

# Immunohistochemistry for PRAME in the Distinction of Nodal Nevi From Metastatic Melanoma

*Cecilia Lezcano, MD, Melissa Pulitzer, MD, Andrea P. Moy, MD, Travis J. Hollmann, MD, PhD,  
Achim A. Jungbluth, MD, and Klaus J. Busam, MD*

汇报人：付欣

# 背景知识：

## AJCC第8版皮肤恶性黑色素瘤分期：

Definition of Regional Lymph Node (N)<sup>a</sup>

EXTENT OF REGIONAL LYMPH NODE AND/OR LYMPHATIC METASTASIS		
N CATEGORY	NO. OF TUMOR-INVOLVED REGIONAL LYMPH NODES	PRESENCE OF IN-TRANSIT,SATELLITE, AND/OR MICROSATELLITE METASTASES
NX	Regional nodes not assessed (eg, sentinel lymph node [SLN] biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason); Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use clinical N information	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	1 or more regional lymph nodes	No
N2	1 or more regional lymph nodes	Yes
N3a	1 or more regional lymph nodes	Yes
N3b	1 or more regional lymph nodes	Yes
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

前哨淋巴结的状态是恶黑患者非常重要的预后预测因素；

# 背景知识：

## Fatty Acid Synthase and Acetyl-CoA Carboxylase Are Expressed in Nodal Metastatic Melanoma But Not in Benign Intracapsular Nodal Nevi

Jad Saab<sup>1</sup>, Maria Laureana Santos-Zabala<sup>2</sup>, Massimo Loda<sup>3</sup>, Edward C Stack<sup>4</sup>, Travis J Hollmann<sup>1</sup>

约22%的淋巴结切除标本中可见良性的痣细胞



淋巴结痣？



转移性恶黑？

# 背景知识：

## 淋巴结痣与转移性恶性黑色素瘤（MM）的鉴别

### 淋巴结痣

**位置：**局限于被膜处，较少位于淋巴结实质内；

**细胞特点：**细胞体积小、胞浆少，核圆、无或小核仁，无核分裂像，黑色素含量少至无。

### 转移性MM

**位置：**被膜下窦或淋巴结实质内；

**细胞特点：**细胞异型明显，可见核分裂像；

## 背景知识:

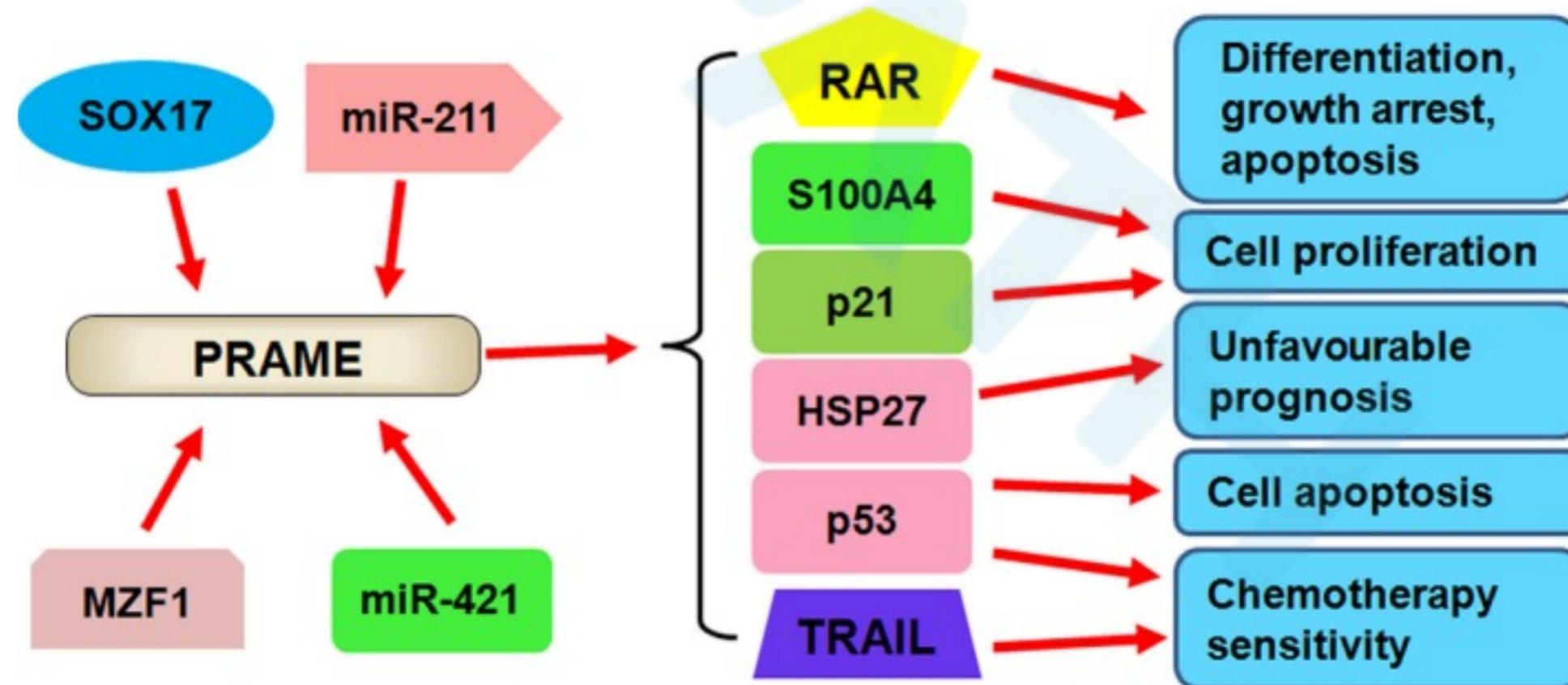
可用于鉴别淋巴瘤与转移性恶黑的一些辅助手段:

