hnízdovitě uspořádané** či navzájem se křížící svazky **blandních epiteloidních či vřetenitých buněk** s nápadným jadérkem a eosinofilní cytoplazmou
- mohou být přítomny mnohojaderné buňky (ne Touton type)
- Obvykle **méně než 5 mitóz/10 HPF**, atypické mitózy či nekrózy vzácně





Kožní melanocytický tumor s *CRTC1::TRIM11* fúzí

- **všechny** případy difúzně **SOX10+**; **80% S100 protein+**
- **80%** exprimuje **HMB45 a/nebo Melan A**, typicky pouze fokálně/multifokálně
- **hlavní dif. dg.:** melanom, světlobuněčný sarkom, celulární modrý nevus
- **6/38** případů s follow-up **agresivnější průběh:**
 - Lokální recidiva 3/6 (tj. 7% případů)
 - LU metastázy 5/6 (13%)
 - Plicní metastázy 3/6 (7%)

ORIGINAL ARTICLE

Cutaneous Melanocytic Tumor With *CRTC1::TRIM11* Translocation

An Emerging Entity Analyzed in a Series of 41 Cases

John Hanna, MD, PhD,* Jennifer S. Ko, MD, PhD,† Steven D. Billings, MD,† Felix Boivin, MSc,‡
Olivia Beaudoux, MD,§ Daniel Pissaloux, PhD,‡|| Franck Tirode, PhD,‡ Alvaro Laga, MD,*
Christopher D.M. Fletcher, MD,* and Arnaud de la Fouchardiere, MD, PhD‡||

ORIGINAL ARTICLE

Cutaneous Melanocytoma With *CRTC1-TRIM11* Fusion *Report of 5 Cases Resembling Clear Cell Sarcoma*

Lucie Cellier, MD,* Emilie Perron, MD, MSc,*†‡ Daniel Pissaloux, PhD,*
Marie Karanian, MD,* Veronique Haddad, PharmD,* Laurent Alberti, PhD,*
and Arnaud de la Fouchardiere, MD, PhD*

MITF::CREM

Kožní melanocytární tumor s *MITF::CREM* fúzí

- Publikovány 3 případy: 2x novorozenci, 1x 37-letá žena
- Lokalizace: hlava, ucho, dorzum ruky
- 1x recidiva, ale **omezený follow-up** (6-39 měsíců)
- **Infiltrativně rostoucí léze postihující primárně dermis** a místy prorůstající až do subcutis
- 4-11 mitóz /10 HPF
- **S100, SOX10, MITF difúzně +**
- Melan A, HMB45 +/-

Clear cell tumor with melanocytic differentiation and *MITF::CREM* translocation

Sanda Alexandrescu¹ | Alma Imamovic-Tuco² | Katherine Janeway³ | John Hanna⁴

Clear cell tumor with melanocytic differentiation and *MITF-CREM* translocation: a novel entity similar to clear cell sarcoma

Arnaud de la Fouchardiere¹ • Daniel Pissaloux¹ • Franck Tirode¹ • John Hanna²

Virchows Archiv
<https://doi.org/10.1007/s00428-023-03621-7>

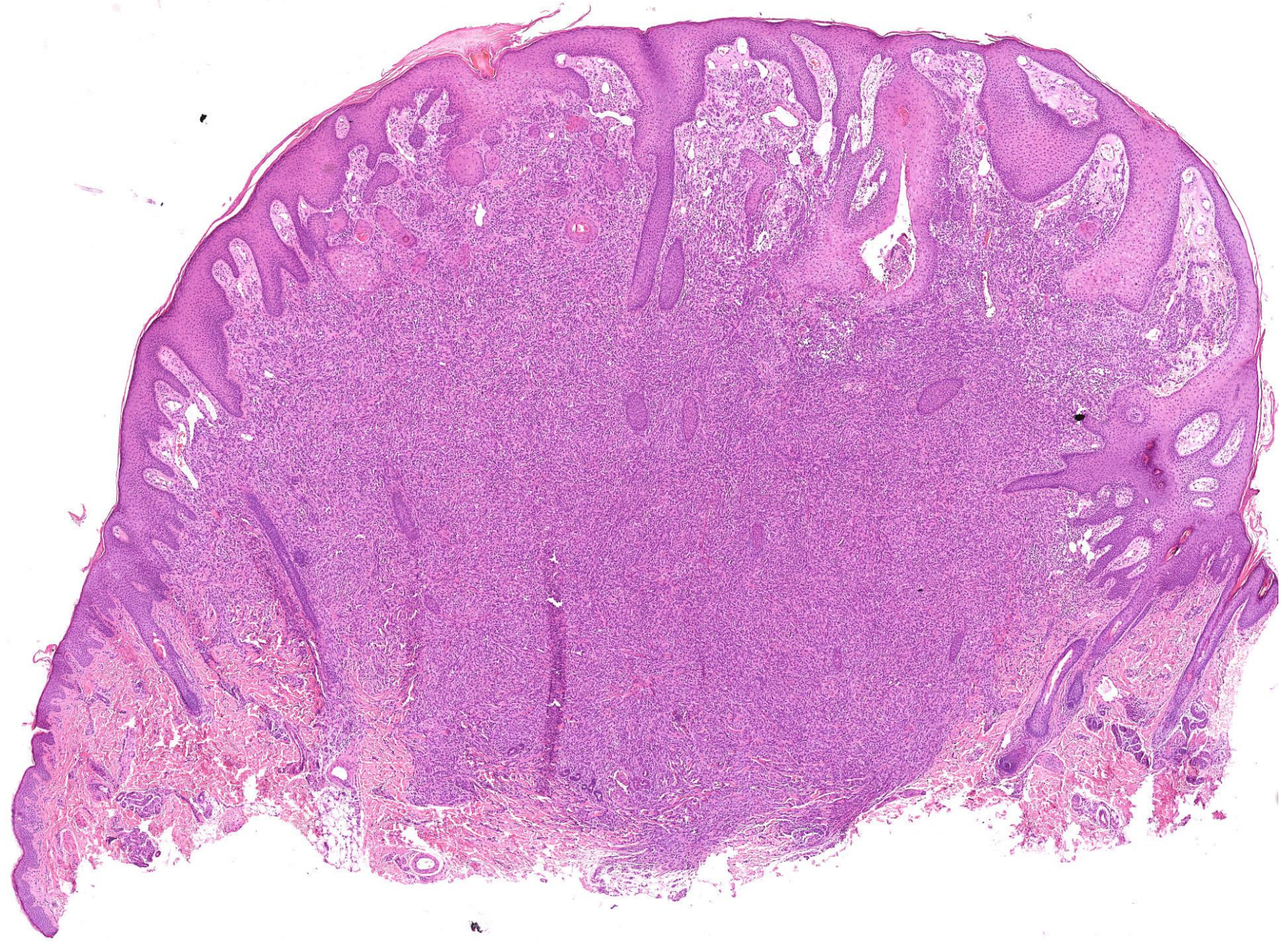
BRIEF REPORT

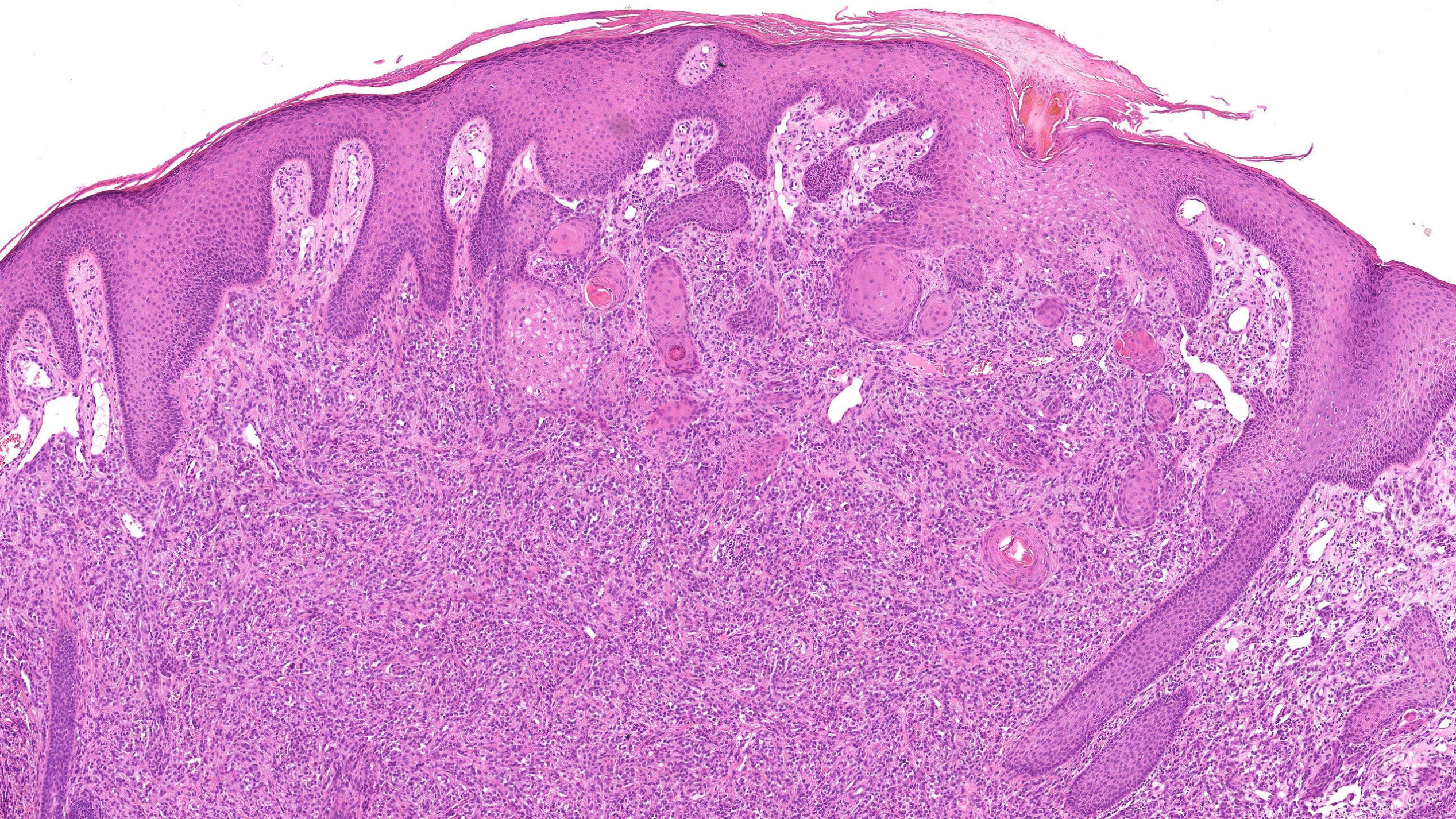


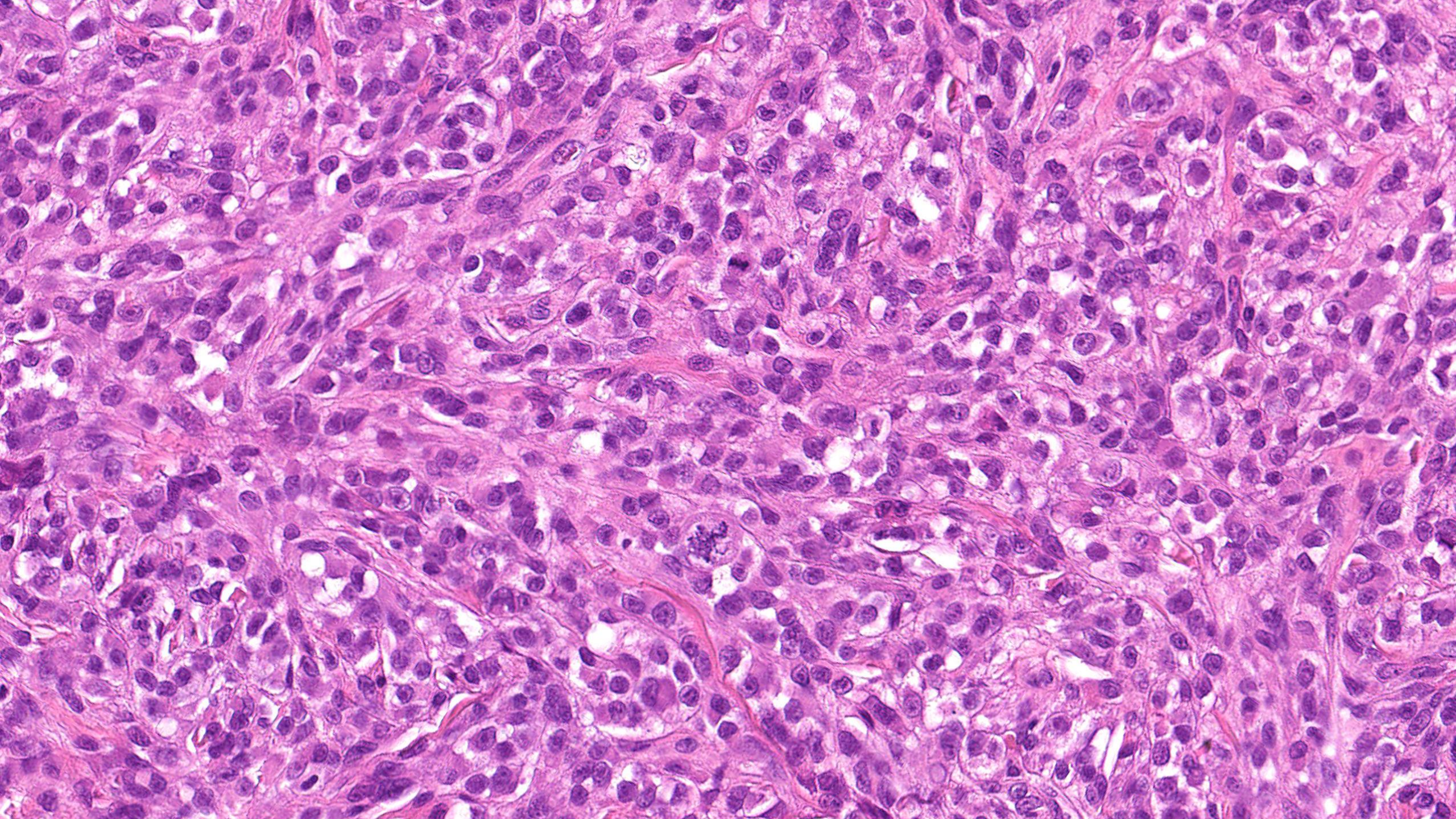
MITF::CREM-rearranged tumor: a novel group of cutaneous tumors with melanocytic differentiation

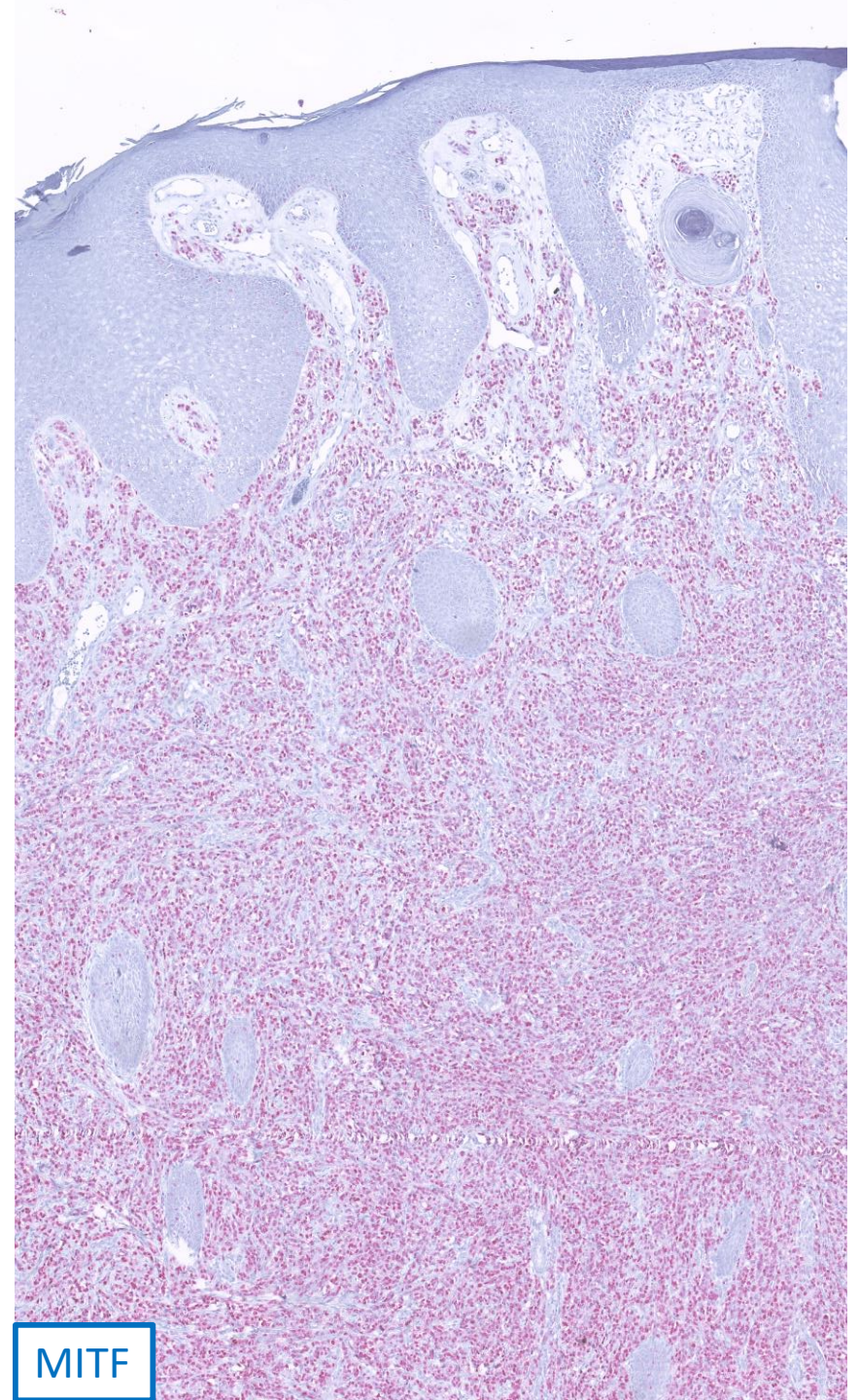
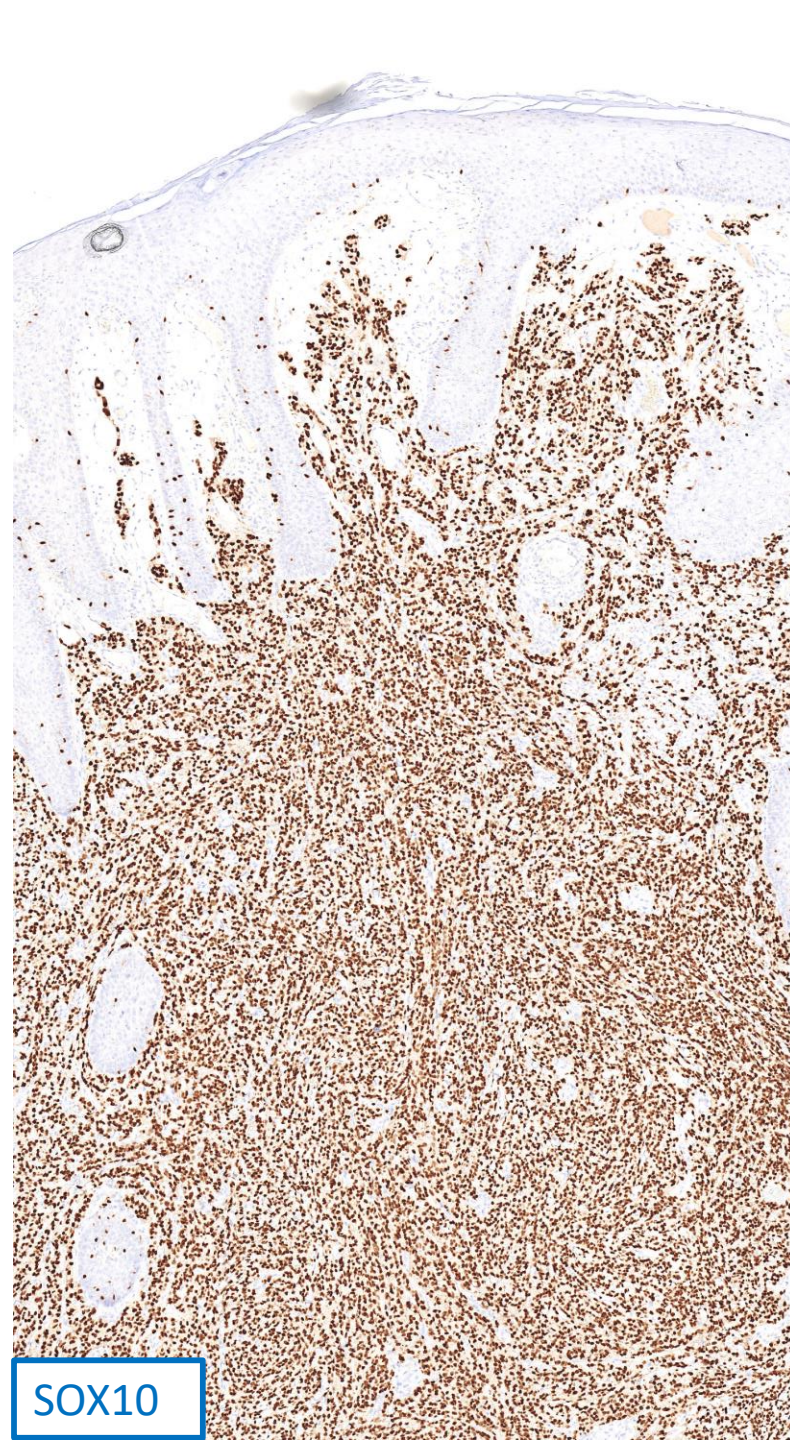
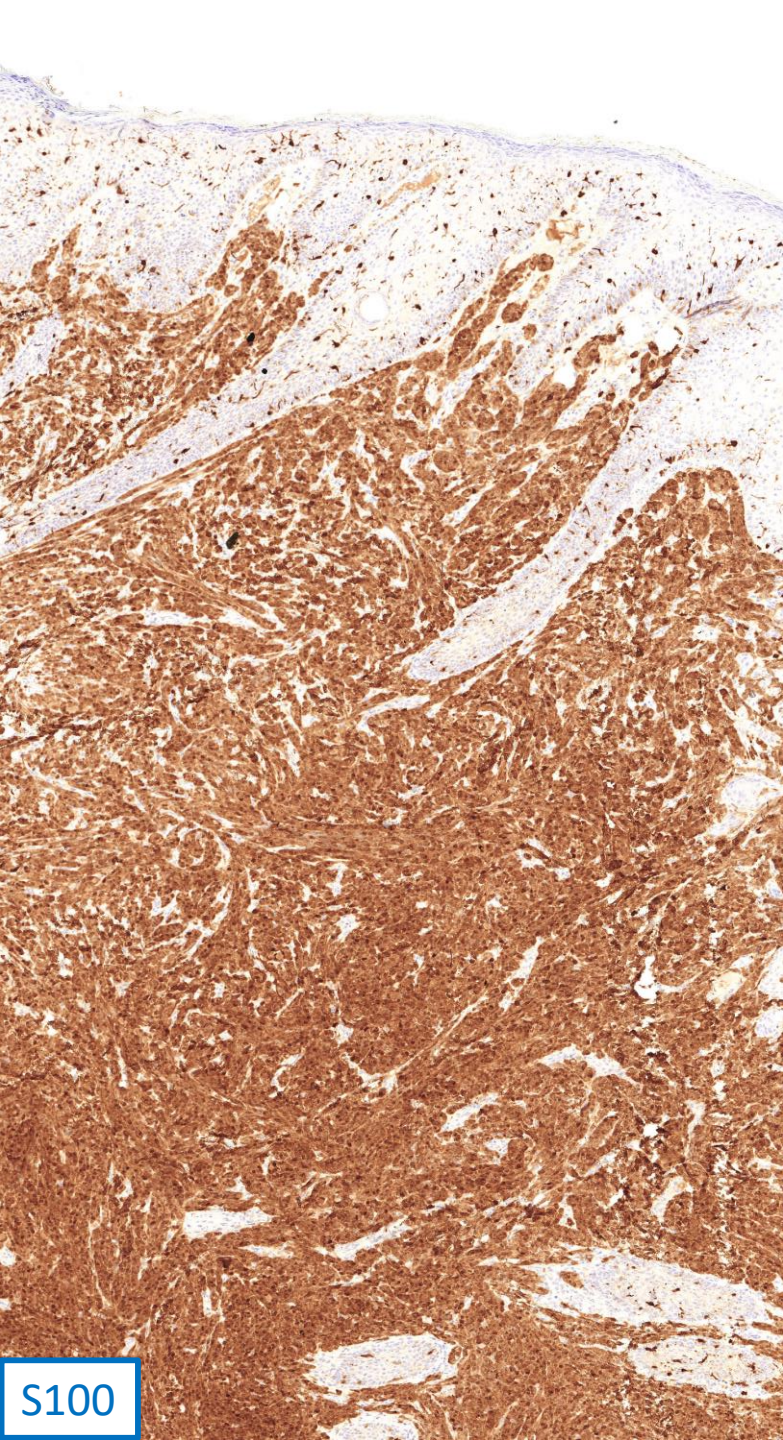
Antonina Kalmykova^{1,2} • Elaheh Mosaieby^{2,3} • Denisa Kacerovská^{2,3} • Vira Baranovska-Andrigo³ • Petr Martinek^{2,3} • Sabina Smahová⁴ • Michal Michal^{2,3} • Michael Michal^{2,3}











