

Melanocytic Myxoid Spindle Cell Tumor With ALK Rearrangement (MMySTAR)

**Report of 4 Cases of a Nevus Variant With Potential
Diagnostic Challenge**

Emilie Perron, MD, MSc,*†‡ Daniel Pissaloux, PhD,* Celine Charon Barra, MD, §
Marie Karanian, MD,* Laurence Lamant, MD, PhD, Sophie Parfait, MD,¶ Laurent
Alberti, PhD,* and Arnaud de la Fouchardière, MD, PhD*

汇报人：李佳妮
指导老师：马世荣

研究背景

- 大部分皮肤肿瘤都会有粘液样沉积，这种细胞外基质成分的过度产生在显微镜下表现为蓝色黏液背景。它们的存在可以看做为一种特殊肿瘤的诊断特征或者是代表着一种缺乏黏液的肿瘤的黏液样变异体。
- 有此类病变特征的大部分是间充质肿瘤。
- 粘液样沉积物也可存在于许多非肿瘤病变中，例如皮肤局灶性粘蛋白沉积症。

研究背景

- 黑色素细胞瘤的粘液样变异极其罕见，主要见于粘液沉积丰富的恶性黑色素肿瘤，即所谓的粘液样黑色素瘤。
- 黑色素细胞肿瘤代表着一组异质性的皮肤增生，与多种相互排斥“驱动”基因改变有关。

研究背景

- 本文报告了4例痣，表现为独特的镜下及遗传学特征。真皮浅层细胞为Spitz痣样，或者是普通痣的细胞形态。真皮深部具有梭形细胞的黏液样膨胀，梭形细胞部分或全部丢失MelanA表达，而其在浅表黑色素细胞中则强表达。所有病例均有ALK重排。
- 目前，此类病变没有确切的诊断名称，我们暂时将其命名为“具有ALK重排的含有色素的黏液样梭形细胞肿瘤”。

材料和方法

1. 病例--法国里昂Léon Bérrard中心生物病理学部。
所选病例均有真皮深部黏液沉积，并且ALK免疫组化染色阳性。
2. 免疫组织化学染色--应用了以下抗体：ALK, Melana, Antimelanosome (HMB45), Sox10, Ki67。
3. 特殊染色--阿辛蓝 (AB)。

材料和方法

4. 荧光原位杂交：使用ALK双色分离探针，计数至少50个不重叠的完整细胞核。如果>20%的细胞核显示出与ALK重排一致的信号模式(即橙色与绿色信号分离或单独橙色信号，无相应的绿色信号)，则被认为是阳性的。

5. RNA测序.

结 果

TABLE 1. Summary of Main Features

Case No.	Sex	Age (y)	Localization	Clinical Description	Evolution (Growth)	Diameter (mm)	Depth (mm)	% of Deep Myxoid Area	Initial Diagnosis (Pathology)	Complementary Treatment	Follow-up (mo)	5'Fusion Partners
1	M	47	Thigh	Pink nodule	4 y slow	11	12	80	Nerve sheet myxoma, neurothecoma or Spitz nevi	Reexcision	15	<i>FBX028</i> (c2)
2	M	15	Arm	Slightly pigmented	Recent	6	4	20	Spitz tumor	None	9	<i>NPAS2</i> (c2)
3	M	21	Forearm	Flesh colored	Recent	6	4	20	Reed Nevus	Reexcision	3 (LFU)	<i>TPM3</i> (c7)
4	M	7	Shoulder	Fibrous nodule	Recent	6	5	40	Spitzoid lesion	Reexcision	3	<i>PPFIBP1</i> (c9)

LFU indicates lost to follow-up; M, male.

