

PRAME Expression in Melanocytic Tumors

Cecilia Lezcano, MD, Achim A. Jungbluth, MD,* Kishwer S. Nehal, MD,†
Travis J. Hollmann, MD, PhD,* and Klaus J. Busam, MD**

汇报人：康媛媛

指导老师：王璐

➤ 背景知识

- PRAME（黑色素瘤优先表达抗原）

- ✓ 一种编码HLA-A24限制性抗原肽的基因，其产物会被自体肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞识别
- ✓ PRAME是一种癌症睾丸抗原 (CTAs)，CTAs高表达于生发组织和肿瘤中，而在其他组织中低表达或缺失

- PRAME表达谱

- ✓ 黑色素瘤（皮肤黑色素瘤与眼部黑色素瘤）
- ✓ 非黑色素恶性肿瘤（非小细胞肺癌、乳腺癌、肾细胞癌、卵巢癌、白血病、滑膜肉瘤、粘液样脂肪肉瘤）
- ✓ 正常健康组织（睾丸、卵巢、胎盘、肾上腺和子宫内膜）

➤ 背景知识

- PRAME的临床应用

- ✓ 应用于诊断

PRAME mRNA是皮肤黑色素瘤23基因阵列诊断试验的一个组成部分

PRAME mRNA是葡萄膜黑色素瘤12基因序列预测试验的一部分

PRAME mRNA用于区分良性痣与恶性黑色素瘤时，敏感性为91.5%，特异性为92.5%

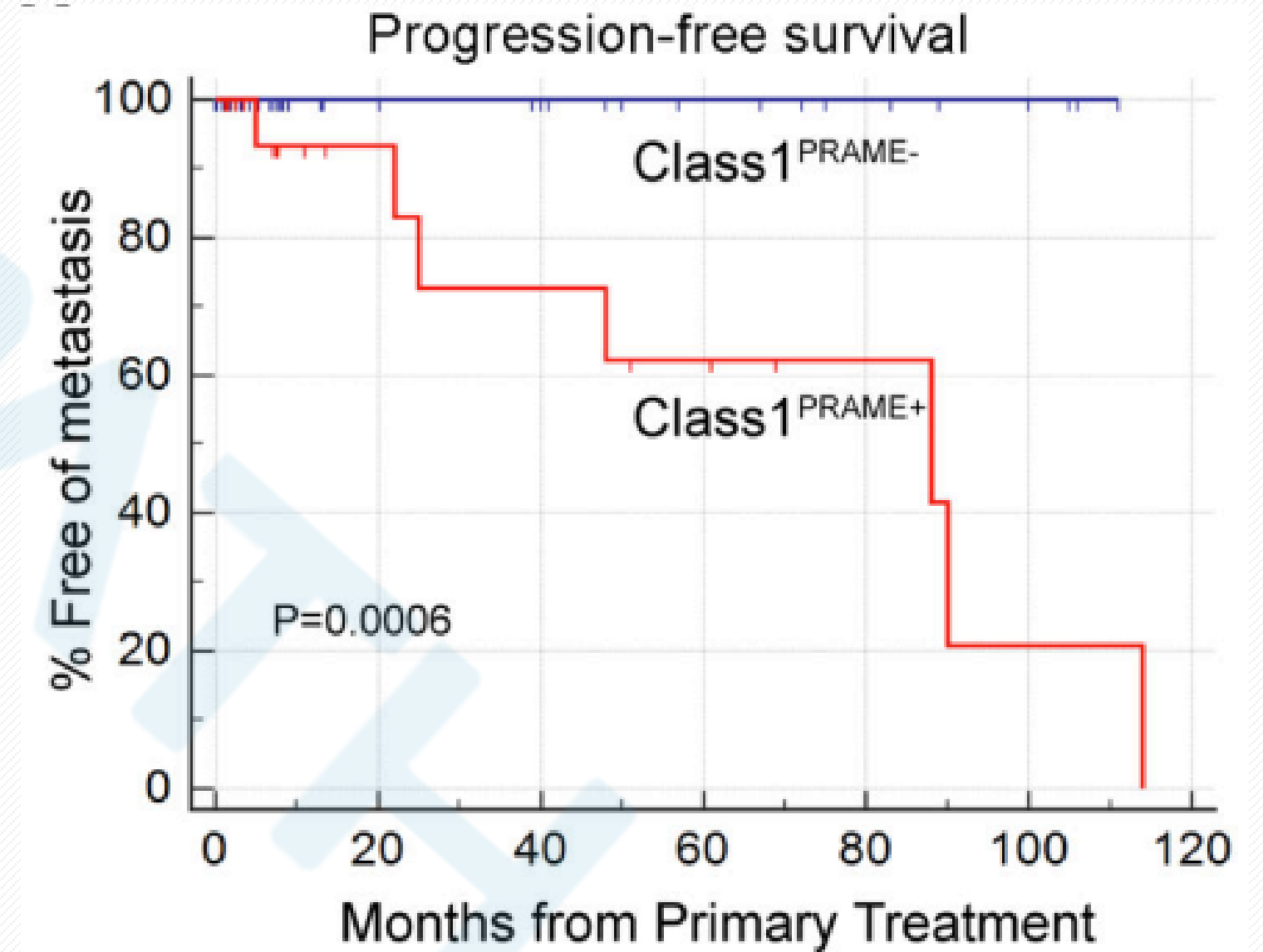
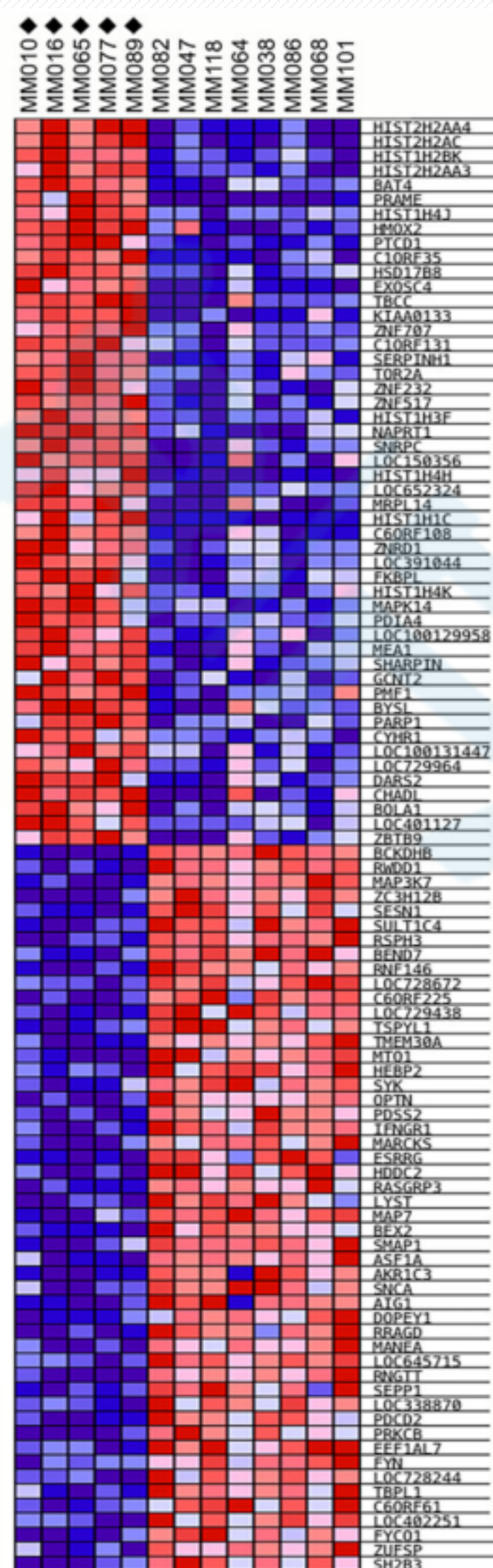
- ✓ 应用于治疗及预后判断

PRAME mRNA表达作为靶向治疗已经开始应用于白血病及黑色素瘤等

PRAME mRNA被认为是1类（低转移风险）葡萄膜黑色素瘤转移风险的重要生物标志物，表达时提示不良的预后



背景知识



➤ 研究目的

通过IHC的方法确定PRAME的表达

探讨PRAME IHC是否可以作为区分痣和黑色素瘤的辅助标记

探讨PRAMEIHC在黑色素瘤边缘评估方面的优势

➤ 材料与amp;方法

· 病例选取：

黑素细胞痣 145例

原发性黑素瘤 155例

(48例原位病变、107例浸润性病变)