ACTIN::MITF

Světlobuněčný melanotický tumor s *ACTIN::MITF* fúzí

- Nově popisovaná skupina vzácných kožních tumorů s **výrazně světlobuněčnou morfologií a melanocytárním imunofenotypem** (ale SOX10 neg.?)
- Publikováno **9 případů, všechny u žen** (15-75 let, medián 40 let), většina (n=7) na **končetinách**, dále na prsu
- Biologický potenciál není objasněn, 3 případy se chovaly benigně (follow-up 7-17 let)
- Mitotická aktivita **<1 mitóza/10 HPF**
- ***ACTB::MITF* nebo *ACTG1::MITF* fúze** (oba geny kódují aktinový cytoskeleton)

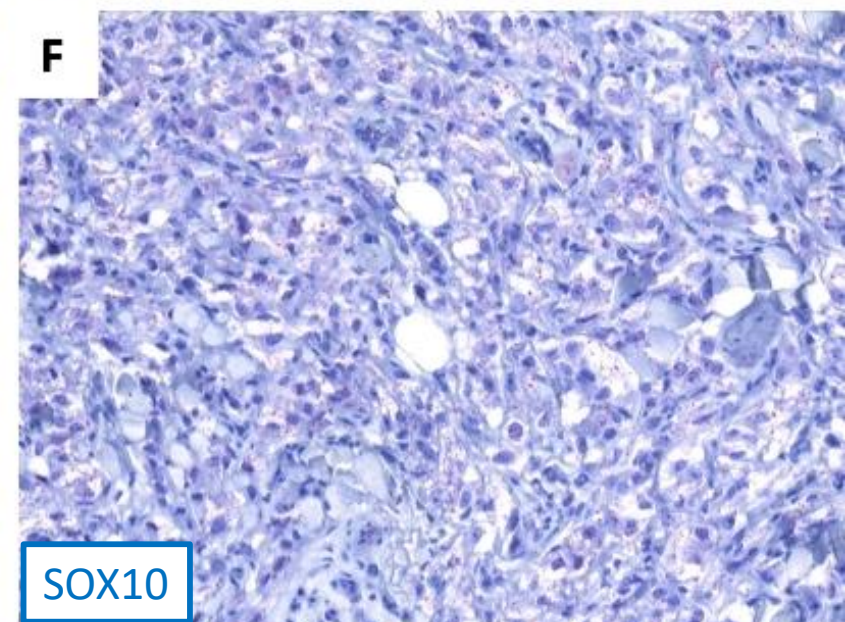
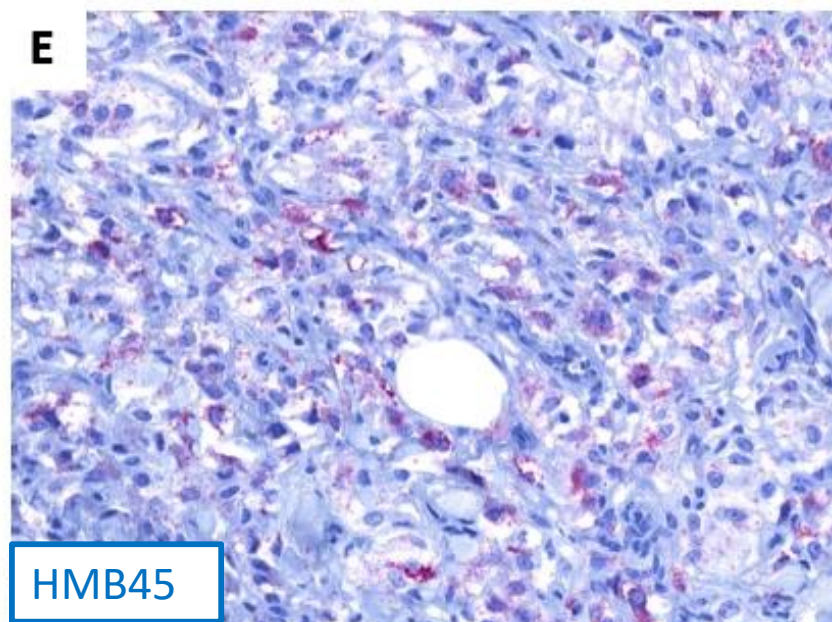
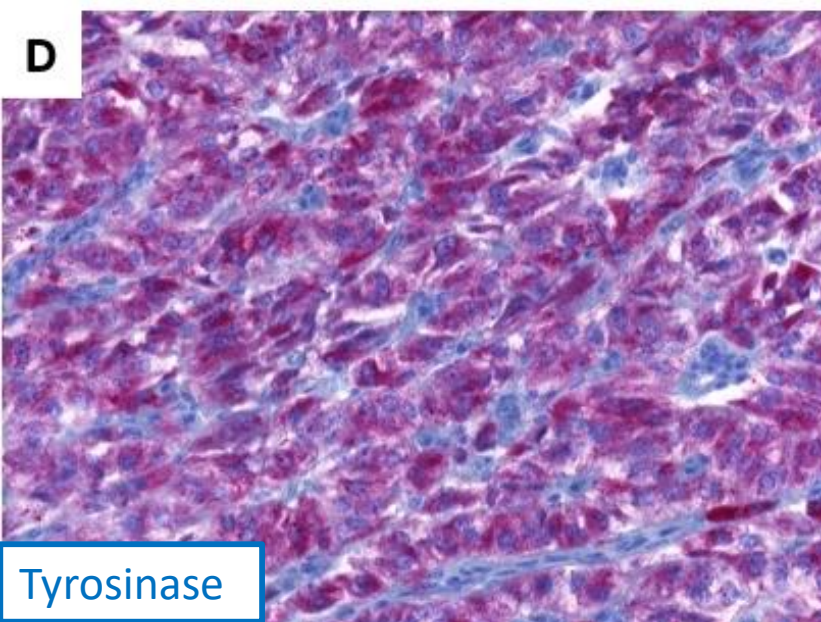
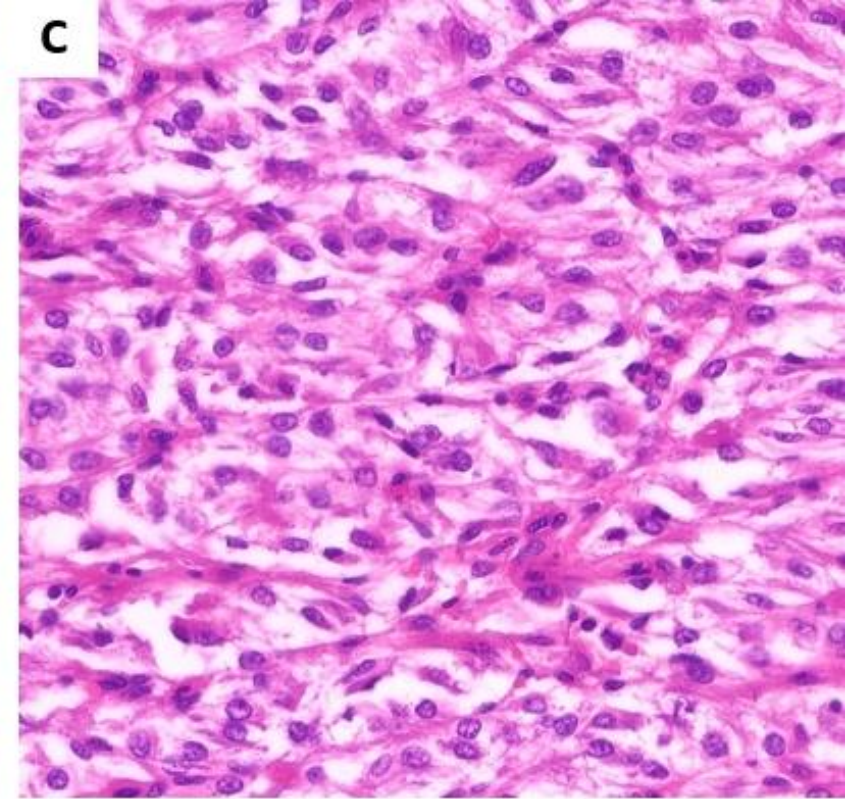
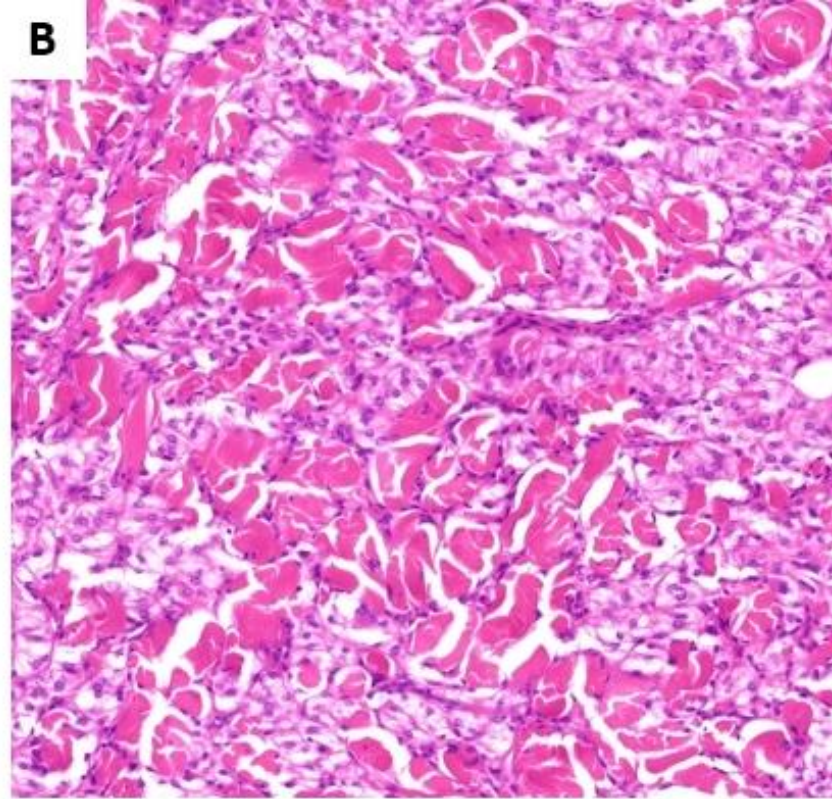
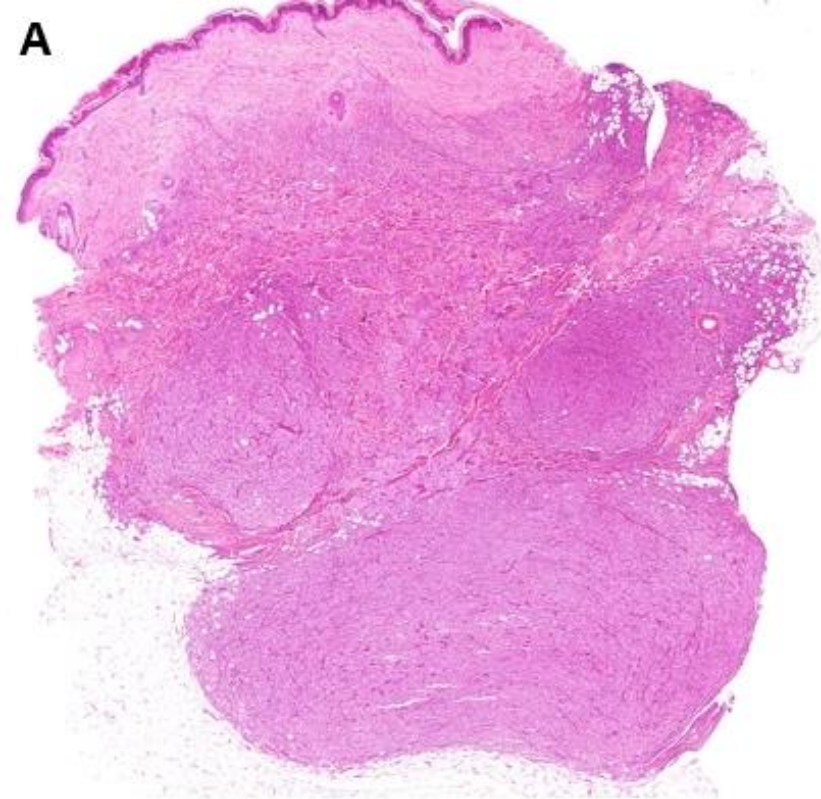
TABLE 2. IHC Features

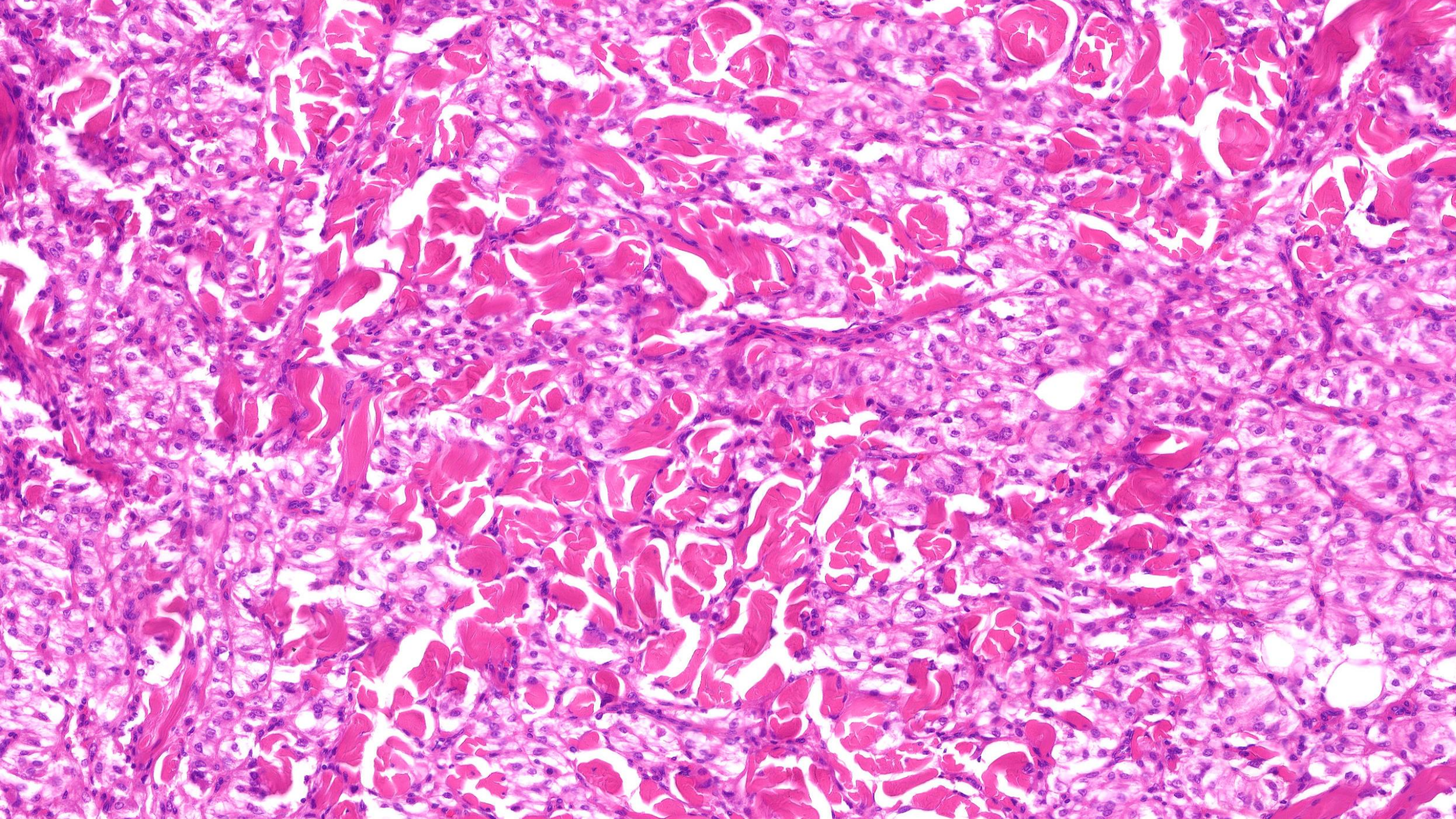
Case No.	S100	HMB-45	Melan-A/Mart-1	MITF	SMA
1	+++	+++	+++	ND	ND
2	+++	++	ND	ND	ND
3	+	+++	++	+++	–
4	+	+	–	+++	–
5	+++	++	–	+++	–
6	–	+++	+	ND	–
7	–	–	+++	ND	–

+ indicates focally positive; ++, multifocally positive; +++, diffusely positive; ND, not determined.

Clear Cell Tumor With Melanocytic Differentiation and *ACTIN-MITF* Translocation *Report of 7 Cases of a Novel Entity*

Arnaud de la Fouchardiere, MD, PhD, Daniel Pissaloux, PhD,* Franck Tirode, PhD,* Marie Karanian, MD,* Christopher D.M. Fletcher, MD,† and John Hanna, MD, PhD†*





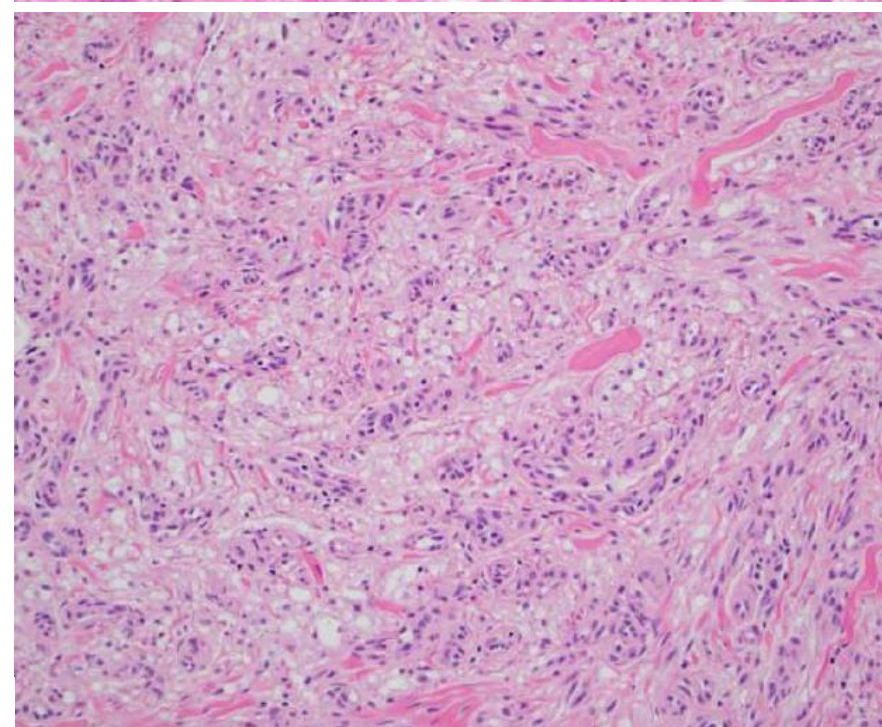
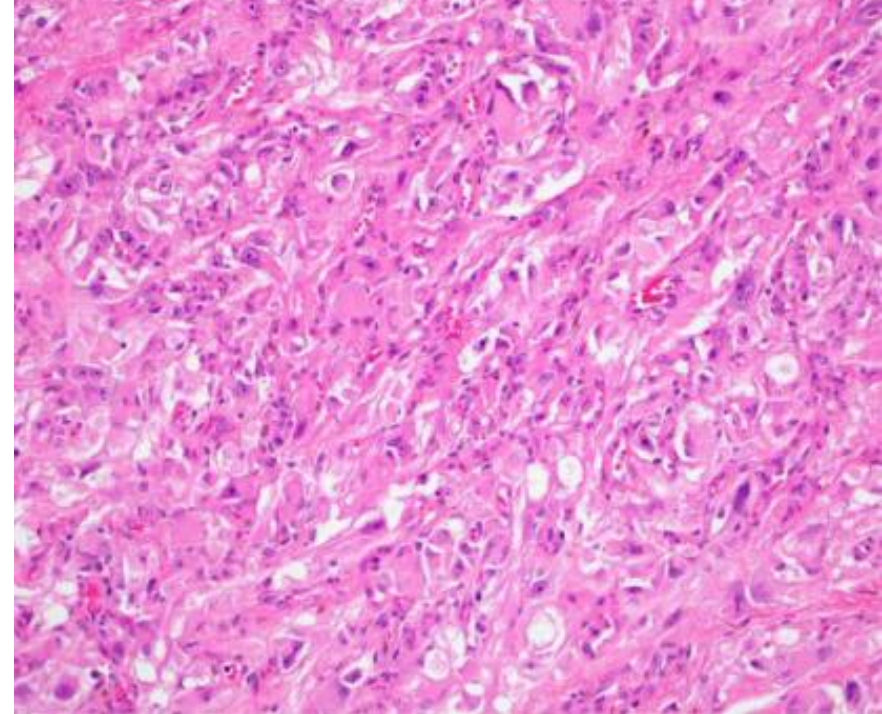
TUMORY S ACTIN::MITF FÚZEMI

- Nedávno publikovány **2 případy s eosinofilní granulární cytoplazmou neodlišitelné od konvenčních PEComů**
- **Otázka, zda ACTIN::MITF tumory jsou samostatnou jednotkou nebo subtypem PEComu** nebo zda fúze ACTIN::MITF mohou být přítomny ve 2 odlišných jednotkách

PEComa With MITF Overexpression

Clinicopathologic and Molecular Analysis of a Series of 36 Cases

John Hanna, MD, PhD, Eleanor Russell-Goldman, MD, PhD,* Esther Baranov, MD,*
Daniel Pissaloux, PhD,†‡ Yvonne Y. Li, PhD,* Franck Tirode, PhD,‡
Arnaud de la Fouchardiere, MD, PhD,†‡ and Christopher D.M. Fletcher, MD**