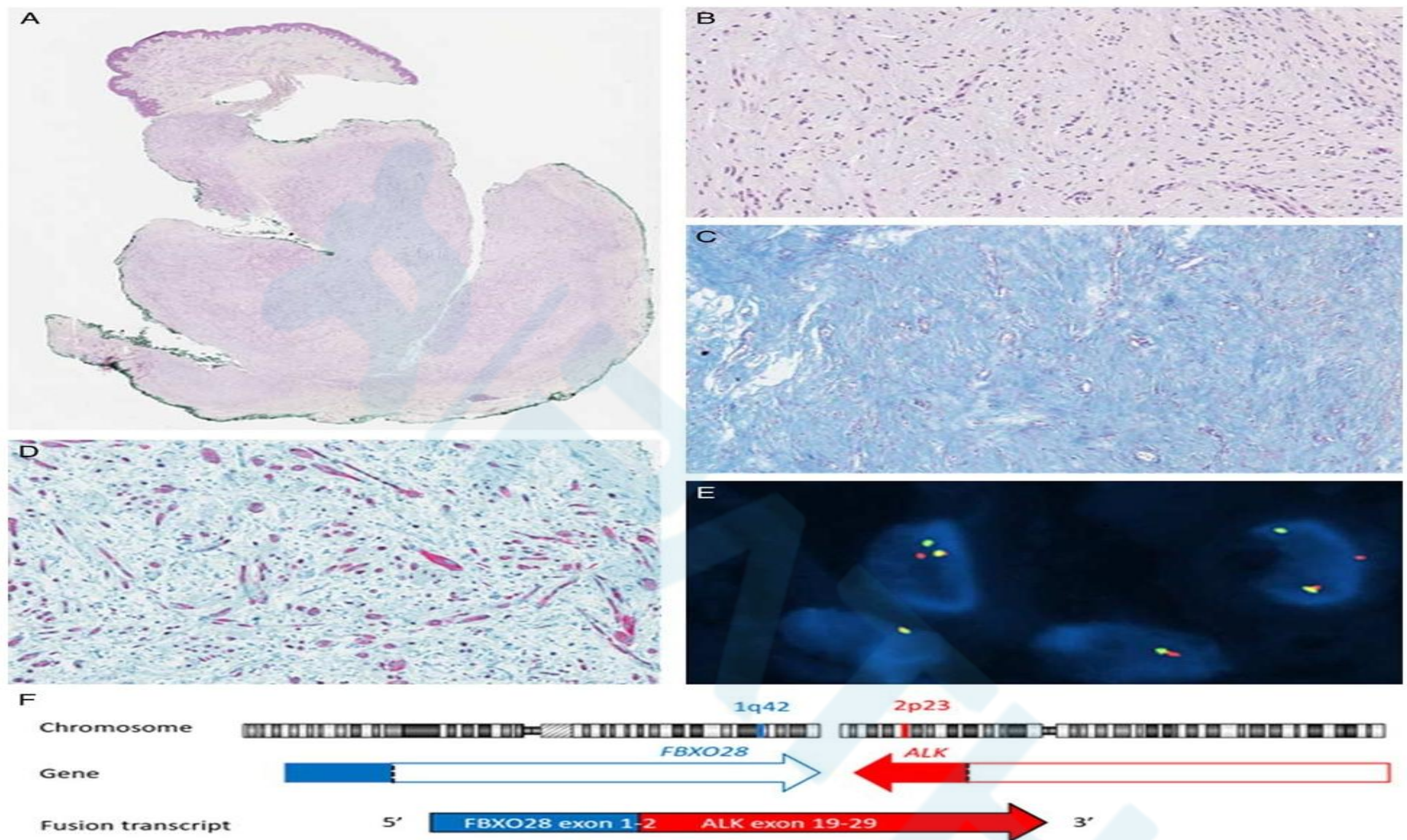


FIGURE 1. Case 1. A, Low magnification of the lesion showing the predominant deep dermal myxoid nodule (hematoxylin and eosin). B, Low cellularity in the deep dermal nodule with scattered clusters of medium-sized epithelioid melanocytes and plexiform strands of spindled melanocytes (hematoxylin and eosin). C, Mucin deposits limited to the deep dermal component (Alcian blue [AB]). D, ALK expression in the spindled melanocytes in the myxoid component (IHC). E, ALK break-apart FISH probe with loss of fusion signal (1 fusion, 1 green, 1 red signal). F, Illustration of the FBXO28(e2)-ALK(e19) fusion. FBXO28 is located on chromosome 1q42 and ALK on chromosome 2p23.