转移性黑素瘤 100例

日光性雀斑 20例

· 免疫组化分析：

染色结果以核标记的免疫反应性肿瘤细胞
占肿瘤细胞总数的百分比记录。

✓	0	没有染色
✓	1% ~ 25%	1+
✓	26% ~ 50%	2+
✓	51% ~ 75%	3+
✓	≥76%	4+ (弥漫性)

➤ 结果

- 转移性黑色素瘤

总阳性率：92%

87% 4+

5% 1~3+

8% 0

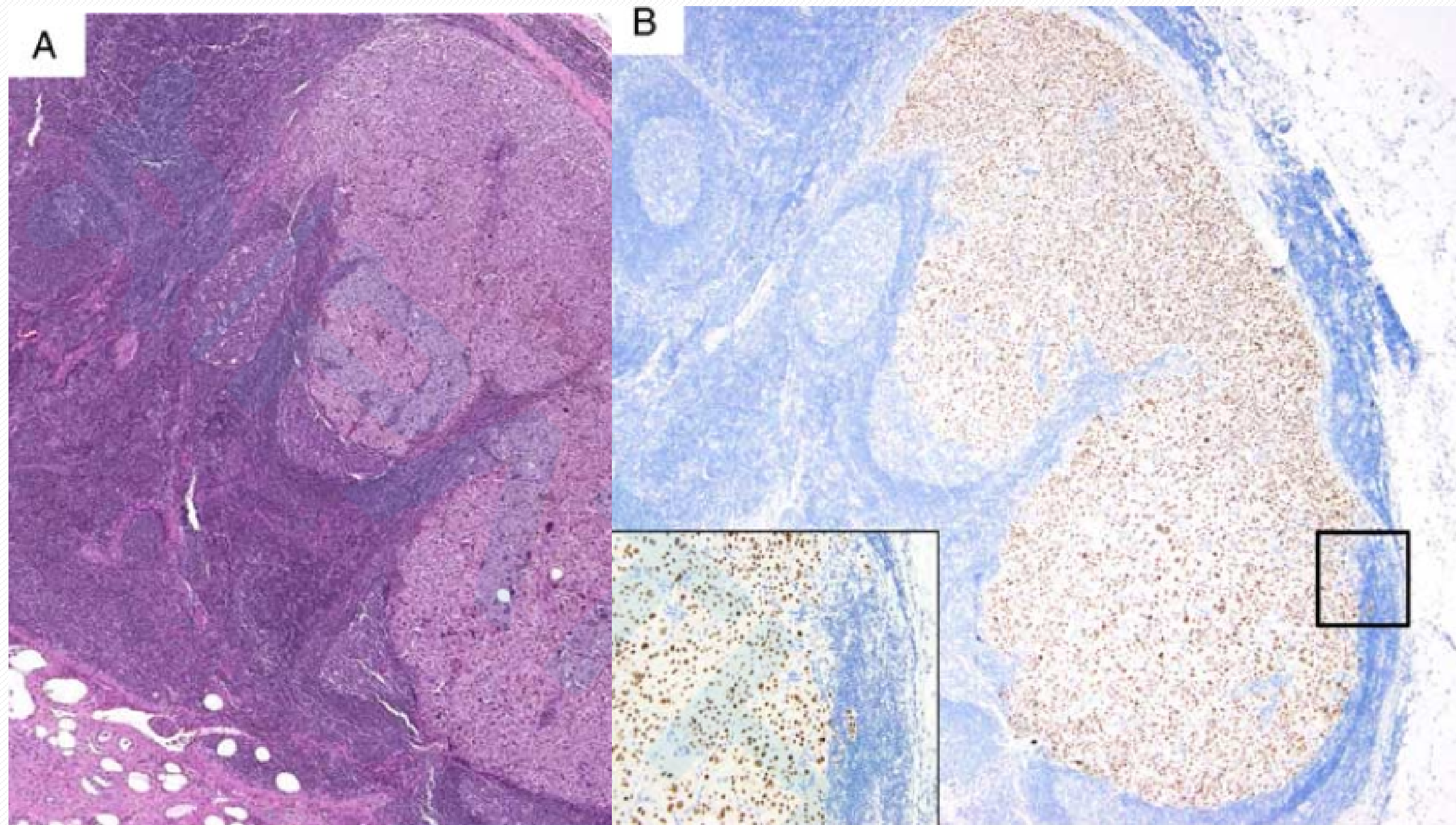


FIGURE 1. A, Metastatic melanoma in lymph node (H&E-stain). B, The tumor cells are diffusely immunopositive for PRAME (nuclear labeling). Inset highlights PRAME labeling is nuclear.

结果

- 原发性皮肤黑色素瘤

TABLE 1. Primary Cutaneous Melanomas With Diffuse (4+) PRAME IHC Expression

Melanoma Type	In Situ Only	Invasive	Total
Superficial spreading	12/12	37/41	49/53
Lentigo maligna	24/27	15/17	39/44
Acral	7/7	10/11	17/18
Nodular	NA	9/10	9/10
Other*	2/2	6/8	8/10
Subtotal [†]	45/48	77/87	122/135
Desmoplastic [‡]	NA	7/20	7/20
Total	45/48	84/107	129/155

*This category includes (proportion of cases with 4+ PRAME): lentiginous vulvar in situ melanomas (2/2), nevoid melanoma (2/2), malignant melanoma ex-blue nevus (0/1), cutaneous paramucosal (3/3), and unclassified invasive melanomas (1/2).

[†]Subtotal = all melanomas except for desmoplastic melanomas.

[‡]This category comprises (proportion of cases with 4+ PRAME): spindle cell melanomas with variable desmoplasia, including pure (0/4) and mixed (6/14) desmoplastic melanomas, and spindle cell neurotropic (1/2) melanomas.

NA indicates not available.