Superficiální CD34+ fibroblastický tumor

Superficiální CD34-pozitivní fibroblastický tumor

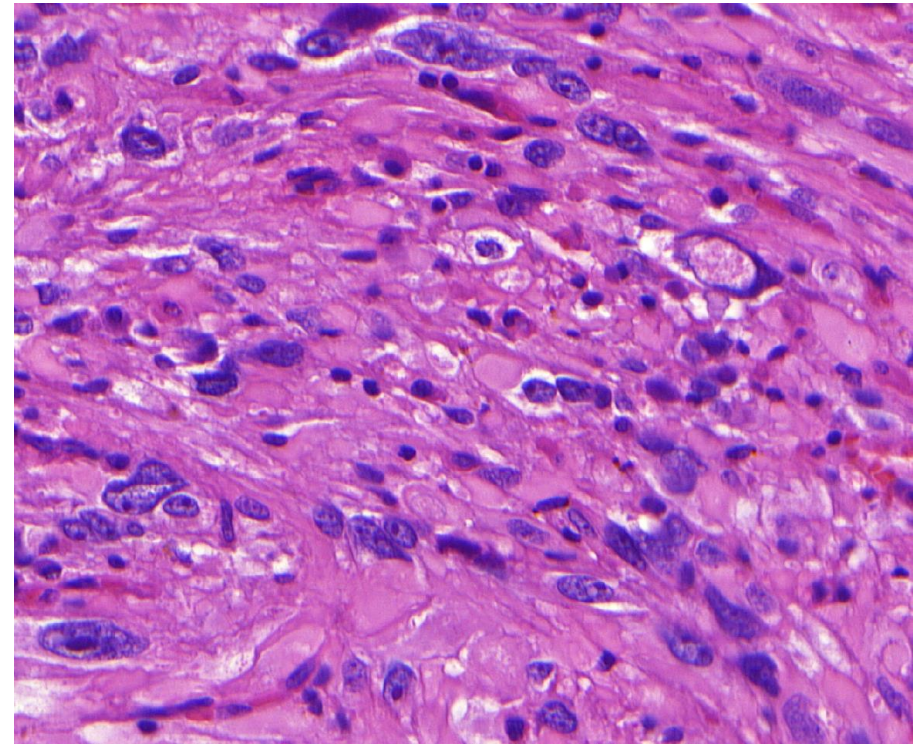
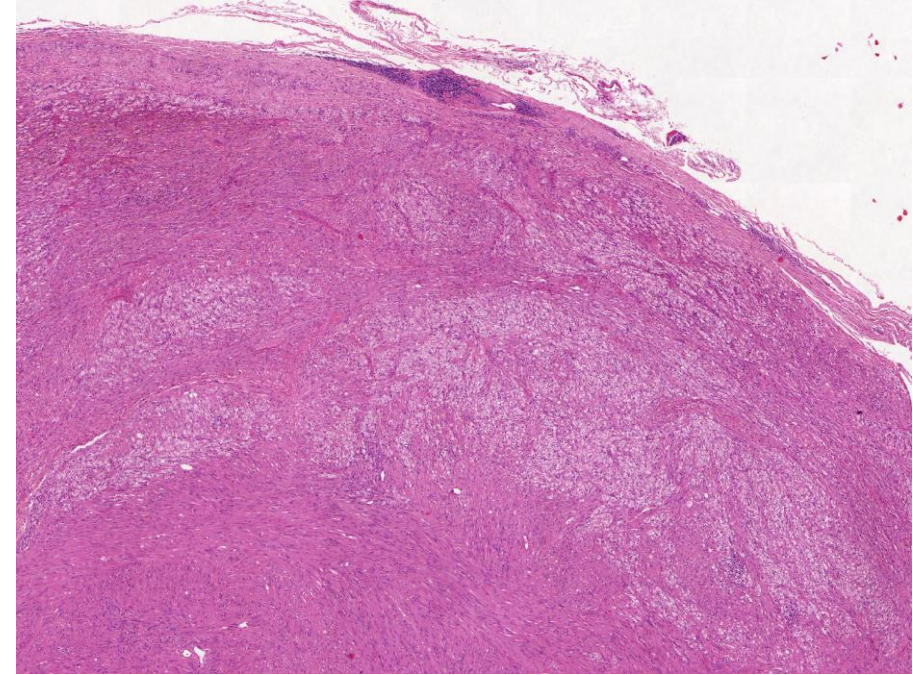
- **tumor kůže/podkoží s predilekcí pro končetiny**, především stehna a paže
- nejčastěji dospělí mladšího/středního věku (**20-50 let**)
- **obvykle benigní** - menší část recidivuje, pouze 1/30 případů metastazoval do regionálních LU
- **morfologicky** na první pohled vypadá **jako maligní tumor!!**
- velká část dříve diagnostikovaná jako nediferencovaný pleomorfní sarkom

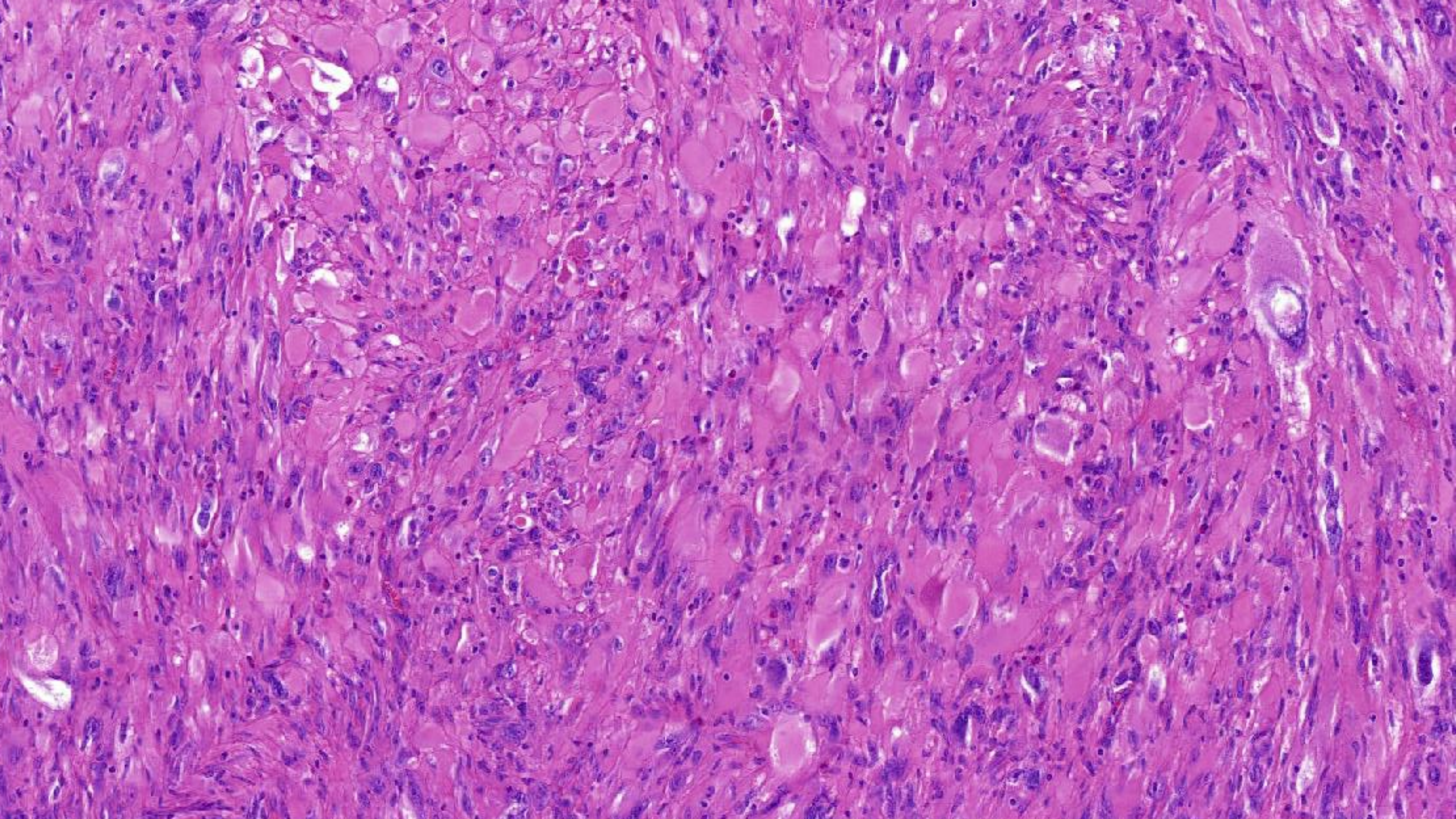
Superficial CD34-positive fibroblastic tumor: report of 18 cases of a distinctive low-grade mesenchymal neoplasm of intermediate (borderline) malignancy

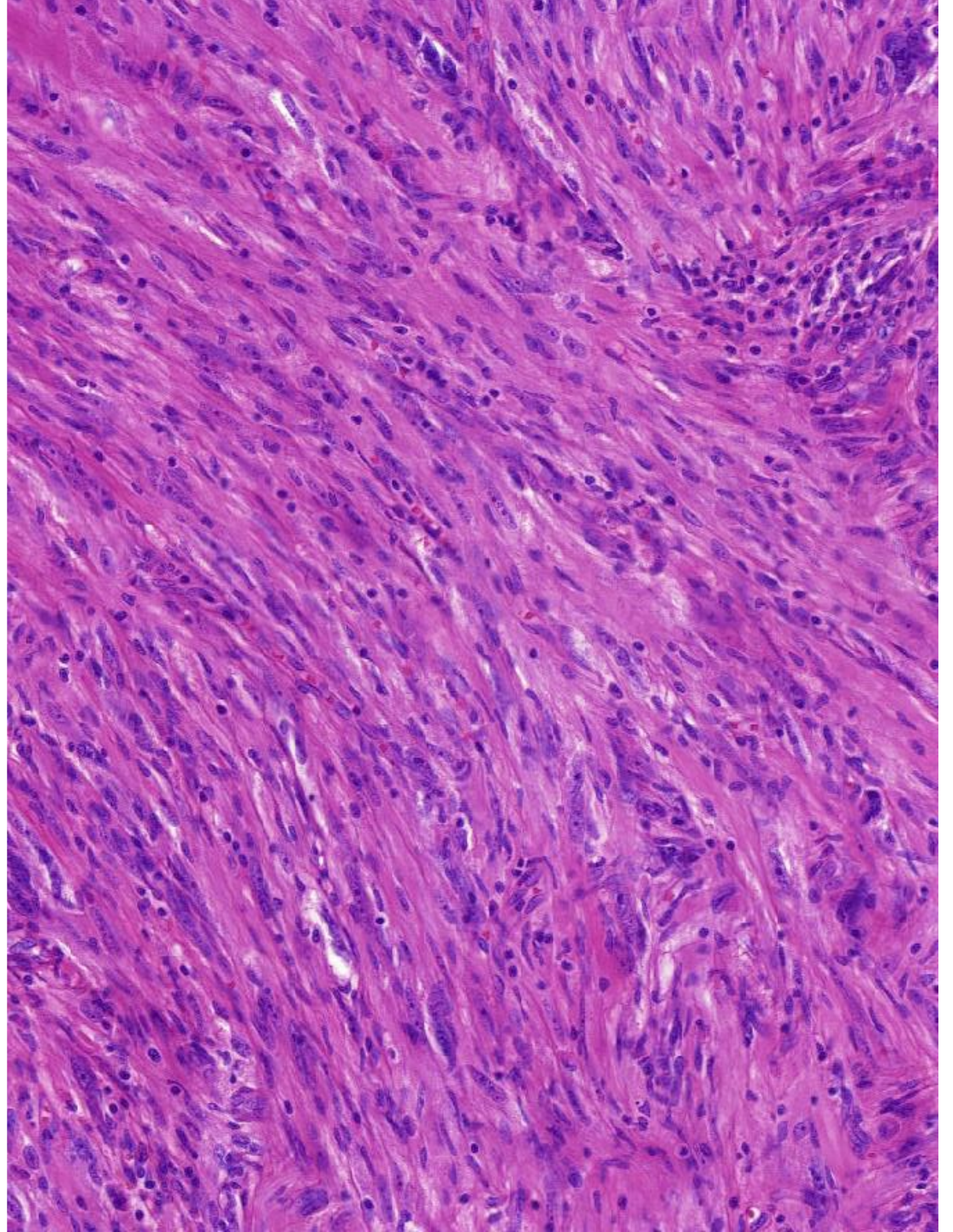
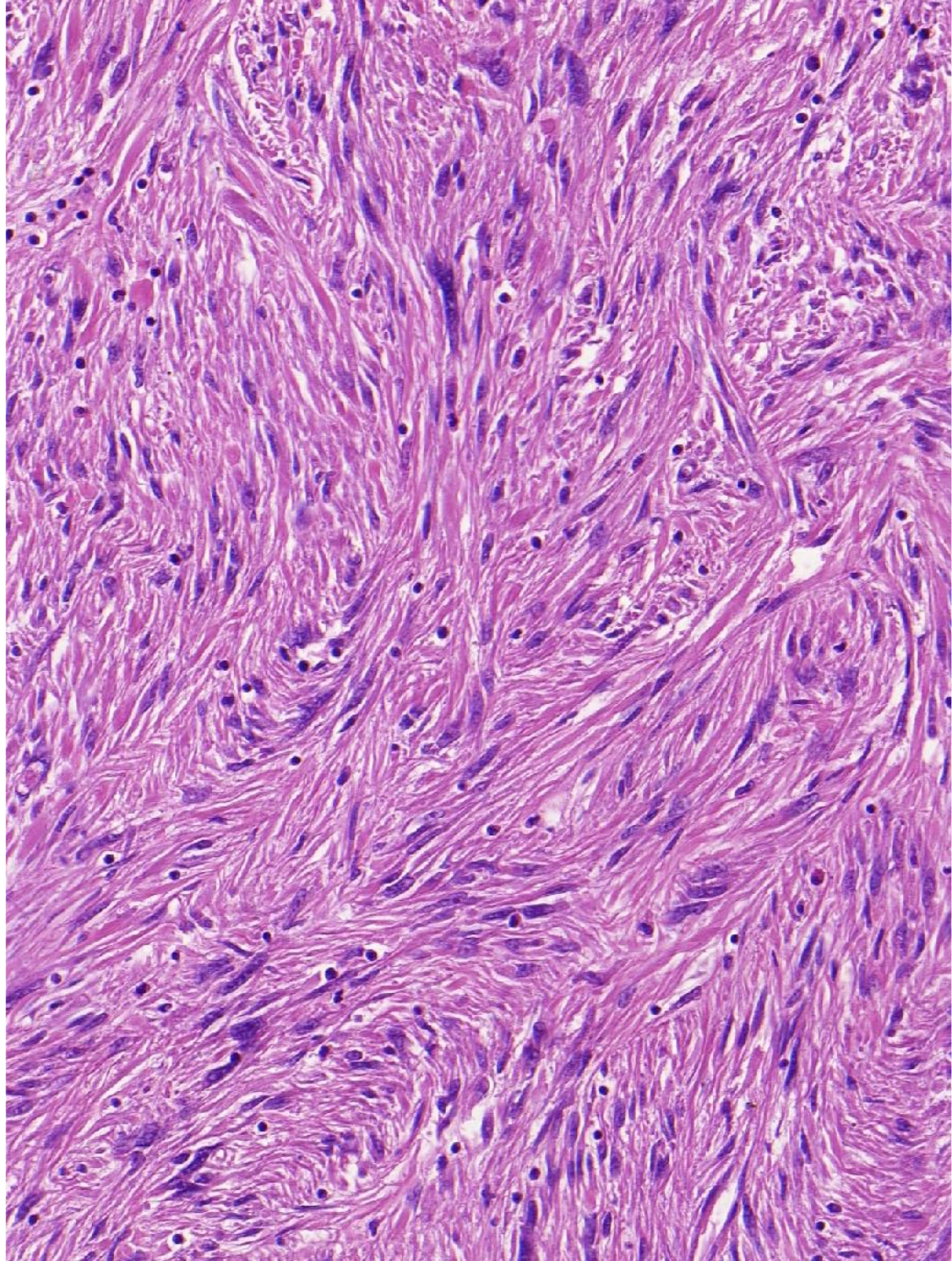
Jodi M Carter¹, Sharon W Weiss², Konstantinos Linos², David J DiCaudo³ and
Andrew L Folpe¹

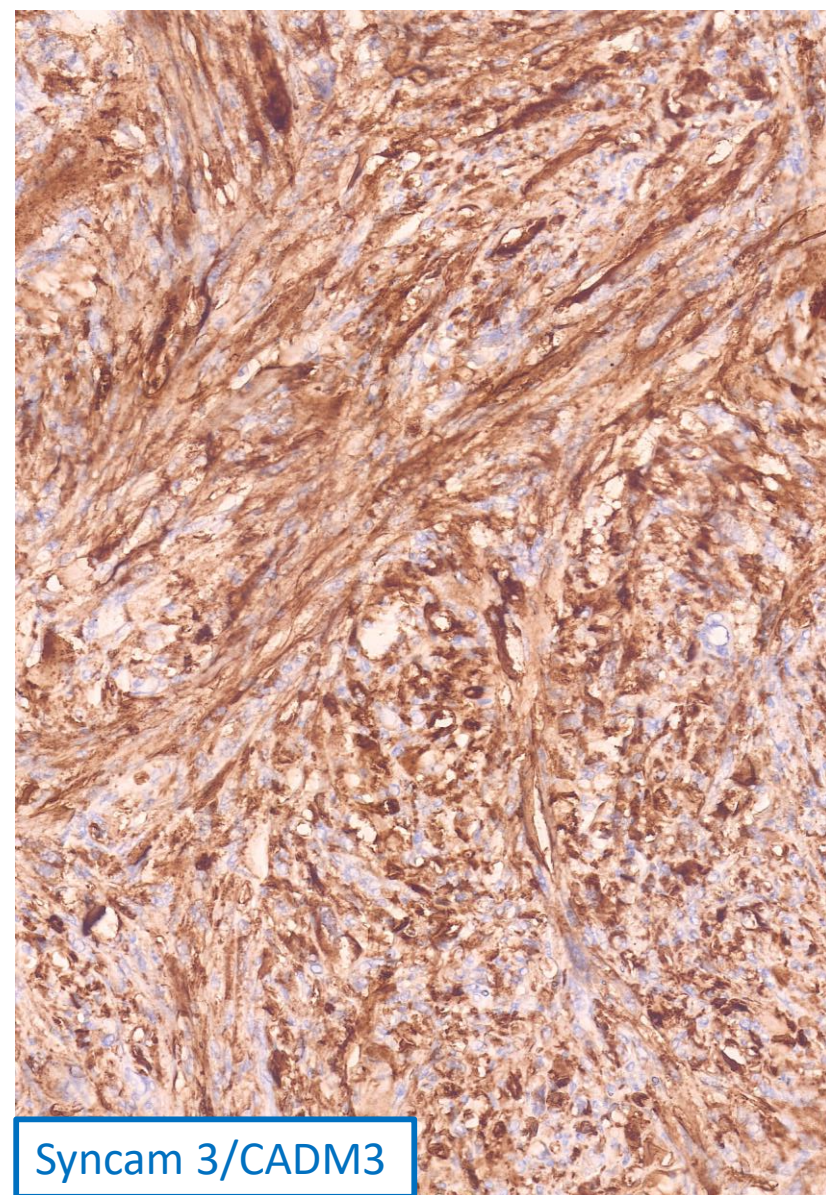
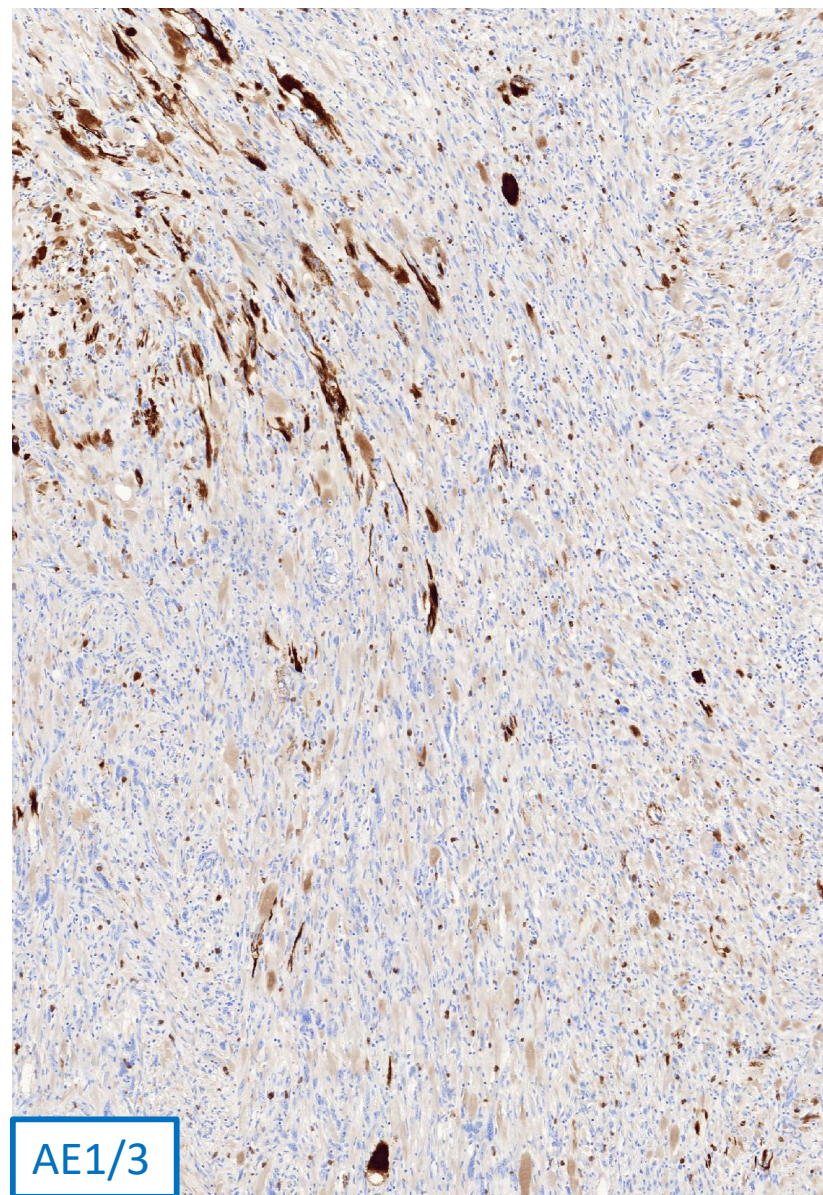
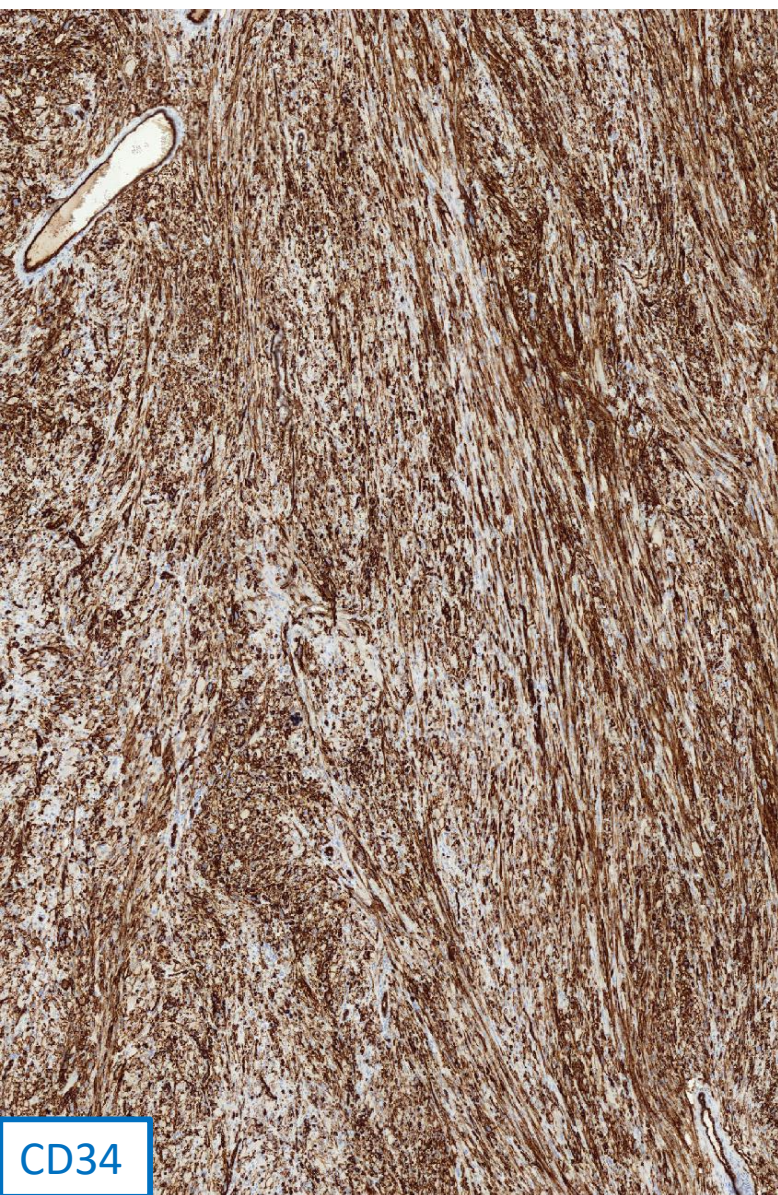
Superficiální CD34-pozitivní fibroblastický tumor