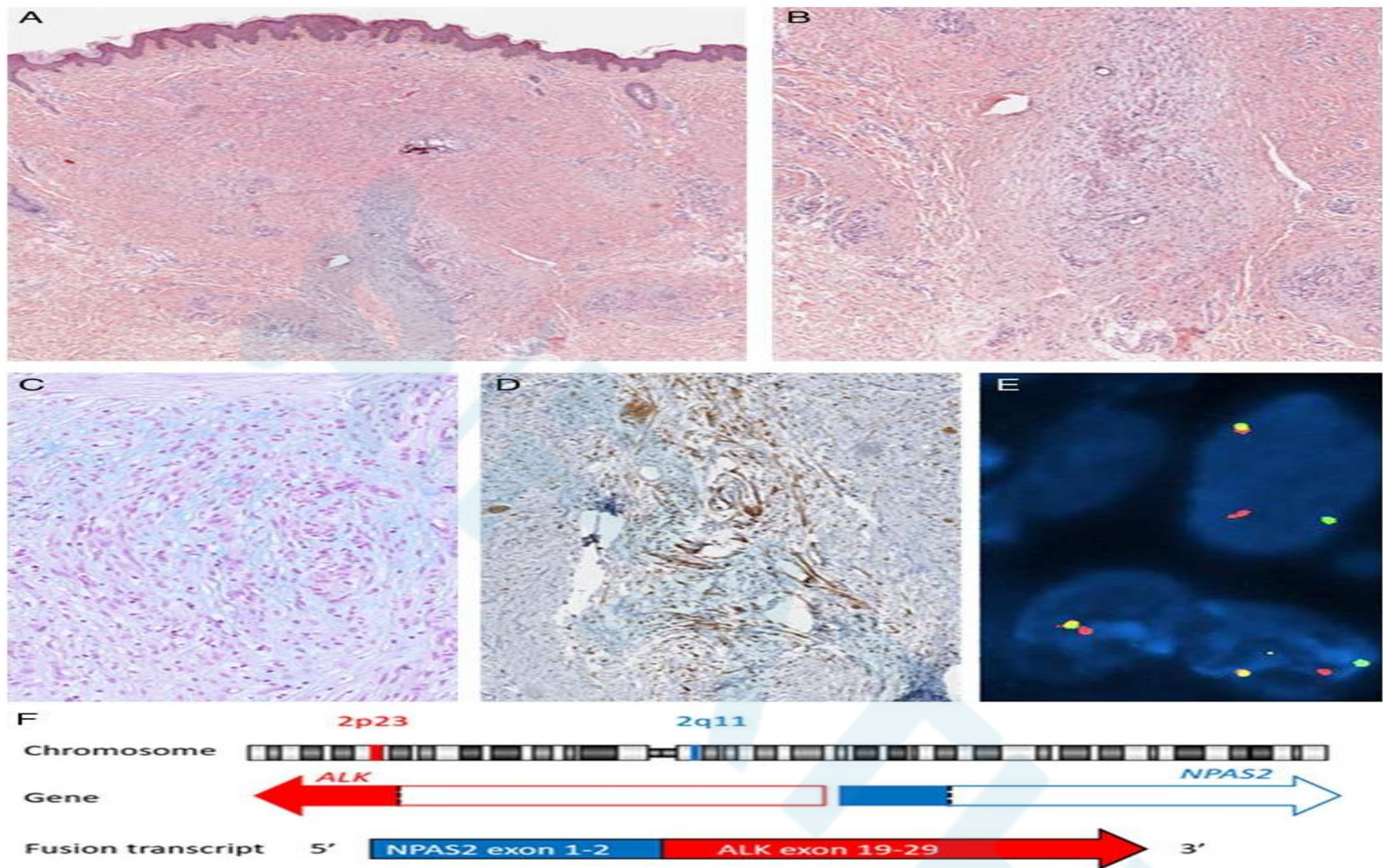


FIGURE 2. Case 2. A, Low magnification of the lesion showing a symmetrical compound, mainly dermal, melanocytic lesion (hematoxylin and eosin). B, Higher magnification showing the deep dermal myxoid component (hematoxylin and eosin). C, Mucin deposits limited to the deep dermal component (AB). D, ALK expression in the spindled melanocytes in the myxoid component and in adjacent melanocytic nests. E, ALK break-apart FISH probe with loss of fusion signal. F, Illustration of the NPAS2(e2)-ALK(e19) fusion. NPAS2 is located on chromosome 2q11 and ALK on chromosome 2p23.