	淋巴结癌	转移性MM
FASN ( fatty acid synthase ,脂肪酸合成酶)	阴性	69%表达
ACC ( acetyl-CoA carboxylase , 乙酰辅酶a羧化酶)	阴性	50%表达
IMP3	阴性	70%表达
nestin	12%表达	96%表达
SOX2	19%表达	57%表达
5-Hydroxymethylcytosine ( 5-羟甲基胞嘧啶 )	阳性	缺失

# 背景知识：

- PRAME（黑色素瘤优先表达抗原）基因

- ✓ 一种编码HLA-A24限制性抗原肽的基因，位于22号染色体（22q11.22）的反链上，其产物会被自体肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞识别；



# 背景知识：

- PRAME表达谱

- ✓ **黑色素瘤**（皮肤与葡萄膜恶性黑色素瘤）

- ✓ 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、霍奇金淋巴瘤、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

- ✓ 应用于治疗

作为潜在的治疗靶点，正在进行临床评估；

- ✓ 预后判断

PRAME的表达是葡萄膜恶黑、乳腺癌和神经母细胞瘤预后不良的一个生物标志物。

- ✓ 应用于诊断

PRAME在原发性和转移性皮肤恶黑中的表达频率高（90%），而在黑色素细胞痣中，多数无表达（86.4%），或仅见个别细胞表达；

**PRAME IHC可以用于痣与黑色素瘤的鉴别**

# 研究目的：

● 淋巴结内转移性恶黑与痣共存时；

● 黑色素瘤细胞沉积在淋巴结周围的纤维组织中

探讨PRAME (PRAME IHC) 在**淋巴结痣与转移性恶黑**中的应用

# 材料与amp;方法:

## • 病例选择:

(MSKCC癌症中心病理科)

选取40例带有黑色素细胞沉积的淋巴结病例

35例为原发性恶黑的前哨或切除淋巴结

5例为癌性病例淋巴结

## • 免疫组化:

PRAME, HMB45和Melan A

PRAME和Melan A双染 (PRAME: 核棕色着色, Melan A: 胞浆红色着色)

PRAME免疫组化评估 (肿瘤细胞的百分比):

	0	阴性
	1-25%	1+
	26-50%	2+
	51-75%	3+
	≥76%	4+ (或弥漫性)

# 结果:

TABLE 1. Clinical and Pathologic Characteristics of Nodal Melanocytic Deposits Evaluated With PRAME IHC