- celkově **dobře ohraničený**, ale fokálně infiltrativní
- velmi **celulární tumor tvořící fascikly/shluky vřetenitých až epitelioidních buněk**
- výrazná **eosinofilní cytoplazma často „sklovitého“ charakteru**, dobře viditelné buněčné okraje
- nápadný **pleomorfismus s až bizarními, hyperchromními jádry a prominentními makrojadérky**, občas jaderné pseudoinkluze
- smíšený **chronický zánětlivý infiltrát** na pozadí, histiocytární agregáty, metaplastická kost
- obvykle **velmi nízká mitotická aktivita** (méně než 1mitóza/50 HPF)
- Část má **fúze genu PRDM10**



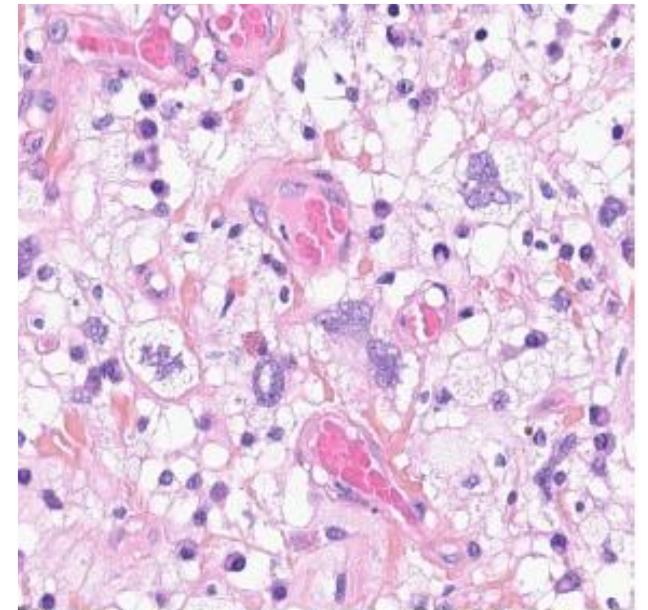
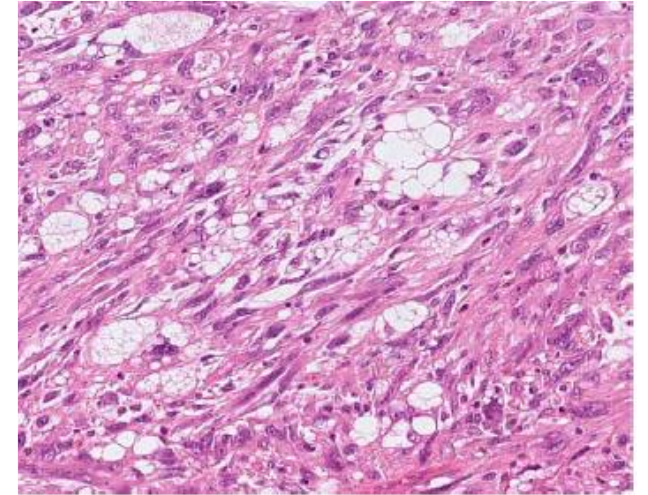






Superficiální CD34-pozitivní fibroblastický tumor

- **Diferenciální diagnóza:**
 - **Myxoinflamatorní fibroblastický sarkom** – bývá více infiltrativní, chybí sklovitý vzhled cytoplazmy, CD34 +/-; exprese KER a Syncam3 chybí
 - **Pleomorfní hyalinizující angiektatický tumor** – nápadnější vaskulární komponenta, exprese KER a Syncam3 chybí
 - **Nediferencovaný pleomorfní sarkom a pleomorfní liposarkom** – infiltrativní růst, vysoká mitotická aktivita, nekrózy, IHC



EWSR1::SMAD3-rearanžovaný fibroblastický tumor

EWSR1-SMAD3 pozitivní fibroblastický tumor

- tumor postihující predilekčně **dermis/podkoží končetin, zejména akrálních partií**
- Muži:**ženy** – 1:4
- **Široké věkové** rozpětí 1 – 68 let
- Drobné tumory <1,5 cm
- Pravděpodobně **pouze lokálně agresivní**
- **Recidivuje**, pokud není kompletně odstraněn
- Velmi charakteristická morfolgie a imunoprofil:
 - **Difúzně silně ERG +**

ORIGINAL ARTICLE

Novel EWSR1-SMAD3 Gene Fusions in a Group of Acral Fibroblastic Spindle Cell Neoplasms

Yu-Chien Kao, MD,* Uta Flucke, MD, PhD,† Astrid Eijkelboom, PhD,‡ Lei Zhang, MD,§
Yun-Shao Sung, MSc,‡ Albert J.H. Saurmeijer, MD, PhD,§ and Cristina R. Antonescu, MD,‡
(*Am J Surg Pathol* 2018;42:522–528)

ORIGINAL ARTICLE

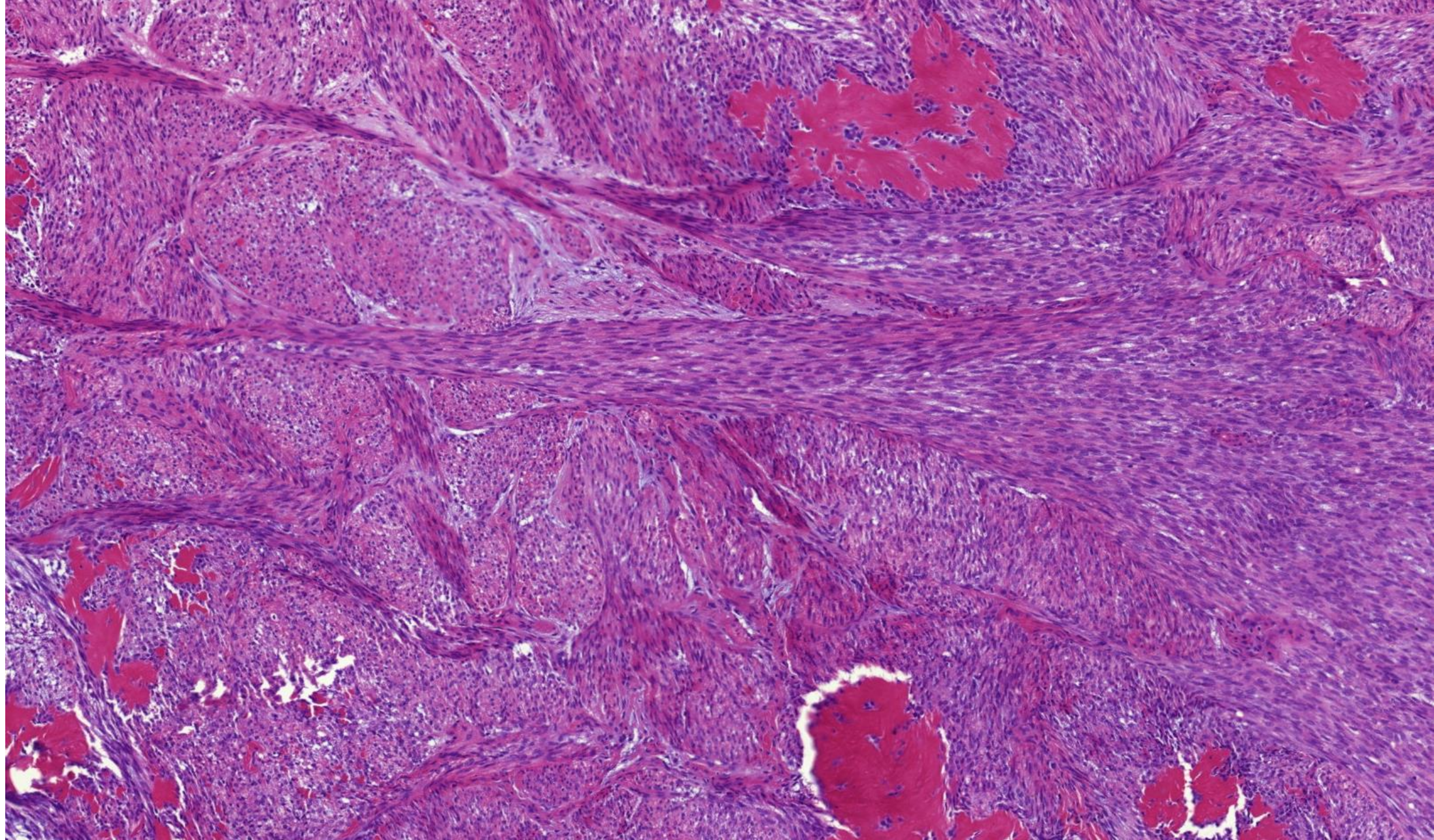
EWSR1-SMAD3–rearranged Fibroblastic Tumor An Emerging Entity in an Increasingly More Complex Group of Fibroblastic/Myofibroblastic Neoplasms

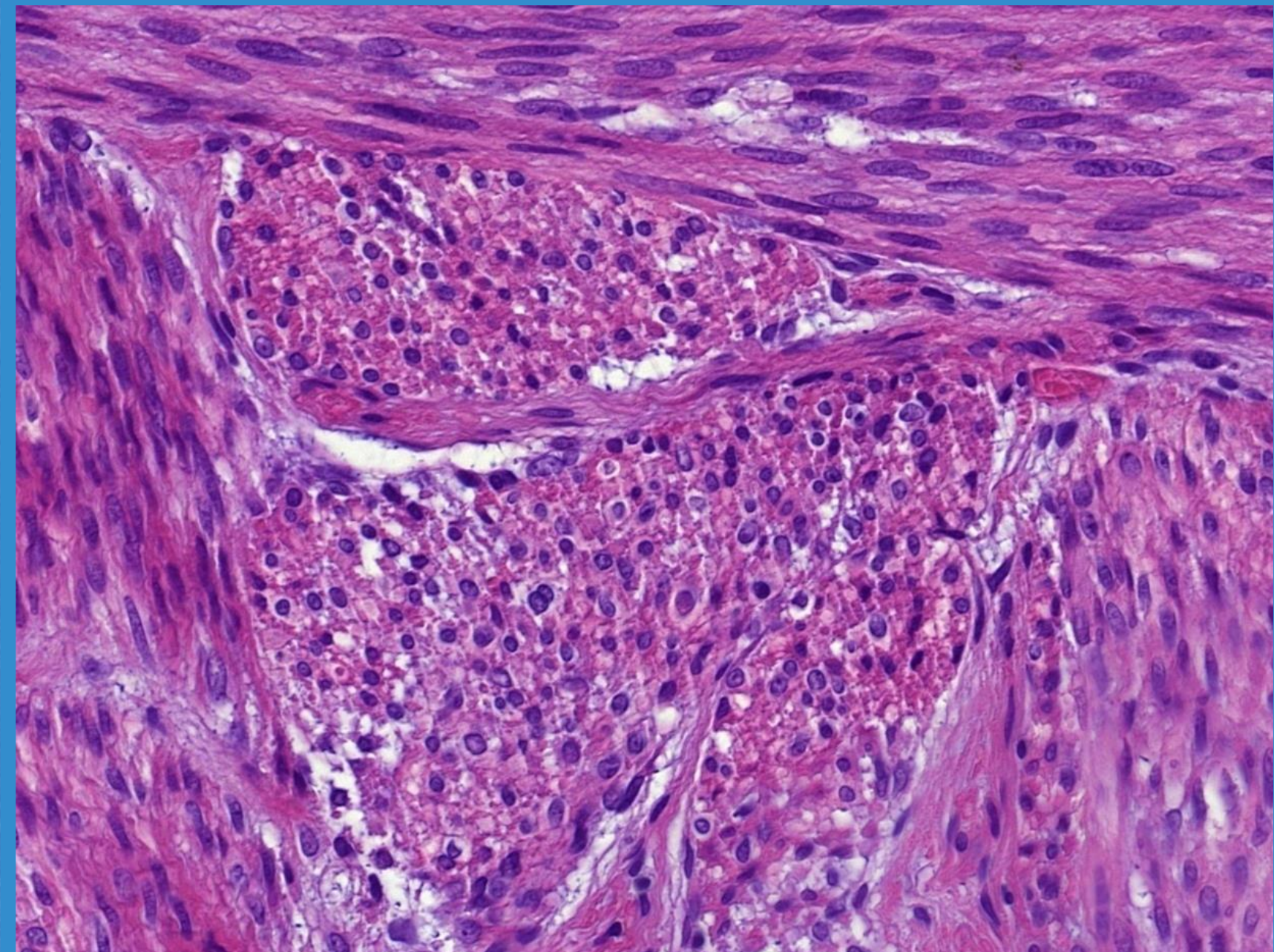
Michael Michal, MD,*†‡ Ryan S. Berry, MD,§ Brian P. Rubin, MD,§ Scott E. Kilpatrick, MD,§
Abbas Agaimy, MD,|| Dmitry V. Kazakov, MD,*‡ Petr Steiner, MD,*‡ Nikola Ptakova, MSc,*‡
Petr Martinek, PhD,*‡ Ladislav Hadravsky, PhD,¶ Kvetoslava Michalova, PhD,*‡
Zoltan Szep, PhD,# and Michal Michal, MD,*‡
(*Am J Surg Pathol* 2018;42:1325–1333)

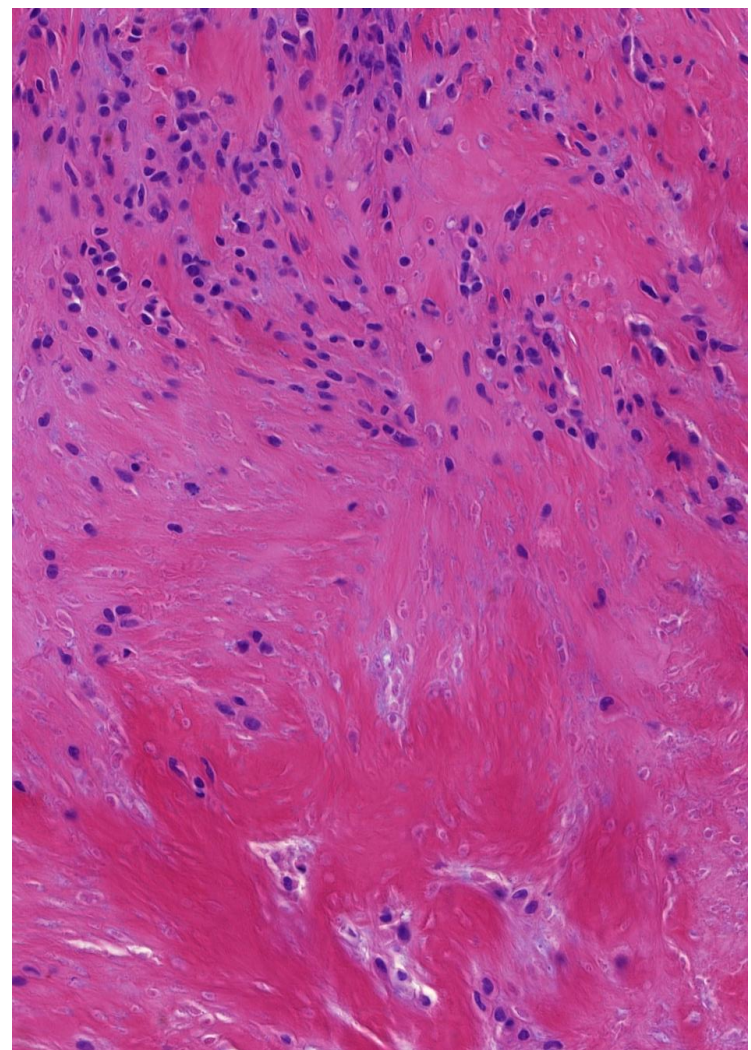
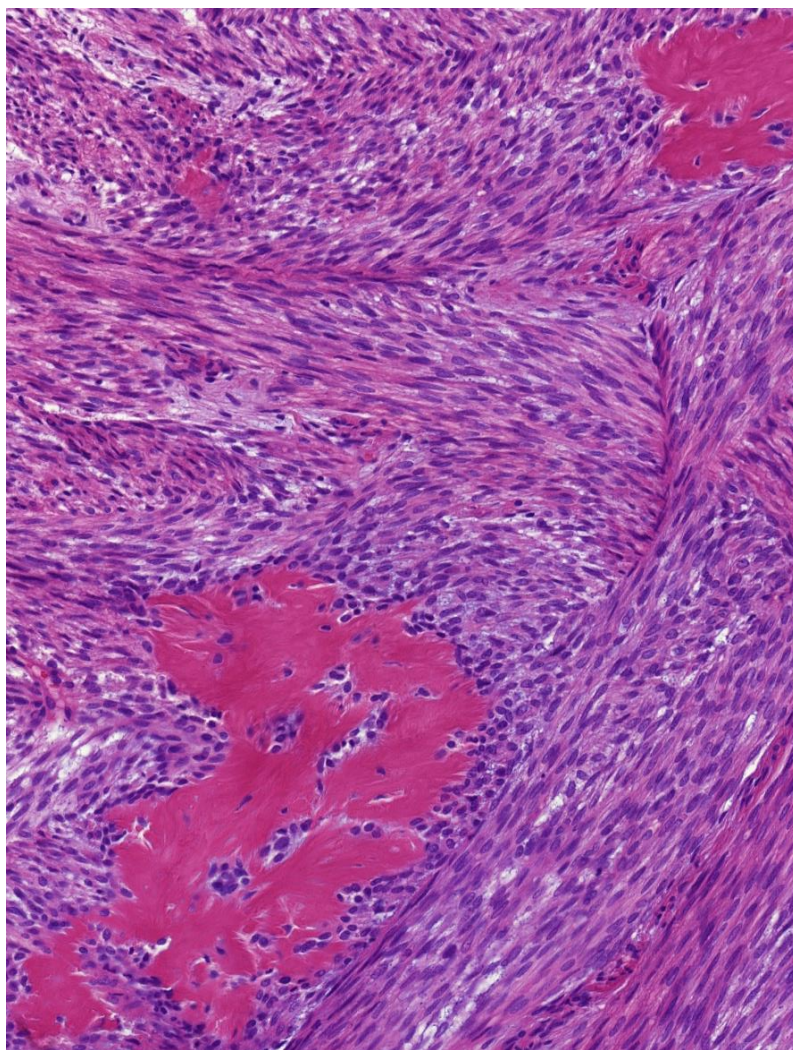
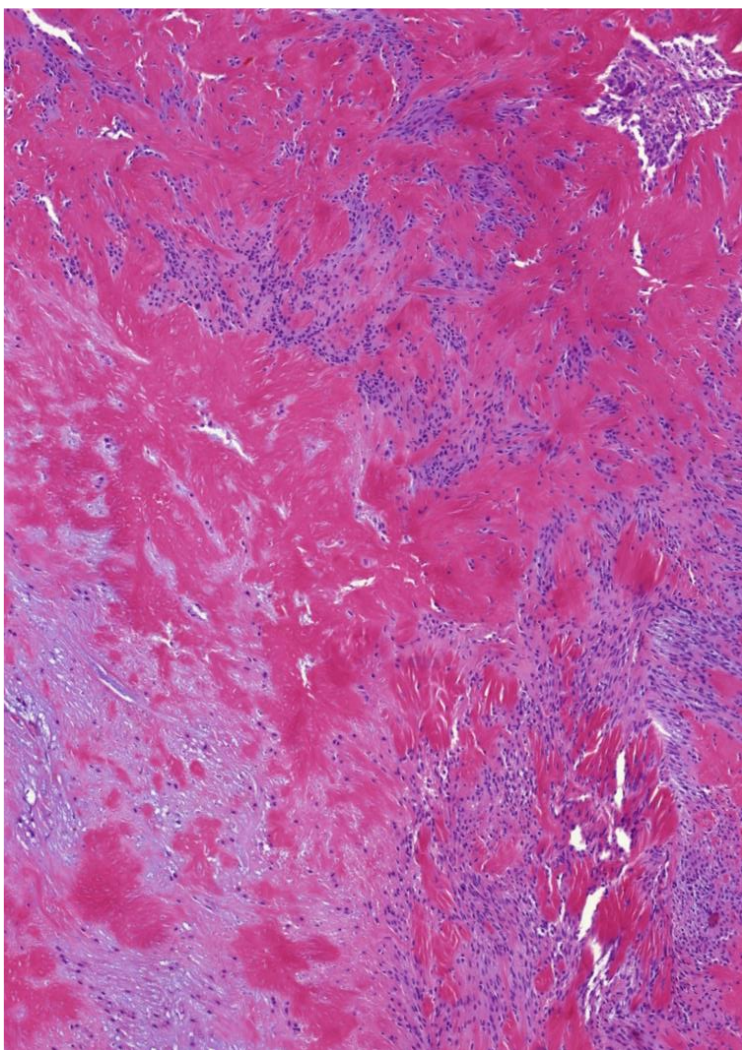
EWSR1-SMAD3 rearranged fibroblastic tumor: Case series and review