结果

总体上83.2%弥漫表达PRAME

93.8%原位黑色素瘤（所有肿瘤细胞）

94.4%肢端黑色素瘤

92.5%的浅表播散型黑色素瘤

90%的结节性黑色素瘤

88.6%的雀斑样恶性黑色素瘤

35%促结缔组织增生性黑色素瘤

→ 90.4%

93.8%原位黑色素瘤（所有肿瘤细胞）

94.4%肢端黑色素瘤

92.5%的浅表播散型黑色素瘤

90%的结节性黑色素瘤

88.6%的雀斑样恶性黑色素瘤

原发性侵袭性黑色素瘤伴转移的PRAME在原发灶和转移灶表达程度一致（12/14）

原发灶与转移灶染色评分不一致的2例，原发肿瘤分别为促结缔组织型黑色素瘤（1+）的和原发性雀斑样黑色素瘤（2+），而转移灶均为弥漫表达（4+）。

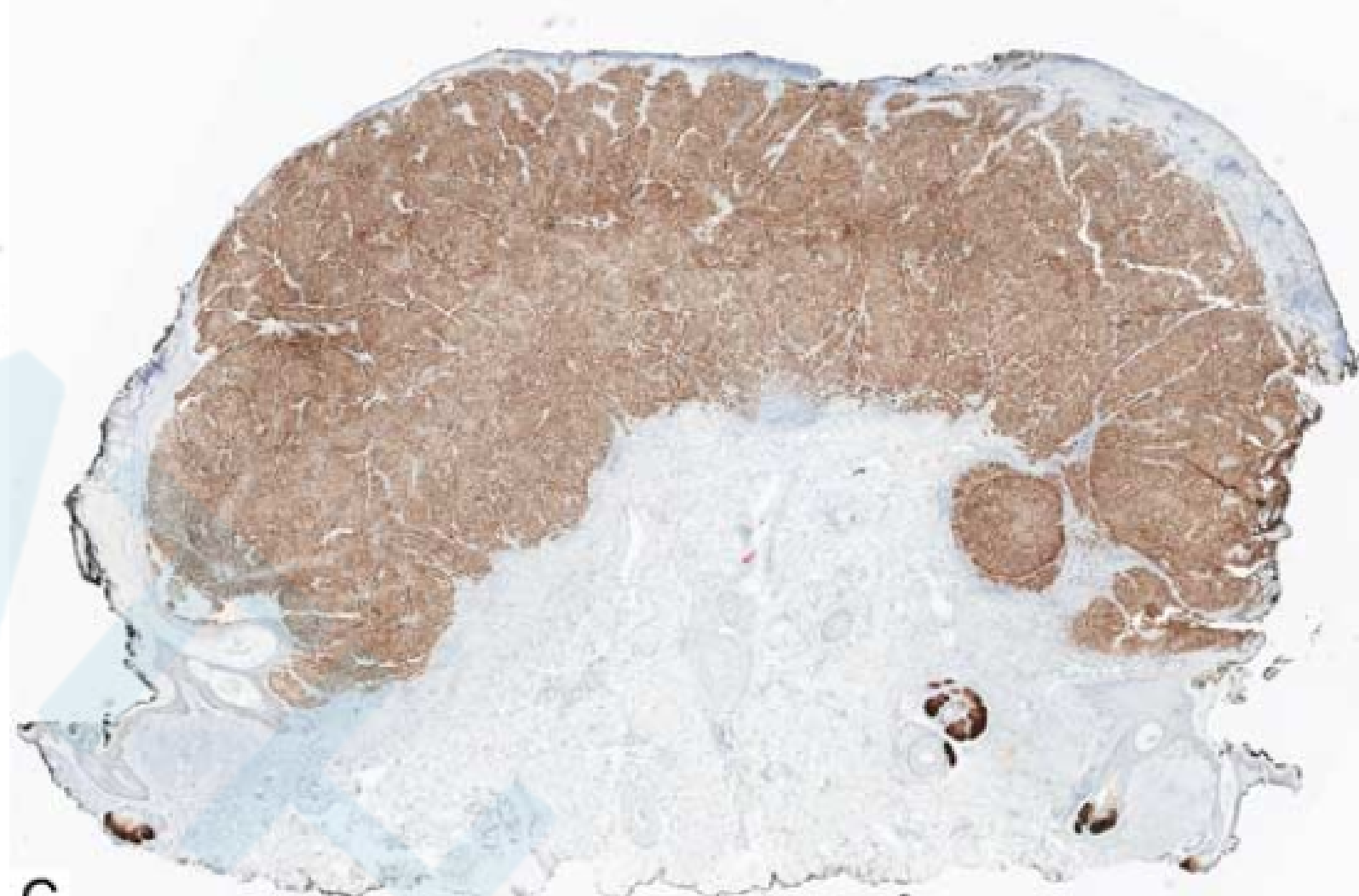
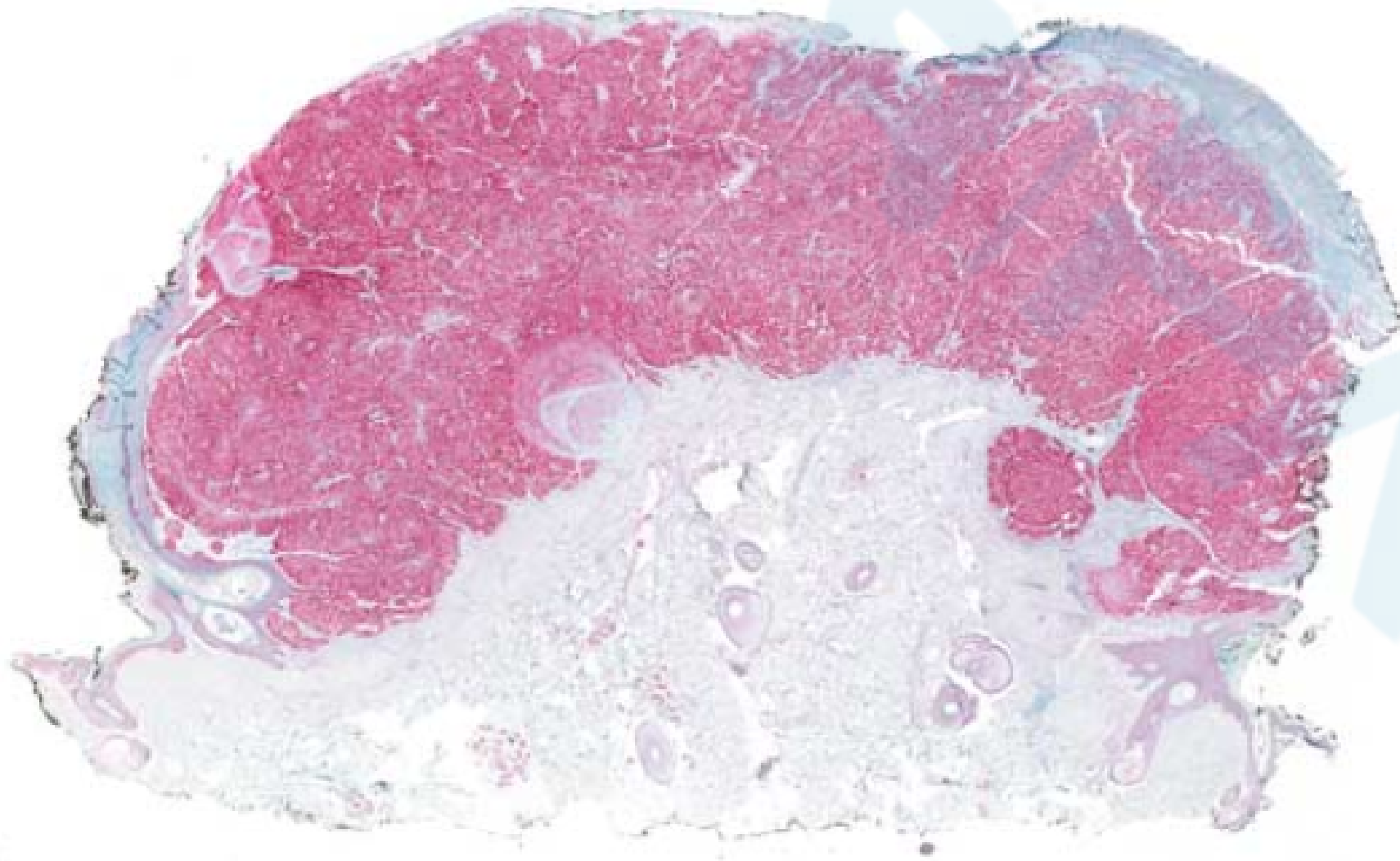
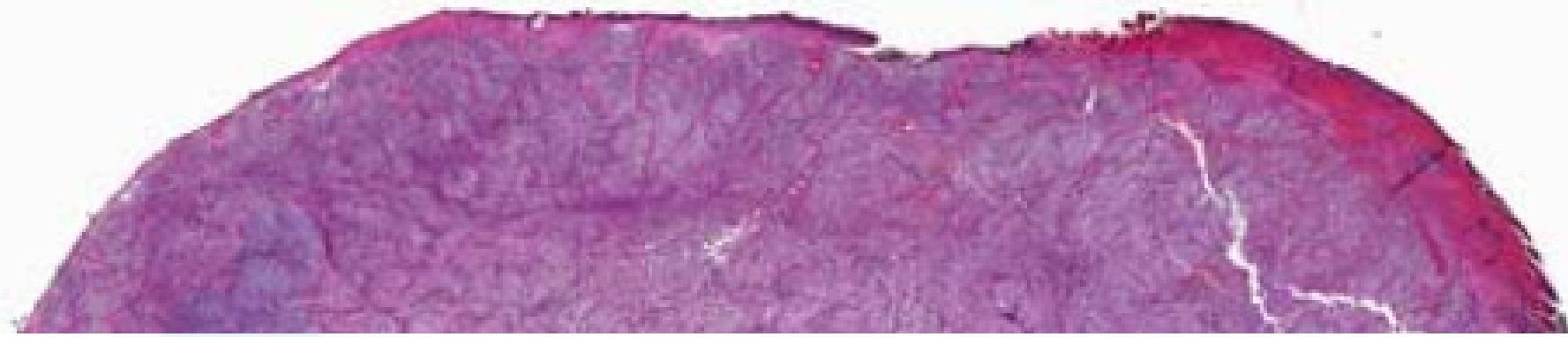


FIGURE 2. Primary melanoma. A, Ulcerated polypoid tumor from the neck of a 73-year-old man. B, IHC for Sox10: the tumor cells are homogeneously immunoreactive for Sox10. C, IHC for PRAME: the tumor cells diffusely express PRAME. D, Melanoma is present in both the epidermis and dermis (H&E-stained section). E, IHC for PRAME highlights both in situ and invasive tumor cells.