Case No.	Sex	Age (y)	Site	Diagnosis	Nodal Location	PRAME IHC	HMB45	SLN	Primary Tumor	Primary MM PRAME IHC
1	M	86	Neck	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	4+
2	F	34	Axilla	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	ND
3	M	54	Inguinal	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	ND
4	F	48	Axilla	Nevus	C, S, I	0	Neg	Yes	MM	4+
5	M	61	Axilla	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	4+
6	F	70	Inguinal	Nevus	C, S, I	0	Focal weak	Yes	MM	4+
7	F	45	Inguinal	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	ND
8	M	71	Axilla	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	4+
9	M	43	Axilla	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	ND
10	M	53	Parotid	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	4+
11	F	48	Axilla	Nevus	C, S	0	Neg	Yes	MM	4+
12	M	44	Axilla	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	4+
13	M	66	Axilla	Nevus	C, T	0	ND	Yes	MM	4+
14	F	76	Inguinal	Nevus	C	0	Neg	Yes	MM	4+
15	M	50	Axilla	Nevus	C	0	ND	Yes	MM	4+
16	M	36	Axilla	Nevus	C, S, I	0	Neg	Yes	MM	ND
17	F	47	Axilla	Nevus	C, T	0	Neg	Yes	MM	0
18	M	66	Inguinal	Nevus	C, T, S, I	0	Neg	Yes	MM	ND
19	M	63	Axilla	Nevus	C	0	Neg	Yes	MM	ND
20*	M	62	Axilla	Nevus	C	0	Neg	Yes	MM	4+
21*	M	60	Pelvic	Nevus	C	0	Neg	No	Prostate Ca	NA
22*	M	58	Axilla	Nevus	C	0	ND	Yes	Adnexal Ca	NA
23	M	45	Axilla	Nevus	C	0	ND	No	Carcinoma, NOS	NA
24	M	77	Parotid	Nevus	C	0	ND	Yes	MCC	NA
25	F	80	Axilla	Nevus	C	0	ND	Yes	MCC	NA
26	F	38	Inguinal	Metastasis	C, S, I	4+	ND	Yes	MM	4+
27	F	30	Inguinal	Metastasis	C, S	4+	Pos	Yes	MM	4+
28	M	54	Inguinal	Metastasis	C, S	4+	ND	Yes	MM	ND
29	F	51	Axilla	Metastasis	C, S	4+	ND	Yes	MM	4+
30	F	64	Axilla	Metastasis	C, S	4+	ND	Yes	MM	4+
31	M	70	Inguinal	Metastasis	C, S, I	4+	ND	Yes	MM	4+
32	F	64	Inguinal	Metastasis	C, S, I	4+	ND	Yes	MM	4+
33	F	62	Axilla	Metastasis	C, S, I	4+	ND	Yes	MM	4+
34	F	60	Inguinal	Metastasis	C, S, I	4+	ND	Yes	MM	4+
35	M	47	Axilla	Metastasis	C, S	4+	ND	Yes	MM	4+
36	M	58	Axilla	Nevus	C, T, S	0	ND	Yes	MM	4+
				Metastasis	S	4+	ND			
37	M	56	Inguinal	Nevus	C, S	0	ND	Yes	MM	4+
				Metastasis	I	4+	ND			
38	F	85	Inguinal	Nevus	C	0	ND	No	MM	4+
				Metastasis	S	4+	ND			
39*	M	39	Axilla	Nevus	C	0	Neg	Yes	MM	ND
				Metastasis	S	4+	Weak			
40*	F	52	Inguinal	Nevus	C, S, I	0	Neg	Yes	MM	4+
				Metastasis	I	4+	Pos			