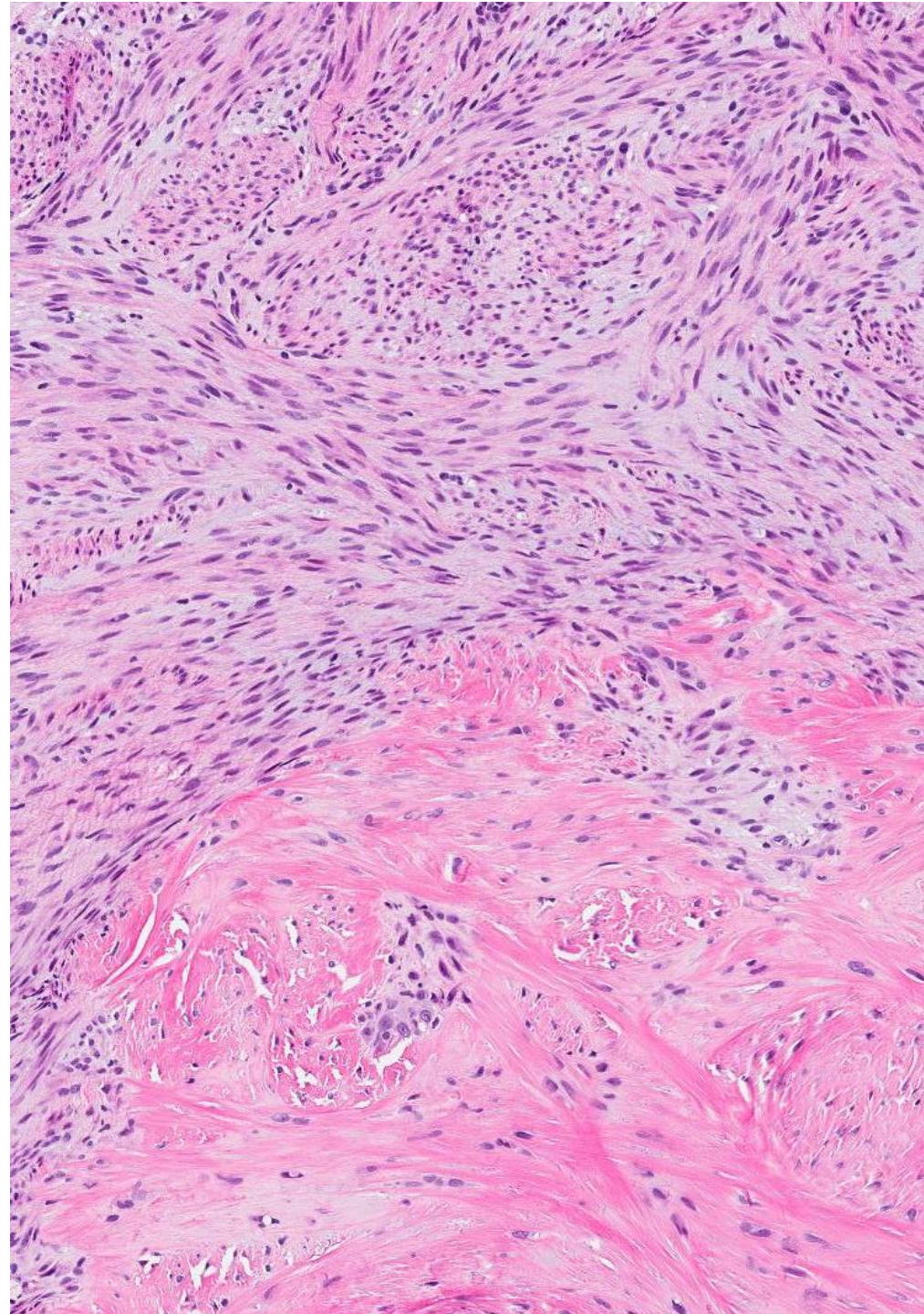
Omar Habeeb MD¹ | Katelen E. Korty DO² | Elizabeth M. Azzato MD, PhD² |
Caroline Astbury PhD² | Daniel H. Farkas PhD, HCLD² | Jennifer S. Ko MD, PhD² |
Steven D. Billings MD²

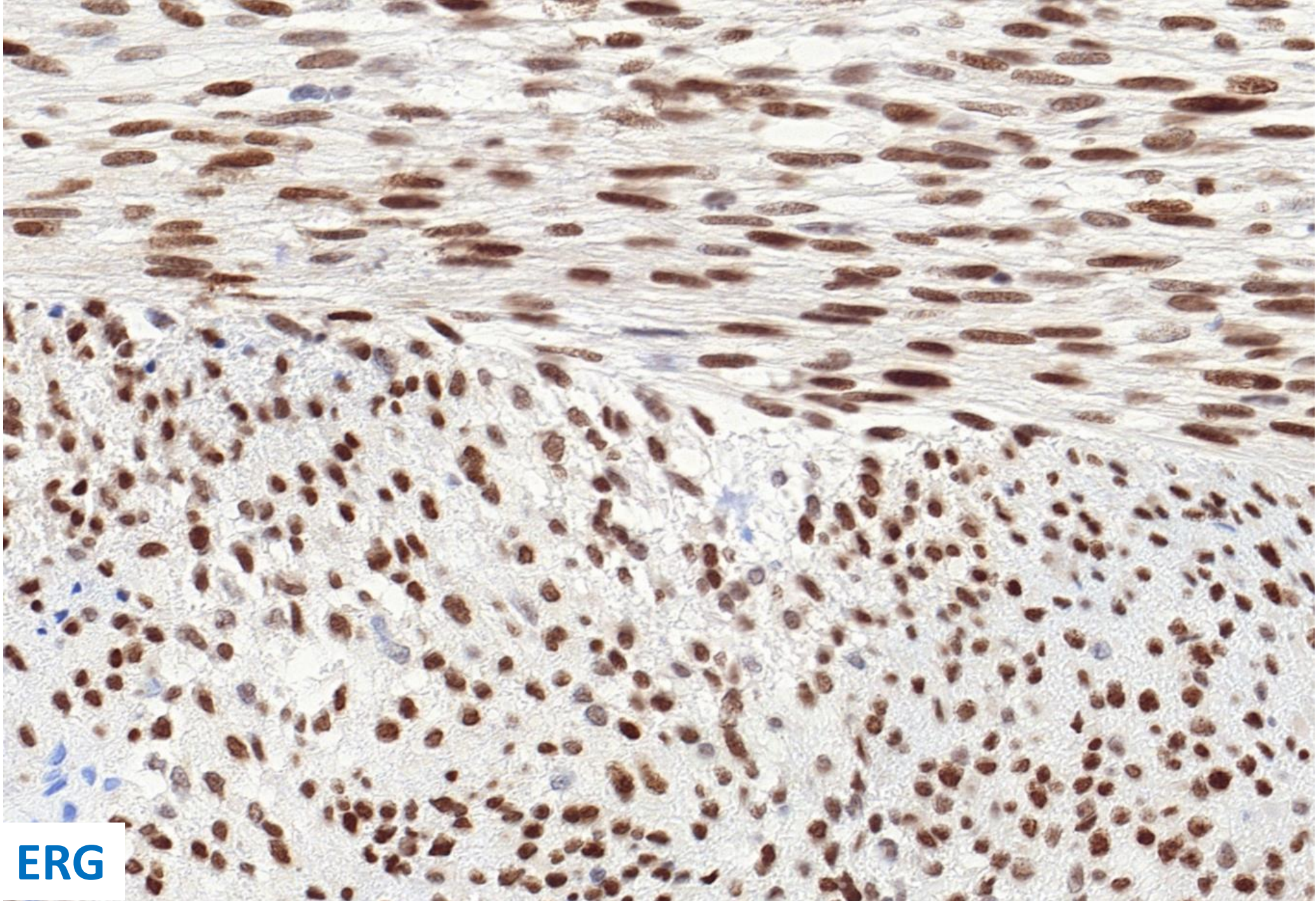
J Cutan Pathol. 2021;48:255–262.







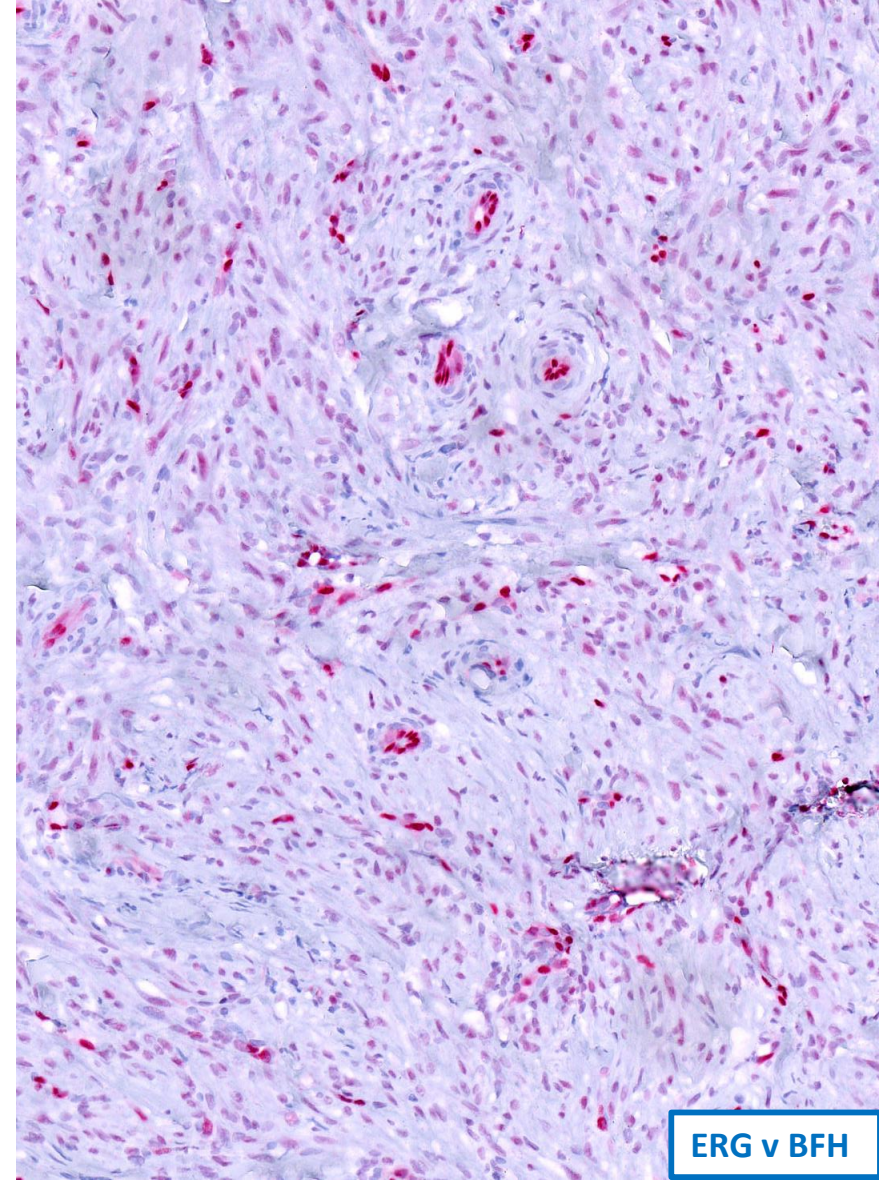




ERG

Diferenciální diagnóza

- Velmi široká, **zahrnuje jak benigní/lokálně agresivní léze:**
 - **Fibromatóza**
 - **Lipofibromatóza**
 - Lipofibromatosis-like neurální tumor
 - Kalcifikující aponeurotický fibrom
 - **Myofibrom**
 - **Celulární fibrózní histiocytom – bývá difúzně slabě/středně ERG + !!**
- **Tak maligní novotvary:**
 - Myoepiteliom a světlobuněčný sarkom (EWSR1)
 - Low-grade fibromyxoidní sarkom
 - **Fibrosarcoma ex DFSP**
 - **Monofazický synoviální sarkom**

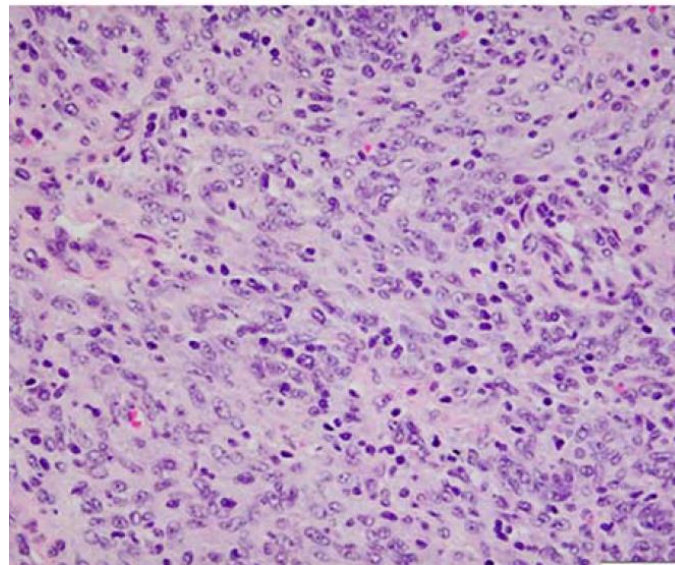
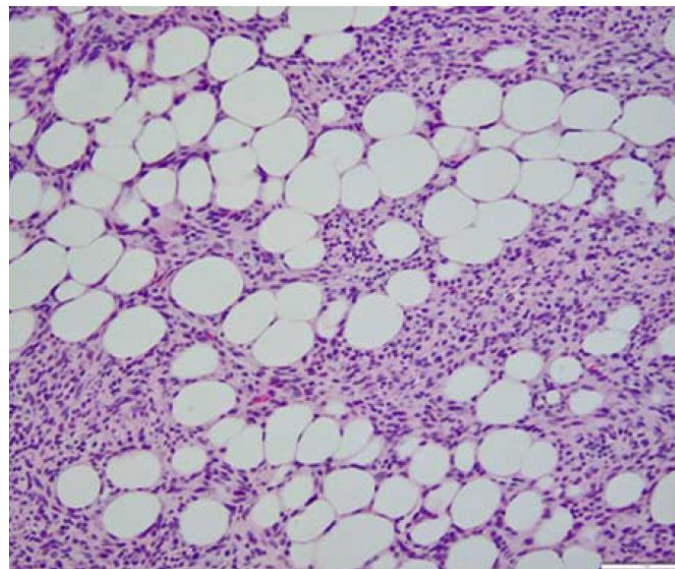
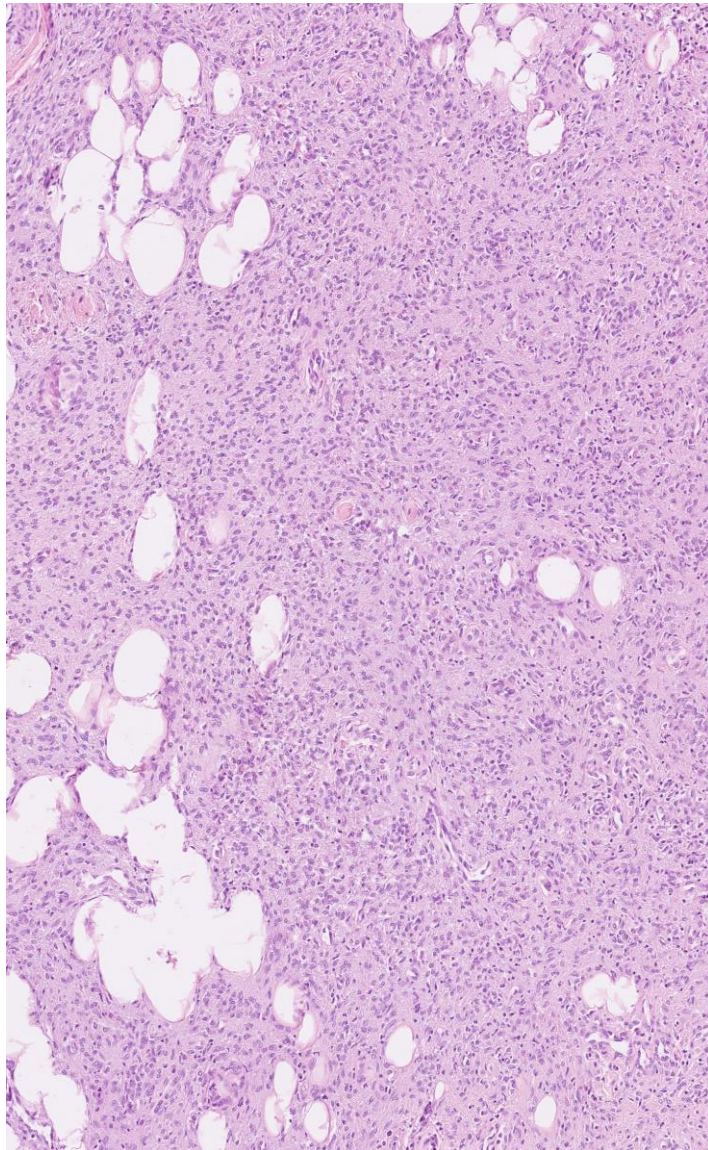


NTRK-rearanžované vřetenobuněčné neoplazie

NTRK-rearanžované vřetenobuněčné neoplazie

- Navzdory názvu mohou fúzní geny, které se v těchto tumorech vyskytují zahrnovat i *BRAF*, *RAF1*, *RET*, *MET* a nově i *BRAF/EGFR* bodové mutace
- Častější mezi pediatrickými pacienty, ale morfologicky identické tumory se mohou vyskytovat i u dospělých
- Široké anatomické spektrum: nejčastěji kůže a měkké tkáně
- Široké morfologické spektrum – jak blandní low-grade tumory, tak tumory s high-grade morfologií
- Častá ko-exprese *CD34* a *S100*, *CD30*
- Grading (vysoká celularita a mitotická aktivita, nekrózy) má nejspíše prognostický význam u dospělých pacientů

NTRK-rearanžované vřetenobuněčné neoplazie



IHC +

- CD34
- S100

ORIGINAL ARTICLE

Recurrent *NTRK1* Gene Fusions Define a Novel Subset of Locally Aggressive Lipofibromatosis-like Neural Tumors

Narasimhan P. Agaram, MBBS,* Lei Zhang, MD,* Yun-Shao Sung, MS,* Chun-Liang Chen, MS,* Catherine T. Chung, MD,† Cristina R. Antonescu, MD,* and Christopher DM Fletcher, MD, FRCPath‡

(*Am J Surg Pathol* 2016;40:1407–1416)

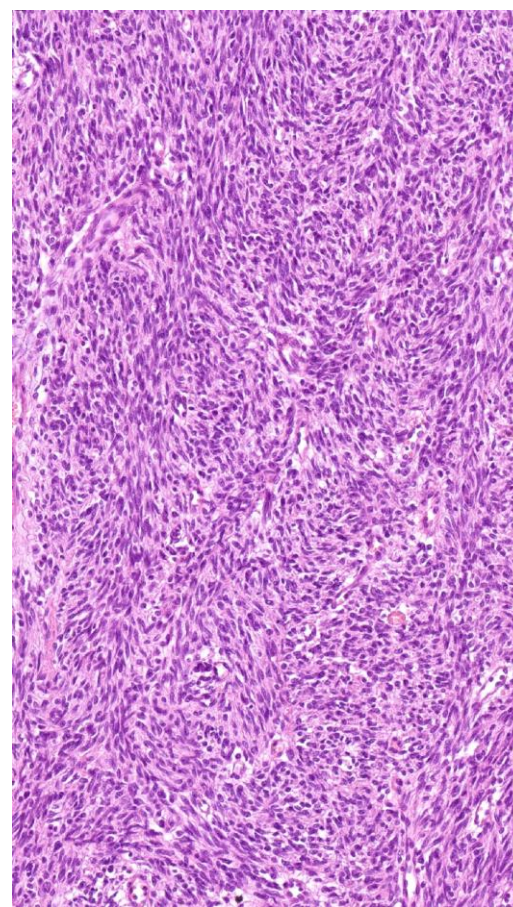
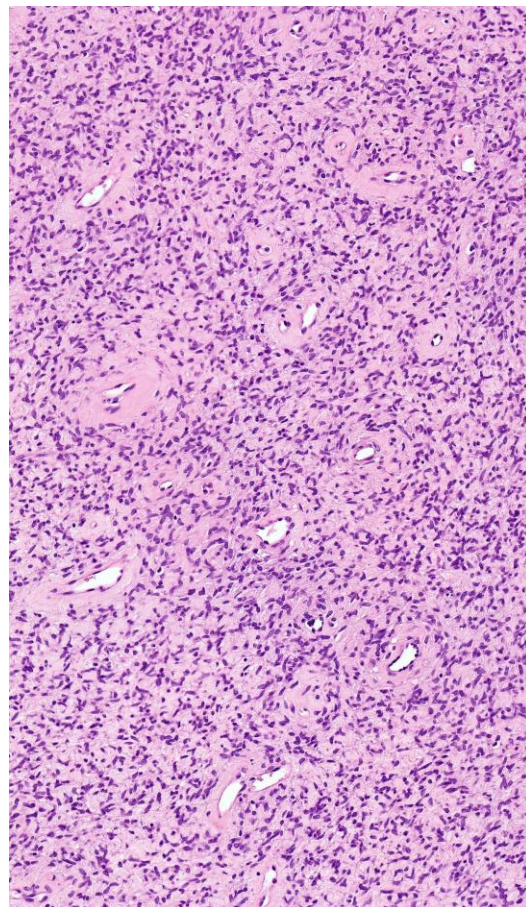
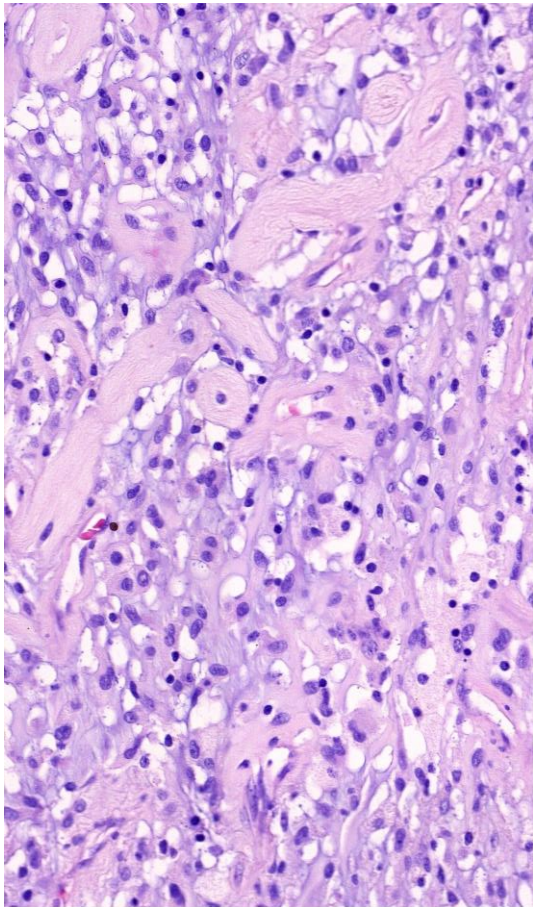
Genetic Abnormality

TPR-NTRK1
TPM3 - NTRK1
LMNA-NTRK1
LMNA-NTRK1
LMNA-NTRK1
LMNA-NTRK1
NTRK1
NTRK1
NTRK1
NTRK1
ROS1
ALK

A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 genes

Albert J. H. Suurmeijer¹ | Brendan C. Dickson²  | David Swanson² | Lei Zhang³ |
Yun-Shao Sung³ | Paolo Cotzia³ | Christopher D. M. Fletcher⁴ | Cristina R. Antonescu³ 

Genes Chromosomes Cancer. 2018;1–11.