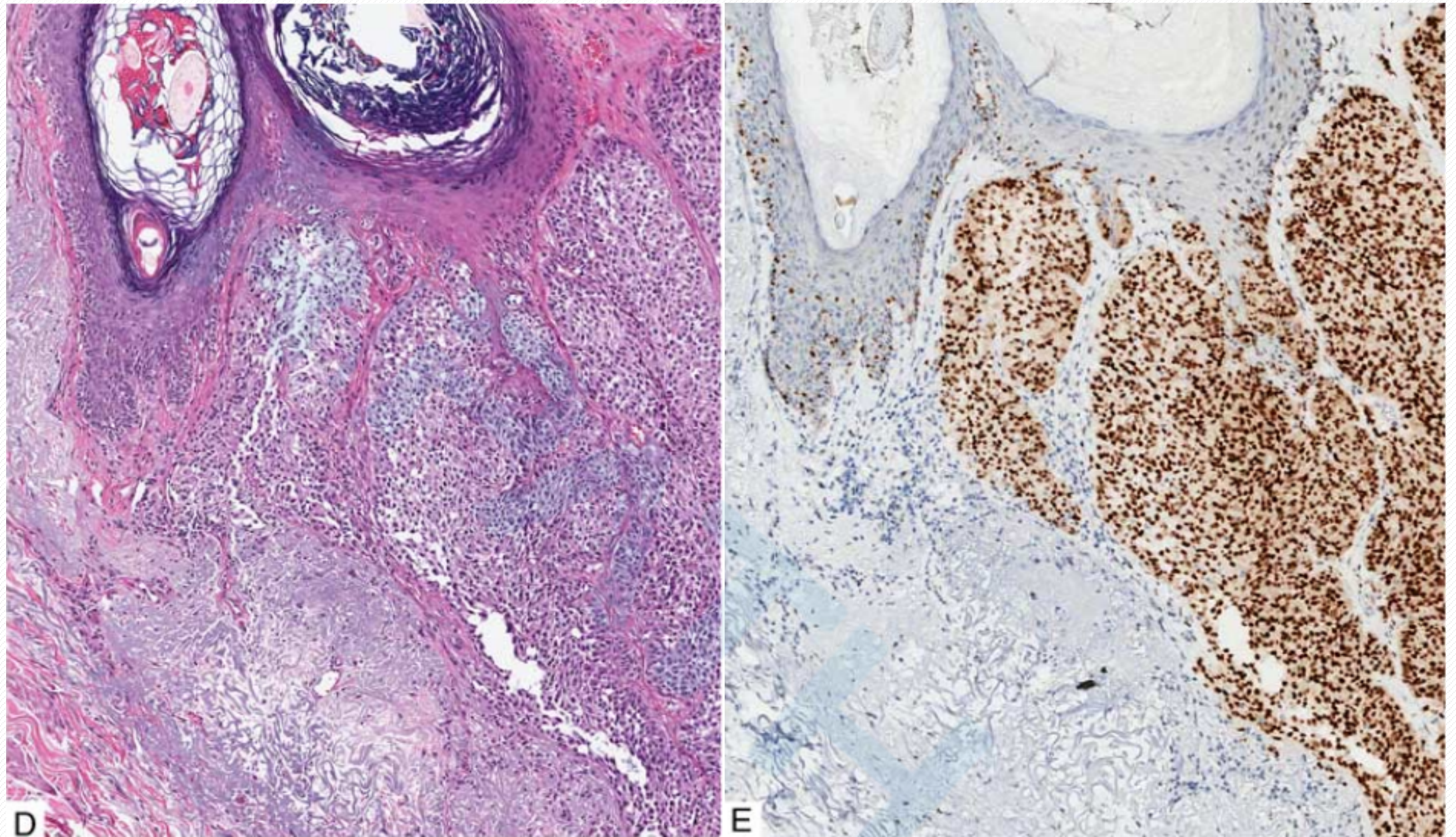


FIGURE 2. Primary melanoma. A, Ulcerated polypoid tumor from the neck of a 73-year-old man. B, IHC for Sox10: the tumor cells are homogenously immunoreactive for Sox10. C, IHC for PRAME: the tumor cells diffusely express PRAME. D, Melanoma is present in both the epidermis and dermis (H&E-stained section). E, IHC for PRAME highlights both in situ and invasive tumor cells.

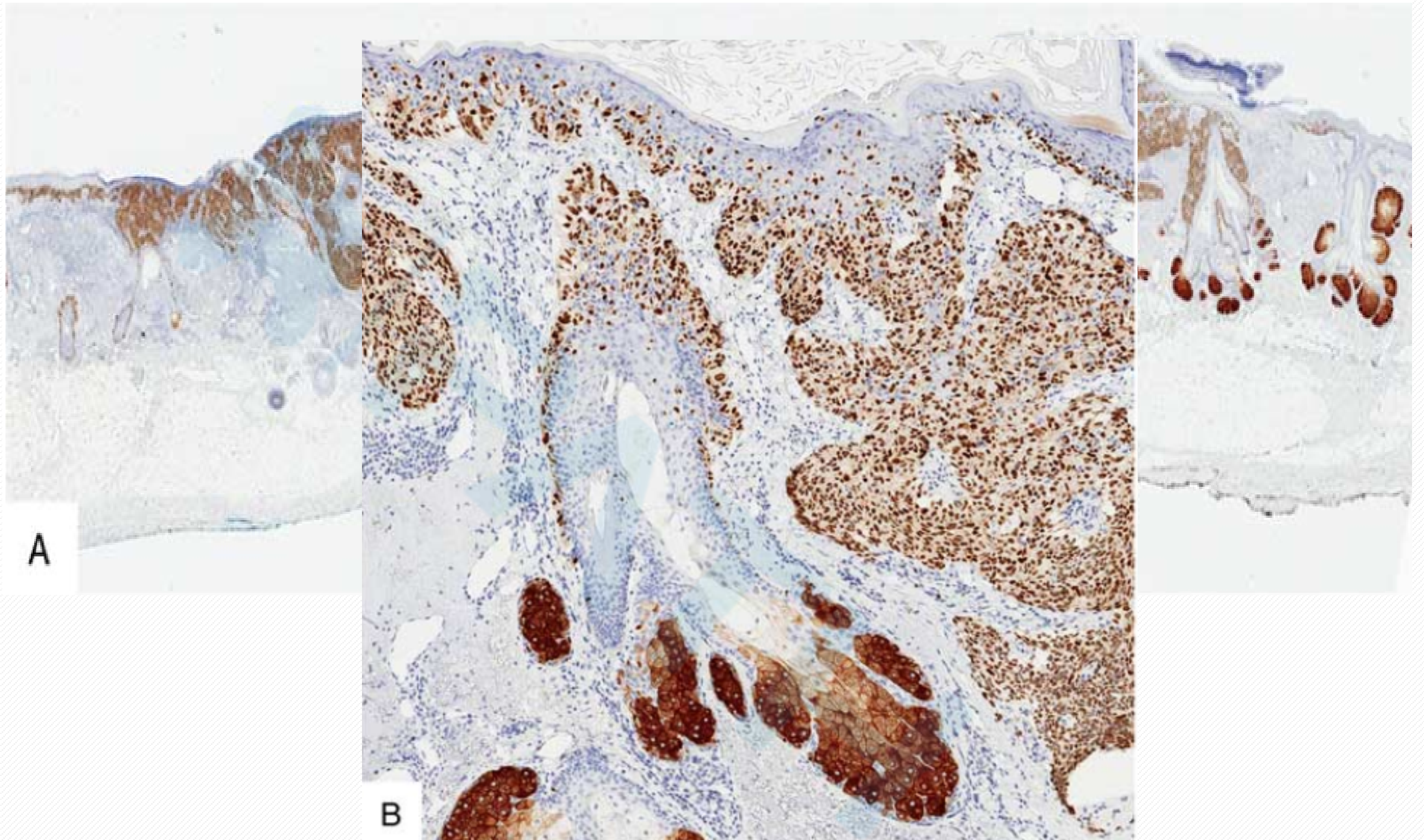


FIGURE 3. Primary melanoma from the scalp of a 75-year-old man. A, Both in situ and invasive melanoma are equally strongly immunoreactive for PRAME. There is prominent follicular involvement by melanoma. B, The melanocytes show nuclear labeling for PRAME. The sebaceous glands show cytoplasmic labeling.