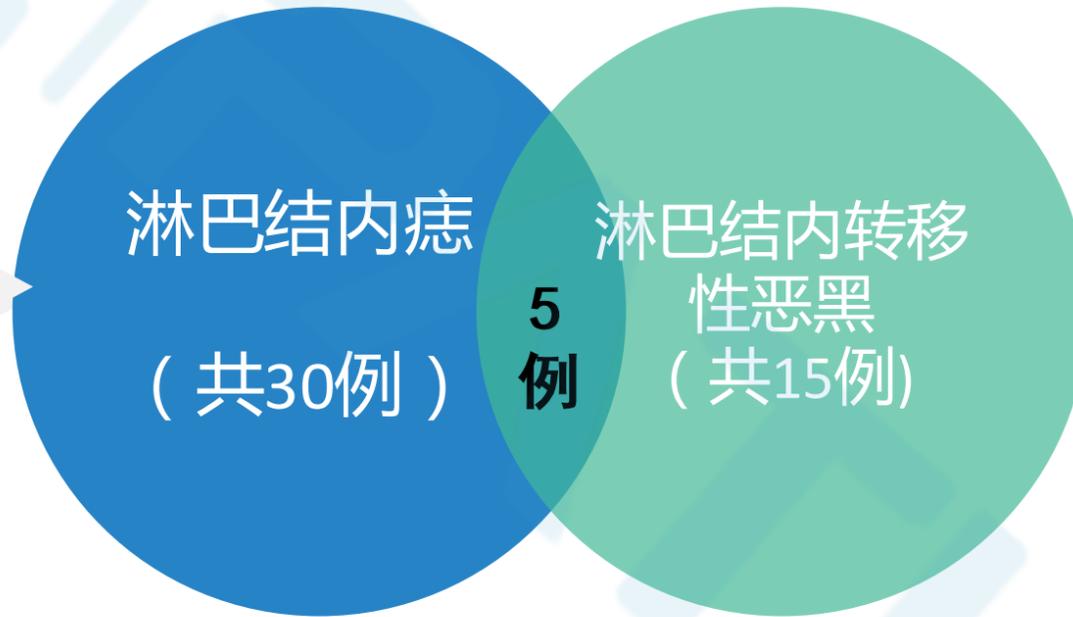
**女性10例，男性20例；**

**年龄：**34-86（平均年龄 57.8y，中位年龄 57 y）

**大小：**0.1-2mm(平均0.7;中位0.5)

其中22例痣细胞局限于淋巴结周围纤维组织中，另外8例痣细胞位于被膜下或淋巴结内。但呈良性细胞形态，即细胞小和核大小、形态规则，核仁不明显或小，无核分裂像；

**PRAME:** 所有淋巴结痣**完全阴性**（包括8例痣细胞位于被膜下和/或实质内者）



**PRAME:** 