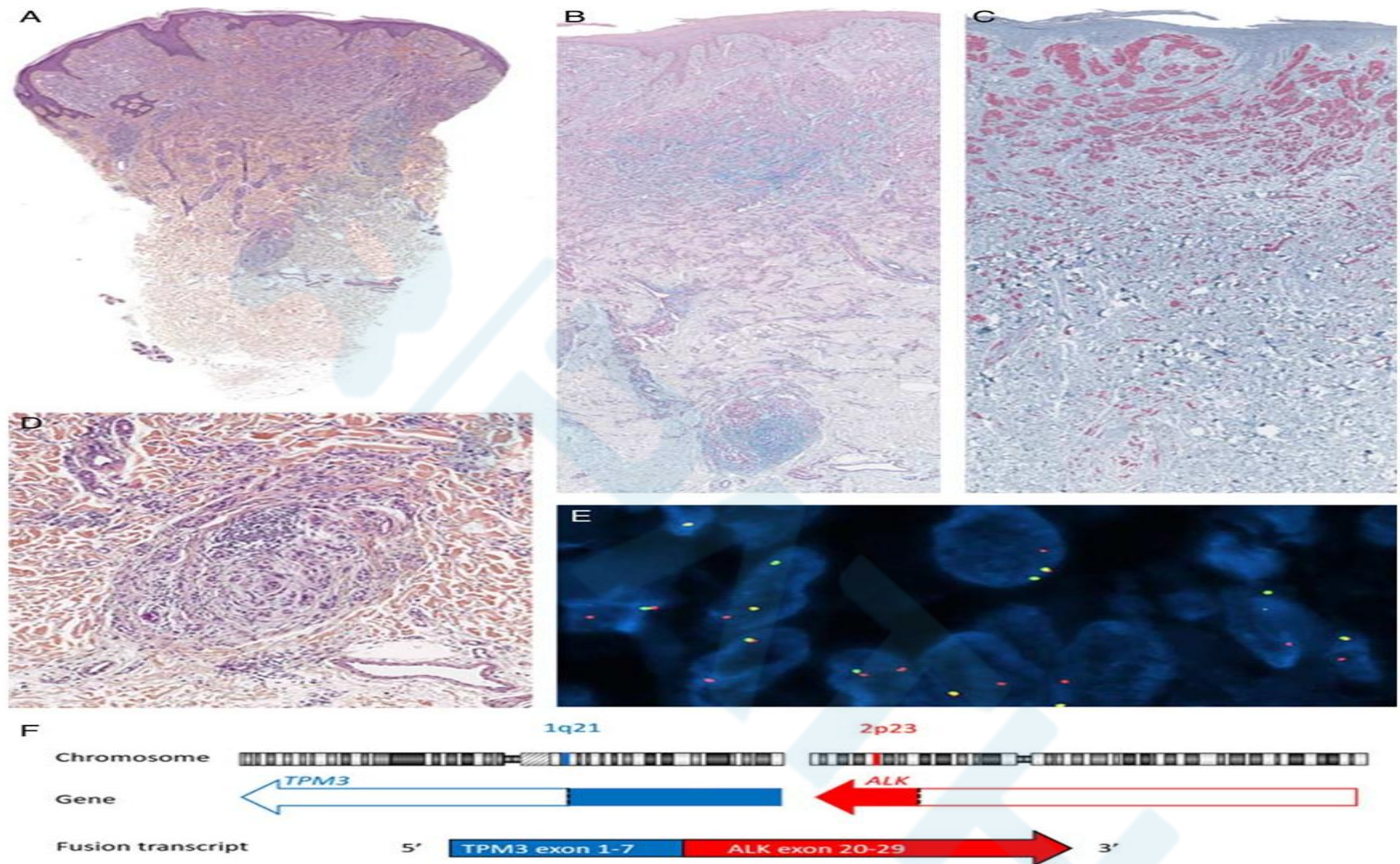


FIGURE 3. Case 3. A, Low magnification of the lesion showing a mainly dermal, melanocytic lesion with mild epidermal hyperplasia (hematoxylin and eosin). B, Mucin deposits in the deep dermal component (AB). C, ALK expression throughout the melanocytic proliferation. D, Higher magnification showing the deep dermal myxoid component (hematoxylin and eosin). E, ALK break-apart FISH probe with loss of fusion signal. F, Illustration of the TPM3(e7)-ALK(e20) fusion. TPM3 is located on chromosome 1q21 and ALK on chromosome 2p23.