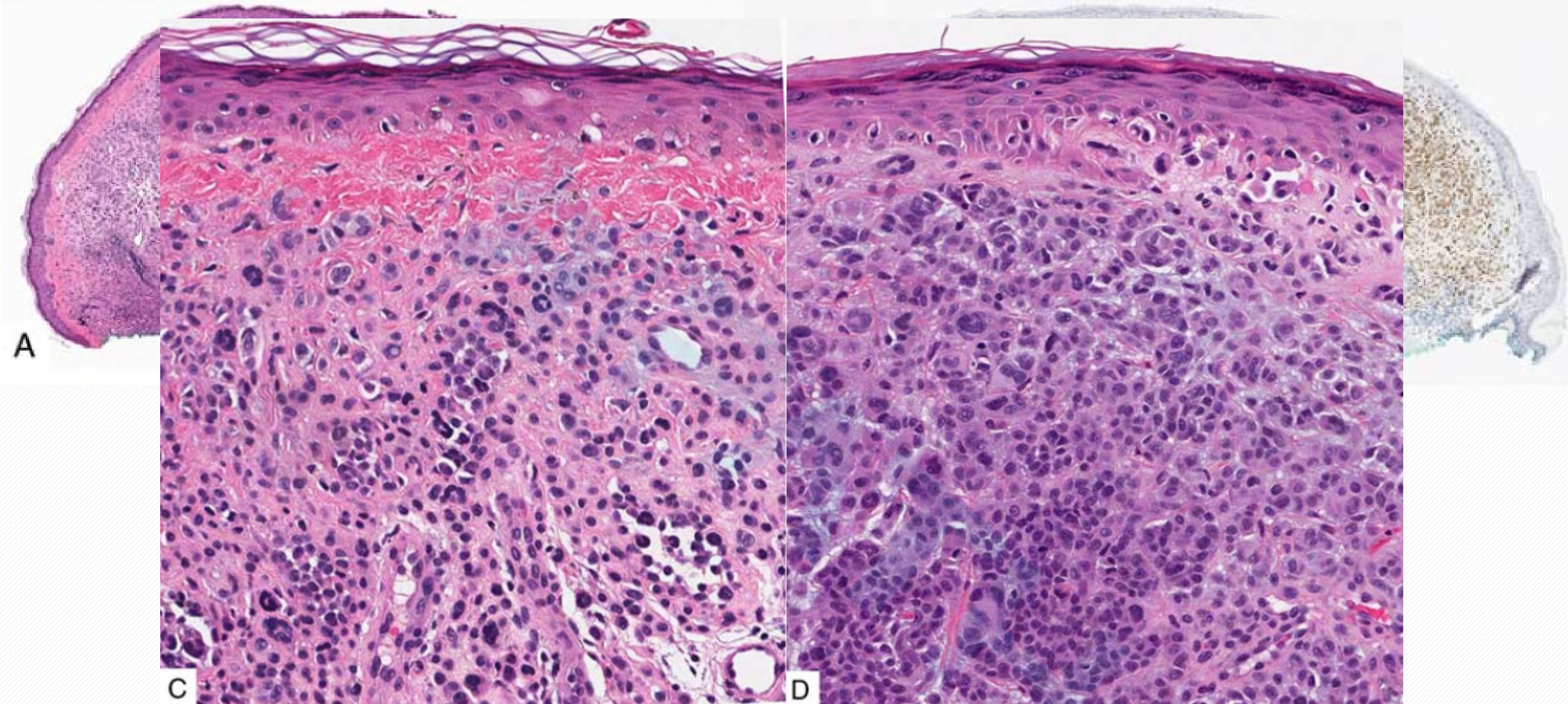


FIGURE 4. Melanoma associated with a melanocytic nevus in the ear of a 63-year-old man. A, Nodular silhouette of the lesion with a more densely cellular tumor cell population on the right side of the lesion. B, IHC for PRAME stains only the densely cellular nodule. C, The less cellular area shows cytologic features of a melanocytic nevus. D, The PRAME-positive tumor cells are cytologically atypical. Cytogenetic analysis of the tumor cells revealed a number of chromosomal aberrations, including loss of 9p and gain of 8q (not shown).

结果

- 原发性黑色素瘤的边缘评估

TABLE 2. Margin Assessment of Melanoma In Situ Using PRAME IHC

Case	Age (y)	Sex	Site	Margin Clearance Assessed by H&E (mm)	Clearance Assessed by Sox10—IHC (mm)	Clearance Assessed by PRAME—IHC (mm)
1	68	Female	Cheek	0.5	0.5	0.45
2	83	Female	Cheek	2	1.8	2
3	69	Male	Finger	2	2	2
4	72	Male	Ear	3.9	4	4
5	78	Female	Cheek	3	3	3.3
6	69	Male	Neck	1.7	1.6	1.6
7	73	Female	Foot	0.3	0.3	0.3
8	69	Male	Chest	4.5	4.5	4.5
9	50	Male	Neck	2.5	2.5	2.5
10	57	Male	Forehead	0.3	0.2	0.2

结果

- 黑色素痣

- ✓ 86.4%皮肤黑素细胞痣 无表达
- ✓ 小部分皮肤痣 1+
- ✓ 1例发育不良痣和1例复发痣 (2 +)
- ✓ 1例Spisz痣 4+ (唯一良性)
- ✓ 5例结节样黑素细胞痣 无表达

TABLE 3. PRAME IHC Expression in Melanocytic Nevi

Type of Melanocytic Nevus	Diffuse (4+) IHC PRAME Expression	Focal (1 or 2+) IHC PRAME Expression
Common acquired nevus	0/40	4/40 (1+)
Dysplastic (Clark's) nevus	0/60	10/60 (1+)
Blue nevus	0/10	1/60 (2+) 0/10
Spitz nevus	1/10	1/10 (1+)
Deep penetrating nevus	0/3	0/3
Traumatized/ recurrent nevus	0/15	1/15 (2+)
Congenital nevus	0/2	1/15 (1+) 0/2
Nodal nevus	0/5	0/5
Total	1/145	18/145