在痣的区域阴性，黑色素瘤区域阳性

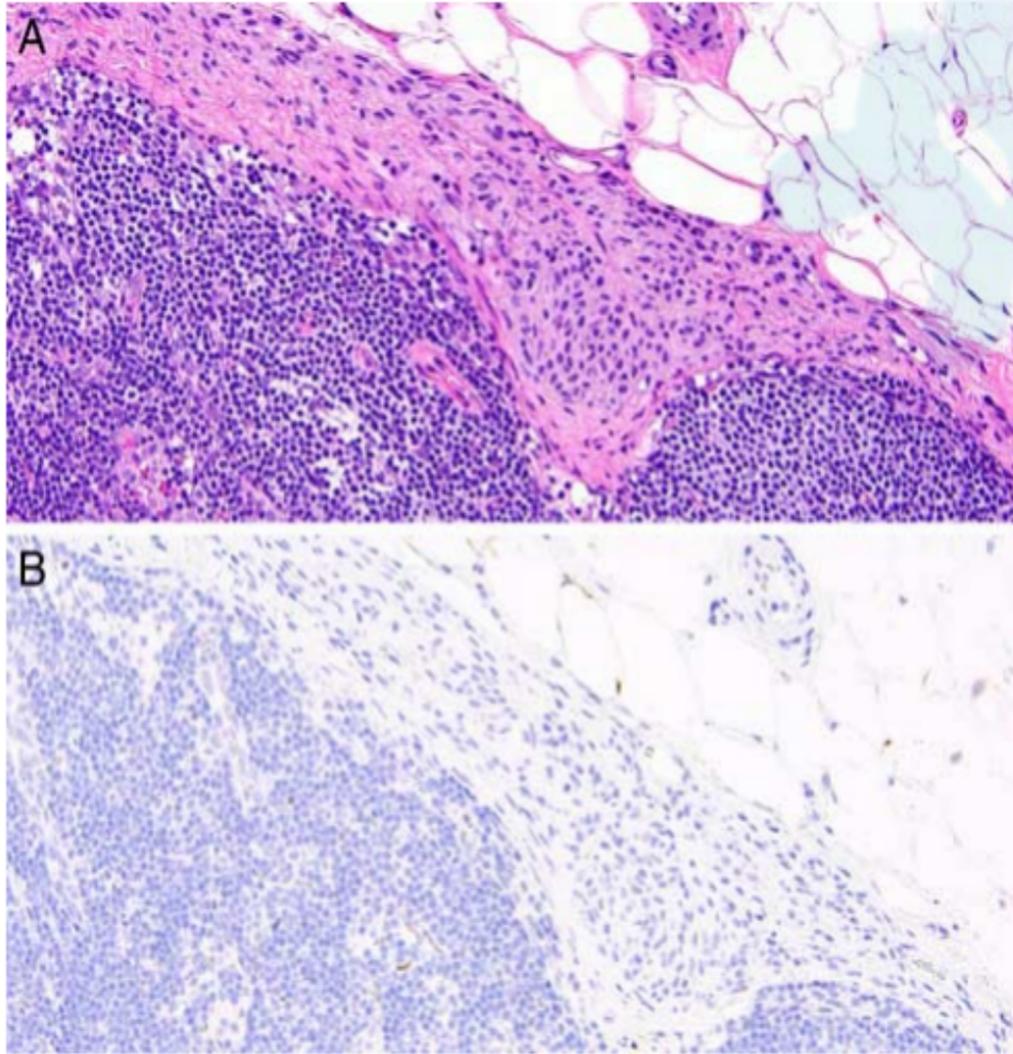
**女性9例，男性6例；**

**年龄：**30-85（平均年龄 55.3y，中位年龄56 y）；

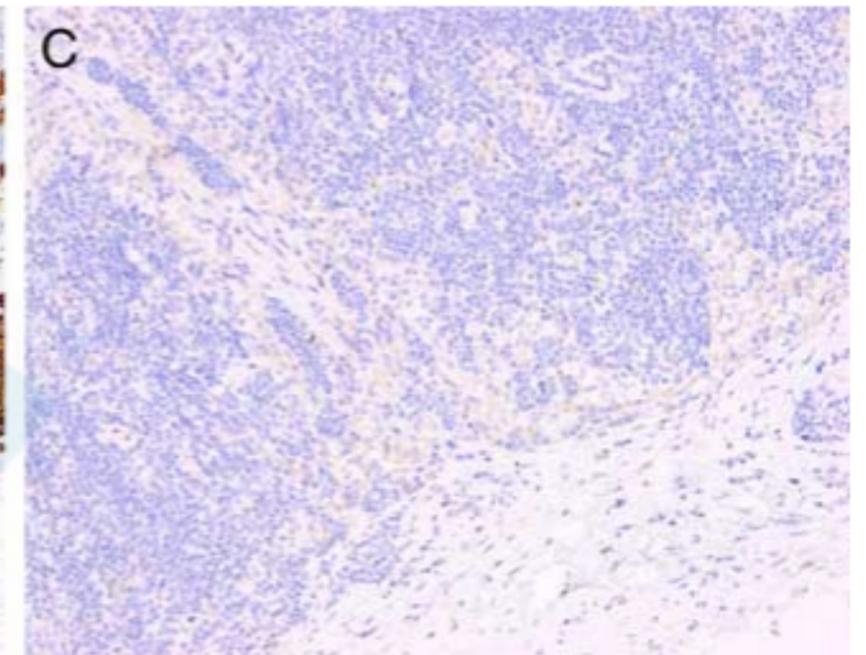
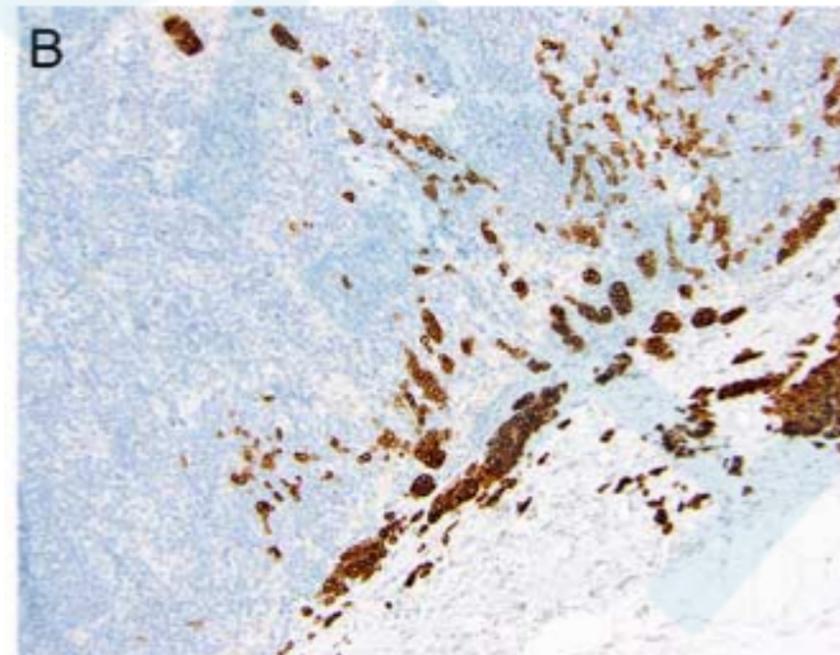
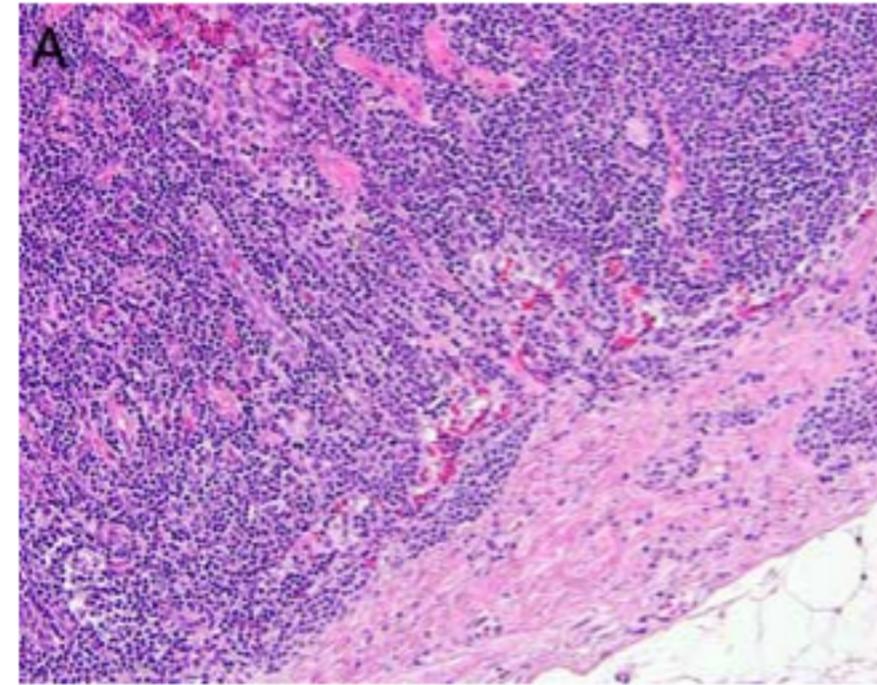
**大小：**从<0.1到5mm不等（平均1.3;中位1）；