LMNA-NTRK1

LMNA-NTRK1

LMNA-NTRK1

LMNA-NTRK1

LMNA-NTRK1

LMNA-NTRK1

LMNA-NTRK1

LMNA-NTRK1

TPM3-NTRK1^c

TPM3-NTRK1

TPM3-NTRK1

TPR-NTRK1

NTRK1

NTRK1

SPECC1L-NTRK2^a

PDZRN3-RAF1^a

SLMAP-RAF1^a

TMF1-RAF1^b

RAF1

RAF1

RAF1

RAF1

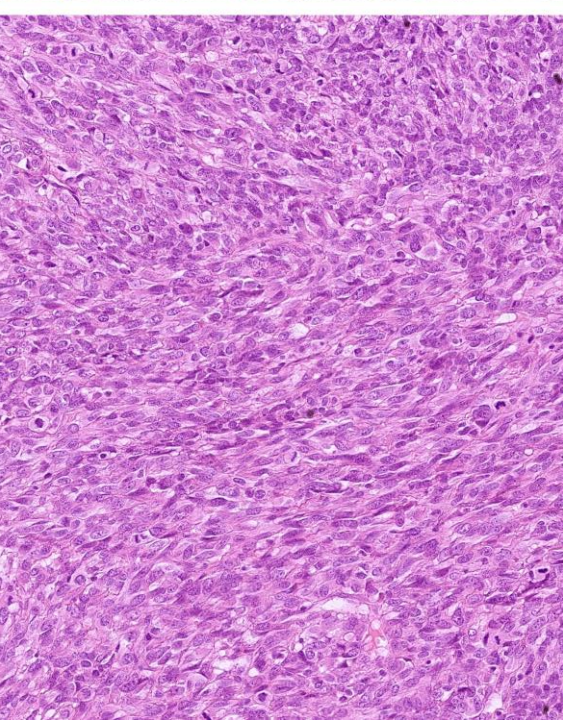
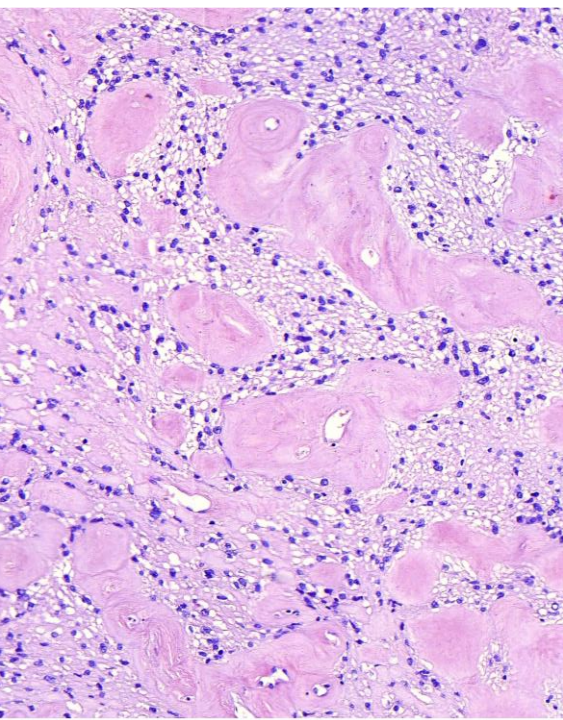
RAF1

BRAF

BRAF

IHC

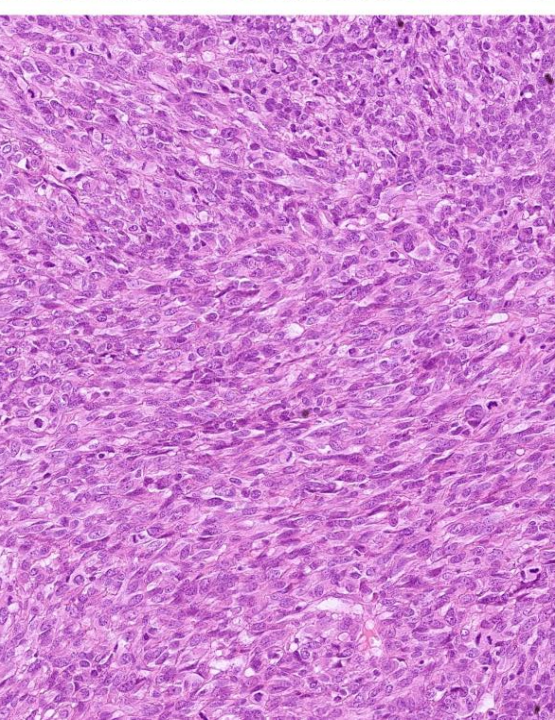
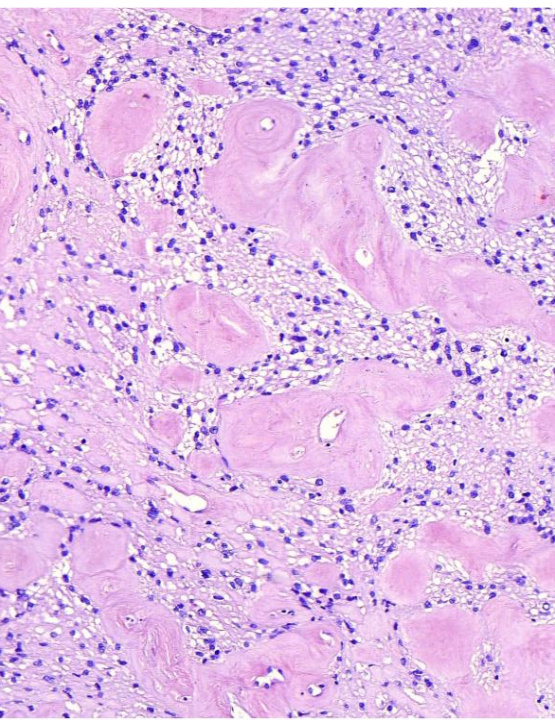
- CD34 +
- S100 +
- SOX10 -



A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 genes

Albert J. H. Suurmeijer¹ | Brendan C. Dickson²  | David Swanson² | Lei Zhang³ | Yun-Shao Sung³ | Paolo Cotzia³ | Christopher D. M. Fletcher⁴ | Cristina R. Antonescu³ 

Case 11	13/M	Maxilla	LMNA-NTRK1	LC	NED (648 mo)
Case 12	4/M	Mandible	LMNA-NTRK1	LC	NED (144 mo, s/p LR, RT)
Case 13	16/F	Chest wall	LMNA-NTRK1	IC	NA
Case 14	61/F	Lower leg	LMNA-NTRK1	IC	DOO (375 mo), lung mets
Case 15	18/M	Stomach	LMNA-NTRK1	IC	DOD (25 mo)
Case 16	5/M	Leg	LMNA-NTRK1	LC	NED (3 mo)
Case 17	15/F	Thigh	LMNA-NTRK1	LC	NED (14 mo)
Case 18	15/F	Thigh	LMNA-NTRK1	LC	NA
Case 19	38/M	Wrist	TPM3-NTRK1 ^c	LC	NED (16 mo)
Case 20	23/M	Arm	TPM3-NTRK1	IC	AWD (36 mo), lung and abd mets



MODERN PATHOLOGY

Journal homepage: <https://modernpathology.org/>

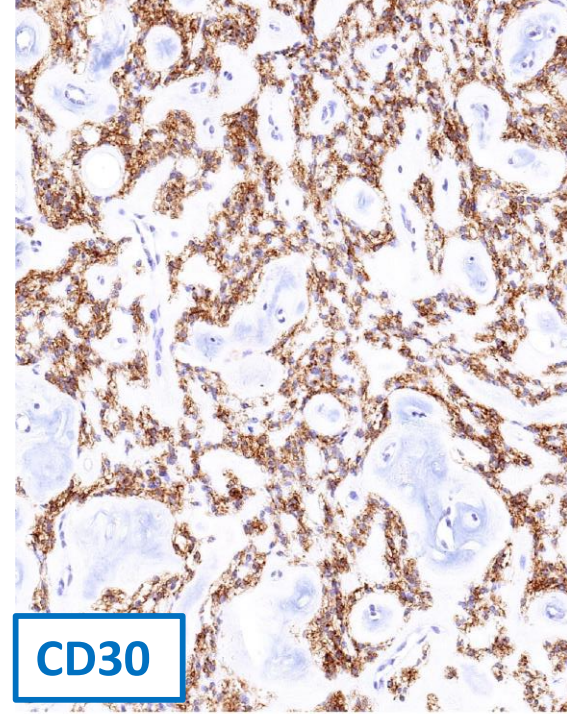


Research Article

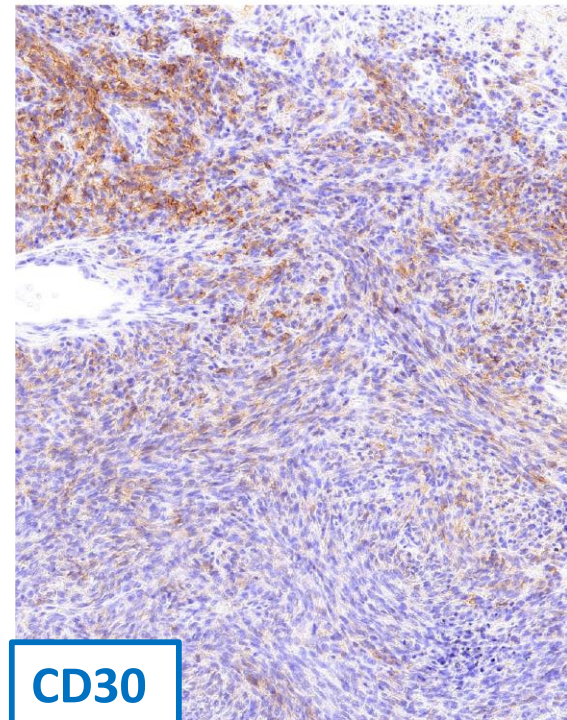
Frequent CD30 Expression in an Emerging Group of Mesenchymal Tumors With *NTRK*, *BRAF*, *RAF1*, or *RET* Fusions

Naoki Kojima^a, Taisuke Mori^{a,b}, Toru Motoi^c, Eisuke Kobayashi^{d,e}, Masayuki Yoshida^a, Yasushi Yatabe^{a,b}, Hitoshi Ichikawa^f, Akira Kawai^{d,e}, Kan Yonemori^{e,g}, Cristina R. Antonescu^h, Akihiko Yoshida^{a,e,*}

^a Department of Diagnostic Pathology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ^b Division of Molecular Pathology, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan; ^c Department of Pathology, Komagome Hospital, Tokyo, Japan; ^d Department of Musculoskeletal Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ^e Rare Cancer Center, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ^f Department of Clinical Genomics, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan; ^g Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ^h Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York



CD30



CD30

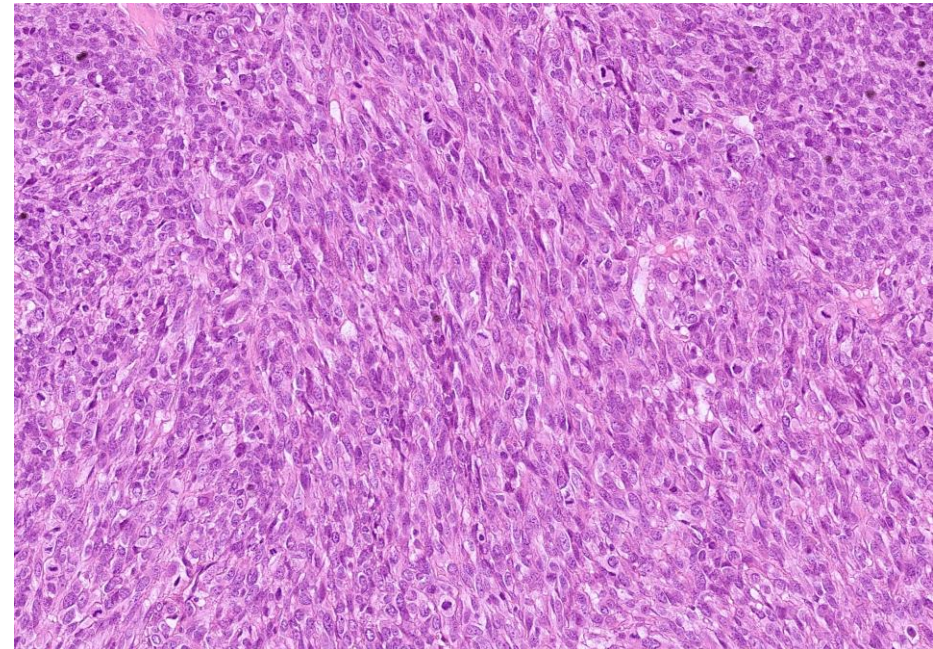
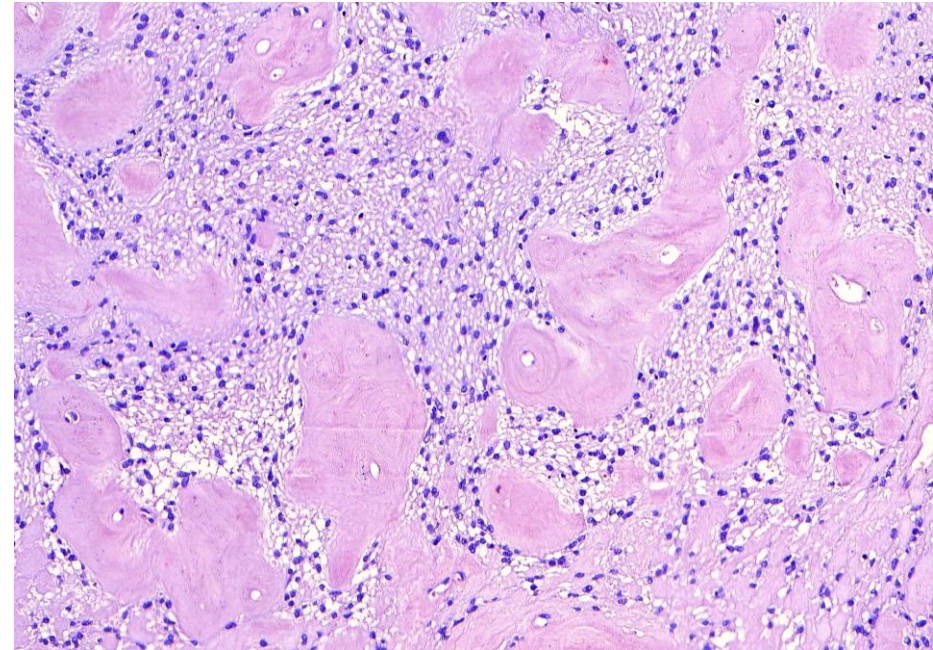
Diferenciální diagnóza/kdy na tyto tumory myslet

- **Low-grade spektrum:**

- necharakteristické blandní vřetenobuněčné tumory obzvlášť pokud CD34/S100/CD30 pozitivní
 - DFSP-like
 - SFT-like
 - připomínající neurogenní tumory, ale SOX10-
 - lipofibromatosis-like

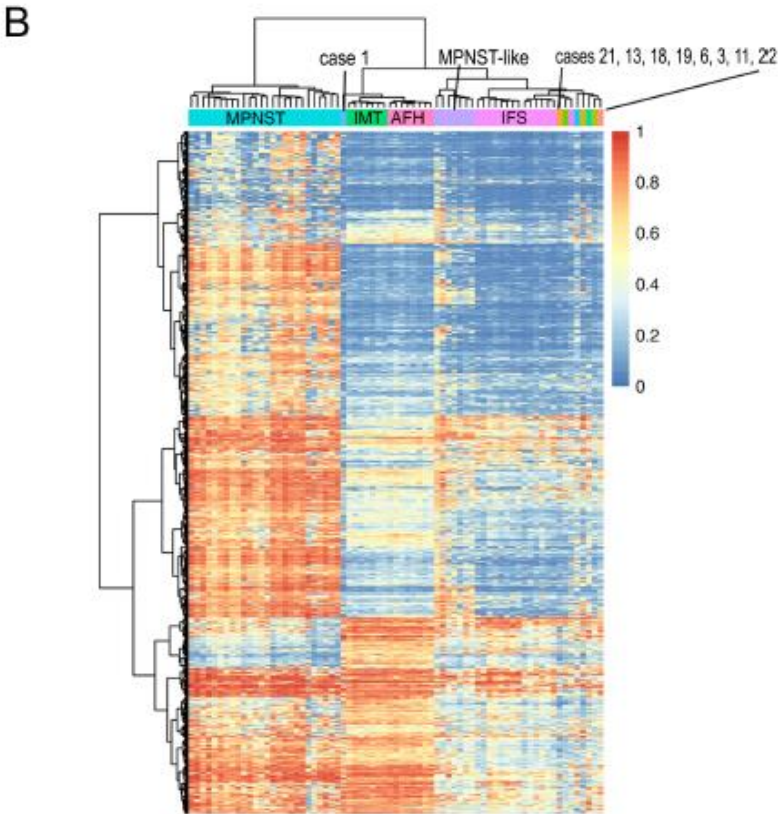
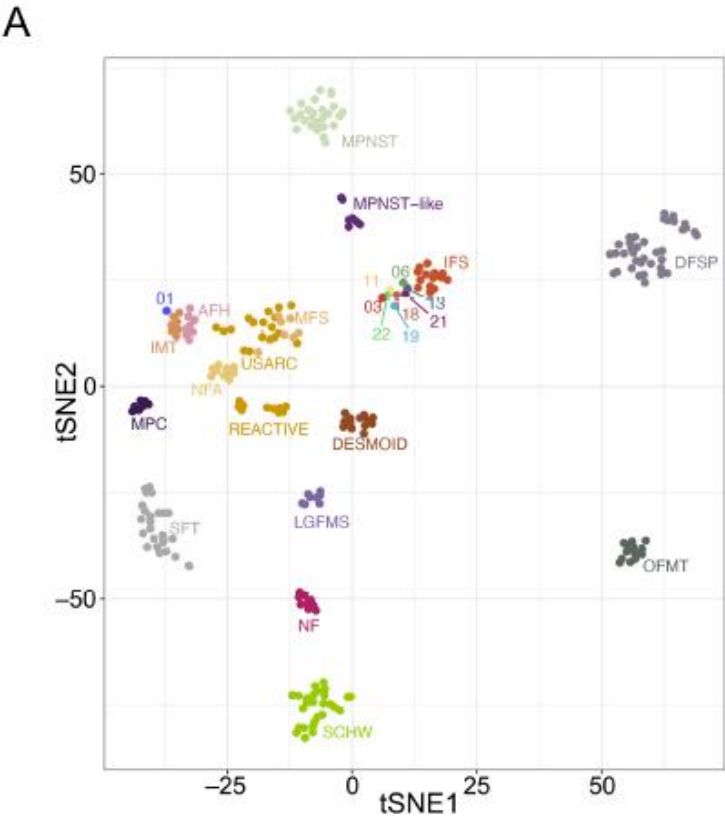
- **High-grade spektrum:**

- Fibrosarcoma-like
- MPNST-like



Comprehensive clinicopathological, molecular, and methylation analysis of mesenchymal tumors with *NTRK* and other kinase gene aberrations

Natálie Klubičková^{1,2*}, Josephine K. Demawan^{3†}, Elaheh Mosaieby^{1,2}, Petr Martínek², Tomáš Vaněček², Veronika Hájková², Nikola Ptáková^{2,4}, Petr Grossmann², Petr Šteiner², Marián Švajdler^{1,2}, Zdeněk Kinkor², Květoslava Michalová^{1,2}, Peter Szepe⁵, Lukáš Plank⁵, Stanislava Hederová⁶, Alexandra Kolenová⁶, Neofit Juriev Spasov⁷, Kemal Kosemehmetoglu⁸, Leo Pažanin⁹, Zuzana Špůrková¹⁰, Martin Baník¹¹, Luděk Baumruk¹², Anders Meyer¹³, Antonina Kalmykova¹⁴, Olena Koshyk¹⁴, Michal Michal^{1,2} and Michael Michal^{1,2}



1	3 y/F	Lower eyelid	LMNA::NTRK1	—
2	37 y/F	Instep	LMNA::NTRK1	—
3	43 y/M	Hip	LMNA::NTRK1	—
4	1 d/M	Duodenum	TPM3::NTRK1	—
5	10 mo/M	Lower leg	TPM3::NTRK1	NA
6*	3 y/M	Upper lip and orbit	EML4::NTRK3	NA
				NA
7	4 mo/M	Forearm	ETV6::NTRK3	—
8	5 mo/M	Cheek	ETV6::NTRK3	NA
9	6 mo/F	Foot	ETV6::NTRK3	—
10	1 mo/M	Scalp, intracranial propagation	ETV6::NTRK3	—
11	26 y/F	Uterus	STRN::NTRK3	—
12	13 y/F	Retroperitoneum	RBPM5::NTRK3	ND
13	14 d/F	Coccygeal region	PWWP2A::RET	NA
14	10 mo/M	Nuchal region	CCDC6::RET	NA
15	6 y/F	Orbit	MYH10::RET	—
16	34 y/M	Forearm	NCOA4::RET	NA
17	62 y/F	Thigh	NUMA1::RET	ND
18	1 d/F	Back	TFG::MET	MYC gain [†]
19	72 y/F	Retroperitoneum	CAPZA2::MET	NA
20	56 y/M	Knee	ITSN1::RAF1	—
21	5 mo/M	Retroperitoneum	OSBP::BRAF	—
22	46 y/F	Cervix	—	BRAF delins; EGFR dup

Další změny

Změny terminologie

- **Kožní leiomyosarkom ->**

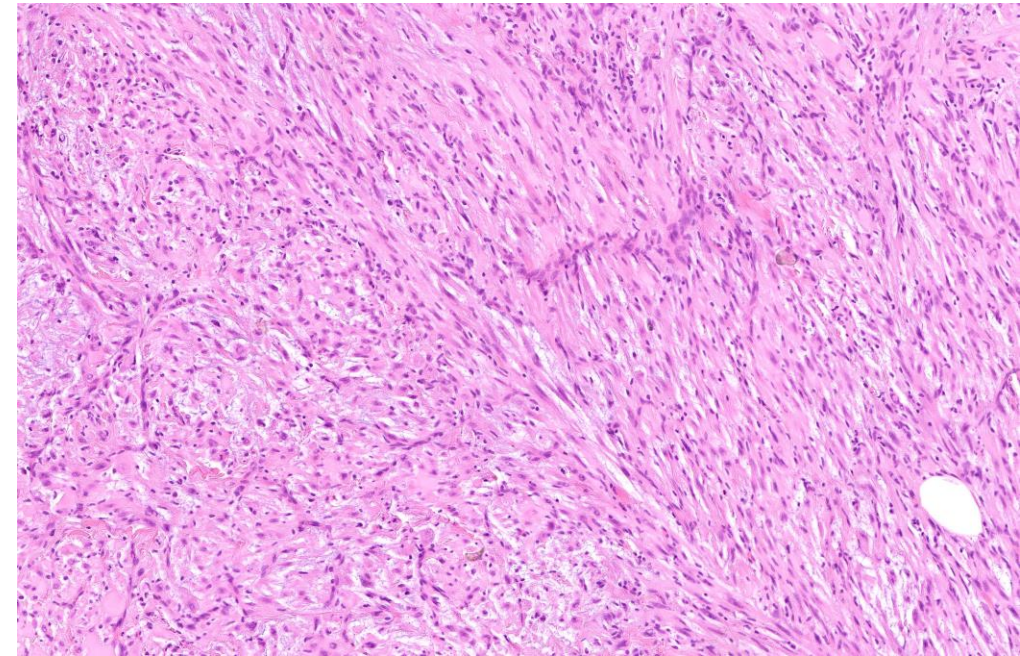
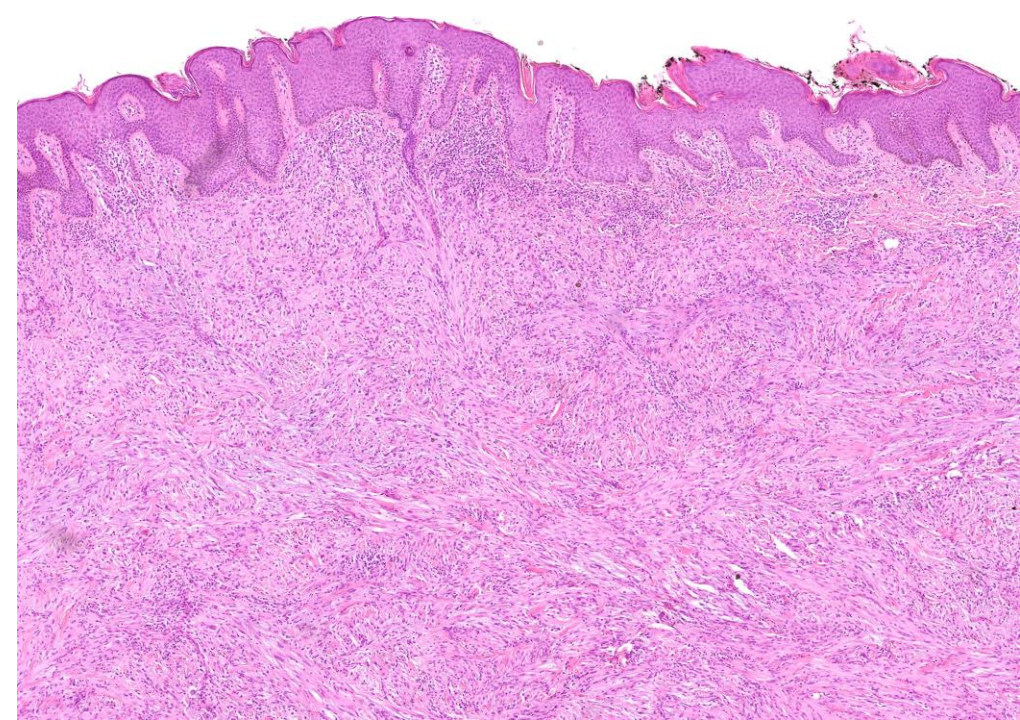
ATYPICKÁ INTRADERMÁLNÍ HLADKOSVALOVÁ NEOPLAZIE