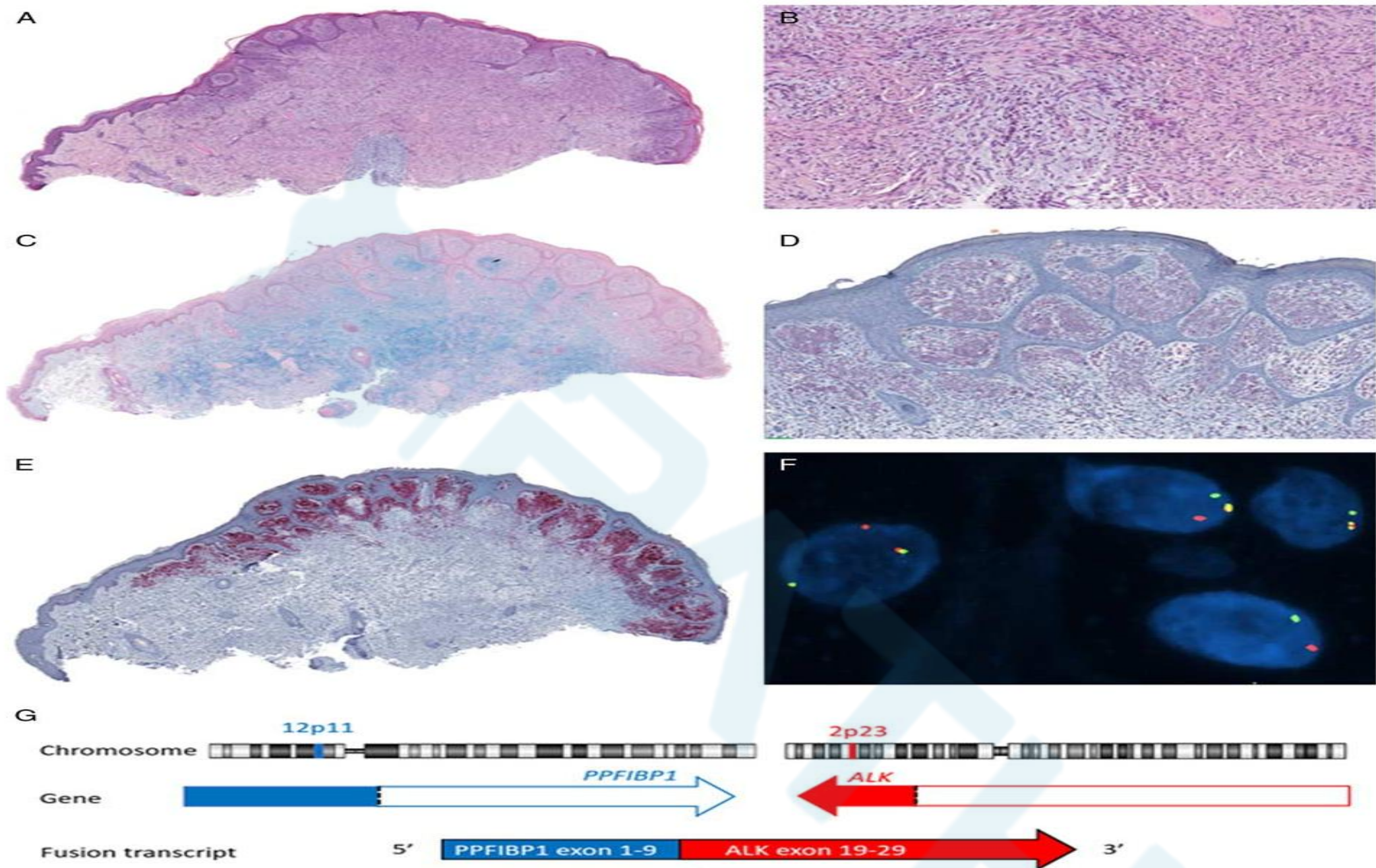


FIGURE 4. Case 4. A, low magnification showing epidermal hyperplasia and nevocytoid component. B, Higher magnification with deep fasciculated spindled myxoid component (hematoxylin and eosin). C, Mucin deposits in the dermal component (AB). D, ALK expression throughout the melanocytic proliferation. E, MelanA immunostaining labels only the junctional and superficial dermal melanocytes. F, ALK break-apart FISH probe with loss of fusion signal. G, Illustration of the PPFIBP1(e9)-ALK (e19) fusion. PPFIBP1 is located on chromosome 12p11 and ALK on chromosome 2p23.