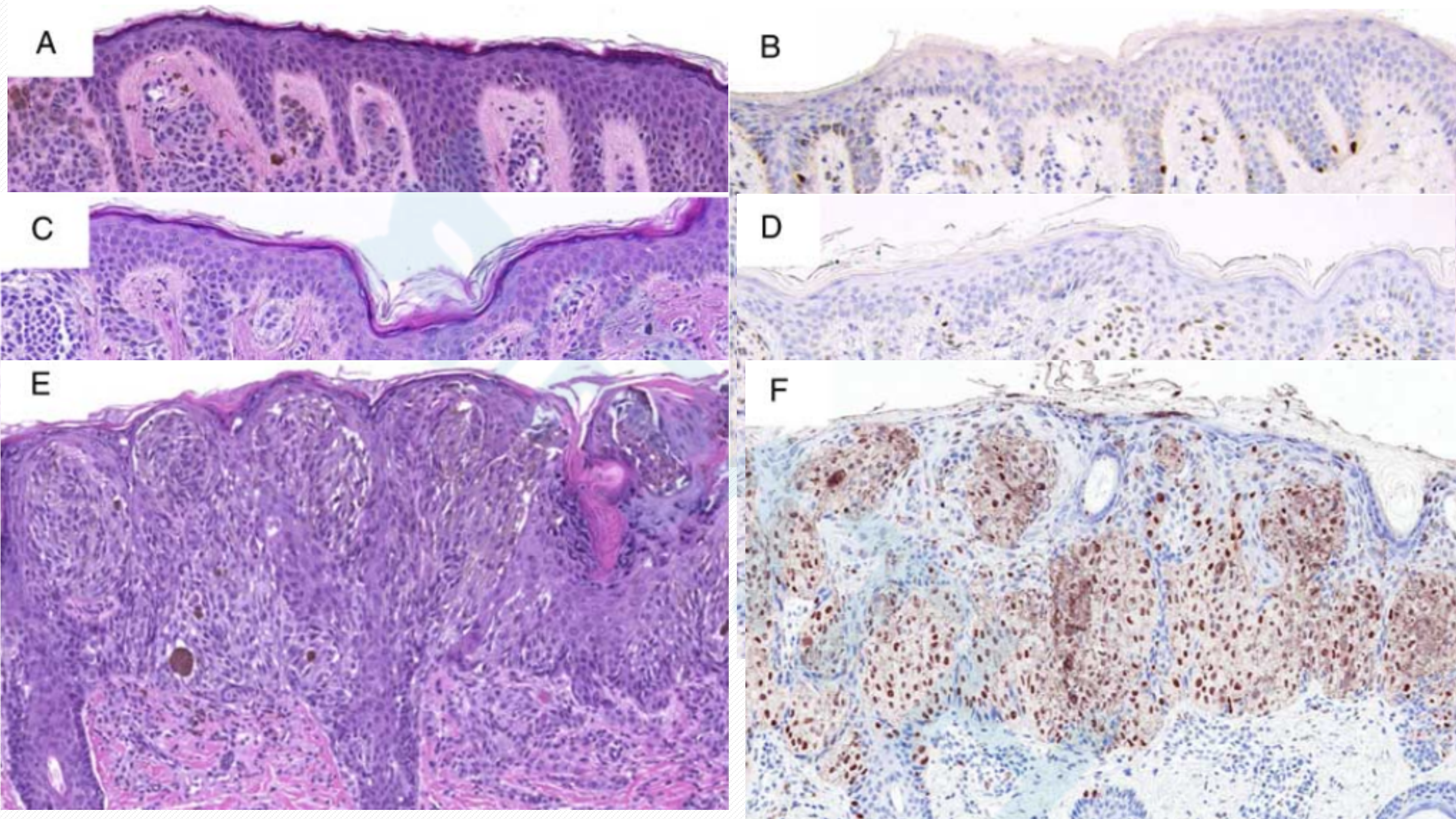


FIGURE 6. PRAME immunoreactivity in nevi. A, Ordinary melanocytic nevus (H&E-stain). B, A few junctional melanocytes express PRAME (1+). C, Compound dysplastic nevus (H&E-stain). D, The center of the lesion contains a number of PRAME-positive melanocytes at the dermoepidermal junction and in the superficial dermis (2+). E, Predominantly junctional Spitz nevus on the cheek of a child (H&E-stain). F, The intraepidermal lesional melanocytes diffusely label for PRAME (4+).

➤ 结果

- 日光性雀斑

15% 个别孤立黑色素细胞表

达

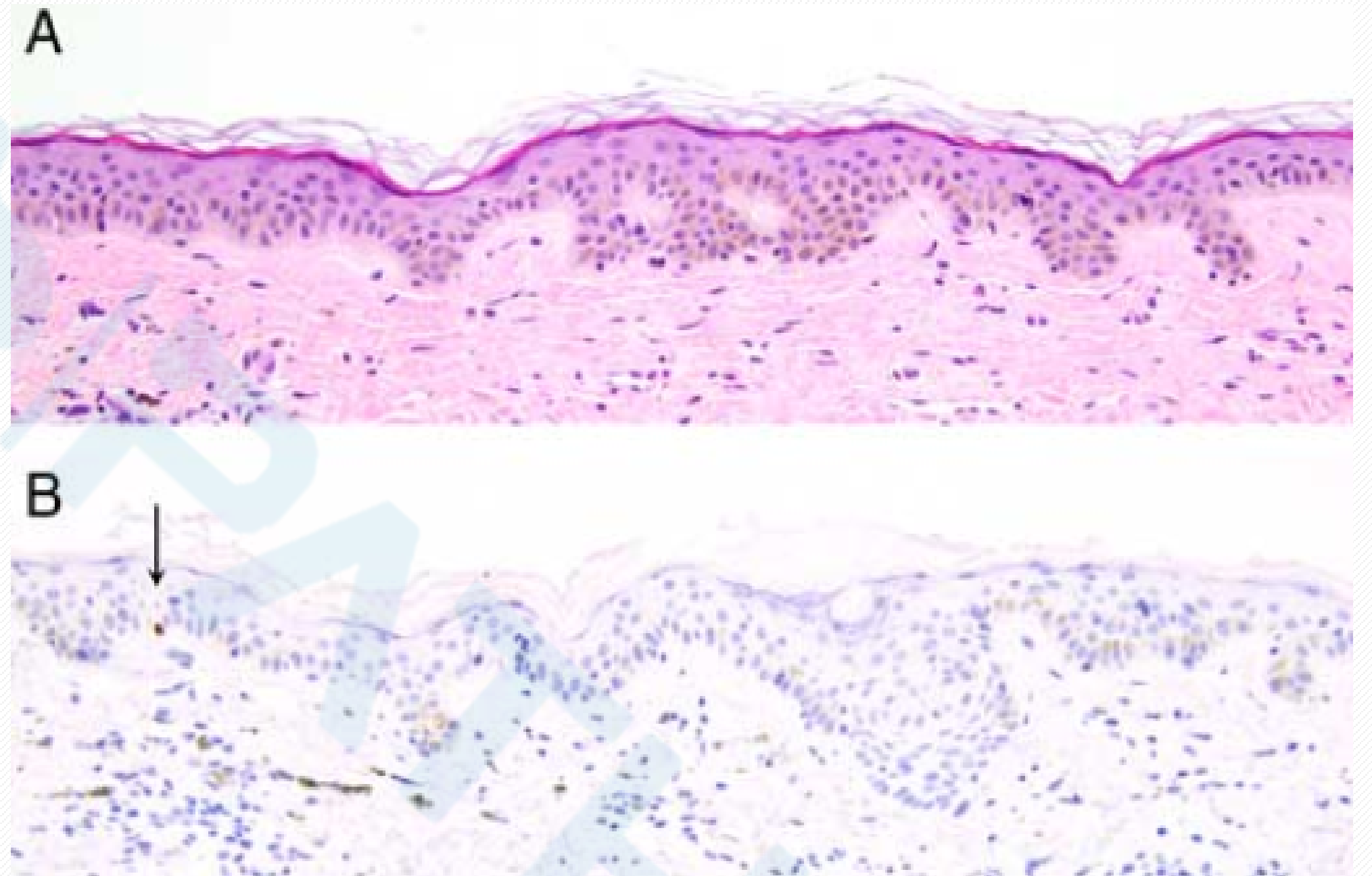
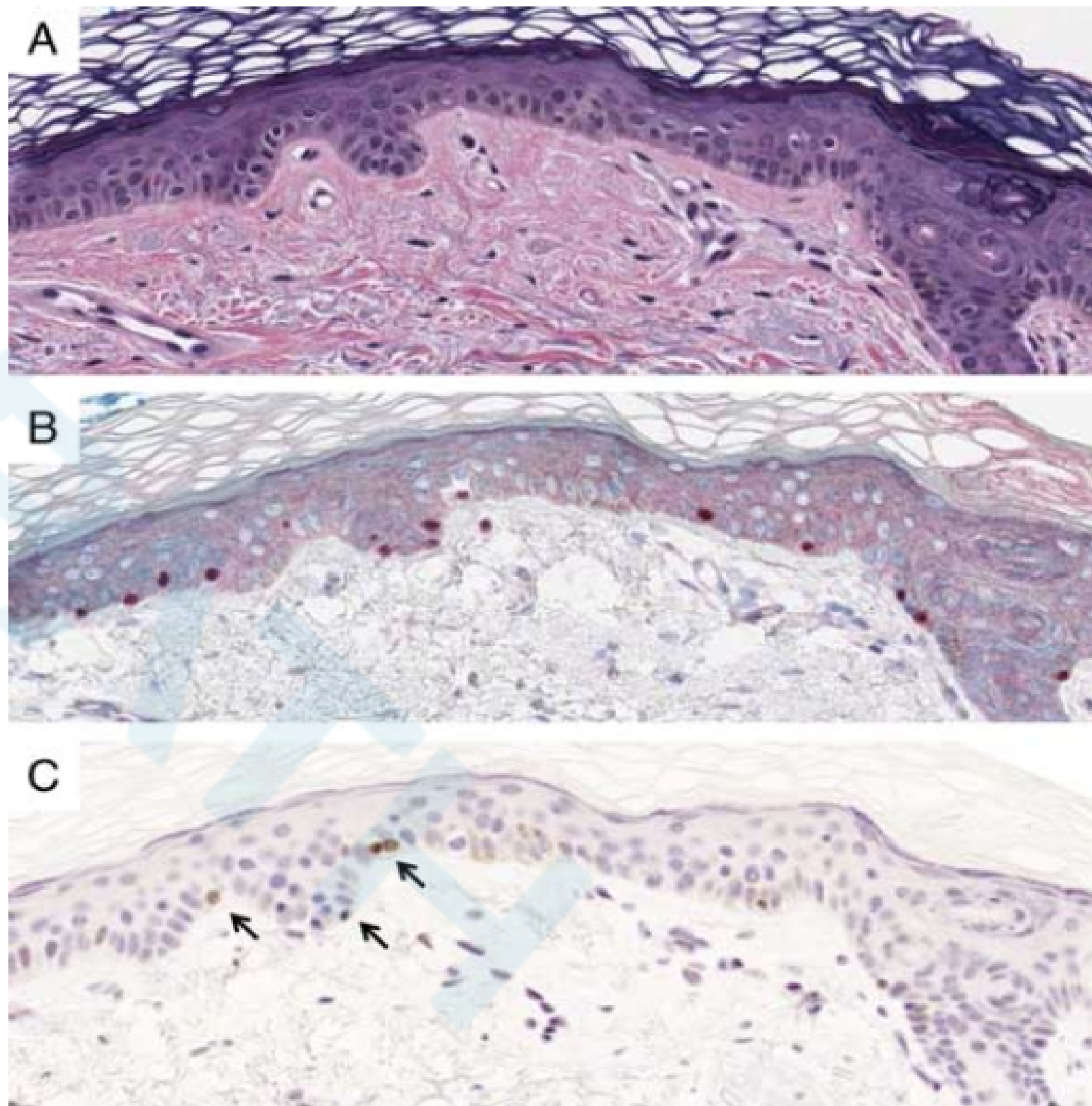