- **Definice:**

- **dermálně uložené** tumory s velmi omezenou infiltrací subcutis
- **dobře diferencovaná hladkosvalová morfolgie:** fascikly uniformních vřetenitých buněk s doutníkovitými jádry a hojnou eozinofilní cytoplazmou, **pouze mírné atypie**
- Imunoprofil: Actin S, desmin a h-Caldesmonu

- Pokud tyto definice nesplňuje:

- Infiltrace subcutis -> LMS
- Těžké atypie -> susp. Metastáza LMS
- Jiný tumor



h-Caldesmon

- **Nejvíce specifický hladkosvalový marker:**
 - nutné používat **pouze klon h-CD (Dako)**
 - druhý dostupný klon E89 (Ventana) je zcela nespecifický

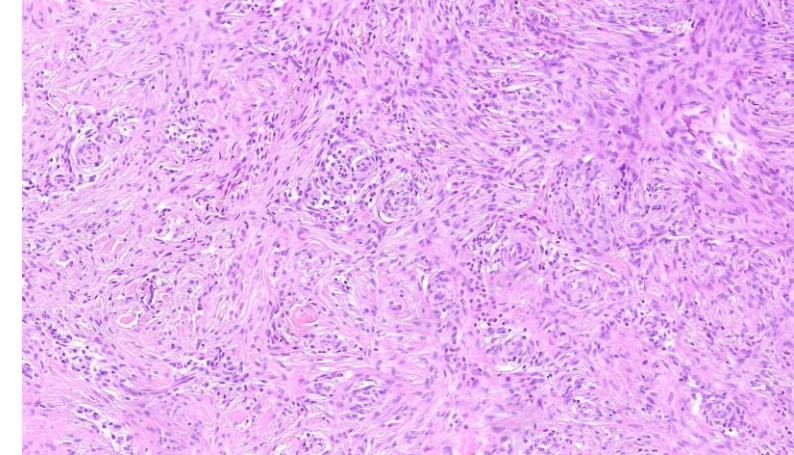
A tale of two clones: Caldesmon staining in the differentiation of cutaneous spindle cell neoplasms

Emily M. Beck¹ | Tyler M. Bauman²  | Ilana S. Rosman^{3,4} 

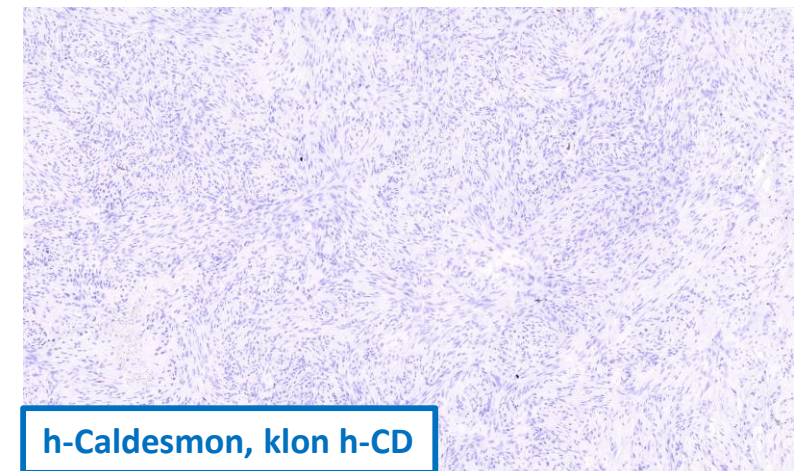
J Cutan Pathol. 2018;**45**:581–587.

TABLE 3 Sensitivity and specificity of caldesmon and H-caldesmon staining in differentiating spindle cell neoplasms of smooth muscle vs non-smooth muscle origin

	Ventana clone	Dako clone
Sensitivity (95% CI)	100% (78.2-100%)	53.9% (25.1-80.8%)
Specificity (95% CI)	8.3% (2.8-18.4%)	96.6% (88.1-99.6%)
PPV (95% CI)	21.4% (12.5–32.9%)	77.8% (40.0-97.2%)
NPV (95% CI)	100% (47.8-100%)	90.3% (80.1-96.4%)



h-Caldesmon, klon E89



h-Caldesmon, klon h-CD

Změny terminologie a nově doplněné genetické a další poznatky

- **Retiformní hemangioendoteliom + papilární intralymfatický angioendoteliom (PILA) -> Sloučeno pod název**

HOBNAIL HEMANGIOENDOTELIOM

- Lokálně agresivní, vzácně metastazující low-grade sarkom
- superficiální měkké tkáně hlavně distálních částí končetin + head and neck
- **Kompozitní HE:**
 - low-grade sarkom s **2 různými komponentami** – většinou **retiformní(hobnail) HE + epitelioidní HE**
 - Ukazuje se, že obě „jednotky“ obsahují ***YAP1::MAML2*** fúze -> spektrum?
- **Kompozitní HE s expresí neuroendokrinních markerů:**
 - Nově doplněná varianta
 - Kompozitní HE + neuroendokrinní komponenta (NE markery+)
 - ***PTBP1::MAML2*** fúze
 - **Agresivní tumory** – až 50% metastazuje

Recurrent *YAP1* and *MAML2* Gene Rearrangements in Retiform and Composite Hemangioendothelioma

Cristina R. Antonescu, MD,* Brendan C. Dickson, MD,† Yun-Shao Sung, MSc,* Lei Zhang, MD,* Albert J.H. Suurmeijer, MD,‡ Albrecht Stenzinger, MD,§ Gunhild Mechttersheimer, MD,§ and Christopher D.M. Fletcher, MD||

Abstract: Retiform and composite hemangioendotheliomas (CHEs) are both locally aggressive, rarely metastasizing vascular neoplasms characterized by arborizing vascular channels lined by endothelial cells with a hobnail morphology. CHE displays additional cytologic and architectural components, including often vacuolated epithelioid cells, solid areas, or features reminiscent of well-differentiated angiosarcoma. Triggered by an index case of a soft tissue retiform hemangioendothelioma (RHE) which revealed a *YAP1-MAML2* gene fusion by targeted RNA sequencing, we sought to investigate

These preliminary findings raise the possibility that neuroendocrine CHE may be genetically distinct from the conventional RHE/CI spectrum. Further studies are needed to investigate the pathogenic relationship of fusion-negative cases with this subset and, less likely with other members of the HE family of tumors.

Key Words: composite hemangioendothelioma, retiform hemangioendothelioma, fusion, *YAP1*, *MAML2*

(*Am J Surg Pathol* 2020;44:1677–1684)

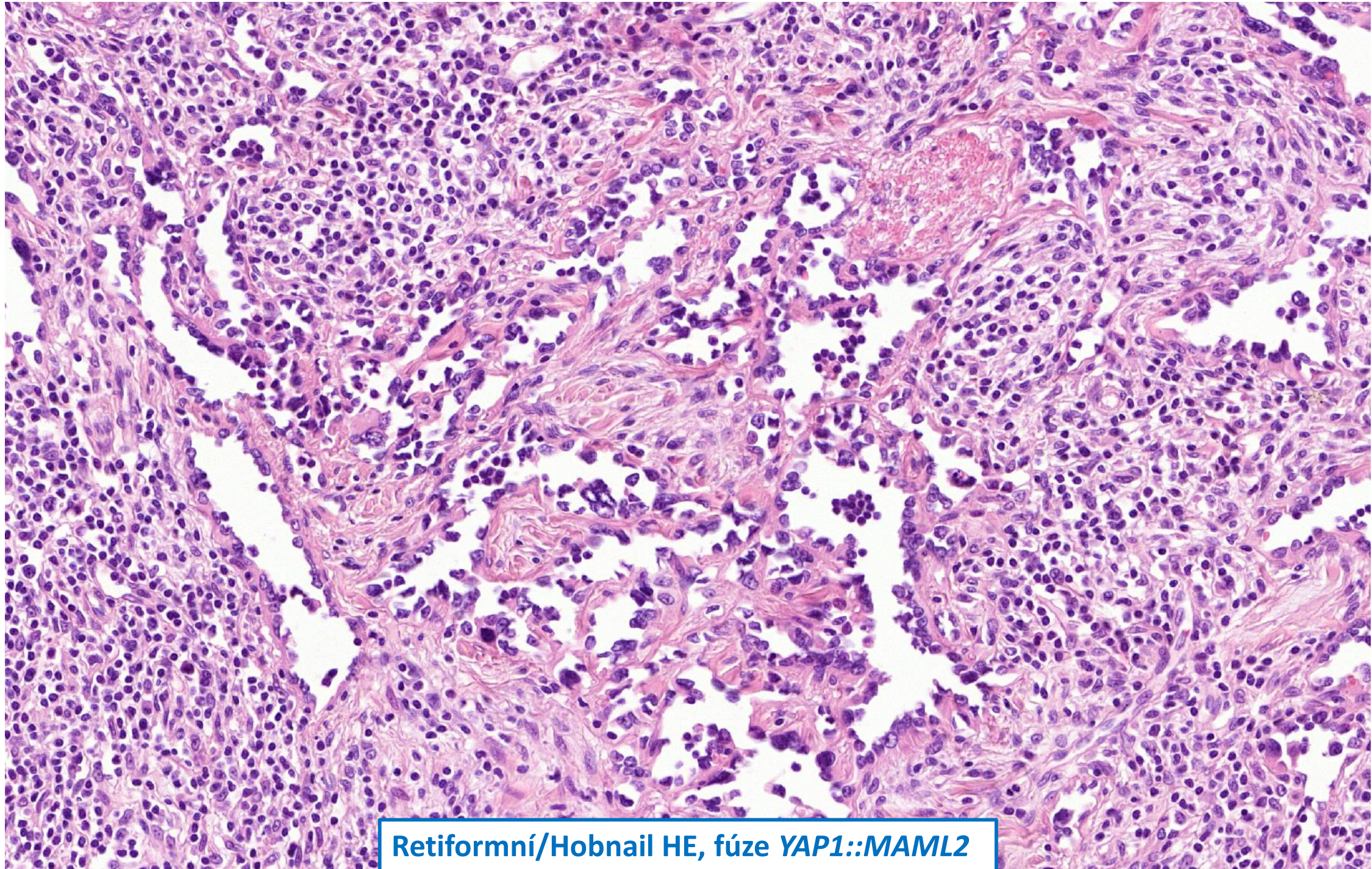
TABLE 1. Clinicopathologic Features of RHE and CHE Cases Positive for *YAP1* and *MAML2* Gene Rearrangements

HE #	HE Type	Age/Sex	Site	Genetic Abnormality
1	RHE	10/male	Knee	<i>YAP1-MAML2</i> *†
2	RHE	31/male	Shoulder	<i>YAP1</i> †
3	RHE	23/male	Fourth toe	<i>YAP1-MAML2</i> ‡
4	RHE	10/male	Buttock	<i>YAP1</i> †
5	RHE	50/female	Knee	<i>YAP1</i> †
6	CHE	9/female	Foot	<i>YAP1-MAML2</i> ‡
7	CHE	9/female	Heel	<i>YAP1-MAML2</i> ‡
8	CHE	7/female	Middle finger	<i>YAP1-MAML2</i> ‡
9	NE-CHE	37/male	Pancreas, liver, and lung lesions	<i>PTBP1-MAML2</i> *

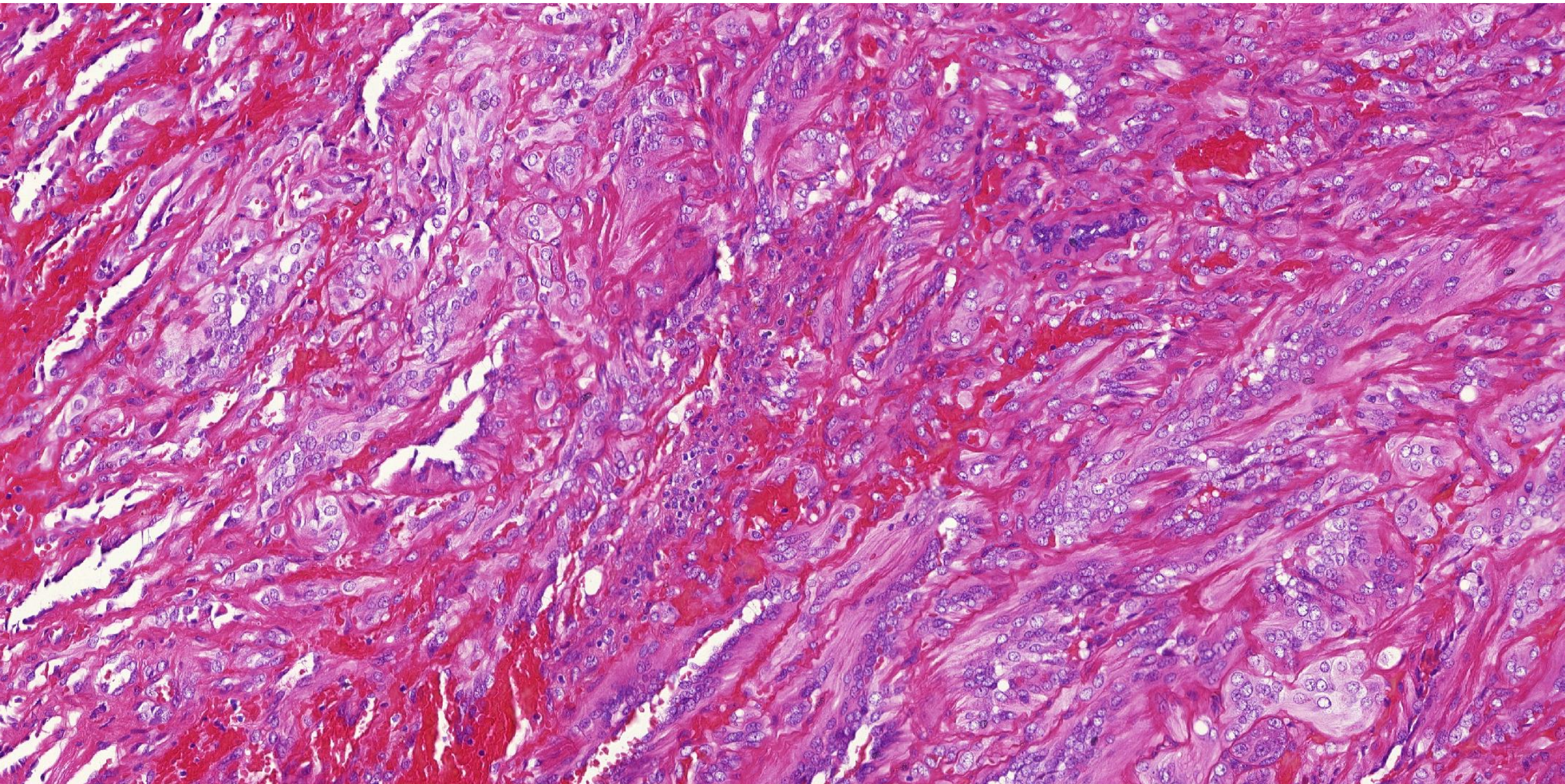
Composite hemangioendothelioma with neuroendocrine marker expression: an aggressive variant

Kyle D Perry¹, Alyaa Al-Ibraheemi², Brian P Rubin³, Jin Jen^{1,4}, Hongzheng Ren¹, Jin Sung Jang⁴, Asha Nair¹, Jaime Davila⁴, Stefan Pambuccian⁵, Andrew Horvai⁶, William Sukov¹, Henry D Tazelaar⁷ and Andrew L Folpe¹

¹Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ²Department of Pathology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; ³Robert J Tomsich Pathology and Laboratory Medicine Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; ⁴Genome Analysis Core, Medical Genome Facility, Center for Individualized Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ⁵Department of Pathology, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, USA; ⁶Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA and ⁷Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA



Retiformní/Hobnail HE, fúze *YAP1::MAML2*



Kompozitní HE s expresí neuroendokrinních markerů, fúze *PTBP1::MAML2*

Nově doplněné genetické poznatky:

- **Dermatofibrosarcoma protuberans:**

- **>95%** případů je spojeno s fúzí genů *COL1A1::PDGFB*
- Zbytek tumory s fúzí *COL6A3::PDGFD* či *EMILIN2::PDGFD*
- Mírně **odlišné klinicko-patologické vlastnosti:**
 - predilekce pro **hrudní oblast u žen**
 - časté **subkutánní** postižení
 - **ohraničený nodulární růst** bez klasického „honeycomb“ růstového patternu
 - mírně odlišná morfolgie

RESEARCH ARTICLE

Dermatofibrosarcoma protuberans with a novel *COL6A3-PDGFD* fusion gene and apparent predilection for breast

Brendan C. Dickson¹ | Jason L. Hornick² | Christopher D. M. Fletcher² | Elizabeth G. Demicco¹ | David J. Howarth¹ | David Swanson¹ | Lei Zhang³ | Yun-Shao Sung³ | Cristina R. Antonescu³

Molecular Characterization of Dermatofibrosarcoma Protuberans

The Clinicopathologic Significance of Uncommon Fusion Gene Rearrangements and Their Diagnostic Importance in the Exclusively Subcutaneous and Circumscribed Lesions

Pei-Hang Lee, MD,* Shih-Chiang Huang, MD,†‡ Pao-Shu Wu, MD, PhD,§|| Hui-Chun Tai, MD,¶|| Chih-Hung Lee, MD, PhD,## Jen-Chieh Lee, MD, PhD,** Yu-Chien Kao, MD,††‡‡§§ Jen-Wei Tsai, MD,§§ Tsung-Han Hsieh, PhD,|||| Chien-Feng Li, MD, PhD,¶¶|| Wan-Shan Li, MD,## Ting-Ting Liu, MD,**** Yu-Li Su, MD,††‡‡ Shih-Chen Yu, MS,* and Hsuan-Ying Huang, MD*

Modern Pathology (2018) 31:1683–1693
<https://doi.org/10.1038/s41379-018-0089-4>



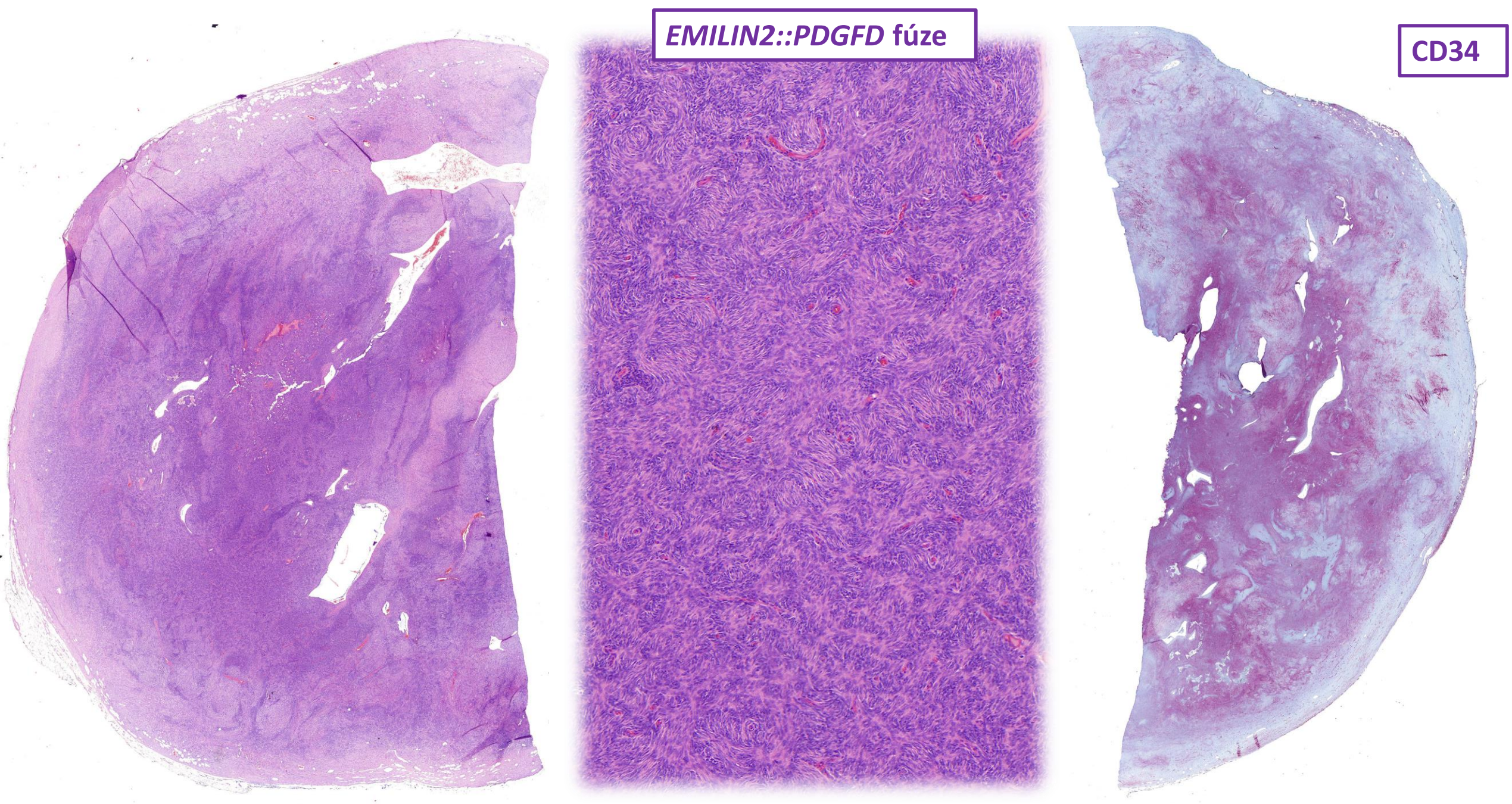
ARTICLE

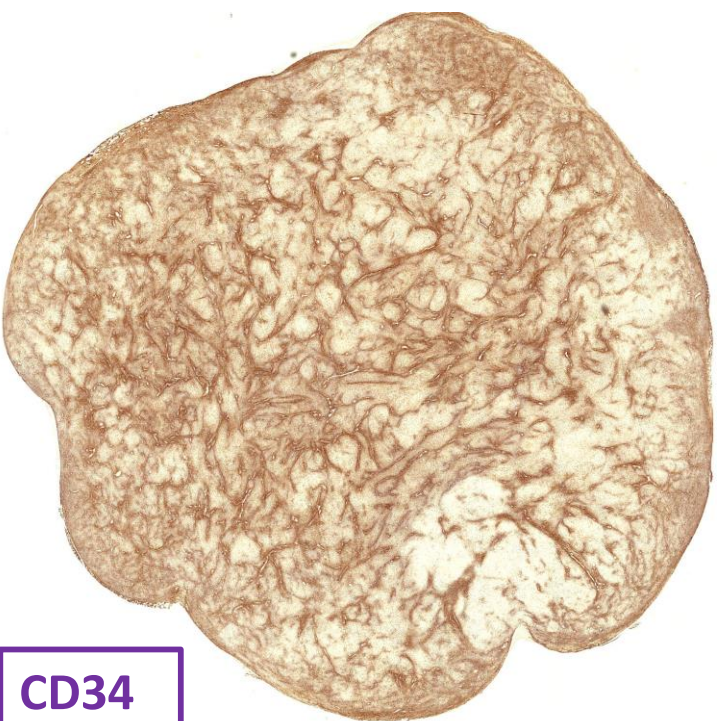
Alternative *PDGFD* rearrangements in dermatofibrosarcomas protuberans without *PDGFB* fusions