肿瘤细胞聚集在淋巴结周围的纤维组织中，细胞体积大，呈多形性，核膜不规则、染色质粗、核仁明显，并可见黑色素及核分裂像；

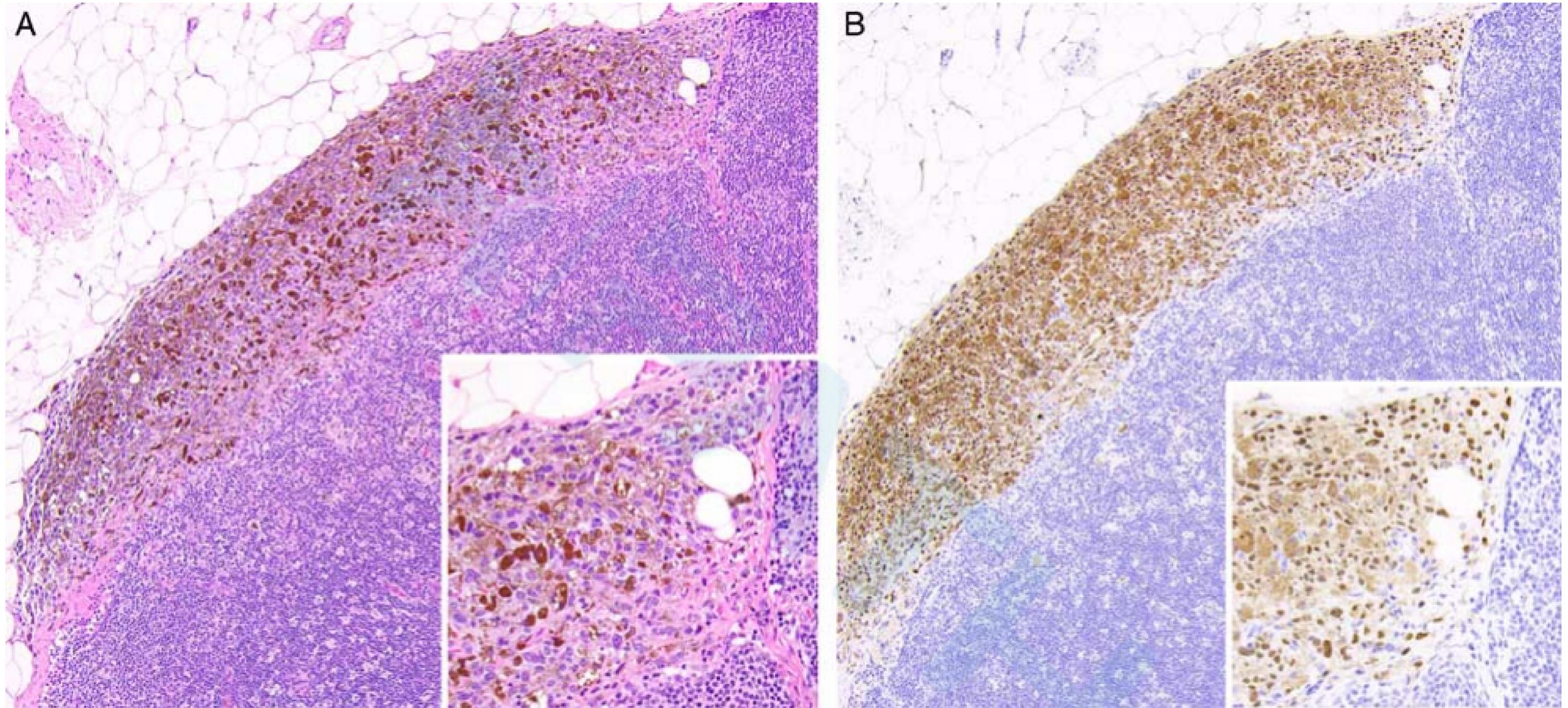
**PRAME:** 所有转移性恶黑弥漫性核阳性。



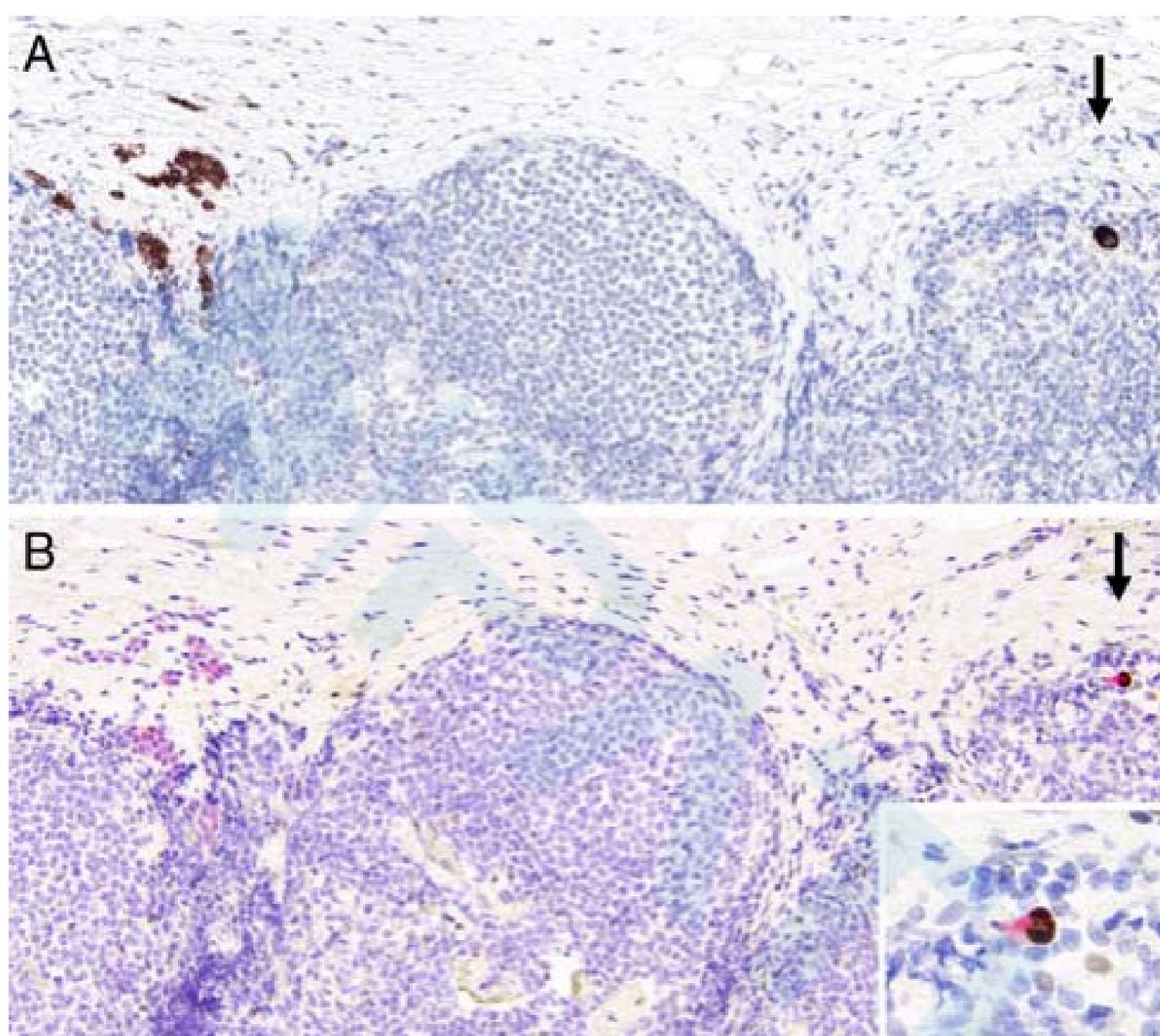
**FIGURE 1.** Nodal nevus. Nodal nevic rests present in perinodal fibrous tissue showing bland cytomorphic features (A, H&E stain) are negative for PRAME IHC (B).