FIGURE 7. A, Solar lentigo (H&E). B, A rare isolated junctional melanocyte labels for PRAME (arrow).

➤ 结果

- 皮肤晒伤伴黑色素细胞增生
 - ✓ 10 例原位恶性雀斑样黑色素瘤切除的良性非病灶部分
 - ✓ 均可见日光性弹力纤维变性
 - ✓ 5/10 个交界处黑色素细胞阳性



讨论

- PRAME抗体IHC分析可用于快速记录黑色素瘤中PRAME蛋白的表达，有助于评估各种治疗相关分子检测的敏感性、特异性的和局限性
- ✓ CTA局限于癌细胞的表达，可用于肿瘤靶向免疫治疗。PRAME 是一种 CTA，在黑色素瘤中发现，目前正探索作为一种潜在的治疗靶点。
- ✓ 本组研究结果显示 PRAME 在转移性黑色素瘤中经常表达，87%病例 PRAME 显示均匀着色模式，5%的病例显示局部反应，总数92%，**与基于mRNA研究的91%的报道频率相似。**
PRAME在黑色素瘤中的普遍表达使其成为免疫治疗的一个有吸引力的靶点。

讨论

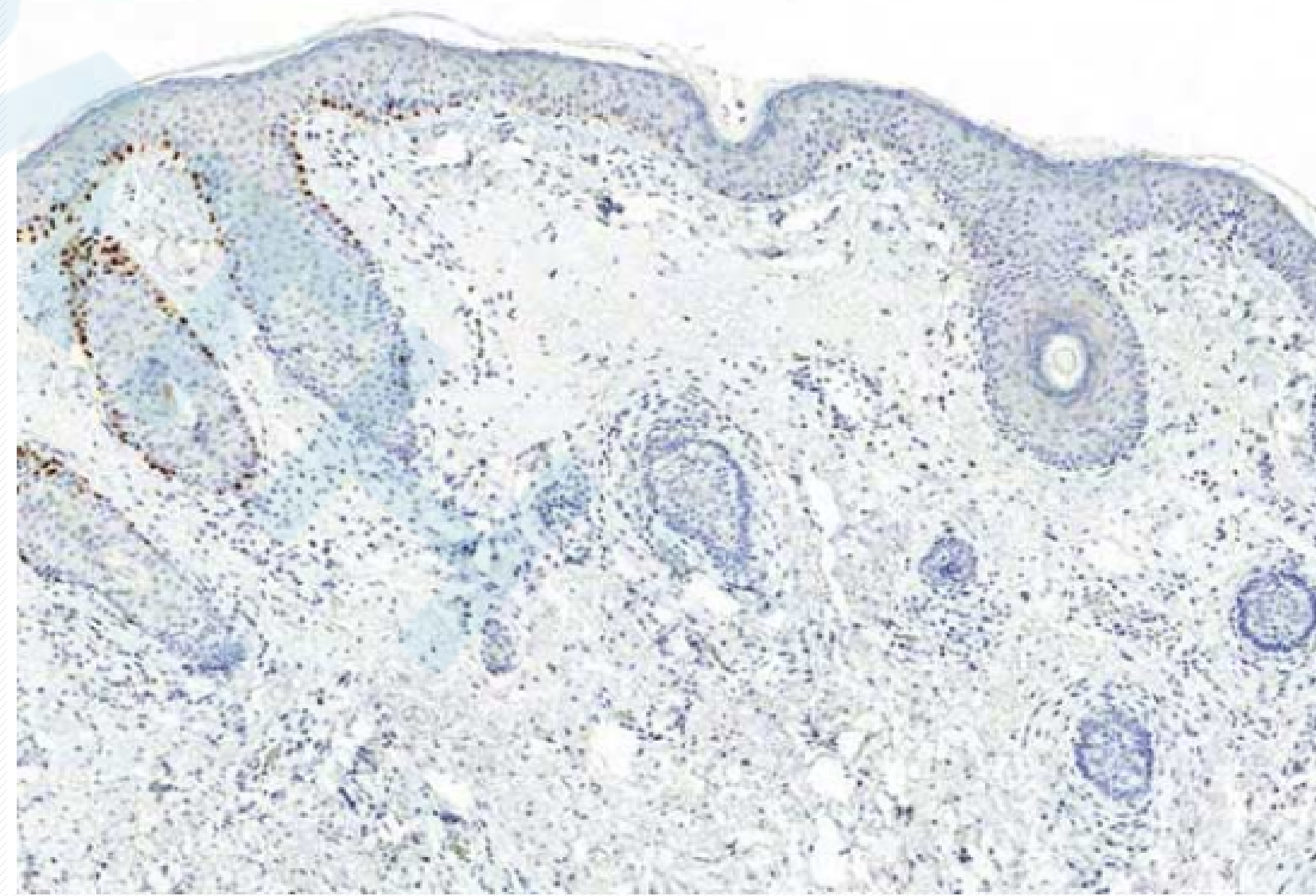
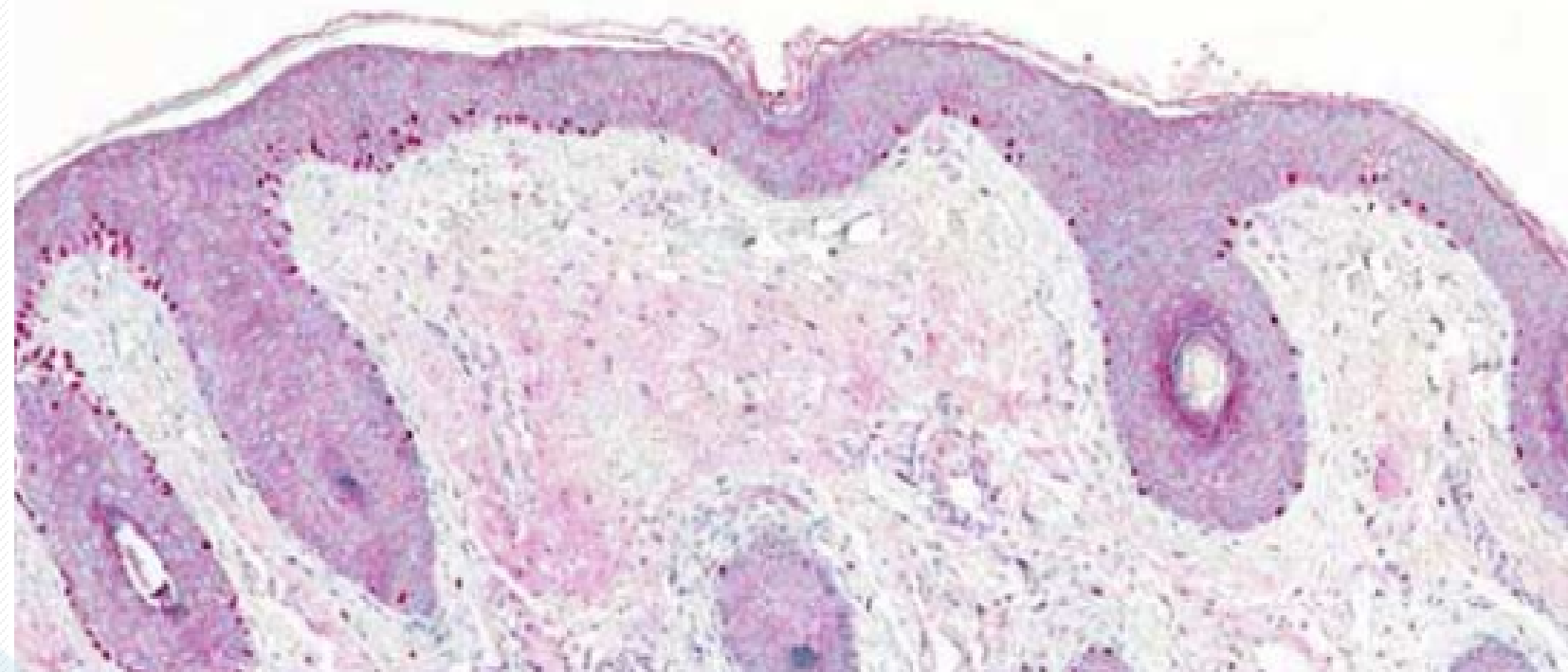
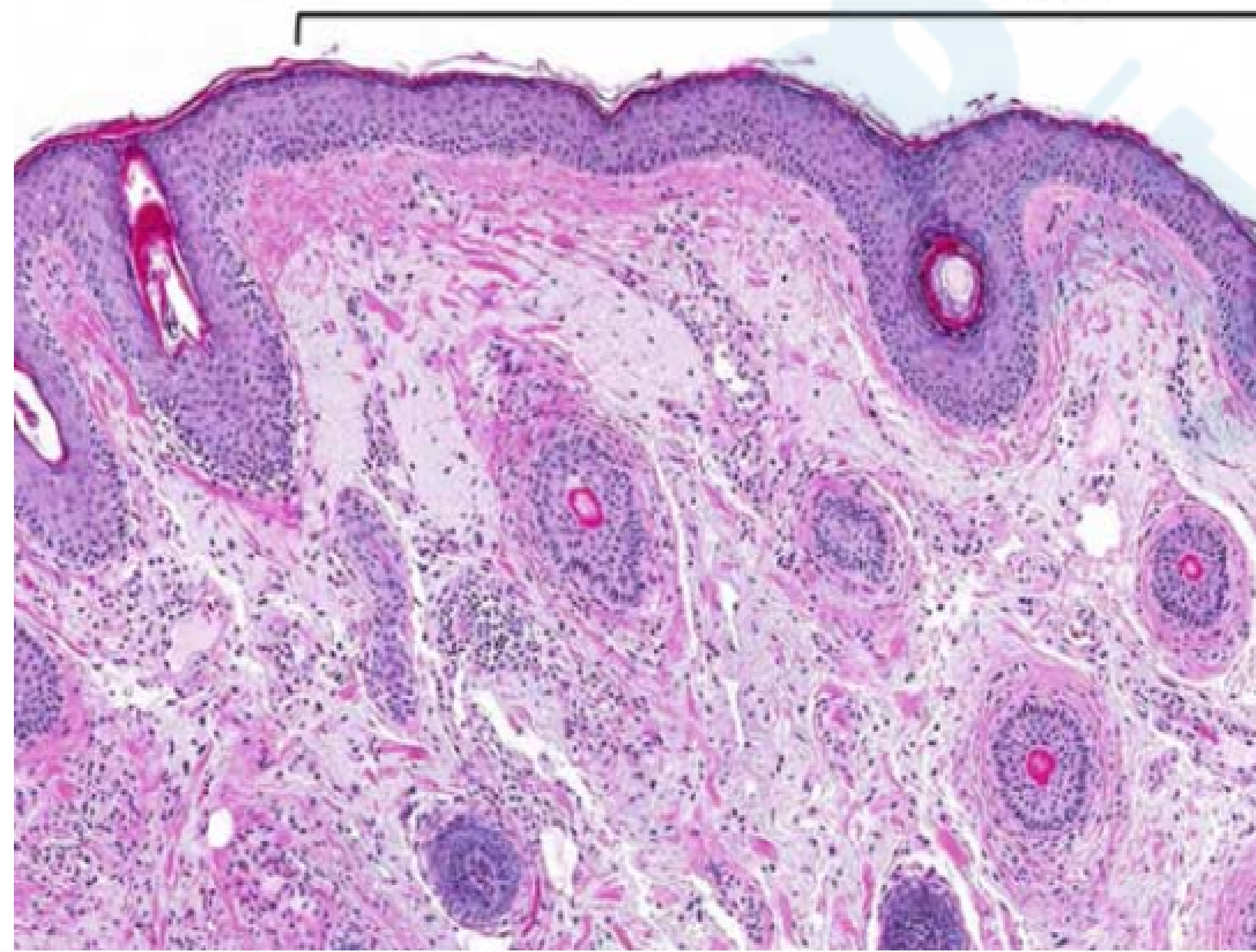
- PRAME IHC可以用于痣与黑色素瘤的鉴别
- ✓ PRAME在原发性皮肤黑色素瘤中的表达频率高，频率随黑色素瘤亚型的不同而异
PRAME在传统黑色素瘤中的表达频率较高（约90%）
表达频率较低的是促结缔组织增生型恶性黑色素瘤
- ✓ 在黑素细胞痣中，PRAME 多呈完全阴性，或仅见个别细胞表达
PRAME在获得性、非典型性、创伤性或复发性黑素细胞痣显示1+或2+
本研究中，良性病变出现弥漫性PRAME表达仅见于1例交界性Spitz痣