Bérengère Dadone-Montaudié¹ · Laurent Alberti^{2,3} · Adeline Duc³ · Lucile Delespaul^{4,5,11} · Tom Lesluyes^{4,5,11} · Gaëlle Pérot⁶ · Agnès Lançon⁷ · Sandrine Paindavoine³ · Ilaria Di Mauro¹ · Jean-Yves Blay^{2,7} · Arnaud de la Fouchardière³ · Frédéric Chibon^{8,9,11} · Marie Karanian³ · Gaëtan MacGrogan⁶ · Valérie Kubiniek¹ · Frédérique Keslair¹ · Nathalie Cardot-Leccia⁸ · Audrey Michot⁹ · Virginie Perrin¹⁰ · Yanis Zekri¹⁰ · Jean-Michel Coindre^{5,6} · Franck Tirode^{9,10} · Florence Pedeutour¹ · Dominique Ranchère-Vince³ · François Le Loarer^{5,6} · Daniel Pissaloux^{2,3}

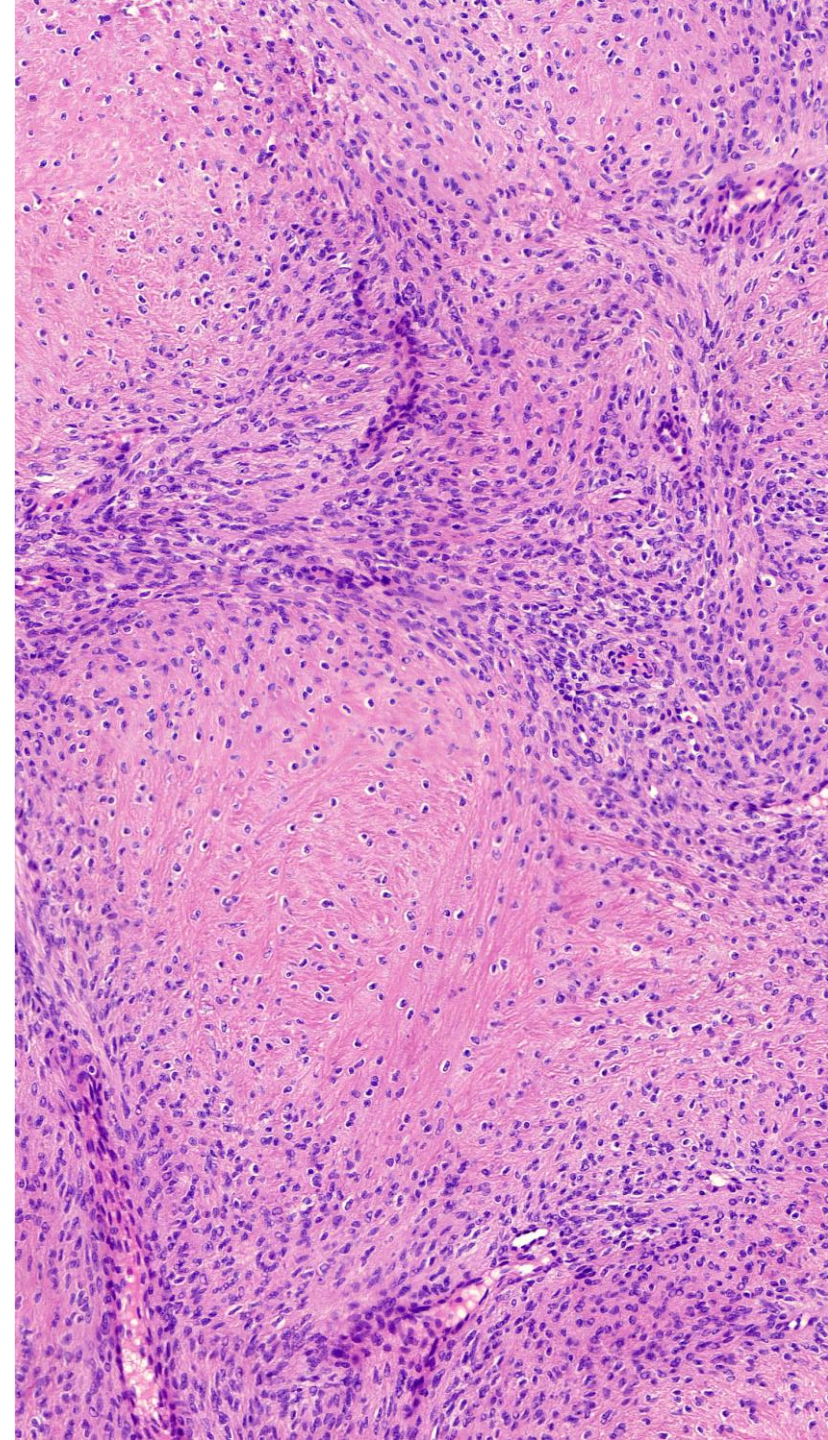
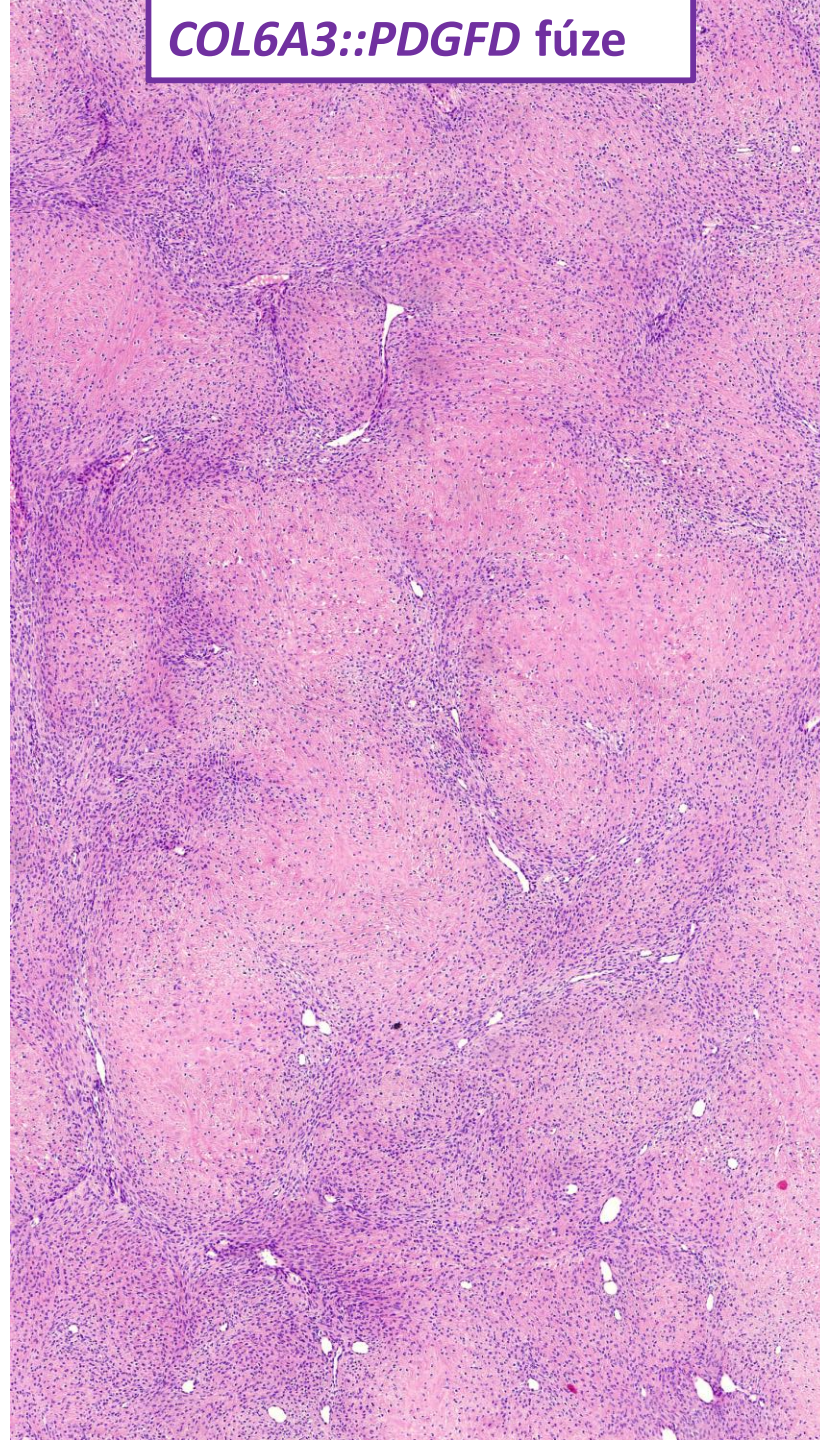
EMILIN2::PDGFD fúze

CD34





COL6A3::PDGFD fúze



CD34



DĚKUJI ZA
POZORNOST

EMAIL:

michael.michal@biopticka.cz

PŘEHLEDOVÝ
ČLÁNEK

Mezenchymální kožní tumory – Nové jednotky v 5. edici WHO klasifikaci nádorů kůže

Michael Michal

Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň
Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

SOUHRN

V roce 2023 vydávaná 5. edice WHO klasifikace nádorů kůže doznala v sekci nádorů povrchových měkkých tkání několika změn, přičemž mezi nejvýznamnější, jako již tradičně, patří zařazení nově identifikovaných nádorových jednotek, kterými se tento přehledový článek bude zabývat především. Konkrétně se jedná o tři nové kožní mezenchymální tumory s melanocytární diferenciací a rearanžemi genů *CRIC1::TRIM11*, *ACTIN::MITF* a *MITF::CREM*. Dále byly nově zařazeny *EWSR1::SMAD3*-rearanžované fibroblastické tumory, superficiální CD34 pozitivní fibroblastické tumory a *NTRK*-rearanžované vtetenobuněčné neoplazie. Z dalších změn budou krátce zmíněny pouze ty nejvýznamnější.

Klíčová slova:

Mesenchymal skin tumors – Novel entities in the 5th edition of WHO classification of skin tumors

SUMMARY

The section on superficial soft tissue tumors in 5th edition of WHO classification of skin tumors has undergone several changes, the most important of which, as usual, is the inclusion of newly identified tumor entities, which will be the main focus of this review article. These specifically include three novel cutaneous mesenchymal tumors with melanocytic differentiation, and rearrangements of the *CRIC1::TRIM11*, *ACTIN::MITF*, and *MITF::CREM* genes. In addition, *EWSR1::SMAD3*-rearranged fibroblastic tumors, superficial CD34-positive fibroblastic tumors, and *NTRK*-rearranged spindle cell neoplasms were newly included. Of the other changes, only the most important ones will be briefly mentioned.

Keywords:

Cesk Patol 2024; 60(1): 49–58

Virchows Archiv
<https://doi.org/10.1007/s00428-024-03925-2>

REVIEW



Update on cutaneous mesenchymal tumors in the 5th edition of WHO classification of skin tumors with an emphasis on new fusion-associated neoplasms

Antonina V. Kalmykova^{1,2} · Vira Baranovska-Andrigo² · Michael Michal^{2,3}

Received: 21 June 2024 / Revised: 27 August 2024 / Accepted: 31 August 2024
© The Author(s) 2024

Úterní online sklíčkové semináře v Bioptické laboratoři



česky • english

[DOMŮ](#) [WEBZIS](#) [WEBMAIL](#) [NOVINKY](#) [O NÁS](#) [SLUŽBY](#) [PUBLIKACE](#) [AKCE](#) [KONTAKT](#)

PŘIPRAVUJEME

ŠKOLENÍ LBC A NIPT

ÚTERNÍ SKLÍČKOVÝ SEMINÁŘ

PROJEKT ESF

ARCHIV

UMĚLÁ INTELIGENCE
VE SCREENINGU
CA DĚLOŽNÍHO HRDLA

VIDEO PRO ODBORNÍKY

VIDEO PRO LAIKY

Biopticka Multihead Tuesdays

Tuesdays, online + Pilsen, Czech Republic

Bioptical Laboratory organizes regular Tuesday slide seminars which are accessible to any pathologist who requests for login information at bodollo@biopticka.cz. The seminars are held most Tuesdays (with the exception of summer season, holidays or certain exceptional situations), the hyperlink for access for a particular date will be made public at this website several days ahead. The presented cases are a mix of interesting cases from various subspecialties.

Importantly, every first Tuesday in a given month these seminars will be always held in English and the best cases from the previous month will be selected (including those already presented during previous seminars). Other Tuesday seminars will be held either in Czech or English, always based on the number of foreign visitors to our laboratory (i.e. English not guaranteed).

The seminars always start at 14:30 and last strictly 60 minutes. In order to fit within this timeframe and be time efficient, there will be no room for questions or comments. If you have any pathology-related questions, feel free to contact michael.michal@biopticka.cz, for technical questions, please contact bodollo@biopticka.cz. The seminars are recorded and the records will be made accessible at this website and can be viewed retrospectively.

We encourage every pathologist to sign up and hope you find it useful.

Michael Michal and the Biopticka Lab team

 [JOIN SEMINARS](#)

CONTENT:

- > [COMING SOON](#)
- > [WAS HELD](#)
- > [BIOPTICKA MULTIHEAD TUESDAYS](#)

 [SEMINARS](#)

- > [KTF MEETING 2024](#)

 [LECTURES](#)

- > [EBMWG MEETING 2019](#)
- > [ESF PROJECT](#)

SLIDE SEMINARS

Biopsticka Multihead Tuesdays

Tuesdays, online + Pilsen, Czech Republic

Biopstickal Laboratory organizes regular Tuesday slide seminars with the aim to provide you with the latest information at bodollo@biopsticka.cz. The seminars are held most Tuesdays (with the exception of summer season, holidays or certain exceptional situations), the hyperlink for access for a particular date will be made public at this website several days ahead. The presented cases are a mix of interesting cases from various subspecialties.

Importantly, every first Tuesday in a given month these seminars will be always held in English and the best cases from the previous month will be selected (including those already presented during previous seminars). Other Tuesday seminars will be held either in Czech or English, always based on the number of foreign visitors to our laboratory (i.e. English not guaranteed).

The seminars always start at 14:30 and last strictly 60 minutes. In order to fit within this timeframe and be time efficient, there will be no room for questions or comments. If you have any pathology-related questions, feel free to contact michael.michal@biopsticka.cz, for technical questions, please contact bodollo@biopsticka.cz. The seminars are recorded and the records will be made accessible at this website and can be viewed retrospectively.

We encourage every pathologist to sign up and hope you find it useful.

Michael Michal and the Biopsticka Lab team

 JOIN SEMINARS

 www.biopsticka.cz

This site is asking you to sign in.

Username

Biopsticka

Password

Biopsticka



Sign in

Cancel

CONTENT:

- > COMING SOON
- > WAS HELD
- > BIOPTICKA MULTIHEAD TUESDAYS

 SEMINARS

- > KTF MEETING 2024

 LECTURES

- > EBMWG MEETING 2019
- > ESF PROJECT

Biopticka Multihead Tuesdays

online + Pilsen, Czech Republic

ANNOUNCEMENT

Tuesday 12/11/2024 14:30-15:30

JOIN A MEETING

ARCHIVE

2024		
date	video	reprints/other docs
22/10/2024		Kacerovska • Kopczynski • Michalova • Taillandier • Ying-ao Liu
15/10/2024		Agaimy • Agaimy • Dashti • Koelsche • Rekhtman • Švajdler (pptx)
08/10/2024		Agaimy • Folpe • Gross • Schoolmeester
01/10/2024		Agamy • Kasago • Michal

CONTENT:

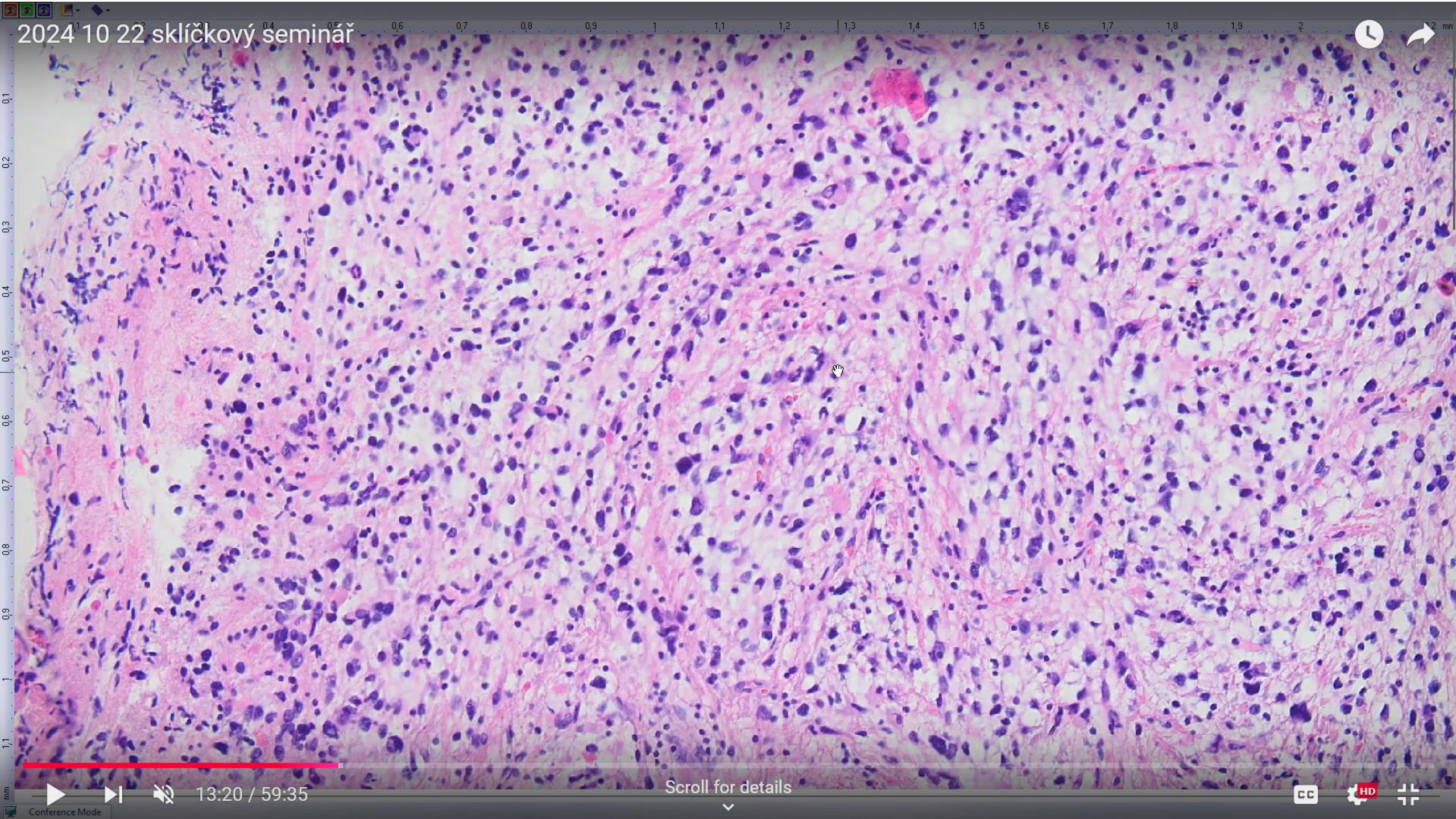
- > COMING SOON
- > WAS HELD
- > BIOPTICKA MULTIHEAD TUESDAYS

🔒 SEMINARS

- > KTF MEETING 2024

🔒 LECTURES

- > EBMWG MEETING 2019
- > ESF PROJECT



2024 10 22 sklíčkový seminář



FRIENDS OF BONE AND SOFT TISSUE PATHOLOGY 2025

TOPICS

HOT TOPICS IN BONE AND SOFT TISSUE PATHOLOGY

DATE

FEBRUARY 20-22, 2025

VENUE

BIOOPTICAL LABORATORY
CZECH REPUBLIC

HOME

BASIC INFORMATION

PROGRAM

REGISTRATION

CONTACT

SPEAKERS

Faculty (list to be finalized):

Abbas Agaimy (*Erlangen, Germany*)
Fernanda Amary (*London, UK*)
Cristina Antonescu (*New York, USA*)
Daniel Baumhoer (*Basel, Switzerland*)
Greg Charville (*Stanford, USA*)
John Chrisinger (*St. Louis, USA*)
Nooshin Dashti (*Lebanon, USA*)
Carina Dehner (*Indianapolis, USA*)
Josephine Dermawan (*Cleveland, USA*)
Julie C. Fanburg-Smith (*Hershey, USA*)
Andrew Folpe (*Rochester, USA*)
Karen Fritchie (*Cleveland, USA*)
John Gross (*Baltimore, USA*)
Yin Hung (*Boston, USA*)
Michael Kallen (*Baltimore, USA*)
Kemal Kosemehmetoglu (*Ankara, Turkey*)
Isidro Machado (*Valencia, Spain*)
Anders Meyer (*Kansas City, USA*)
Michael Michal (*Pilsen, Czech Republic*)
Petur Nielsen (*Boston, USA*)
David Papke (*Boston, USA*)
Raul Perret (*Bordeaux, France*)
Bharat Rekhi (*Mumbai, India*)
Andrew Rosenberg (*Florida, USA*)
Vaiyapuri Sumathi (*Birmingham, UK*)
David Suster (*New Jersey, USA*)

COURSE STRUCTURE

Dates:

Thursday-Saturday
20-22nd of February 2025

Maximum capacity:

Multihead session: 29 participants
Lectures: up to 120 participants

The event will be streamed online.

To sign up and obtain a link to the video, please contact
kratochvilova@biopticka.cz.

Course description:

Friends of B&ST Pathology is a meeting focused on hot topics in bone and soft tissue pathology. The program will start with an interactive slide seminar at multihead microscope. There are limited number of seats at the multihead microscope (maximum capacity is 29 people) available for those that register earliest. For other participants, the slides will be projected on a screen in the auditorium. The multihead section will be followed by lectures (maximum capacity is 120 participants) covering a broad spectrum of novel or problematic topics in bone and soft tissue pathology. The scientific program will be prepared by a large group of bone and soft tissue pathology experts (around 20-25 pathologists) from all over the world. A dinner and social program will be organized for each evening.