结 果

- 免疫组化：在表皮与真皮交界处及真皮层黑色素细胞表达MelanA和NMB45，在深部粘液区，NMB45完全缺失表达，MelanA在1、2、4病例中缺失表达，在病例3中弱阳性表达。ALK与SOX10在所有病例中均为阳性表达。Ki67标记指数<5%。
- Fish结果：4例病例均有ALK重排，阳性范围从60%（病例1、3、4）--80%（病例2）及所有病例均显示为平衡异位。
- RNA测序：通过RNA测序，证实有不同的融合伴侣，其中FBX028(e2)-ALK(e19)（病例1）以及NPAS2(e2)--ALK(e19)的融合（病例2）从未被报道，另外两个TPM3(e7)--ALK(e20)以及PPFIBP1(e9)--ALK(e19)（病例3和4）的融合在之前已经被描述过。

讨 论

- 在Spitz痣中曾经报道过具有黏液沉积的丛状生长方式，但却没有报道是否具有ALK重排。
- 也有文献报道，具有ALK重排的Spitz样肿瘤中，主要的形态特征是深部丛状浸润，但报道中的98例具有ALK重排的Spitz样肿瘤中却没有发现黏液样物质沉积。
- 然而，本文选取的4个病例均表现为具有梭形细胞的真皮深部黏液沉积，并且ALK重排阳性。

讨 论

- 结合本文研究的形态、组化及分子检测结果，我们发现存在一种痣，表现为具有深部的黏液和梭形细胞，并且具有ALK重排，但目前根据形态学不能将其分类为Spitz痣的亚型，因此，我们试图将其命名为“具有ALK重排的黑色素黏液样梭形细胞肿瘤”。
- 此类“具有ALK重排的黑色素黏液样梭形细胞肿瘤”生物学行为是良性的，临床切除范围小，随访较为宽松。

讨 论

- 在黑色素细胞肿瘤，尤其是在Spitz痣样形态的病变中，存在多种新的驱动分子的改变，其中HRAS突变是Spitz痣中最早被发现的。最近，包括ALK、ROS1、NTRK1、NTRK3、RET、MET的功能性酪氨酸激酶结构域或BRAF的丝氨酸功能结构域的基因融合也已经被报道。
- 研究中也发现基因改变与形态学之间的相关性，例如玫瑰花结与NTRK1重排的肿瘤，促结缔组织增生的背景与HRAS突变的Spitz肿瘤，丛状浸润与ALK重排的肿瘤，这些均可提示病理医生在做分子检测之前通过形态学正确识别病变。
- 我们的研究提示了一个潜在的新的形态学与分子之间的联系，即具有梭形细胞的深部黏液区与ALK重排之间的联系，尤其是当丛状结构存在时。

讨 论

- 一般认为，梭形黑色素细胞趋向于丢失黑色素细胞分化标志，例如，促纤维增生型黑色素瘤。
- 本文研究表明，4例病例中的梭形细胞部分或全部丢失Melan-A的表达，而ALK和SOX10均为阳性表达。

讨 论

- 真皮黏液病变的鉴别诊断包括：神经或脂肪肿瘤，表浅血管粘液瘤，肌上皮瘤，炎症性肌纤维母细胞瘤，黏液炎性纤维母细胞肉瘤，低级别纤维黏液肉瘤和皮肤隆突型纤维肉瘤的黏液变型，免疫组化与分子检测有助于鉴别诊断。
- ALK重排在恶性黑色素肿瘤中发生率较低， $<1\%$ ，并且病变主要在肢体末端。
- ALK重排存在于上皮样纤维组织细胞瘤中，但此类肿瘤无黏液沉积。

Thank You!!!