**FIGURE 2.** Nodal nevus. Capsular, subcapsular, and intraparenchymal nevus (A, H&E; B, Melan A; C, PRAME) showing no immunoreactivity for PRAME.



**FIGURE 3.** Metastatic melanoma to the lymph node. Metastatic melanoma showing markedly atypical cells in perinodal fibrous tissue (A) shows diffuse nuclear labeling for PRAME IHC (B) in tumor cells. Higher magnification insets: associated melanophages with coarse cytoplasmic melanin pigment are negative for PRAME.



**FIGURE 4.** Nodal nevus and adjacent metastatic melanoma. Capsular and focally subcapsular nevus rests (left) and adjacent metastatic melanoma present as a single large epithelioid cell within nodal parenchyma (right, arrows) show differential expression of PRAME that is negative in nevus cells and positive in metastatic melanoma (A, Melan A; B, Melan A/PRAME double immunostain). Inset showing double labeling of a metastatic melanoma cell with strong brown nuclear PRAME and red cytoplasmic Melan A; note weak brown nuclear immunoreactivity in few adjacent nonmelanocytic cells.

# 讨论：

- 前哨淋巴结的组织学评估在恶性黑色素瘤患者的疾病分期中起着至关重要的作用，其阳性和阴性患者之间生存率差异显著。
- 鉴别淋巴结转移性恶黑和良性痣，通常是依据其形态学特征和在淋巴结内的位置来鉴别的，但以下几种情况可能会给诊断带来挑战：
  - 痣细胞在被膜下和/或实质内聚集或出现大的结节性痣时，可能会倾向于转移性的诊断；
  - 转移性恶黑伴痣细胞形态学特征；
  - 转移性恶黑局限于淋巴结周围纤维组织中；
  - 转移性恶黑表现为少数单个细胞或小细胞簇时；

# 讨论：

- 作者之前的研究发现：87%的转移性恶黑和88.5%非梭形细胞原发性皮肤恶黑PRAME IHC弥漫**阳性**（4+），86.9%的良性黑色素**痣**为**阴性**表达；
- 而本文的研究发现：
  - 30例淋巴结痣（包括痣细胞位于被膜下和/或实质内）PRAME IHC均**阴性**；
  - 15例淋巴结转移性恶黑PRAME IHC均**弥漫阳性**；
  - 且痣与转移性恶黑合并的5个淋巴结中，PRAME在恶黑的区域呈弥漫阳性，而痣的区域阴性；
- PRAME IHC在原发性和转移性恶黑中表达都很高，不但可用于皮肤部位痣与恶黑的鉴别，同时也可用于淋巴结痣与转移性恶黑的鉴别。

# 讨论

- **需要注意的是：少数原发性和转移性黑色素瘤病例PRAME IHC也可以为阴性表达。因此，对于原发灶PRAME IHC阴性的病例，其淋巴结内黑色素细胞PRAME IHC的阴性表达就不一定有诊断价值了；**
- **另外，在本研究中，偶尔可见淋巴细胞PRAME IHC呈弱阳性，这可能给淋巴结内病变带来陷阱，但PRAME/Melan A双染或结合形态与其它黑色素标记可帮助我们很好的规避这一陷阱。**

# 讨论

- 最后，因PRAME在非黑色素细胞肿瘤（包括肉瘤和各种来源的癌）中已知的表达，故在判断淋巴结转移性病灶时需做一组抗体以明确其黑色素来源，方可诊断。

# 结论：

- PRAME对恶性黑色素瘤有很高的敏感度，而在淋巴结痣中为阴性；因此，PRAME IHC是区分转移性黑色素瘤和淋巴结痣的有效标记。

谢谢聆听