良性黑素细胞痣中 PRAME 表达的生物学基础尚待确定，PRAME 表达本身并不等同于恶性肿瘤。
研究的结果表明，黑色素细胞肿瘤中 PRAME 的弥漫性表达模式与黑色素瘤密切相关。因此，**当组织学特征、临床背景、皮肤镜检查、细胞遗传学资料支持黑色素瘤时，PRAME 阳性表达将成可作为黑色素瘤的额外证据**

讨论

- PRAMEIHC可以用于黑色素瘤边缘的评估
 - ✓ 肢端型和雀斑样恶性黑色素瘤中原发部位伴有良性痣成分，或出现炎症、烧灼或背景黑素细胞增生使其难以区分时，相比 Melan-A 或 Sox10（可表达于良性黑色素细胞），PRAME（通常只有不正常的黑色素细胞染色）显示出优越性
 - ✓ 然而，日光性雀斑和非病变性晒伤性皮肤的基底增生的黑色素细胞可表达PRAME。但是通常它们只占据表皮的一小部分，两侧是 PRAME 阴性黑素细胞的表皮；而且阳性细胞密度低，细胞异型性。
- 小的活检样本中，检测到一些 PRAME 阳性的细胞可能会带来诊断上的挑战，这时就要结合临床与组织学背景**



2 mm



➤ 总结

- 研究发现 PRAME 在绝大多数原发性和转移性皮肤黑色素瘤中广泛表达，除了促结缔组织增生性黑色素瘤。
检测弥漫性 PRAME 表达作为区分痣和黑色素瘤的辅助方法具有潜在价值
- 大多数黑色素瘤表达 PRAME 而正常皮肤通常缺乏，**PRAME IHC 可作为黑色素瘤边缘评估的辅助工具**
- **本研究证实基于免疫组化检测的黑色素瘤 PRAME 表达频率与基于mRNA研究相似**，一些痣和日光性雀斑中 PRAME 表达表明这种标记物的使用存在局限性，这有助于解释包含 PRAME 的基因表达阵列偶尔出现的“假阳性”结果
- 虽然作者的研究中PRAME表达的诊断使用方面存在一些局限性，但到目前为止的观察结果令人鼓舞，并预期PRAME IHC将成为病理诊断的有用补充

517 | annabell@cs.cmu.edu


www.uncc.edu